

24  
200



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"CUAUTITLAN"

FALLA DE ORIGEN

"COMPORTAMIENTO FISICO Y LIBERACION DE LA  
FUROSEMIDA A PARTIR DE UN SISTEMA HINCHABLE"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

FRANCISCO JAVIER LOPEZ DIAZ

DIRECTOR DE LA TESIS :

Q. F. B. DAVID QUINTANAR GUERRERO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1991



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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

---

LISTA DE FIGURAS.....	v
LISTA DE TABLAS.....	iii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii

1.-INTRODUCCION.....	1
1.1 Sistemas terapeuticos de accion sostenida.....	1
1.1.1 Fundamentos de los sistemas de accion sostenida.....	1
1.1.2 Diseño de los sistemas de liberacion sostenida.....	2
1.1.3 Propiedades de los fármacos que influyen en el diseño de una forma farmacéutica de liberacion sostenida.....	5
1.1.4 Propiedades que influyen en el diseño y funcionamiento de los productos de liberación controlada.....	7
1.2 Sistemas de liberación controlada activado por el solvente.....	9
1.2.1 Aplicaciones de los sistemas hinchables.....	9
1.2.2 Ventajas de los sistemas de liberacion sostenida hinchables.....	10
1.2.3 Desventajas de los sistemas de liberación sostenida hinchables.....	10
1.2.4 Principales técnicas de preparación.....	10
1.2.5 Comportamiento de los sistemas hinchables.....	11
1.2.6 Consideraciones termodinámicas.....	11
1.3 Propiedades de los polimeros.....	15
1.3.1 Propiedades moleculares.....	15
1.3.2 Grado de polimerización.....	15
1.3.3 Fuerzas moleculares.....	16
1.3.4 Temperatura de transición vítrea.....	16
1.3.5 Solubilidad e hinchamiento.....	17
1.4 Propiedades del alcohol polivinílico.....	23
1.4.1 Naturaleza química.....	23

1.4.2	Propiedades físicas.....	23
1.4.3	Viscosidad.....	23
1.4.4	Efecto del calentamiento.....	24
1.4.5	Grado de hidrólisis.....	24
1.4.6	Solubilidad acuosa.....	24
1.4.7	Solubilidad en mezclas alcohol-agua.....	26
1.4.8	Tolerancia a los electrolitos y absorción de humedad.....	26
1.4.9	Efecto del calor y la luz.....	26
1.4.10	Propiedades adhesivas.....	27
1.4.11	Manufactura.....	27
1.4.12	Propiedades fisiológicas.....	28
1.4.13	Punto de fusión.....	28
1.4.14	Temperatura de transición vítrea.....	28
1.4.15	Grado de polimerización.....	29
1.4.16	Grado de cristalinidad.....	29
1.5	Propiedades del principio activo.....	30
1.5.1	Propiedades fisicoquímicas.....	30
1.5.2	Métodos de cuantificación.....	30
1.5.3	Estabilidad de la furosemida en soluciones acuosas.....	30
1.5.4	Acción farmacológica.....	31
1.5.5	Modo y mecanismo de acción.....	31
1.5.6	Farmacocinética.....	32
1.5.7	Dosis.....	32
1.5.8	Reacciones adversas.....	32
1.6	Tratamiento matemático.....	33
1.6.1	Modelo propuesto por Peppas N. A. y Sahlin J. J.....	34
1.6.2	Modelo de Harland R. S.....	35
1.6.3	Requisitos para obtener sistemas poliméricos hinchables con una cinética de liberación de orden cero.....	36
1.6.4	Número difusional adimensional de Deborah (De).....	36

II. -PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
III -PARTE EXPERIMENTAL.....	40
3.1 Materiales.....	41
3.2 Equipo.....	41
3.3 Determinaciones previas.....	42
3.3.1 Furosemda.....	42
3.3.2 Alcohol polivinilico 5222 y 5042.....	42
3.4 Elaboración de los comprimidos.....	43
3.5 Análisis de los comprimidos.....	43
IV. -RESULTADOS.....	47
4.1 Pruebas preliminares.....	47
4.2 Validación del método espectrofotométrico para furosemda.....	49
4.3 Análisis de comprimidos.....	50
4.4 Perfiles de liberación.....	50
4.5.1 Análisis de covarianza para el alcohol polivinilico 5222.....	51
4.5.2 Análisis de covarianza para el alcohol polivinilico 5042.....	52
4.5.3 Análisis de covarianza para comparar los polimeros.....	53
4.6 Comportamiento del área y el volumen.....	59
4.7 Comportamiento de la zona de hinchamiento.....	59
4.8 Velocidad de penetración del solvente.....	67
4.9 Porcentaje de hinchamiento.....	69
4.10 Integración de los resultados de los perfiles de liberación y el área para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.....	71
V. -DISCUSION.....	79

VI. -CONCLUSION.....	80
VII. -BIBLIOGRAFIA.....	80
Apendice 1.....	80
Apendice 2.....	80
Apendice 3.....	100

## LISTA DE FIGURAS

---



1	Trayectoria de una forma farmacéutica convencional y una de liberación sostenida.	1
2	Modelo farmacocinético general de una forma farmacéutica de liberación sostenida ideal.	2
3	Grafica de la concentración plasmática contra el tiempo de una forma farmacéutica oral de liberación sostenida ideal.	3
4	Representación de los niveles sanguíneos de un fármaco liberado a partir de un sistema de liberación rápida, tres dosis repetidas a partir del mismo sistema de liberación y una dosis única a partir de un sistema de liberación sostenida optimizado.	4
5	Sistema hinchable de liberación controlada sin cambio de volumen.	12
6	Efecto del medio de disolución sobre la temperatura de transición vítrea.	12
7	Movimiento de un polímero vítreo durante el hinchamiento.	13
8	Tendencia de la solubilidad en agua en relación al grado de hidrólisis del alcohol polivinílico con un grado de polimerización de 1750.	25
9	Productos de descomposición de la furosemda.	31
10	Diagrama de flujo de la parte experimental.	40

11	Equipo fotografico utilizado.	45
12	Aparato utilizado en la determinacion de la velocidad de penetracion del medio de disolucion.	45
13	Perfiles de liberacion promedio del alcohol polivinilico 5222 y del 5042.	56
14	Grafica del logaritmo del promedio de la fraccion liberada contra el logaritmo del tiempo para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	57
15	Grafica de la fraccion remanente contra el tiempo para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	58
16	Grafica del area contra el tiempo para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	61
17	Grafica del logaritmo del area contra el logaritmo del tiempo para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	62
18	Grafica del volumen contra el tiempo para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	63
19	Grafica del logaritmo del volumen contra el logaritmo del tiempo para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	64
20	Comportamiento de la zona de hinchamiento contra el tiempo para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	65
21	Grafica de la velocidad de penetracion del medio de disolucion para ambos polimeros.	68

22	Grafica del porcentaje del volumen de hinchamiento contra el tiempo para ambos polimeros.	70
23	Grafica del cociente de la cantidad liberada a un tiempo "t" entre el Area contra el tiempo elevado al exponente difusional "n", para ambos polimeros.	73
24	Grafica de la concentracion de furosemida contra la absorhancia a 270 nm.	89
25	Grafica de la cantidad agregada contra la cantidad detectada de furosemida.	90
26	Grafica del intervalo menor con un 95 por ciento de confianza de la curva estándar 7.	94
27	Microfotografia 1. cristales de furosemida (2000X)	96
28	Microfotografia 2. cristales de alcohol polivinilico 5222 (2000X).	97
29	Microfotografia 3. cristales de alcohol polivinilico 5042 (2000X).	98
30	Microfotografia 4. comprimido de alcohol polivinilico 5222 y furosemida seco (150X).	99
31	Microfotografia 5. comprimido de alcohol polivinilico 5042 y furosemida seco (150X).	100
32	Microfotografia 6. comprimido de alcohol polivinilico 5222 y furosemida humectado (45X).	101
33	Microfotografia 7. comprimido de alcohol polivinilico 5222 y furosemida humectado (150X).	102

34	Microfotografía 8, comprimido de alcohol polivinílico 5222 y furosemida humectado (200X).	103
35	Microfotografía 9, comprimido de alcohol polivinílico 5042 y furosemida humectado (45X).	104
36	Microfotografía 10, comprimido de alcohol polivinílico 5042 y furosemida humectado (300X).	105
37	Fotografía 1, comprimido de PVA 5222 y furosemida tomada a las dos horas.	106
38	Fotografía 2, comprimido de PVA 5222 y furosemida tomada a las cuatro horas.	107
39	Fotografía 3, comprimido de PVA 5222 y furosemida tomada a las seis horas.	108
40	Fotografía 4, comprimido de PVA 5222 y furosemida tomada a las ocho horas.	109
41	Fotografía 5, comprimido de PVA 5042 y furosemida tomada a las dos horas.	110
42	Fotografía 6, comprimido de PVA 5042 y furosemida tomada a las cuatro horas.	111
43	Fotografía 7, comprimido de PVA 5042 y furosemida tomada a las seis horas.	112
44	Fotografía 8, comprimido de PVA 5042 y furosemida tomada a las las ocho horas.	113

## LISTA DE TABLAS

---

1	Clasificación del grado de polimerización basado en la viscosidad a 20°C	29
2	Exponente de difusión y el mecanismo de liberación de soluto.	34
3	Resultados de las pruebas preliminares de furesemida.	47
4	Resultados de las pruebas preliminares del alcohol polivinílico 5222.	48
5	Resultados de las pruebas preliminares del alcohol polivinílico 5042.	49
6	Resultados de las pruebas comunes realizadas a los comprimidos del alcohol polivinílico 5222 y 5042 respectivamente.	50
7	Resultados del análisis de covarianza para el alcohol polivinílico 5222.	51
8	Resultados del análisis de covarianza para el alcohol polivinílico 5042.	52
9	Resultados del perfil de liberación promedio del alcohol polivinílico 5222.	53
10	Resultados del perfil de liberación promedio del alcohol polivinílico 5042.	53
11	Análisis de regresión del logaritmo de la fracción liberada contra el logaritmo del tiempo para el alcohol polivinílico 5222 y el 5042.	54

12	Resultados del analisis de covarianza para comparar el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	55
13	Resultados de la determinacion del Area y volumen para el alcohol polivinilico 5222.	59
14	Resultados de la determinacion del area y volumen para el alcohol polivinilico 5042.	59
15	Analisis de regresion del logaritmo del area contra el logaritmo del tiempo para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	60
16	Analisis de regresion del logaritmo del volumen y el volumen contra el logaritmo del tiempo para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	60
17	Resultados de la determinacion de la zona de hinchamiento para el alcohol polivinilico 5222 y del 5042.	65
18	Resultados de las determinaciones de la velocidad de penetracion del solvente para el alcohol polivinilico 5222 y 5042.	67
19	Resultados de los porcentajes de hinchamiento para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042.	69
20	Variables que muestran un alto porcentaje de linealidad para ambos polimeros.	71
21	Analisis de regresion multiple de las variables resumidas en la tabla 19.	71

22	Resultados del cociente de la cantidad liberada a un tiempo $t$ entre el Area contra el tiempo elevado al exponente difusional " $n$ ".	72
23	Análisis de regresión de los resultados expuestos en la tabla 21.	72
24	Resultados de los promedios de las curvas de concentración contra absorbancia a 270 nm de furosemida.	87
25	Análisis de regresión de los resultados expuestos en la tabla 10.	87
26	Resultados de la curva 7 a 270 nm.	88
27	Análisis de regresión de los resultados de la curva 7.	88
28	Resultados del análisis de varianza de todas las curvas realizadas.	91
29	Resultados del análisis de covarianza de todas las curvas realizadas.	92
30	Resultados del intervalo menor con un 95 por ciento de confianza de la curva con la mejor correlación.	93
31	Resultados de las determinaciones de diez soluciones con una concentración aproximada de 8 mcg/ml.	95



## LISTA DE ABREVIATURAS

---

$K_e$  Constante de eliminación.  
 $t_{1/2}$  Vida media biológica.  
 $K_a$  Constante de absorción.  
 $V_d$  Volumen de distribución aparente.  
 $V_c$  Volumen del compartimento central.  
 $D_0$  Dosis inicial.  
 $D_m$  Dosis de mantenimiento.  
 $C_p$  Concentración plasmática.  
 $K_r$  Constante de liberación específica.  
 $C_d$  Nivel deseado del fármaco.  
 $W$  Dosis total.  
 $K_0^0$  Constante de liberación de orden cero.  
 $K_1^1$  Constante de liberación de primer orden.  
 $T_g$  Temperatura de transición vítrea.  
 $D$  Parametro de difusión del polímero solvatado.  
 $t$  Tiempo  
 $W_t$  Cantidad liberada a un tiempo  $t$ .  
 $D_e$  Numero de Deborah.  
 $\lambda$  Tiempo característico de relajación del polímero hinchado.  
 $\theta$  Tiempo característico de difusión del medio de disolución.  
 $G(s)$  Módulo de relajación cortada.  
 $D_s$  Coeficiente de difusión del medio de disolución.  
 $R$  Contribución del fenómeno de relajación.  
 $F$  Contribución del fenómeno de difusión fickiana.  
 $Q_m$  Porcentaje del volumen de hinchamiento.

## RESUMEN

---

El fenómeno de hinchamiento y el tipo de liberación de un sistema farmacéutico elaborado a base de alcohol polivinílico y furosemida fue analizado utilizando los modelos matemáticos que predicen la liberación del fármaco y la zona de hinchamiento (capa elástica) como una función del tiempo. Los modelos utilizados involucran varios parámetros fisicoquímicos para obtener una cinética de liberación de orden cero. Los resultados experimentales de los perfiles de liberación, el incremento de área, volumen, zona de hinchamiento y la cinética de absorción de solvente fueron analizados.

La conclusión fue hecha sobre la influencia del comportamiento de la liberación en relación al incremento de área, volumen, zona de hinchamiento y la cinética de absorción de solvente.

## **I-INTRODUCCION**

---

## 1.1 SISTEMA TERAPEUTICO DE ACCION SOSTENIDA

Los sistemas de liberación de fármacos son diseñados para suministrar al fármaco a una velocidad sostenida debida a una liberación continua, sobre un periodo extenso de tiempo (8-12 hrs), para alcanzar un nivel lo mas constante posible dentro de un rango terapeutico, mediante la administración de una dosis unica, de una manera planeada, predecible y más lenta que la normal, eliminando los riesgos de una sobredosis y los efectos colaterales o los niveles subterapeuticos (1,2,3,4,5,6).

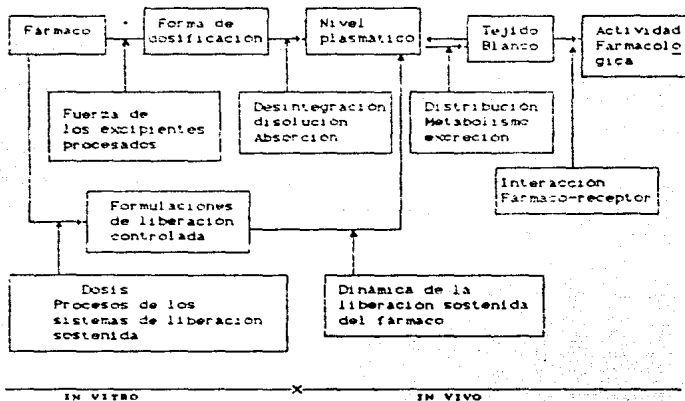


Figura 1 Diagrama de flujo donde se muestra la trayectoria de un fármaco administrado en una formulación convencional o una formulación de liberación sostenida en su sitio de acción terapéutica. TOMADO DE LA REFERENCIA 5.

### 1.1.1 Fundamentos de los sistemas de liberación sostenida

El fundamento de los sistemas de liberación sostenida es alterar la farmacocinética de los fármacos, usando nuevos sistemas de

liberación o por modificación de la estructura y/o parámetros inherentes de una ruta seleccionada de administración.

La duración de la acción del fármaco debe tener más propiedades planeadas de una forma farmacéutica de liberación sostenida, y no debe estar influenciado por las propiedades de la molécula del fármaco inherentes al comportamiento cinético. Así el plan óptimo de los sistemas de liberación sostenida requiere del entendimiento de la farmacocinética del fármaco.

### 1.1.2 Diseño de los sistemas de liberación sostenida

Para establecer un procedimiento para diseñar sistemas de liberación sostenida, es útil examinar las propiedades de los perfiles característicos del nivel sanguíneo, contra el tiempo de una terapia de dosificación múltiple de formas de liberación inmediata. El objetivo para formular una forma farmacéutica de liberación sostenida es proveer un nivel sanguíneo por arriba de las 12 hrs. después de una administración oral del fármaco. Para el diseño de una forma farmacéutica de liberación sostenida eficaz es necesario conocer la farmacocinética del fármaco escogido.

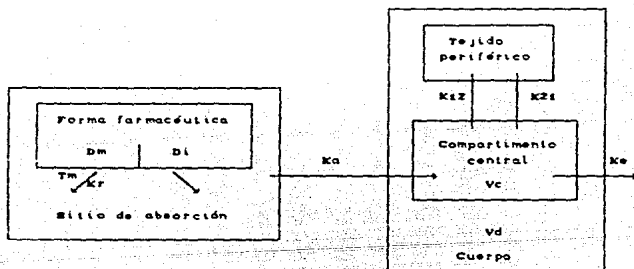


Figura 2 Modelo farmacocinético general de una forma farmacéutica de liberación sostenida ideal. TOMADO DE LA REFERENCIA 2.

En la figura 2 se muestra un modelo farmacocinético general de una forma farmacéutica de liberación controlada ideal. las determinaciones de los niveles sanguíneos del fármaco son asumidos para correlacionarse con el efecto y, la cinética para aproximarse a un modelo de un compartimento. La distribución del fármaco es lo suficientemente rápida como para alcanzar un estado estable entre el compartimento central y el periférico. La cinética del fármaco está caracterizada por tres parámetros que son: la constante de eliminación ( $k_e$ ), o la vida media biológica ( $t_{1/2}$ ), la constante de absorción ( $k_a$ ) y, el volumen de distribución aparente ( $V_d$ ) que define el espacio aparente en el cuerpo en el que el fármaco es distribuido. Para la representación del modelo cinético de dos compartimentos del fármaco, ( $V_c$ ) es el volumen del compartimento central, incluyendo la sangre y algún fluido corporal en el que el fármaco es difundido rápidamente.  $k_{12}$  y  $k_{21}$ , son las constantes de transporte de del compartimento central al periférico y del compartimento periférico al central respectivamente.

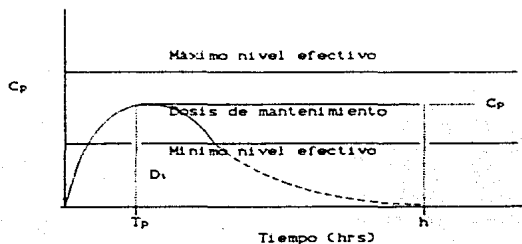


Figura 2 Gráfica de la concentración plasmática contra el tiempo de una forma farmacéutica oral de liberación sostenida ideal, en donde  $T_p$  es el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática más alta.  
TOMADO DE LA REFERENCIA 2.

En la figura 2 se esquematiza una forma farmacéutica que identifica los parámetros específicos, que son tomados en cuenta en el diseño de una forma farmacéutica de liberación sostenida en el sitio de



absorción. estos son la dosis de carga o la proporción disponible inmediatamente ( $D_0$ ), la dosis de mantenimiento ( $D_m$ ), y la constante de liberación específica ( $K_r$ ) de la dosis de mantenimiento.

En la figura 3 se muestra el comportamiento de liberación de una forma farmacéutica de liberación sostenida ideal y en la figura 4 se muestra el comportamiento de liberación de un fármaco de bajo índice terapéutico a partir de un sistema de liberación rápido comparado con una administración de tres dosis consecutivas, utilizando el mismo sistema de liberación y una administración única a partir de un sistema de liberación sostenida optimizado.

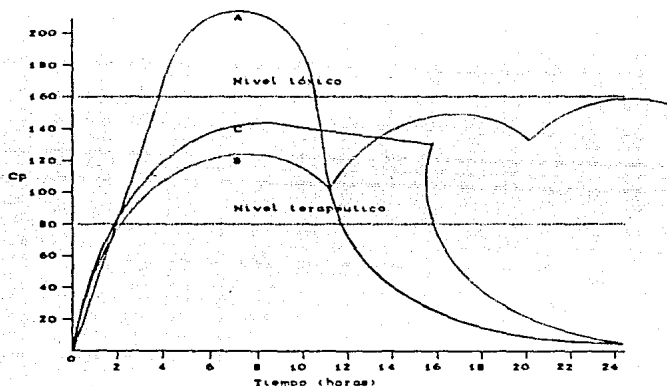


Figura 4 En la gráfica se representan los niveles sanguíneos  $C_p$  de los tejidos contra el tiempo que son: A: dosis única, representando 100 unidades de un fármaco de bajo índice terapéutico a partir de un sistema de liberación rápida. B: tres dosis repetidas de 33 unidades cada una a partir del mismo sistema de liberación rápida. C: dosis única de 100 unidades de un fármaco a partir de un sistema de liberación sostenida optimizado. Las unidades del fármaco en el cuerpo pueden ser el total de unidades absorbidas con un nivel efectivo hipotético (80 unidades) y un nivel tóxico (160 unidades). TOMADO DE LA REFERENCIA 2.

### 1.1.3 Propiedades de los fármacos que influyen en el diseño de una forma farmacéutica de liberación sostenida

#### PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS:

##### a) Tamaño de dosis:

Si un producto oral tiene un tamaño de dosis mayor a 0.5 g, es un candidato pobre para un sistema de liberación sostenida, ya que al considerar la dosis de mantenimiento, se generará un volumen sustancialmente grande del producto (3,7,8).

##### b) Solubilidad acuosa:

Los extremos en la solubilidad acuosa no son deseables en la preparación de un producto de liberación sostenida. Para drogas con baja solubilidad acuosa, serán difíciles de incorporarse en dispositivos de liberación sostenida, el más bajo límite para solubilidad acuosa ha sido reportado y es 0.1mg/ml. Los fármacos con una gran solubilidad son igualmente difíciles de incorporarse en un sistema de liberación sostenida. La solubilidad dependiente del pH, particularmente en el rango fisiológico de pH, será otro problema, debido a la variación de pH a través del tracto gastrointestinal que conlleva a una variación en la fracción disuelta (7,8).

##### c) Coeficiente de partición:

Los fármacos que son muy liposolubles o muy hidrosolubles, por ejemplo los extremos en el coeficiente de partición demostrarán un flujo bajo o rápido en los tejidos, seguido por una acumulación en los mismos, ambos casos no son deseables para un sistema de liberación (7,8).

##### d) Estabilidad del fármaco:

Muchos de los sistema de liberación sostenida orales, por necesidad,

son diseñados para liberar su contenido a lo largo del tracto gastrointestinal, los fármacos que no son estables en el medio ambiente del intestino, podrán dificultar la formulación de los sistemas de liberación sostenida, la localización de un fármaco lábil en una forma farmacéutica de liberación sostenida mejora su biodisponibilidad (7,8).

e) Tamaño molecular:

Las moléculas muy grandes mostrarán pequeños coeficientes de difusión y pueden ser difíciles de localizar en sistemas de liberación sostenida apropiados, en contraste con los fármacos de pesos moleculares bajos que presentan coeficientes de difusión altos (7,8).

PROPIEDADES BIOLÓGICAS:

f) Absorción:

Los fármacos que son absorbidos lentamente, con absorción variable son pobres candidatos para los sistemas de liberación sostenida. Para formas farmacéuticas orales, el límite más bajo de la constante de absorción está en el rango de  $0.25 \text{ hr}^{-1}$  (asumiendo que el tiempo en el tracto gastrointestinal es de 10-12 hrs) (3,7,8).

g) Distribución:

Los fármacos con volúmenes de distribución aparentes, que influyen a la fracción de eliminación del fármaco son pobres candidatos (7,8).

h) Metabolismo:

Los sistemas de liberación sostenida para fármacos que son metabolizados extensamente, son posibles, tan grande como sea la fracción de metabolismo y no mayor que la fracción metabolizada en el tracto gastrointestinal u otras rutas (7,8).

i) Duración de la acción:

La vida media biológica y la duración de la acción de un fármaco obviamente juegan un papel mayor en la consideración de un fármaco para un sistema de liberación sostenida (7,8).

j) Índice terapéutico:

Los fármacos con rango terapéutico limitado requieren de un control preciso sobre los niveles sanguíneos (3,7,8).

1.1.4 Propiedades que influyen en el diseño y funcionamiento de los productos de liberación controlada

a) Ruta de liberación del fármaco:

El área del cuerpo en la que el fármaco puede ser aplicado o administrado y que es restringida en el diseño tecnológico de un sistema de liberación sostenida. El sistema de liberación del fármaco en ciertas vías de administración, puede ejercer una influencia negativa en la eficacia del fármaco, particularmente en la administración crónica y en otras vías de administración debe ser considerado. El funcionamiento de los sistemas de liberación sostenida pueden ser influidos por efectos fisiológicos impuestos por la vía particular, como el metabolismo de primer paso, la motilidad del tracto gastrointestinal, la reposición de la sangre y la captura de pequeñas partículas en el hígado y en el bazo (9).

b) Sitios blanco:

Para minimizar los efectos colaterales, es deseable maximizar la dosis aplicada, alcanzando el órgano o el tejido blanco, esto puede ser parcialmente logrado por una administración local o por el uso de acarreadores, sin embargo las superficies de absorción de las mejores

vías, son impermeables a macromoléculas o a otros sistemas de liberación. en relación a esto, se requiere de una administración intravascular o intrarterial (9).

c) Terapia aguda o crónica:

El diseño de los sistemas de liberación sostenida requiere de la consideración de aspectos tales como: la realización de la cura o control de una condición y la duración esperada de la terapia del fármaco.

d) La enfermedad:

Los cambios fisiológicos durante la enfermedad pueden jugar un papel importante en el diseño de un sistema de liberación sostenida, algunas veces pueden tener ventajas en las manifestaciones del estado de la enfermedad (9).

e) El paciente:

El paciente puede estar hospitalizado o ser ambulante, joven o viejo, obeso o delgado, etc., estos aspectos pueden influir en el diseño de un sistema de liberación sostenida, y, algunos de estos factores representan la variación individual del paciente y no pueden ser controlados por la investigación científica (9).

## 12 SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA ACTIVADOS POR EL SOLVENTE

En esta categoría se incluyen todos los tipos de sistemas de liberación sostenida activados por el solvente y/o controlados por el fenómeno de hinchamiento, es decir por la posición relativa y la velocidad de la interfase de hinchamiento (11,12,13,14.). Se incluyen las siguientes clases:

### a) Sistemas hinchables:

Son los sistemas en donde el hinchamiento es más rápido con o sin disolución de la matriz y con una cinética de liberación controlada predominantemente por la red de poros que por el polímero.

### b) Sistemas de hinchamiento controlado:

Son los sistemas donde el fenómeno de hinchamiento controla el mecanismo de liberación.

### c) Sistemas controlados por osmosis:

Son los sistemas donde la osmosis es el paso limitante.

### 1.2.1 Aplicaciones de sistemas hinchables (11):

Un gran número de sistemas hinchables son sistemas de liberación sostenida específicamente cuando el polímero es usado como un excipiente farmacéutico convencional. Las aplicaciones más importantes son las siguientes:

- a) Formulaciones orales.
- b) Formulaciones rectales.
- c) Bioadhesivos.
- d) Implantes.

### 1.2.2 Ventajas de los sistemas de liberación sostenida hinchables (11):

- a) Fácil formulación.
- b) Uso de técnicas farmacéuticas convencionales de preparación.
- c) Posibilidad de utilizarlos para fármacos de vida media corta.

### 1.2.3 Desventajas de los sistemas de liberación sostenida hinchables (11):

- a) La cinética de liberación de orden cero sólo puede ser obtenida para un sistema con un máximo de carga de fármaco 30 por ciento.
- b) La reactividad del fármaco con los monómeros o el agente de entrecruzamiento.
- c) Tratamiento térmico.
- d) En los sistemas experimentales generalmente no se utiliza agua como disolvente.

### 1.2.4 Principales técnicas de preparación

#### 1.-A partir del polímero (11,13):

- a) Preparación de una solución acuosa del polímero.
- b) Incorporación del fármaco por disolución o dispersión.
- c) Adicionar el agente de entrecruzamiento en moldes para formar películas, discos, cilindros o esferas.
- d) Evaporar el disolvente para obtener un sistema seco (vítreo).

#### 2.-A partir de monómeros (líquidos):

- a) Incorporar el fármaco.
- b) Adicionar el iniciador (y/o el agente de entrecruzamiento si es necesario) y se efectúa la reacción en moldes para obtener discos, cilindros, esferas, etc.

- c) Si el agua fue adicionada con los monómeros se evapora.
- d) Un método alternativo para incorporar al fármaco es por empapado del polímero en una solución de fármaco y después es evaporado el disolvente.
- e) Un sistema similar puede ser obtenido por compresión de moléculas del polímero libre de solvente y de fármaco, de esta forma es obtenido un sistema poroso hinchable.

### 1.2.5 Comportamiento de los sistemas hinchables

En un experimento de liberación no hay difusión del fármaco en la base sólida, no obstante cuando penetra el medio de disolución en el comprimido, la interacción solvente-polímero libre origina el hinchamiento. Si la compatibilidad termodinámica del medio de disolución con el polímero es favorable, en consecuencia la temperatura de transición vítrea del polímero es disminuida por debajo de la temperatura experimental, bajo estas condiciones el polímero hinchado permite la difusión del fármaco hacia el exterior (12,13).

### 1.2.6 Consideraciones termodinámicas

Además del análisis del comportamiento dinámico del hinchamiento del polímero y su efecto en la disolución del soluto, requiere del entendimiento de la termodinámica del sistema polímero-medio de disolución y del sistema fármaco-polímero-medio de disolución, involucrados en el fenómeno de liberación del fármaco (12,13,14). La penetración del solvente en el polímero vítreo ocasiona un aumento considerable de la movilidad macromolecular, que es observada como una disminución continua de la temperatura de transición vítrea  $T_g$ , como se muestra en la figura 5, desde un punto de vista termodinámico, la compatibilidad del medio de disolución para un polímero dado, puede ser expresado en términos de los parámetros de solubilidad de dos componentes,  $\delta$ , o el parámetro de interacción del par.  $\chi$ .



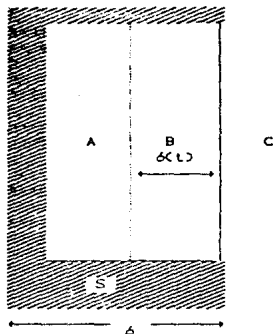


Figura 5 Sistemas hinchables de liberación controlada sin cambio de volumen: A es el polímero vítreo con el fármaco; B es el polímero continuamente hinchado con difusión exterior del fármaco; C es el medio de disolución; S es la interfase de hinchamiento.  $\uparrow$  TOMADO DE LA REFERENCIA 17.

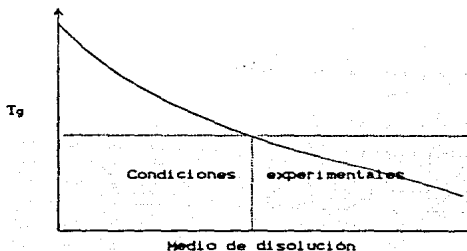


Figura 6 El efecto del medio de disolución sobre la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) del polímero. TOMADO DE LA REFERENCIA 12.

Si el medio de disolución es poco compatible con el polímero, esto implica que la temperatura de transición vítrea no disminuya lo

suficiente como para producir el estado elástico. Consecuentemente en un equilibrio termodinámico se puede observar un polímero que está inmóvil bajo las condiciones experimentales. La difusión del fármaco es muy lenta y las aplicaciones farmacéuticas son limitadas (12).

No obstante cuando ocurre el contacto con solventes compatibles termodinámicamente, un polímero vítreo es casi seguro que se transformará a su estado elástico. Este fenómeno de hinchamiento termodinámico puede conducir a un considerable volumen de expansión de la formulación original (12).

Dos interfases son características de este comportamiento de hinchamiento, una interfase que separa el polímero vítreo del elástico (interfase de hinchamiento), que se mueve al estado vítreo con una velocidad  $V$  y una interfase que separa el polímero elástico del medio de disolución puro (interfase del polímero), que se mueve hacia el exterior como se muestra en la figura 7.

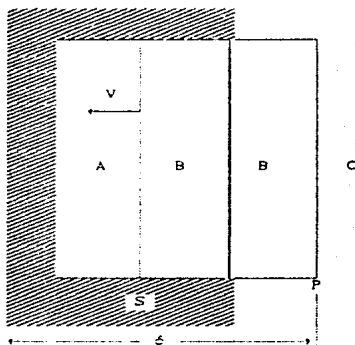


Figura 7 En la figura se muestra el movimiento durante el hinchamiento dinámico de un polímero vítreo. A es el polímero vítreo, B es el estado elástico, C es el medio de disolución, S es la interfase de hinchamiento y P es la interfase del polímero. TOMADO DE LA REFERENCIA 12.

En ausencia de restricciones físicas o moleculares para el hinchamiento, el polímero eventualmente se disolverá. La disolución del polímero puede ser evitada si se trabaja con un polímero semimicrocristalino, entrecruzado, amorfo o escasamente entrecruzado. En este caso el polímero cristalino y el entrecruzado actúan con uniones permanentes previniendo la disolución. Estos sistemas son llamados hinchables, sistemas de liberación no erosionables. A pesar de las uniones permanentes la disolución del polímero puede ocurrir debido a la degradación química (como la hidrólisis) en este caso el sistema es clasificado como sistema de liberación hinchable erosionable ó debido a la biodegradación (debido naturalmente a enzimas), en este caso el sistema es clasificado como sistemas de liberación hinchables bioerosionables (12).

### 1.3 PROPIEDADES DE LOS POLÍMEROS:

Las propiedades de los polímeros son determinadas por sus características moleculares, como son la conformación. La cual depende de las condiciones de fabricación en donde se puede inducir la orientación molecular o la cristalización. Las propiedades de los polímeros también dependen de la temperatura y del tiempo transcurrido en su determinación (16).

#### 1.3.1 Propiedades moleculares:

Se incluyen: el tamaño, la estructura, la distribución del peso molecular, la polaridad y la flexibilidad de las cadenas moleculares. Dichas propiedades están en función de las fuerzas de atracción entre las moléculas, así como la conformación o el arreglo molecular y en general el comportamiento del polímero (16).

El peso molecular no consiste en una especie en particular, sino de una mezcla de muchas especies que tienen diferente peso molecular, pero que contienen la misma composición química, la mejor caracterización de un polímero es la distribución del peso molecular que es una representación del porcentaje de cada especie en particular en la muestra (16,17).

El peso molecular promedio es la suma de todos los pesos moleculares individuales de cada fracción, dividido entre el total de las moléculas del sistema, también es la suma de los pesos de todas las fracciones de diferente peso molecular dividida entre el peso total de todas las moléculas del sistema. La determinación del peso molecular promedio da una idea de la uniformidad relativa de una muestra de polímero (17).

#### 1.3.2 Grado de polimerización:

La resistencia mecánica es función del grado de polimerización.

o el peso molecular del material, muchos experimentos con polímeros han demostrado que existen ciertos pesos moleculares críticos bajo los cuales el material muestra una fuerza mecánica pobre, mientras que por arriba de este valor, la fuerza mecánica crece rápidamente con el incremento del peso molecular (17).

### 1.3.3 Fuerzas intermoleculares:

La magnitud de las fuerzas intermoleculares, así como la regularidad de las macromoléculas mismas están involucradas directamente en las propiedades mecánicas. Si la atracción intermolecular es pequeña, entonces se dificulta el arreglo y por ende a una temperatura particular el material alterado que ha sido extendido, muestra una tendencia distinta para regresar al estado relajado. Si la fuerza de cohesión es grande, y la estructura de las cadenas es capaz de formar agregados, entonces se favorece un estado cristalino funcional y por tanto el material es una fibra típica. En un caso intermedio, en el que las fuerzas son moderadas y la geometría de las cadenas no es muy favorable para la cristalización, entonces el comportamiento del material dependerá de las condiciones externas como la temperatura y la presión (17).

### 1.3.4 Temperatura de transición vítrea:

Todos los polímeros a temperaturas suficientemente bajas existen en un estado vítreo, donde no hay movimiento molecular, o a gran escala dicho estado se caracteriza por su rigidez, dureza y fragilidad. Cuando se llega a la temperatura de transición vítrea  $T_g$ , se produce un cambio del estado vítreo al elástico o flexible, esta transición se da en un intervalo de temperatura estrecho y corresponde al movimiento de las cadenas del polímero que conduce a las interacciones intramoleculares. Como consecuencia de esta transición, el polímero sufre un cambio repentino en sus propiedades como son el coeficiente de expansión, la permeabilidad, el contenido calorífico, el índice de refracción y la dureza. La temperatura de transición vítrea es una característica particular de la estructura

del polímero, su valor representa las fuerzas intermoleculares, así como la rigidez de las cadenas. En el caso de los polímeros muy flexibles, donde la libre rotación de los enlaces a lo largo de las cadenas poliméricas es posible, en general tienen bajos valores de  $T_g$ . Consecuentemente un polímero que posee fuerzas intermoleculares grandes tendrá altos valores de  $T_g$  (18,19), ya que requerirá bastante energía térmica para producir el impulso inicial del movimiento segmental de las cadenas poliméricas.

### 1.3.5 Solubilidad e Hinchamiento:

Los polímeros al contacto con un disolvente sufren un hinchamiento, debido a la penetración del líquido en el interior de la masa sólida, que origina la separación de las macromoléculas. Si el polímero tiene una estructura lineal o bidimensional, entonces las cadenas son independientes entre sí, y el hinchamiento se ve favorecido con la cantidad de líquido absorbido, hasta que la dispersión de las macromoléculas es completa, aunque a veces subsisten agregados moleculares o microgeles que perturban sus propiedades físicas. Por el contrario cuando las moléculas son tridimensionales forman una red, que sólo el disolvente puede dilatar y se observa hinchamiento (19).

La ausencia de saturación en las macromoléculas es atribuida a su polidispersidad, es decir, cada muestra de polímero está constituida de especies de la misma composición química, pero de diferente peso molecular, la solubilidad de las macromoléculas disminuye con su peso molecular y la solución puede encontrarse saturada en macromoléculas de altos pesos moleculares y sin embargo puede no estar saturada de macromoléculas de pesos moleculares bajos (19).

En general los fenómenos de hinchamiento dependen esencialmente, de las interacciones que se ejercen entre las moléculas del cuerpo a disolver y las del disolvente, y por otro lado de las interacciones que mantienen la cohesión molecular del sólido a disolver. La naturaleza e intensidad de las interacciones dependen de los grupos

funcionales que posea la macromolécula y las moléculas del disolvente, que son principalmente:

- a) Puentes de hidrógeno.
- b) Interacciones de van der Waals.
- c) Interacciones electrostáticas entre cargas o dipolos permanentes.

En el caso de los polímeros estas fuerzas ocasionan una gran cohesión molecular, para desunir a las macromoléculas en toda su longitud, es necesario que las energías de interacción entre el disolvente y la cadena sean del mismo orden de magnitud que las del interior del polímero (19).

La cohesión molecular de un polímero y por tanto su solubilidad dependen no solamente de las interacciones individuales, sino también de la posibilidad que tienen estas de establecerse con el máximo de eficacia entre las macromoléculas. Por esto intervienen por una parte la simetría de las macromoléculas, que permiten un orden más o menos regular y por otro la rigidez de la cadena, que entorpeciendo la libre rotación de las uniones covalentes, limita las deformaciones debidas a la agitación térmica y favorece la conservación de las interacciones. La simetría y flexibilidad de las cadenas intervienen igualmente en la solubilidad y en la cristalinidad, el refuerzo de la cohesión macromolecular en las partes cristalinas ocasiona una baja solubilidad del compuesto, cuando es mayor su grado de cristalinidad (19).

La temperatura en general favorece la solubilidad de los compuestos macromoleculares, y puede definirse para un polímero-solvente dado, una temperatura crítica, por encima de la cual el polímero y el solvente son miscibles en todas proporciones, mientras que por debajo de esta, el sistema está separado en dos fases y por encima de esta temperatura llamada temperatura crítica superior, tal comportamiento sería debido a las numerosas interacciones de hidrógeno entre el polímero y el agua (19).

Las ramificaciones al destruir la simetría macromolecular aumentan notablemente la solubilidad. Las reacciones de entrecruzamiento, es decir la creación de enlaces covalentes transversales entre macromoléculas lineales, provoca una disminución rápida de la solubilidad; como consecuencia el hinchamiento también se disminuye (19).

La disolución de macromoléculas flexibles y lineales, a diferencia de los compuestos de bajo peso molecular, es acompañada de hinchamiento; para ser más exacto, el hinchamiento de cada sustancia es el primer paso a su disolución. El hinchamiento de las macromoléculas, se lleva a cabo por absorción de moléculas del solvente, lo que origina un considerable aumento en masa y como consecuencia cambian sus propiedades mecánicas, sin perder homogeneidad: el volumen de un polímero puede aumentar por hinchamiento un 1000-1500 por ciento (el hinchamiento no debe confundirse con absorción capilar, cuando un líquido llena los espacios microscópicos en un sólido y sus dimensiones no aumentan usualmente) (20).

Las moléculas del disolvente difunden el polímero causando un aumento en su volumen; solo más tarde los enlaces de las macromoléculas que han sido gradualmente debilitados y rotos lejos de la masa principal de la sustancia, difunden al medio formando una solución verdadera. La solubilidad está relacionada con el movimiento no de la macromolécula completa pero sí de sus segmentos en solución, la solubilidad no depende del peso molecular del polímero, sin embargo el peso tiene considerables efectos en la fracción disuelta, el peso molecular tiene el menor efecto en la disolución del polímero, a diferencia de las sustancias de bajo peso molecular donde tiene el mayor efecto (20). Los polímeros disuelven más lentamente conforme el peso molecular aumenta. Se observan fracciones disueltas muy bajas, cuando las moléculas del polímero son muy largas. Si las moléculas son rígidas, por ejemplo si la longitud segmental es casi igual a la longitud de la cadena entera, la solubilidad puede depender del grado de polimerización.



Las macromoléculas que son esféricas no presentan hinchamiento o muy poco en disolución, estas sustancias son incapaces de hincharse debido a que las fuerzas cohesivas son siempre menores a las que actúan en macromoléculas lineales ya que las esféricas tienen un área de contacto relativamente pequeña, la menor energía cohesiva de estas facilita su disolución.

El hinchamiento de polímeros que tienen moléculas lineales es observado como el caso más simple, cuando el hinchamiento y la disolución son de naturaleza entrópica. El mecanismo de disolución llega a ser más complicado cuando las moléculas del disolvente interactúan energicamente con moléculas del polímero, por ejemplo cuando la gelatina es disuelta en agua. En este caso, se puede asumir que la disolución puede llevarse a cabo a través de dos periodos consecutivos. En el primer periodo de hinchamiento, las macromoléculas se solvatan conforme el solvente difunde, esta etapa es caracterizada por una evolución de calentamiento y el arreglo ordenado de las moléculas del solvente cerca de las macromoléculas; la entropía de un sistema semejante disminuye en la primera etapa de disolución. En esta etapa los enlaces entre las macromoléculas son destruidos y las cadenas llegan a liberarse y son capaces de sufrir movimiento térmico. La segunda etapa de hinchamiento o de disolución es causada por factores entrópicos. En este caso cuando la solvatación es completada, el efecto térmico es igual a cero o tiene un valor negativo, donde la entropía disminuye repentinamente debido a que las macromoléculas voluminosas y flexibles se mezclan al mismo tiempo con las moléculas del disolvente. La segunda etapa puede ser vista como un proceso osmótico puramente.

El estado físico del polímero afecta su hinchamiento y su disolución. Por supuesto que los polímeros en su estado viscofluido y viscoelástico se hinchan y se disuelven mucho más rápidamente. Los polímeros en su estado vítreo se disuelven con mayor dificultad. En este caso cuando el polímero tiene contacto con el solvente las

moléculas del solvente penetran la capa superficial del polímero y esto da origen al hinchamiento de la superficie. El polímero hinchado se disuelve por el mismo camino que un polímero de gran elasticidad. La interfase entre polímero sólido, donde el solvente no ha penetrado y su capa hinchada se mueve gradualmente en la proporción de difusión del solvente en un polímero vítreo.

Los polímeros más insolubles son cristalinos, las regiones más desordenadas de cada polímero serán las primeras en disolverse. El solvente será capaz de penetrar las regiones cristalinas si reacciona exotérmicamente con un polímero, debido a la destrucción de las regiones cristalinas que son siempre acompañadas por una absorción de calor considerable, por otro lado, las partes cristalinas pueden ser calentadas en orden para ser disueltas.

El hinchamiento termina siempre con la disolución, el proceso concluye frecuentemente después de que cierto grado de hinchamiento es alcanzado. Una causa de este fenómeno es que el solvente y el polímero son capaces de mezclarse en una extensión limitada. De tal forma que se llegan a formar dos fases en el sistema, como resultado del hinchamiento, una solución saturada de polímero (solución verdadera) y una solución del solvente en el polímero (gel). Como el hinchamiento limitado es un equilibrio natural, por ejemplo: el volumen máximo de un polímero queda inalterado infinitamente a condición de que no ocurran cambios químicos en el sistema.

Otra causa de un hinchamiento limitado de polímeros es su entrecruzamiento químico, que puede existir entre las moléculas en redes tridimensionales. Esto previene que las moléculas se separen y pasen a solución, como una malla que es permeable a moléculas pequeñas del disolvente, el volumen del polímero se incrementa con el hinchamiento, surgen tensiones en la malla y esto termina el proceso.

La disolución limitada del polímero es el resultado de una red molecular, que puede ser interpretada en términos termodinámicos, cuando un polímero se hincha, las regiones flexibles de las

macromoléculas en la red llegan a enlorgarse y se enderezan, los cambios entrópicos, están ahora en un estado menos probable, como resultado la entropía del sistema disminuye; esta disminución puede llegar a ser igual a un incremento en la entropía, como resultado del mezclado. En este momento, el hinchamiento termina, el sistema llega al estado de equilibrio. Estas consideraciones son confirmadas por las relaciones entre el módulo de elasticidad de los polímeros y su habilidad para hinchar, estudiadas por P. Flory (ref. 22). La densidad y la rigidez de la red tridimensional previene que las moléculas del solvente penetren y separen sus cadenas.

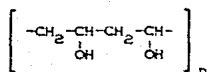
No hay diferencia entre ambos casos posibles de hinchamiento limitado, uno que es producido por mezclado limitado, y el otro por la estructura tridimensional del polímero; en el primer caso el polímero tiene una red, pero las uniones intermoleculares no son de naturaleza química. La disolución limitada de un polímero puede ser atribuida al hecho de que el solvente no puede destruir estas uniones o dividir las parcialmente y esto conlleva a un hinchamiento limitado. Existe una tercera explicación para el hinchamiento limitado de polímeros propuesta por Kargin (ref. 22), que supone que las moléculas llegan a ser menos flexibles como resultado de la solvatación en el hinchamiento o la disolución, esto puede ser causado por un incremento en el potencial obstaculizando la rotación de las regiones moleculares debido a las interacciones con el solvente.

La entropía del polímero disminuirá en el hinchamiento debido a que las macromoléculas incrementan su rigidez y no pueden realizar las conformaciones que pudieren asumir cuando el solvente no estaba presente, el hinchamiento termina pronto como un decremento de la entropía debido a la pérdida de la flexibilidad macromolecular que llega a ser mayor que la disminución de la energía interna, como resultado de la interacción energética entre macromoléculas y moléculas del disolvente.

## 14 PROPIEDADES DEL ALCOHOL POLIVINILICO:

### 1.4.1 Naturaleza química:

El alcohol polivinílico puede ser descrito como un alcohol polihídrico con grupos hidroxilos secundarios alternados con átomos de carbono. Representado estructuralmente como sigue:



El alcohol polivinílico es usado en la industria sin modificaciones químicas. la reacción mas importante a nivel comercial, es la reacción con aldehidos para producir polivinilacetatos. los grupos hidroxilo solos pueden ser reesterificados con ácido, también pueden ser modificados los grupos ciano etilos por medio de la reacción con acronitrilo y además pueden ser modificados los grupos hidroxietilos usando oxido de etileno (23). El alcohol polivinílico puede ser entrecruzado utilizando un reactivo difuncional o polifuncional.

### 1.4.2 Propiedades físicas:

El alcohol polivinílico es un polvo granular blanco, es soluble en agua. (prácticamente su unico solvente). La temperatura en la que la disolución ocurre varia principalmente con el grado del porcentaje de hidrólisis. Los grados del alcohol polivinílico de 87-89 por ciento, muestran una máxima solubilidad en agua fria y caliente, por arriba del 89-90 por ciento de hidrólisis, el calentamiento es necesario para llegar a la solución (23,24).

### 1.4.3 Viscosidad:

La viscosidad de las soluciones acuosas del alcohol polivinílico varia con el grado de hidrólisis, la concentración y la temperatura. Las clases con el mismo grado de hidrólisis pueden ser combinados para tener una solución con viscosidad intermedia para un contenido

de sólidos dado (23,24).

#### 1.4.4 Efecto del calentamiento:

Las soluciones del alcohol polivinílico completamente hidrolizado no muestran un cambio aparente en sus propiedades cuando son sometidas a calentamiento por varios días a temperaturas por arriba de los 100°C. Los grados parcialmente hidrolizados del alcohol polivinílico pueden mostrar un incremento en el porcentaje de hidrólisis cuando las soluciones acuosas son calentadas (23).

#### 1.4.5 Grado de hidrólisis:

Se refiere al porcentaje de grupos acetato originalmente presentes. Esta propiedad tiene muchos efectos importantes en la solubilidad del alcohol polivinílico. Existen dos tipos:

- a) Parcialmente hidrolizados 87-89 por ciento.
- b) Completamente hidrolizados 98-100 por ciento.

El alcohol polivinílico hidrolizado tiene mayor resistencia al agua, mayor adherencia y sus grupos acetato residuales dan menor espuma (23).

#### 1.4.6 Solubilidad acuosa:

Todas las clases comerciales son solubles en agua. La temperatura en la que los polímeros se disuelven varía con el grado de hidrólisis principalmente. Los grados de hidrólisis entre 87-89 por ciento, muestran una máxima solubilidad y se disuelven tanto en agua fría como en agua caliente. Por arriba del 89-90 por ciento de hidrólisis, se requiere calentamiento para la disolución. En un 75-80 por ciento de hidrólisis el alcohol polivinílico es soluble en agua fría, pero tiende a precipitarse en agua caliente. Las concentraciones máximas prácticas para soluciones preparadas usando

un mezclador de alta velocidad son aproximadamente 15-20 por ciento. Para grados de alta viscosidad, 20-25 por ciento los grados de viscosidad media y de 30-40 por ciento para grados de viscosidad baja (23,27,30). La solubilidad del alcohol polivinílico en agua también depende del grado de polimerización y de hidrólisis, sus grupos hidroxilo causan una alta afinidad por el agua con fuertes enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilo intra e intermoleculares, impidiendo su solubilidad acuosa. Por otro lado, los grupos acetato residuales en el alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, son esencialmente hidrofóbicos y debilitan los enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares de los grupos hidroxilo adyacentes. La adecuada cantidad de estos grupos acetato, incrementa la solubilidad en agua. De tal forma que la solubilidad del alcohol polivinílico en agua es compleja:

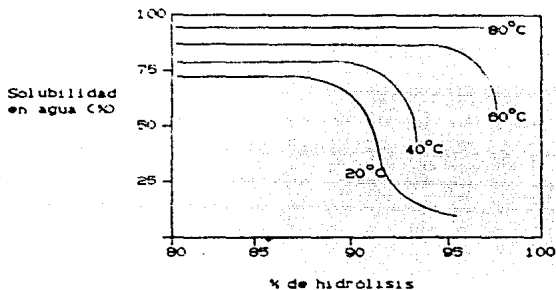


Figura 8 Solubilidad en agua contra grado de hidrólisis para un grado de polimerización de 1750 de alcohol polivinílico.

En la figura se muestra la relación entre el grado de hidrólisis y la solubilidad de alcohol polivinílico con un grado de polimerización de 1750. la presencia de una pequeña proporción de grupos acetato residuales causa cambios significativos en la solubilidad a temperaturas de 40-60°C; el alcohol polivinílico parcialmente

hidrolizado disuelve escasamente, pero el alcohol polivinilico hidrolizado al 97 por ciento se disuelve completamente.

#### 1.4.7 Solubilidad en mezclas de alcohol-agua

Las cualidades sustanciales de los alcoholes menores pueden ser adicionadas a las soluciones acuosas sin ocasionar precipitacion. Conforme aumenta la proporcion de alcohol, disminuye la hidrolisis del alcohol polivinilico. El alcohol polivinilico con un porcentaje de hidrolisis menor al 73 por ciento aproximadamente, es insoluble en agua o alcohol solos, pero es soluble en mezclas de alcohol-agua (23).

#### 1.4.8 Tolerancia a los electrolitos y absorción de humedad

Las soluciones de alcohol polivinilico muestran una gran tolerancia a los electrolitos como el  $\text{NH}_4\text{OH}$ , acido acético y muchos de los acidos inorganicos como el  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ , concentraciones menores de  $\text{NaOH}$ , precipitan el alcohol polivinilico en solucion. Las sales en las que se observa una alta tolerancia son:  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{KI}$ ,  $\text{KCN}$ . Las sales que producen precipitación a concentraciones bajas incluyen  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$ . Las soluciones de alcohol polivinilico son particularmente sensibles al bórax, que causa gelacion, la cantidad de bórax requerido para obtener el gel de alcohol polivinilico, varia con el grado de hidrólisis asi como la concentración de la solución (23).

Todos los grados de alcohol polivinilico son hidroscopicos (23).

#### 1.4.9 Efecto del calor y de la luz

Si el alcohol polivinilico es suficientemente calentado a temperaturas por arriba de los  $150^\circ\text{C}$ , la temperatura requerida, aumenta el grado de hidrolisis. Todos los grados pueden ser considerados termoplásticos, cuando son plastificados, pueden ser modificados y remodelados repentinamente. La decoloración del alcohol polivinilico producida por el calor, puede ser prevenida o retardada

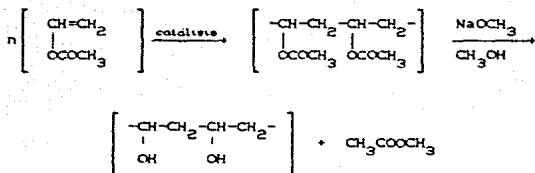
incorporando pequeñas cantidades del ácido bórico; 0.5-3 por ciento de  $H_3BO_4$ , basado en el peso del alcohol polivinílico. El alcohol polivinílico muestra una excelente estabilidad en la luz solar y artificial (23).

#### 1.4.10 Propiedades adhesivas

El alcohol polivinílico forma fuertes uniones de poros, las superficies absorben agua, como en el caso del papel, textiles y madera. La adhesión a superficies lisas y no absorbentes como el vidrio o el metal mejora con el porcentaje de hidrólisis. La adhesión de grados parcialmente hidrolizados en superficies no porosas puede ser mejorada adicionando  $H_3PO_4$  al 15 por ciento, basado en el peso del alcohol polivinílico (23,31).

#### 1.4.11 Manufactura

El alcohol polivinílico es manufacturado a partir del polivinilacetato, que a su vez, proviene del monómero acetato de vinilo y siguiendo este con una alcoholisis del polivinilacetato para obtener finalmente el alcohol polivinílico:



No se puede obtener por vía directa, ya que no se conoce el alcohol polivinílico monómero. El alcohol polivinílico es caracterizado por la viscosidad de la solución (o el grado de polimerización) y/o el porcentaje de alcoholisis (o grado de saponificación), ambas la viscosidad y la alcoholisis pueden ser controladas separadamente. El



peso molecular que es reflejado en la viscosidad de la solución, es a su vez es una función directa, del peso molecular del polímero precursor del acetato de polivinilo usado en la reacción de alcoholisis. Esto es controlado usualmente por el uso de rompedores de cadena durante la polimerización del alcohol polivinílico (23,24,25,26,27,28).

#### 1.4.12 Propiedades fisiológicas

El alcohol polivinílico no es un irritante primario de la piel y no produce sensibilización de la piel. Cuando el alcohol polivinílico es ingerido permea como un material extraño, no se ha aclarado su uso en alimentos u otras preparaciones que podrían ser administradas internamente (23).

#### 1.4.13 Punto de fusión

El punto de fusión del alcohol polivinílico es difícil de medir, debido a que no hay un punto de fusión bien marcado, pero tiene un rango de 220 a 240°C. La fusión de las regiones cristalinas ocurre a los 220°C, la medida de los puntos de fusión del alcohol polivinílico plastificado con glicerol y del alcohol polivinílico hidrolizado, indican que el punto de fusión es de 228°C, que disminuye linealmente a 175°C aproximadamente, para la mezcla de glicero-alcohol polivinílico 50/50 (v/v). Para el alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado con cerca de 7 por ciento mol de grupos acetato residuales, el punto de fusión encontrado fue de 170°C (29).

#### 1.4.14 Temperatura de transición vítrea

La temperatura de transición vítrea ha sido determinada como 95°C. No obstante muchos estudios encontraron una temperatura de transición vítrea de 70°C, esto es debido a las diferentes proporciones de calentamiento y a otros problemas experimentales (29).

#### 1.4.15 Grado de polimerización

El grado de polimerización basado en la viscosidad a 20°C. de una solución acuosa de alcohol polivinílico al 4 por ciento, se clasifica como sigue:

Tabla 1

Viscosidad baja	5
Viscosidad media	25-30
Viscosidad alta	40-50
Subgrupo	60*
Subgrupo	10-20

\*En ciertos tipos.

Con respecto a los grados de polimerización, los tipos pueden ser clasificados en los siguientes grupos: 500, 1700, y 2000 (con subgrupos de 1000 y 2400), modificado de la referencia 30.

#### 1.4.16 Grado de cristalinidad

Ciertos polímeros vinílicos atácticos que poseen agrupamientos laterales poco voluminosos como por ejemplo el alcohol polivinílico presentan una ligera cristalinidad. Para este polímero, la distancia de repetición a lo largo de la cadena macromolecular es de 2.52 Å, lo cual parece indicar una conformación en zig-zag (plano totalmente trans). La malla está atravesada por dos moléculas entre las cuales existen puentes de hidrógeno debidas a las funciones hidroxilo de la cadena. Estas interacciones no se establecen de manera regular como consecuencia de la atacticidad del polímero (32).

## 1.5 PROPIEDADES DEL PRINCIPIO ACTIVO.

### 1.5.1 Propiedades fisicoquímicas

La furosemida ( $C_{12}H_{11}ClN_2O_5$ ), tiene un peso molecular 330.77, es escasamente soluble en agua y cloroformo, soluble en acetona, metanol, dimetilformamida y soluciones acuosas con pH mayor de ocho, es menos soluble en etanol.  $DL_{50}$  en ratas hembras enfermas es 2600-2800 mg/kg (47,48).

### 1.5.2 Métodos de cuantificación

Existen varios métodos para la cuantificación de furosemida como los siguientes: cromatografía de líquidos que puede ser empleada para muestra biológicas o productos farmacéuticos, pero también puede emplearse cromatografía de capa fina, colorimetría, difracción de rayos x, y técnicas volumétricas además de técnicas espectrofotométricas y fluorométricas (49,50,51,52,53).

### 1.5.3 Estabilidad de la furosemida en soluciones acuosas

La furosemida es muy inestable en medio ácido y es muy estable en medio básico, también es muy estable durante la exposición a la luz natural difusa durante 48 hrs, y también es estable cuando es almacenada sin protección en la luz artificial, pero es lábil cuando es expuesta a la luz solar directa, después de 30 minutos de exposición (53,54,55). En la figura 9 se muestran los productos de descomposición de la furosemida.

### 1.5.4 Acción farmacológica

Administrada por vía intravenosa, intramuscular o por vía bucal, produce una copiosa diuresis en los animales y en el hombre normal o con edema, pudiendo llegar a los diez litros diarios, por lo tanto el volumen plasmático disminuye, aumenta la concentración de las proteínas del plasma y su presión coloidosmótica, lo que origina el paso del líquido desde el compartimiento intersticial a la sangre y

la desaparición del edema si existe, con el consiguiente descenso del peso corporal.

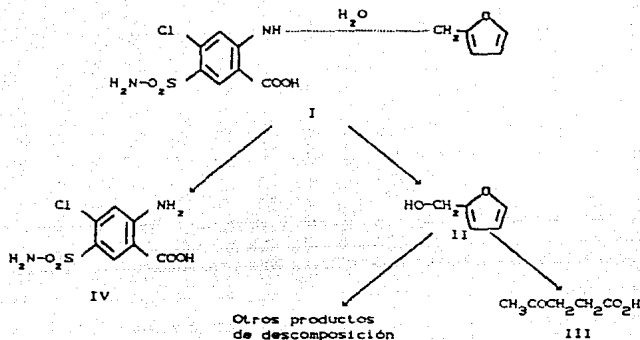


FIG 9 En la figura se muestran los productos de descomposición de la furosemida.

La acción es de corta duración; por vía bucal el efecto comienza a los 30-60 minutos, es máximo a los 90-120 minutos y dura de 6-8 horas; por vía intravenosa, la diuresis comienza a los 5-15 minutos, llega al máximo a los 30-60 minutos y dura de 3-5 horas (33,35,38,40,44,47).

### 1.5.5 Modo y mecanismo de acción

Actúa en el segmento medular externo y cortical de la rama ascendente gruesa de Henle, disminuye la reabsorción del cloruro de sodio a ese nivel y transformando el mecanismo de contracorriente, pero además actúa en el segmento medular interno de la rama ascendente

del asa de Henle, lo que explica la potencia de su acción-extenso lugar de acción para disminuir la reabsorción tubular del cloruro de sodio (33,36,37,38,39,49).

#### 1.5.6 Farmacocinética

Se absorbe perfectamente por todas las vías, dicha absorción es rápida y completa, la potencia es prácticamente igual por vía bucal o intravenosa. Circula en la sangre combinada con las proteínas en alta proporción, y se distribuye por todos los órganos y se excreta por la bilis al intestino, y por el riñón, la excreción renal se efectúa por filtración glomerular y secreción de los tubulos proximales. La absorción es más rápida en el estómago, que en el intestino delgado, y el efecto de metabolismo de primer paso es fuertemente sitio-dependiente (33,38,56).

#### 1.5.7 Dosis

Se han utilizado en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda, dosis grandes de furosemida (2000 mg al día, en comparación de las dosis normales de 40-200 mg al día). (35,42,43,45,46).

#### 1.5.8 Reacciones adversas

Es capaz de provocar reacciones adversas por desequilibrio electrolítico, por acción tóxica directa, y por sensibilización alérgica, la depresión de las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio y magnesio puede ocurrir, y ambas la hipovolemia y la hemoconcentración, pueden conducir a complicaciones clínicas, especialmente en la vejez. La pancreatitis puede ocurrir y la ictericia es más frecuente que con otros diuréticos. La hiperuricaemia y la tolerancia a la glucosa empeorada puede ocurrir. Ocasionalmente las reacciones hematológicas y problemas de la toxicidad en la piel han sido detectados. La toxicidad es un problema cuando las concentraciones son altas (33,45).

## 16. TRATAMIENTO MATEMATICO.

Los datos de liberación de fármacos a partir de tabletas poliméricas originalmente vitreas (12,58), bajo difusión a contracorriente en un agente hinchable, pueden ser probados en la siguiente ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \dots \text{Ec. (1)}$$

Donde  $\frac{M_t}{M_\infty}$  es la fracción liberada de un fármaco en un tiempo  $t$ , y  $K$  y  $n$  (exponente difusional), son constantes características de la tableta/medio de disolución (12,13,58,59,60,61,62).

El porcentaje de liberación del fármaco por unidad de área  $dM/Adt$ , puede ser calculado fácilmente de la ecuación uno como sigue a continuación:

$$\frac{dM}{Adt} = nKt^{n-1} \dots \text{Ec. (2)}$$

La ecuación uno es una generalización de la observación de la sobreposición de dos mecanismos aparentemente independientes de transporte del fármaco, una difusión Fickiana y un transporte del caso II, que describe en muchos casos un hinchamiento dinámico y la liberación del fármaco desde polímeros vitreos.

Cuando el exponente " $n$ " toma el valor de uno, el porcentaje de liberación del fármaco es independiente del tiempo. Este caso corresponde al transporte del caso II.

La ecuación solo puede ser usada para sistemas donde el coeficiente de difusión del fármaco es claramente dependiente de la concentración (59,60).

Se ha explicado que la ecuación puede ser utilizada para analizar el 50% de la liberación de la curva, independientemente de la forma geométrica, además se ha demostrado que la competencia entre los mecanismos de liberación: la liberación Fickiana y la liberación

debida al fenomeno de relajacion son las limitantes del fenomeno (12). La liberacion Fickiana es debida a la difusion molecular del farmaco ocasionada por un gradiente. por otro lado la liberacion debida al fenomeno de relajacion en el mecanismo de transporte es asociada con la tension y con el estado de transicion en el polimero hidrofílico vítreo que hincha en agua o en fluidos biológicos.

La tabla 1. describe los limites de este analisis independientemente de la forma geometrica usada. el valor del exponente "n" para el transporte del caso II. es el doble en comparacion con el mecanismo de difusion Fickiano.

Tabla 2.-Exponente de difusion y el mecanismo de difusion del soluto.

EXONENTE DE DIFUSION			
PELICULA	CILINDRO	ESFERA	MECANISMO DE TRANSPORTE
0.50	0.45	0.43	DIFUSION FICKIANA.
0.50 * M / (1.00	0.45 * M / (0.89	0.43 * M / (0.85	TRANSPORTE ANOMALO
1.00	0.84	0.83	TRANSPORTE DEL CASO II.

TOMADO DE LA REFERENCIA 58.

### 1.6.1 Modelo de Peppas N. A. y Sahlin J.J.

Para el caso del transporte del solvente en el polimero. el fenomeno que controla la liberacion puede ser considerado aditivo. De esta forma puede ser escrito como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \dots \text{Ec. (3)}$$

Donde el primer termino es la contribucion Fickiana y el segundo termino es la contribucion del fenomeno de relajacion. El coeficiente (m). es el exponente de la difusion Fickiana para un dispositivo de cualquier forma geometrica que posee una liberacion sostenida.

El porcentaje de farmaco liberado asociado a un mecanismo Fickiano es calculado como sigue:

$$F = \frac{1}{1 + \frac{K_2 t^m}{K_1}} \dots \text{Ec. (4)}$$

Que conduce a la relación de las contribuciones Fickiana y al fenómeno de relajación como:

$$\frac{P}{F} = \frac{K_2 t^m}{K_1} \dots \text{Ec. (5)}$$

De esta forma el soluto liberado por cualquier mecanismo independientemente de su forma geométrica, puede ser escrito en términos de una contribución Fickiana y una contribución asociada al fenómeno de relajación. La contribución Fickiana puede ser expresada como una función de  $t^m$ , y la contribución asociada al fenómeno de relajación, puede ser expresada como una función de  $t^{2m}$ .

Por comparación de las ecuaciones uno y dos, se concluye que  $m = n$ , cuando el mecanismo de relajación es despreciable (58).

#### 1.6.2 Modelo propuesto por Harland R.S.

El fenómeno de hinchamiento originado por la transición vítreo-elástica y la disolución del polímero en su estado hidratado condicionan el proceso de liberación del principio activo a partir del sistema de liberación sostenida. Harland R.S. et al (68), comentaron la importancia de los procesos de hinchamiento y disolución. La importancia de este modelo se debe a que involucra dos mecanismos de liberación: uno difusional (dependiente de  $t^{1/2}$ ) y otro relacionado con el proceso de disolución del polímero (dependiente de  $t$ ), no obstante que cuando se llega a la región de sincronización de las interfaces generadas, el término difusional llega a ser despreciable y entonces la fracción liberada llega a ser independiente del tiempo y de la solubilidad del fármaco. Este proceso de disolución puede ser obstaculizado por la generación de puentes de hidrógeno o por otras barreras, en el estado final la capa disminuirá con el tiempo, este tipo de comportamiento ha sido descrito por Colombo et al (69), como el proceso de sincronización.



Actualmente es usado para explicar la liberación de fármacos con una cinética de liberación de orden cero. Las desviaciones de este comportamiento pueden ser debidas a las interacciones fármaco-polímero.

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = K_1 t^{1/2} + K_2 t \dots \text{Ec. (6)}$$

### 1.6.3 Requisitos para obtener sistemas poliméricos hinchables con una cinética de liberación de orden cero:

a) El polímero debe mostrar una transición vítrea-elástica en un rango de temperatura deseada en el presencia del medio de disolución.

Los métodos para cumplir con estas condiciones incluyen: modificaciones del comportamiento de hinchamiento, por modificación química o por métodos físicos como el entrecruzamiento o la cristalización.

### 1.6.4 Número difusional adimensional de Deborah:

El número difusional de Deborah, está definido como la relación del tiempo característico de relajación del polímero hinchado  $\lambda$ , entre el

tiempo característico de difusión del medio de disolución  $\theta$ , caracterizando las regiones de observación de difusión Fickiana o anómala (no Fickiana).

La difusión Fickiana es observada cuando  $De \gg 1$ , o para  $De \ll 1$ . El comportamiento de difusión anómalo ocurre cuando el número de Deborah es del orden de 1 (12.13.59).

$$De = \frac{\lambda}{\theta} \dots \text{Ec. (7)}$$

Con:

$$\lambda = \frac{\int_0^{\infty} SG(s) ds}{\int_0^{\infty} GC(s) ds} \dots \text{Ec. (6)}$$

$$\theta = \frac{\delta^2}{D_s} \dots \text{Ec. (7)}$$

Donde:

$GC(s)$  = modulo de la relajacion cortada.

$\delta$  = grosor de la muestra.

$D_s$  = coeficiente de difusion en el medio de disolucion.

## II.-OBJETIVOS

---

## 2.0 Planteamiento del problema:

En el área farmacéutica, la investigación relativa a los sistemas de liberación sostenida hinchables es reducida en lo que respecta al diseño de sistemas y modelos matemáticos que expliquen la liberación e involucren todos los fenómenos físicos que ocurren durante el hinchamiento, una causa de esto es la complejidad de estudiar todos los fenómenos y relacionarlos en una misma experiencia, ya que es posible encontrar una gran diversidad de excipientes con diferentes propiedades, lo que conlleva a un análisis matemático incompleto. Hasta el momento se han utilizado el mecanismo de difusión Fickiana y el fenómeno de relajación como base de los modelos, sin embargo no se han relacionado los cambios físicos medibles como son el efecto del cambio del área, volumen, el comportamiento de la zona "polímero relajado-medio de disolución" y la cinética de absorción de solvente al proceso de liberación para un sistema particular.

En el presente trabajo se pretende estudiar la influencia del cambio de área, volumen, zona "polímero relajado-medio de disolución" y la cinética de absorción de solvente sobre un sistema matricial de liberación sostenida hinchable elaborado a base de alcohol polivinílico y furosemda (farmaco marcador) por compresión directa. Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

- 1.-Evaluar los comprimidos hinchables de alcohol polivinílico 5222 y 5042 con furosemda como principio activo.
- 2.-Determinar la cinética de liberación de los comprimidos elaborados.
- 3.-Conocer la influencia que tiene la velocidad de penetración de solvente y la zona del polímero relajado-medio de disolución en el proceso de liberación.

4.-Adecuar los perfiles de liberación a los modelos teóricos que expliquen el proceso de liberación de los comprimidos elaborados.

### III-MATERIALES Y METODOS

---

EN EL PRESENTE ESTUDIO SE PLANTEO  
LA SIGUIENTE SECUENCIA DE ACTIVIDADES.

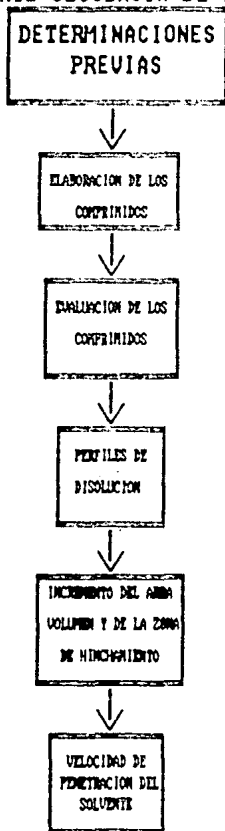


FIGURA 10 DIAGRAMA DE FLUJO  
DE LA PARTE EXPERIMENTAL.

### 3.1 MATERIALES:

- a) Furosenida<sup>\*</sup>
- b) Alcohol polivinílico<sup>\*\*</sup>
- c) Hidróxido de sodio
- d) Acido sulfurico
- e) Acido Nitrico
- f) Acido Clorhidrico
- g) Acido acético
- h) Acido Acético glacial
- i) Hidróxido de amonio
- j) Pirita
- k) Nitrato de plomo
- l) Aceite mineral
- m) Dimetilformamida
- n) Nitrito de sodio
- p) Sulfamato de amonio
- q) Clorhidrato de N-1-naftilendiamina
- r) Cloroformo
- s) Metanol
- t) p-Dimetilaminobenzaldehido
- u) Etanol
- v) Fenolftaleina

### 3.2 Equipo:

- a) Hexadisolutor (Hanson Research Corporation, 91324).
- b) Tableteadora monopunsonica (Pye UNICAM, SP3-200).
- c) Espectrofotómetro (Bausch and Lomb, Espectronic 21).
- d) Equipo de fotografia: Cámara estandar de 35 mm (Olympus, O M-10) y ampliadora, Beseler (45 Mx II).

Los reactivos fueron Distribuidos por Drogueria Cosmopolita S.A. de C.V.

\* Distribuida por Hoechst de México S.A. de C.V.

\*\* Distribuido por Du Pont S.A. de C.V.



- e) Microscopio electrónico de barrido (Jeol. J. S. M. -20 S11).
- f) Microscopio estereoscópico (Kieva, LS-3L).
- g) Balanza analítica (Sauter, 123 Fein Waage).
- h) Dureómetro (Erweka, TB 24).
- i) Vernier (Scala. 224A).
- j) Mufia (Blue M, MISA-1A).

### 3.3 Determinaciones previas:

#### 3.3.1. -Furosemda:

- a) Humedad
- b) Residuos a la ignición
- c) Metales pesados
- d) Pureza: se determino usando el método espectrofotométrico validado (ver apéndice 2).
- e) Tamaño de partícula: fue determinado utilizando el método microscópico de acuerdo a Cartensen (ref 65).
- f) Punto de Fusión
- g) Solubilidad: se preparo una solución saturada de furosemda en el medio de disolución (NaOH 0.02 M), posteriormente se coloco en baño María a 37°C por 48 horas con agitación periódica, posteriormente se hicieron las diluciones correspondientes para leer a 270 nm.
- h) Acido 4-cloro-5-sulfamoyantranílico
- i) Cromatografía de capa fina: se usaron placas de 20 por 20 cm de gel de sílice 60, la fase móvil fue una mezcla de cloroformo-metanol-acido acético glacial (89-8-5), y se utilizo como revelador el reactivo de Van Urk (42,51).

Todos los métodos se realizaron de acuerdo a la U.S.P., excepto los que están descritos.

#### 3.3.2. -Alcohol polivinílico:

- a) Humedad
- b) Residuos a la ignición
- c) Porcentaje de hidrólisis

d) Viscosidad

e) pH

f) Índice de saponificación.

Todos los métodos se realizaron de acuerdo a la U.S.P., excepto los que están descritos.

### 3.4.-Elaboración de los comprimidos:

Se llevo a cabo una selección del tamaño de partícula óptimo del alcohol polivinílico para elaborar los comprimidos, encontrándose que el corte de malla 80-100 (149-177  $\mu\text{m}$ ) fue el más apropiado.

Una vez seleccionado el tamaño de partícula, se hizo la mezcla del polímero y de furosemda (7.5:1), tomando 300 mg de esta mezcla (equivalentes a 40 mg de furosemda), los cuales fueron comprimidos directamente utilizando una presión de 15 toneladas/cm<sup>2</sup> y un tiempo de compresión de 30 segundos.

### 3.5.-Análisis de los comprimidos:

El análisis de los comprimidos fue el siguiente:

a) Peso.

b) Diámetro.

c) Grosor.

d) Dureza.

e) Perfiles de liberación:

Se utilizó el aparato de la U.S.P. número 1 (canasta), la velocidad de agitación fue de 50 rpm, la temperatura manejada fue de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , el medio de disolución fue NaCl 0.02M (1 litro), se tomaron muestras de 5 ml con reposición a los 20, 40 y 50 minutos y después de la primer hora, cada hora hasta completar las 7 horas y se leyeron

espectrofotométricamente a 270 nm (ver apéndice 2).

f) Determinación del área, volumen y la zona de hinchamiento.

Se utilizó el método fotográfico, en donde un cristizador que contiene un comprimido en el medio de disolución es colocado sobre una cámara oscura que está a su vez sobre una caja con una lámpara, por debajo del cristizador se colocó una escala milimétrica que sirvió de referencia (ver figura 11).

g) Determinación de la velocidad de penetración del solvente:

Se utilizó una bureta con el medio de disolución la cual se conectó en equilibrio a un filtro Gooch de fibra de vidrio con un tamaño de poro medio, este a su vez contenía un comprimido expuesto en una de sus caras y circunscrito en un tubo de ensayo, la sorción de solvente fue medida a diferentes tiempos por el cambio de volumen de la bureta, ver la figura 12.

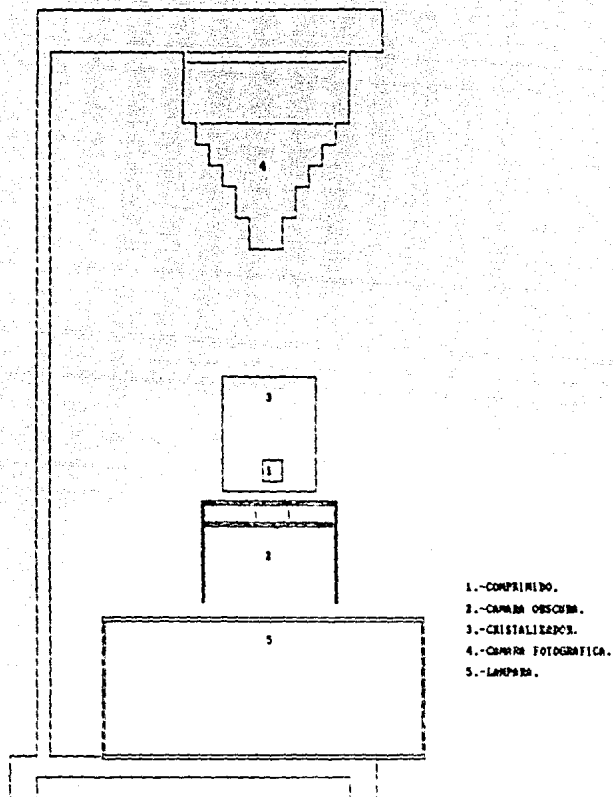
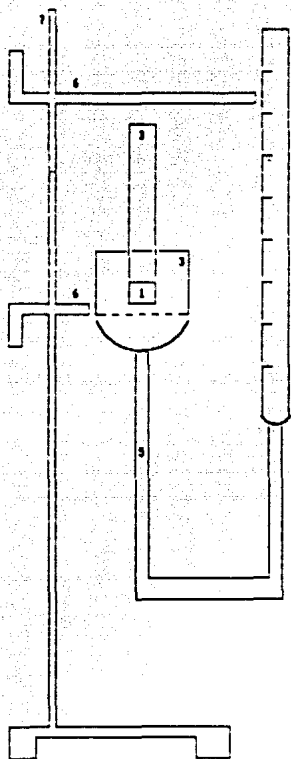


FIGURA 11. DISPOSITIVO UTILIZADO EN LA DETERMINACION DE AREA, VOLUMEN Y LA ZONA DE HINCHAMIENTO.



- 1.-CORPIRINO.
- 2.-TUBO DE ENSAYO.
- 3.-FILTRO GOOCH.
- 4.-BURETA.
- 5.-MANGUERA DE BALLE.
- 6.-PIEZA PARA SOPORTE.
- 7.-SOPORTE UNIVERSAL.

FIGURA 12 DISPOSITIVO UTILIZADO EN LA DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE PENETRACION DEL MEDIO DE DISOLUCION.

## **IV.-RESULTADOS**

---

#### 4.1.-Pruebas preliminares:

La primer parte del trabajo desarrollado consistió en analizar las materias primas utilizadas:

- a) Furosemida.
- b) Alcohol polivinilico 5222.
- c) Alcohol polivinilico 5042.

En la tabla 3, se resumen los pruebas efectuadas, en donde se observa que la furosemida cumplió con la mayoría de las especificaciones, con excepción de los residuos a la ignición.

TABLA 3.

FUROSEMIDA			
PRUEBA	LIMITE	RESULTADO	%C.V.
HUMEDAD	<1% <sup>1</sup>	0.2391%	0.7481
RESIDUOS A LA IGNICION	<0.1% <sup>1</sup>	0.1784%	1.3419
METALES PESADOS	<0.4% <sup>1</sup>	<0.4%	-
PUREZA	98-101% <sup>1</sup>	98.1033%	1.1506
TAMAÑO DE PARTICULA (µm)	-	35.4479	-
PUNTO DE FUSION (°C)	206	205-207	-
SOLUBILIDAD <sup>**</sup> (g/l)	-	6.3687	-
A4C5SA <sup>**</sup>	<0.4%	0.0862	-
T.L.C.	-	<sup>e</sup> Rf = 0.5	-

<sup>1</sup> USP XXI.

<sup>\*\*</sup> APROXIMACION EN SOLUCION DE NaOH 0.02M.

A4C5SA ACIDO 4-CLORO-3-SULFANOYANTRANILICO.

T.L.C. CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA.

<sup>e</sup> Rf DE LA FUROSEMIDA EN EL SISTEMA UTILIZADO.

En las tablas 4 y 5, se muestran las pruebas realizadas para el alcohol polivinílico 5222 y 5042 respectivamente, en donde se observó que ambos cumplieron con las especificaciones, con excepción de la viscosidad del alcohol polivinílico 5042.

TABLA 4.

ALCOHOL POLIVINILICO 5222			
PRUEBA	LIMITE	RESULTADO	%C.V.
HUMEDAD	<5% <sup>1</sup>	3.3719	0.5549
RESIDUOS A LA IONICIÓN	<2% <sup>1</sup>	1.1102	1.1639
% HIDROLISIS	87-89	87.5785	-
VISCOSIDAD <sup>2</sup> (CPS)	21-26 <sup>2</sup>	22.7031	-
pH <sup>3</sup>	5-8 <sup>1</sup>	6.3	-
I. S. (mgKOH/g)	-	141.6105	0.2567

<sup>1</sup> SOLUCION AL 4% P/P 20 C

1. - USP XXI

2. - ESPECIFICACIONES DEL FABRICANTE

3. - INDICE DE SAPONIFICACION.

Con los resultados obtenidos, se infirió, que las materias primas cumplan con las especificaciones.

El peso molecular fue determinado, utilizando las gráficas de viscosidad contra concentración, de donde se obtiene la viscosidad intrínseca. El peso molecular es obtenido relacionando la viscosidad intrínseca con las constantes reportadas (ver apéndice 1).



TABLA 5.

ALCOHOL POLIVINILICO 5042			
PRUEBA	LIMITE	RESULTADO	%C.V.
HUMEDAD	<5% <sup>1</sup>	4.1969	1.7344
RESIDUOS A LA IGNICION	<2% <sup>1</sup>	1.0096	0.7924
% HIDROLISIS	87-89	87.7976	-
VISCOSIDAD <sup>m</sup> (CPS)	45-50 <sup>2</sup>	40.6837	-
pH <sup>m</sup>	5-8 <sup>1</sup>	6.0	-
I.S. (mgKOH/g)	-	139.3737	0.6910

<sup>m</sup> SOLUCION AL 4% P/P 20 °C

1. -USP XXI

2. -ESPECIFICACIONES DEL FABRICANTE

I. S. INDICE DE SAPONIFICACION.

#### 4.2.-Validación del método espectrofotométrico para furosemda:

En la validación del método espectrofotométrico se evaluaron los siguientes parámetros: linealidad, precisión, exactitud, repetibilidad, límite mínimo cuantificable y reproducibilidad. Los resultados se muestran en el apéndice 2.

#### 4.3.-Análisis de los comprimidos:

En la tabla 6 se muestran las pruebas iniciales que se realizaron a cada polímero respectivamente.

Tabla 6

Prueba	Resultado*	%C. V.	Resultado**	%C. V.
Peso (g)	0.3025	0.34	0.3007	0.19
Diámetro (cm)	1.3100	0.00	1.3100	0.00
Grosor (cm)	0.2100	0.00	0.2100	0.00
Dureza (kg/cm <sup>2</sup> )	4.3000	4.80	4.9000	2.79

\* ALCOHOL POLIVINILICO 9327.

\*\* ALCOHOL POLIVINILICO 9042.

De los resultados obtenidos se pudo observar que los comprimidos no presentaban diferencias significativas en las pruebas realizadas.

Una vez terminadas las pruebas iniciales se procedió a realizar los perfiles de liberación para cada polímero.

#### 4.4.-Perfiles de liberación:

Las curvas de los perfiles de liberación fueron muy similares entre sí, por lo que se procedió a realizar un análisis de covarianza para estimar si había diferencias significativas entre los perfiles de liberación de cada polímero respectivamente, los cuales se exponen a continuación.

#### 4.3.1.-Análisis de covarianza para alcohol polivinílico 5222.

El objetivo es determinar si existen diferencias entre los perfiles de liberación de los comprimidos de alcohol polivinílico 5222.

$H_0$  : Las curvas logarítmicas de los perfiles de liberación son iguales.

$H_1$  : Las curvas logarítmicas de los perfiles de liberación son diferentes.

Tabla 7 FVA 5222

F.V.	G. LIB	$\sum X^2$	$\sum XY$	$\sum Y^2$	Ft (95%)	Ft (99%)
TOTAL	53	54.5889	32.1333	18.99821	2.49	3.51
E'COM.	5	$-4.2 \times 10^{-15}$	$6.3 \times 10^{-16}$	0.005438		
DENTRO COM.	46	54.54887	32.1333	18.99277		
REDUCCION	1			18.92957		
DESVIACION	47			0.063205		

F.V. FUENTE DE VARIACION.

E'COM. ENTRE COMPRIMIDOS.

DENTRO COM. DENTRO DE CADA COMPRIMIDO (ERROR).

REDUCCION DEBIDA A LA REGRESION.

DESVIACION DE LA REGRESION.

G. LIB. GRADOS DE LIBERTAD.

Ft F DE TABLAS.

MEDIA CUADRADA DE LAS DESVIACIONES 0.001344

Como  $F_c < F_t$

se acepta  $H_0$  y se rechaza  $H_1$ .

∴ No hay diferencias entre los perfiles de liberación de los comprimidos del alcohol polivinílico 5222.

Por lo demostrado anteriormente se decidió trabajar con los promedios para los subsiguientes tratamientos.

#### 4.5.2. -Análisis de covarianza para el alcohol polivinílico 5042.

El objetivo es determinar si existen diferencias entre los perfiles de liberación de los comprimidos de alcohol polivinílico 5042.

$H_0$  : Las curvas logarítmicas de los perfiles de liberación son iguales.

$H_1$  : Las curvas logarítmicas de los perfiles de liberación son diferentes.

Tabla 8 PVA 5042

	G. LIB	$\sum X^2$	$\sum XY$	$\sum Y^2$	Ft (95%)	Ft (99%)
TOTAL	53	54.5469	31.64307	18.40303	2.45	3.51
S-TAB.	5	$-4.2 \times 10^{-15}$	$5.7 \times 10^{-15}$	0.018078		
DENTRO TAB	48	54.5469	31.64307	18.38405		
REDUCCION	1			18.35540		
DESVIACION	47			0.028552		

F.V. FUENTE DE VARIACION.

E/COM. ENTRE COMPRIMIDOS.

DENTRO COM. DENTRO DE CADA COMPRIMIDO (ERROR).

REDUCCION DEBIDA A LA REGRESION.

DESVIACION DE LA REGRESION.

G. LIB. GRADOS DE LIBERTAD.

Ft F DE TABLAS.

MEDIA CUADRADA DE LAS DESVIACIONES 0.001344

Como:  $F_c < F_t$

Se acepta  $H_0$  y se rechaza  $H_1$ .

∴ No hay diferencias entre los perfiles de disolución de los comprimidos del alcohol polivinílico 5042.

Por lo demostrado anteriormente se decidió trabajar con los promedios para los subsiguientes tratamientos.

En las tabla 9 y 10 se muestran los promedios de las cantidades detectadas en cada tiempo de los perfiles de liberación llevados a cabo para el alcohol polivinílico 5222 y el 5042 respectivamente. En la tabla 11 se muestra el análisis de regresión cuando se grafica el logaritmo del tiempo contra el logaritmo de la fracción liberada en ambos casos.

Tabla 9

ALCOHOL POLIVINILICO 5222 (PROMEDIOS)					
TIEMPO (hrs)	ln T	Mt (mg)	Mt/M <sub>∞</sub>	1-Mt/M <sub>∞</sub>	ln Mt/M <sub>∞</sub>
0.3333	-1.0987	5.7841	0.1450	0.8550	-1.9311
0.6666	-0.4056	9.3574	0.2354	0.7646	-1.4466
1.0000	0.0000	12.2873	0.3091	0.6909	-1.1742
2.0000	0.6931	18.3555	0.4817	0.5183	-0.7729
3.0000	1.0986	22.8267	0.5742	0.4258	-0.5549
4.0000	1.3863	26.5839	0.6682	0.3318	-0.4032
5.0000	1.6094	29.7962	0.7495	0.2505	-0.2884
6.0000	1.7918	32.2609	0.8291	0.1709	-0.1875
7.0000	1.9459	35.8321	0.9013	0.0987	-0.1039

Tabla 10

ALCOHOL POLIVINILICO 5042 (PROMEDIOS)					
TIEMPO (hrs)	ln T	Mt (mg)	Mt/M <sub>∞</sub>	1-Mt/M <sub>∞</sub>	ln Mt/M <sub>∞</sub>
0.3333	-1.0987	5.8877	0.1417	0.8583	-1.9540
0.6666	-0.4056	9.0169	0.2248	0.7752	-1.4932
1.0000	0.0000	11.4418	0.2851	0.7149	-1.2551
2.0000	0.6931	16.5412	0.4121	0.5879	-0.8805
3.0000	1.0986	20.8043	0.5133	0.4867	-0.8668
4.0000	1.3863	24.3415	0.6084	0.3916	-0.5002
5.0000	1.6094	28.1492	0.7013	0.2987	-0.3548
6.0000	1.7918	31.4537	0.7839	0.2161	-0.2435
7.0000	1.9459	34.1389	0.8654	0.1346	-0.1445

Tabla 11

ANALISIS DE REGRESTION				
ln T vs ln M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>			1-M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub> vs t	
	PVA 5222	PVA 5042	PVA 5222	PVA 5042
b	-1.2220	-1.2958	0.6115	0.6735
m	0.5800	0.5800	-0.1095	-0.1045
r <sup>2</sup>	0.9998	0.9998	0.9683	0.9845
No. O.	9	9	9	9
G. Lib	7	7	7	7

En la figura 13 se muestra el comportamiento de la fracción liberada contra el tiempo, y en la figura 14 se muestra la curva obtenida para los logaritmos de ambas variables.

Cuando se observa la figura 13, se puede apreciar un comportamiento muy semejante en ambos polímeros, por lo que se decidió realizar un nuevo análisis de covarianza para evidenciar si existen diferencias significativas entre las curvas de cada polímero.

En la figura 15 se muestra la curva de la fracción remanente contra el tiempo.

#### 4.5.3.-Análisis de covarianza para comparar los polímeros.

El objetivo es determinar si existen diferencias entre los perfiles de liberación de los comprimidos del alcohol polivinílico 5222 y el 5042.

$H_0$  : Las curvas logarítmicas de los perfiles de liberación son iguales.

$H_1$  : Las curvas logarítmicas de los perfiles de liberación son diferentes.

Tabla 12 COMPARACION ENTRE LOS DOS POLIMEROS: PVA 5222 Y PVA 5042

	G. LIB	$\sum V^2$	$\sum XY$	$\sum Y^2$	Ft (95%)	Ft (99%)
TOTAL	17	40.0902	10.62855	8.249207	4.8	8.53
S/TAB.	1	-36.2083	-42.8291	0.023467		
DENTRO TAB.	16	76.28952	53.45777	6.225739		
REDUCCION	1			37.45483		
DESVIACION	15			-31.2277		

F.V. FUENTE DE VARIACION

E.COM. ENTRE COMPRIMIDOS

DENTRO COM. DENTRO DE CADA COMPRIMIDO (ERROR).

REDUCCION DEBIDA A LA REGRESION

DESVIACION DE LA REGRESION.

G. LIB. GRADOS DE LIBERTAD

FI Y DE TABLAS.

MEDIA CUADRADA DE LAS DESVIACIONES -2.08185

Como:  $F_0 < F_1$

Se acepta  $H_0$  y se rechaza  $H_1$ .

∴ No hay diferencias entre los perfiles de liberación de los comprimidos del alcohol polivinílico 5222 y el 5042.

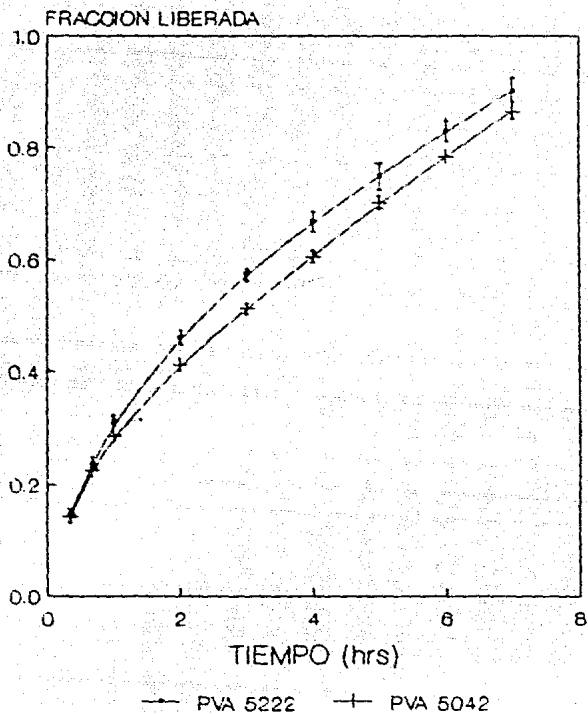


FIGURA 13 PERFILES DE LIBERACION PROMEDIO DEL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y DEL 5042.



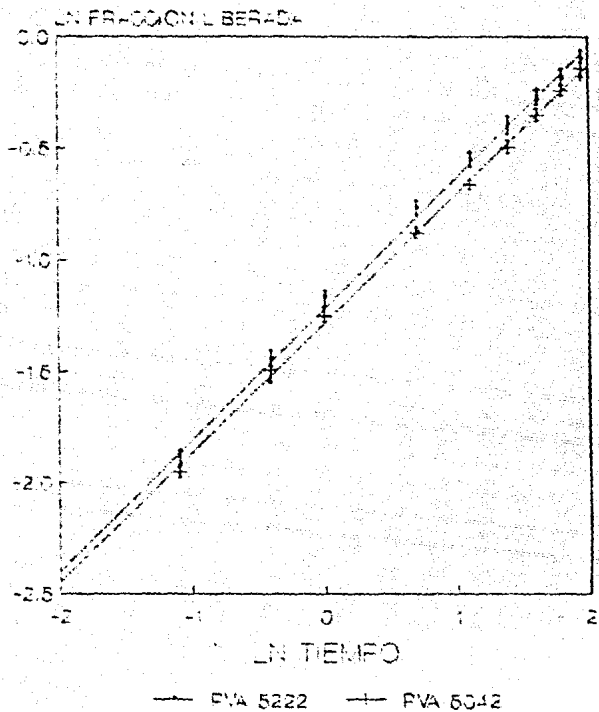


FIGURA 14 GRAFICA DEL LOGARITMO DEL PROMEDIO DE LA FRACCION LIBERADA CONTRA EL LOGARITMO DEL TIEMPO PARA EL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y EL 5042.

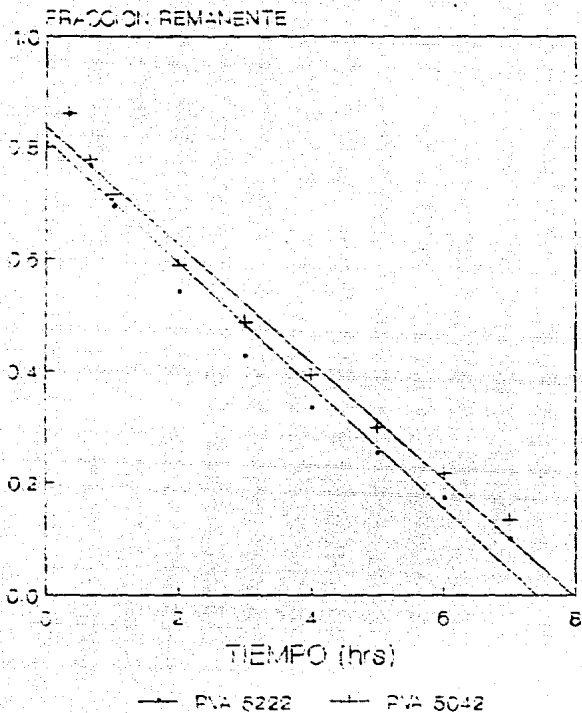


FIGURA 15 GRAFICA DE LA FRACCION REMANENTE CONTRA EL TIEMPO PARA EL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y EL 5042.

#### 4.6. -Comportamiento del área y el volumen.

En las tablas 13 y 14 se muestran los resultados obtenidos para incremento de área y de volumen, en relación al tiempo respectivamente para ambos polímeros

Tabla 13

ALCOHOL POLIVINILICO 5222							
t (hrs)	ln t	D(cm)	G(cm)	A(cm <sup>2</sup> )	ln A	V(cm <sup>3</sup> )	ln V
1.0000	0.0000	1.39	0.30	4.3450	1.4690	0.4552	-0.7859
2.0000	0.6931	1.43	0.40	5.0091	1.6113	0.6424	-0.4425
3.0000	1.0986	1.45	0.43	5.2614	1.5604	0.7101	-0.3424
4.0000	1.3863	1.45	0.44	5.3645	1.5802	0.7386	-0.3057
5.0000	1.6094	1.51	0.47	5.8112	1.7598	0.8417	-0.1724
6.0000	1.7918	1.52	0.48	5.9213	1.7786	0.8710	-0.1381
7.0000	1.9459	1.52	0.48	5.9213	1.7786	0.8710	-0.1381
8.0000	2.0794	1.52	0.50	5.9213	1.7786	0.9073	-0.0973

Tabla 14 PVA 5042

ALCOHOL POLIVINILICO 5042							
t (hrs)	ln T	D(cm)	G(cm)	A(cm <sup>2</sup> )	ln A	V(cm <sup>3</sup> )	ln V
1.0000	0.0000	1.39	0.30	4.3787	1.4768	0.4786	-0.7368
2.0000	0.6931	1.43	0.40	5.3525	1.6776	0.7431	-0.2859
3.0000	1.0986	1.45	0.43	6.0323	1.7971	0.9009	-0.1044
4.0000	1.3863	1.45	0.44	6.6006	1.8872	1.0179	0.0176
5.0000	1.6094	1.51	0.47	6.9891	1.9442	1.1038	0.0987
6.0000	1.7918	1.52	0.48	7.1614	1.9687	1.1609	0.1492
7.0000	1.9459	1.52	0.48	7.5478	2.0213	1.2631	0.2336
8.0000	2.0794	1.52	0.50	8.4256	2.1313	1.5014	0.4064

T TIEMPO.  
D DIAMETRO  
G GROSOR.  
A AREA.  
V VOLUMEN.

En las tablas 15 y 16 se muestra el analisis de regresion del logaritmo del area y el volumen contra el logaritmo del tiempo para el alcohol polivinilico 5222 y el 5042 respectivamente.

Tabla 15

ANALISIS DE REGRESION		
PVA 5222		
	In t vs In A	In t vs In V
b	1.482443	-0.72769
m	0.156282	0.320443
r <sup>2</sup>	0.975756	0.963953
No. O.	8	8
G. Lib	6	6

Tabla 16

ANALISIS DE REGRESION		
PVA 5042		
	In t vs In A	In t vs In V
b	1.473210	-0.69432
m	0.224063	0.501852
r <sup>2</sup>	0.927472	0.983117
No. O.	8	8
G. Lib	6	6

En las figuras 15 y 18 se muestra la tendencia del area y el volumen contra el tiempo para ambos polimeros. en donde no se observa una tendencia lineal.

En las figuras 17 y 19. se muestra la curva del logaritmo natural del area y del volumen contra el logaritmo del tiempo para ambos polimeros respectivamente.

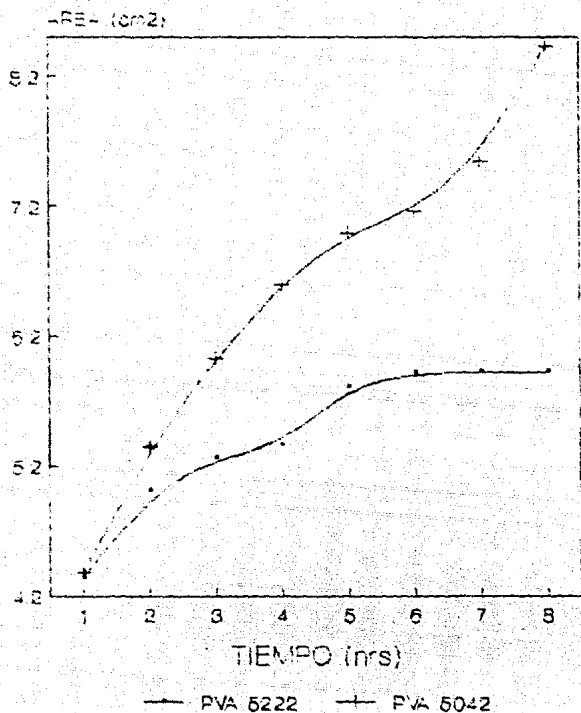


FIGURA 16. GRAFICA DEL AREA CONTRA EL TIEMPO PARA EL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y EL 5042.

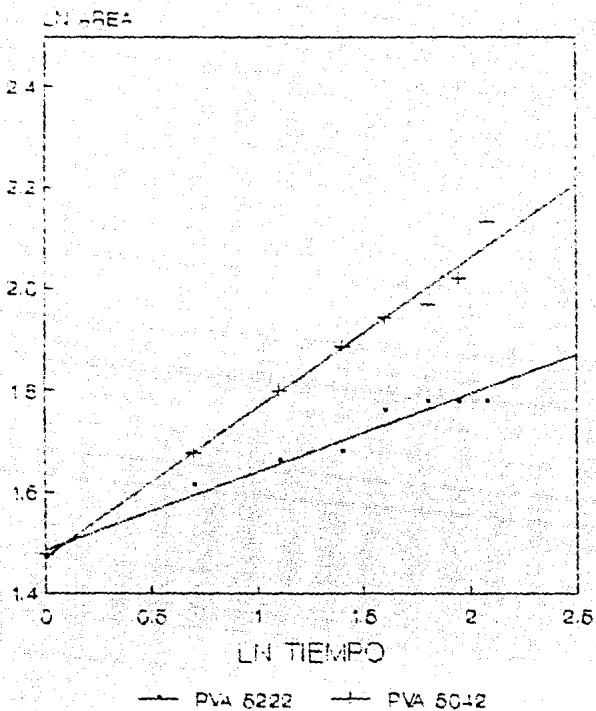


FIGURA 17 GRAFICA DEL LOGARITMO DEL AREA CONTRA EL LOGARITMO DEL TIEMPO PARA EL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 EL 5042.

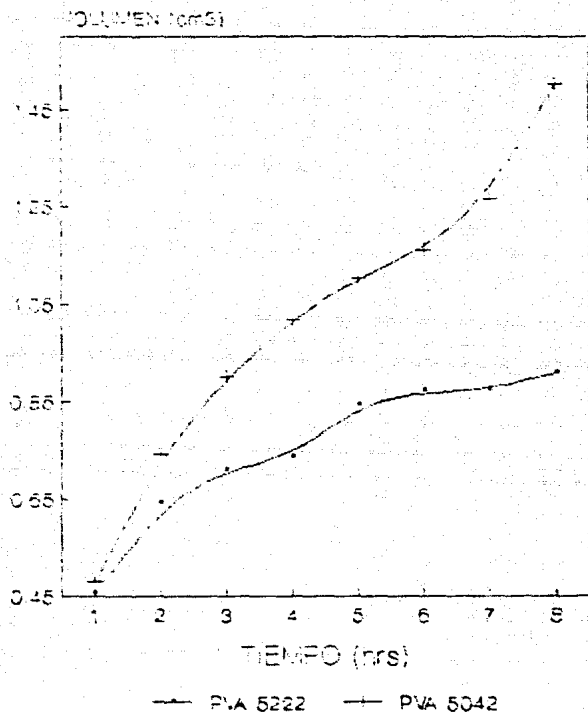


FIGURA 18 GRAFICA DEL VOLUMEN CONTRA EL TIEMPO PARA EL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y EL 5042.

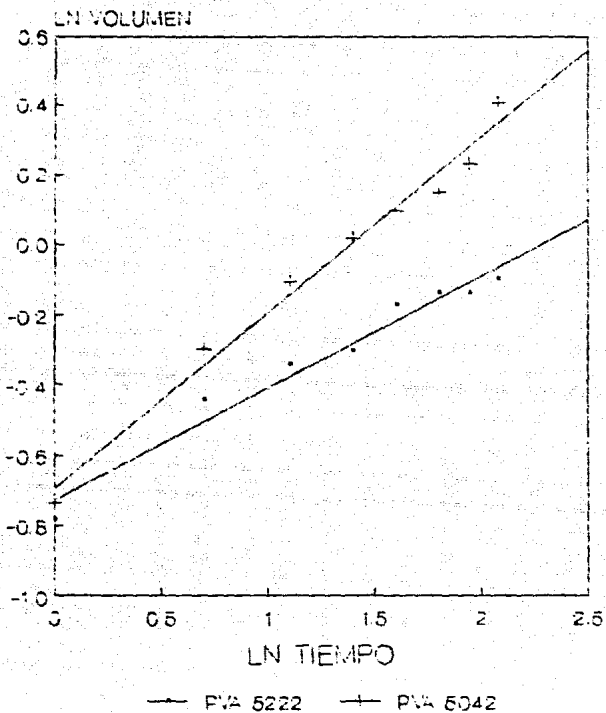


FIGURA 19 GRAFICA DEL LOGARITMO DEL VOLUMEN  
CONTRA EL LOGARITMO DEL TIEMPO PARA EL ALCOHOL  
POLIVINILICO 5222 Y EL 5042.



#### 4.7. -COMPORTAMIENTO DE LA ZONA DE HINCHAMIENTO

En la tabla 17 se muestran los resultados obtenidos de la determinación de la zona de hinchamiento en los tiempos señalados para ambos polímeros (ver apéndice 3).

Tabla 17

t(hrs)	I. H. * (cm)	I. H. ** (cm)
2	0.03	0.05
3	0.04	0.10
4	0.05	0.15
5	0.06	0.16
6	0.06	0.17
7	0.06	0.19
8	0.06	0.22

I. H. INTERFASE DE HINCHAMIENTO.

\* ALCOHOL POLIVINILICO 5222.

\*\* ALCOHOL POLIVINILICO 5047.

En la figura 20 se muestra el comportamiento de la zona de hinchamiento (capa elástica) en relación al tiempo, en donde no se observa una tendencia lineal y las diferentes tendencias de cada polímero.

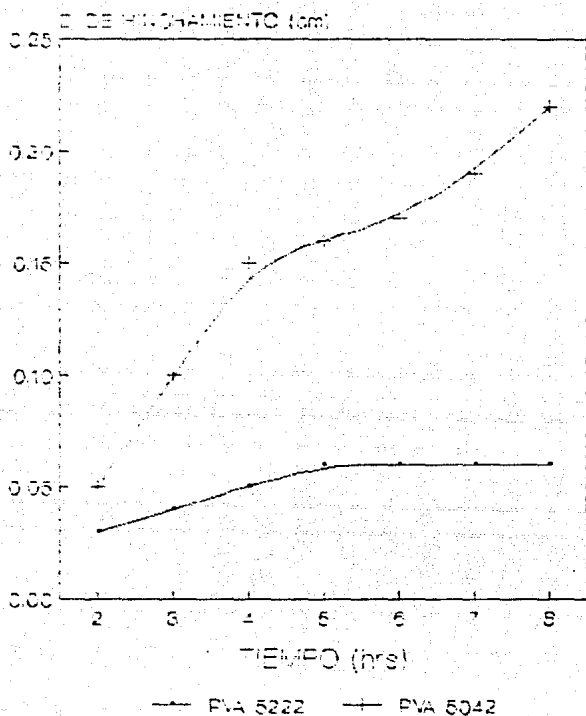


FIGURA 20 COMPORTAMIENTO DE LA ZONA DE HINCHAMIENTO CONTRA EL TIEMPO PARA EL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y EL 5042

#### 4.8. -VELOCIDAD DE PENETRACION DEL SOLVENTE:

En la tabla 18 se muestran los resultados del volumen absorbido de solvente con respecto al tiempo, para ambos polimeros respectivamente.

Tabla 18

Tiempo (hrs)	V Cml <sup>*</sup>	V Cml <sup>**</sup>
1	0.05	0.05
2	0.10	0.10
3	0.15	0.15
4	0.20	0.20
5	0.25	0.25
6	0.30	0.30
7	0.35	0.35

\* ALCOHOL POLIVINILICO 9221.

\*\* ALCOHOL POLIVINILICO 9042.

En la figura 21 se muestra la curva del volumen absorbido de solvente contra el tiempo de exposición en donde se observa una tendencia lineal y se puede apreciar que no hay diferencias entre los dos polimeros.

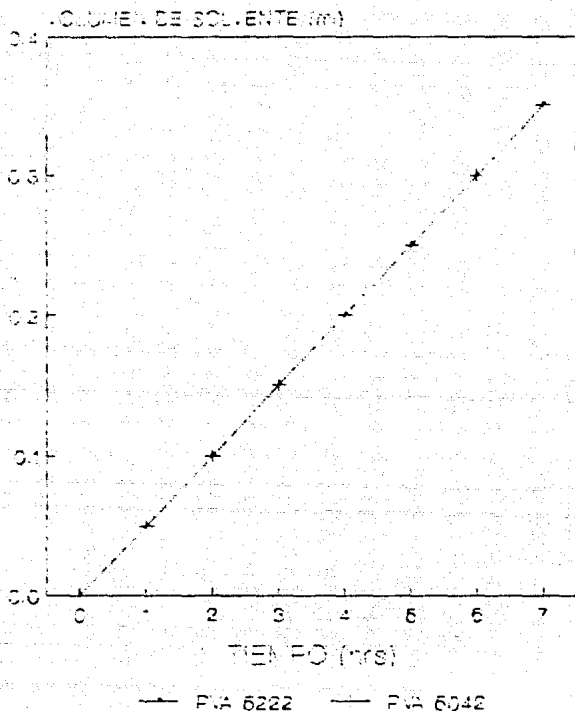


FIGURA 21 GRAFICA DE LA VELOCIDAD DE PENETRACION DEL MEDIO DE DISOLUCION PARA EL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y EL 5042.

#### 4.9. -PORCENTAJE DE HINCHAMIENTO:

El porcentaje de hinchamiento se calculó de acuerdo a la siguiente expresión:

$$Q_m = \frac{V_g}{V_p} \times 100 \dots \text{Ec. (10)}$$

Donde:

$V_g$  = volumen del comprimido hinchado.

$V_p$  = volumen del comprimido seco y es igual a  $0.283043 \text{ cm}^3$  para ambos polímeros.

Los datos obtenidos se exponen a continuación en la tabla 19.

Tabla 19

t (hrs)	$V_g^*$	$Q_m^*$	$V_g^{**}$	$Q_m^{**}$
1	0.4552	250.8236	0.4552	250.8236
2	0.6424	326.9619	0.6424	326.9619
3	0.7101	350.8806	0.7101	350.8806
4	0.7366	350.2431	0.7366	350.2431
5	0.8417	397.3753	0.8417	397.3753
6	0.8710	407.7270	0.8710	407.7270
7	0.8710	407.7270	0.8710	407.7270

\* ALCOHOL POLIVINILICO 5222.

\*\* ALCOHOL POLIVINILICO 5042.

En la figura 22 se muestra la curva de  $Q_m$  contra el tiempo para cada polímero respectivamente en donde no se observa una tendencia lineal.

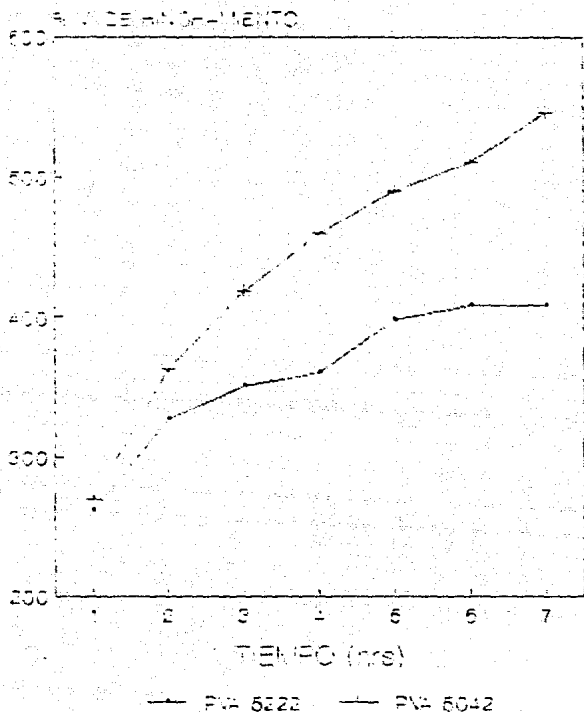


FIGURA 22 GRAFICA DEL PORCENTAJE DEL VOLUMEN DE HINCHAMIENTO CONTRA EL TIEMPO PARA EL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y EL 5042.

#### 4.10 INTEGRACION DE LOS RESULTADOS DE LOS PERFILES DE LIBERACION Y EL AREA PARA EL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y EL 5042

Los resultados obtenidos nos conducen a el modelo propuesto por Korsmeyer R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P. y Peppas N.A.(62) y posteriormente propuesto por Gander B., Gurny R. y Doelker E. (70), lo que puede ser corroborado observando la figura 14, 17, y la integración de estos resultados puede verse en la figura 23.

En la tabla 20 se resumen las variables que muestran un alto porcentaje de linealidad y en la tabla 21 se muestra el análisis de regresión múltiple correspondiente.

Tabla 20

PVA 5222				PVA 5042		
ln T	ln M <sub>t</sub> /M <sub>∞</sub>	ln A	ln V	ln M <sub>t</sub> /M <sub>∞</sub>	ln A	ln V
0.0000	-1.1742	1.4690	-0.7859	-1.2551	1.4768	-0.7368
0.6931	-0.7729	1.6113	-0.4425	-0.8865	1.6776	-0.2969
1.0986	-0.5549	1.6604	-0.3424	-0.6668	1.7971	-0.1044
1.3863	-0.4032	1.6802	-0.3057	-0.5002	1.8872	-0.0178
1.6094	-0.2884	1.7598	-0.1724	-0.3548	1.9442	-0.0987
1.7918	-0.1875	1.7786	-0.1381	-0.2435	1.9687	-0.1492
1.9459	-0.1039	1.7786	-0.1381	-0.1448	2.0213	-0.2336

Tabla 21 PVA 5222

ANALISIS DE REGRESION MULTIPLE						
ln T vs ln M <sub>t</sub> /M <sub>∞</sub> vs ln A vs ln V						
PVA 5222				PVA 5042		
b	0.041555			0.041555		
m	1.877022	1.133815	-0.63079	1.877022	1.133815	-0.63079
r <sup>2</sup>	0.999972			0.999972		
No. O.	7			7		
G. Lib	3			3		

En la tabla 22 se muestran los resultados del cociente de la cantidad liberada a un tiempo  $t$ , entre el área y el tiempo elevado al exponente difusional "n", y en la tabla 23 se muestra el análisis de regresión correspondiente para ambos polímeros.

Tabla 22

t(Chrs)	$t^{0.98}$	$M_t/A^*$	$M_t/A^{**}$
1	1.0000	2.8279	2.6129
2	1.4948	3.5644	3.0904
3	1.8912	4.3395	3.4157
4	2.2346	4.3499	3.6878
5	2.5433	5.1274	4.0281
6	2.8270	5.5665	4.3925
7	3.0914	6.0914	4.6423

n EXPONENTE DIFUSIONAL.  
 \* ALCOHOL POLIVINILICO 5122.  
 \*\* ALCOHOL POLIVINILICO 5042.

Tabla 23

	$t^n$ vs $M_t/A^*$	$t^n$ vs $M_t/A^{**}$
b	1.358291	1.635928
m	1.487734	0.963256
$r^2$	0.979271	0.995530
n.o	7	7
G.l	5	5

\* ALCOHOL POLIVINILICO 5122.  
 \*\* ALCOHOL POLIVINILICO 5042.

En la figura 23 se muestran las curvas obtenidas para el tiempo elevado al exponente difusional "n" contra el cociente de la cantidad liberada a un tiempo  $t$  entre el área para cada polímero, en donde se puede observar una tendencia lineal.



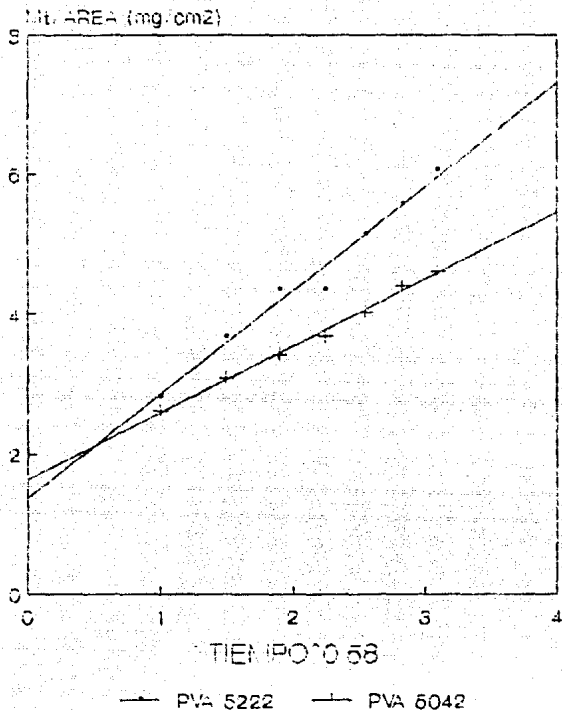


FIGURA 23 GRAFICA DEL COCIENTE DE LA CANTIDAD LIBERADA A UN TIEMPO "T" ENTRE EL AREA CONTRA EL TIEMPO ELEVADO AL EXPONENTE DIFUSIONAL "N", PARA EL ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y EL 5042.

## V.-DISCUSSION

---

### 5.1 EVALUACIONES DE LOS COMPRIMIDOS:

El análisis de los resultados de los perfiles de liberación consiste en realizar el tratamiento inicial de los datos utilizando la ecuación semiempírica propuesta por Peppas (ecuación 1, ver introducción).

Cuando se graficó el logaritmo de la fracción liberada contra el logaritmo del tiempo en la figura 14 se observó una línea recta bien definida, mientras que cuando se graficó la fracción liberada contra el tiempo en la figura 13, la tendencia lineal puede visualizarse después de las dos primeras horas lo que evidencia una cinética de liberación de orden cero, que fue confirmado con el análisis de regresión comparando otras cinéticas (ver la figura 15). De aquí que se pueda suponer que el tiempo del fenómeno de relajación sea muy semejante al tiempo de difusión del medio de disolución y por tanto, el número de Deborah sea muy cercano a uno.

No hay diferencias significativas entre las curvas de los perfiles de liberación de cada polímero (ver el análisis de covarianza respectivo), por lo que se trabajó con los promedios que se encuentran en las figuras 13 y 14 respectivamente. En la figura 13 se observa una diferencia, que no es significativa entre los perfiles de liberación promedio del alcohol polivinílico 5222 y el 5042, lo que es atribuido a la diferencia de pesos moleculares y, por tanto a la incorporación de los polímeros al medio de disolución, estas diferencias no son lo suficientemente grandes como para modificar el comportamiento de liberación de los sistemas en estudio, este punto será explicado posteriormente.

### 5.2 COMPORTAMIENTO DEL AREA, VOLUMEN Y LA ZONA DE HINCHAMIENTO:

En el análisis del efecto del incremento de área y volumen sobre el proceso de liberación (figuras 16 y 18) no se observa una tendencia lineal en ambos polímeros en donde la diferencia de áreas y volúmenes es apreciable, cuando se grafican los logaritmos de ambas variables es posible observar una tendencia lineal, ver las figuras 17 y 19.

El incremento de la zona de hinchamiento y las consecuencias de la

El incremento de la zona de hinchamiento y las consecuencias de la región de sincronización de las interfases originadas se discutirá posteriormente de acuerdo a los modelos teóricos.

El análisis de la velocidad de penetración del medio de disolución es un factor muy importante, para que se alcance la cinética de liberación de orden cero, ya que está relacionada directamente con el grado de hidratación del comprimido. No obstante que el efecto de la velocidad de penetración del solvente no se pudo comparar entre los dos polímeros utilizados debido a que es la misma en ambos casos y fue de 0.05 ml/hora (ver la figura 21).

Es importante destacar que los experimentos fueron realizados a diferentes temperaturas debido a que no se contó con los recursos suficientes para realizar los experimentos en las condiciones establecidas, y que por lo tanto las relaciones encontradas solo son aproximadas.

Los resultados de los factores implicados en el comportamiento de liberación pueden ser explicados de la siguiente forma:

En un inicio, el comprimido presenta una superficie irregular (lo que se comprueba con las fotos del apéndice 2), cuando se lleva a cabo el contacto con el medio de disolución, se origina la liberación del fármaco superficial, en este momento, la liberación sólo depende de la capacidad del solvente para extraer el principio activo de las ranuras superficiales del comprimido, de forma semejante a un sistema matricial poroso, en donde la velocidad de penetración del solvente es quien gobierna la difusión y no se observa ningún efecto burst, posteriormente se da inicio a la formación de la interfase polímero-relajado-medio de disolución que origina a su vez la formación de un gradiente de concentración, lo que explica la mayor velocidad de liberación en un inicio, en comparación con las últimas etapas del proceso de liberación, en donde la velocidad de penetración muestra su máxima influencia, ya que el medio de disolución tiene que difundir, disolver el principio activo y salir del comprimido.

conforme transcurre el tiempo, el espesor de la zona de hinchamiento es quien gobierna el proceso de liberación y, va limitando el proceso de liberación, hasta que se llega a la región de sincronización en donde el espesor de la zona de hinchamiento, el gradiente de concentración y la velocidad de penetración del solvente permanecen constantes y por tanto la liberación del fármaco llega a ser independiente del tiempo en esta zona (ver figura 21). En lo relativo a los cambios de área y volumen, las diferencias encontradas son atribuidas al peso molecular y por ende a la solubilidad de los polímeros estudiados, ya que el alcohol polivinílico 5222 posee un menor peso molecular promedio y, por tanto, tiene una mayor solubilidad en comparación con el 5042.

Como hemos visto el proceso de liberación de los sistemas de liberación sostenida hinchables está caracterizado por una combinación de varios factores:

- a) El fenómeno de hinchamiento (incremento de volumen y área).
- b) El fenómeno de disolución del polímero.
- c) La influencia de la zona del polímero relajado-medio de disolución.
- d) La velocidad de penetración del medio de disolución.

### 5.3 ADECUACION DE LOS MODELOS MATEMATICOS:

El modelo de Peppas N.A. y Sahlin J.J. (58), sólo puede ser usado para explicar el 50% del proceso de liberación en donde es considerada la geometría del sistema y es aplicado a sistemas que no hinchan en más de un 25% del volumen original. En el modelo se toman en cuenta dos mecanismos de liberación asociados: el de difusión Fickiana y el de relajación, el primero está involucrado con la difusión molecular del fármaco debido a la generación de un gradiente de concentración y el segundo implicado en el estado de transición vítreo-elástica, para

polímeros que hinchan en agua o en fluidos biológicos, ambos mecanismos son los limitantes del proceso de liberación (Sinclair and Peppas, 1984, Peppas 1985). El modelo incluye la metodología para calcular la contribución de cada mecanismo de liberación, considerando una relación diámetro/grosor constante en el transcurso del proceso de liberación (en la región de sincronización), los sistemas bajo estudio no se apegan a esta condición, ya que la relación mencionada anteriormente es variable a lo largo del proceso de liberación.

Cuando se aplicó la ecuación 3 se observó que las constantes de la ecuación eran diferentes a lo largo del proceso de liberación por lo que se procedió a utilizar las ecuaciones 4 y 5, en donde se obtuvo como resultado que el proceso de liberación dependía en un 100 por ciento del mecanismo de difusión Fickiano. Con respecto al exponente difusional "n" se observó que el proceso de liberación es anómalo cuando es considerada la geometría del sistema, lo que no correspondía con los resultados anteriores. Se realizó una prueba de pendiente para corroborar lo expuesto anteriormente la cual se expone a continuación:

El objetivo de esta prueba fue determinar si la pendiente es igual a 0.45 ( $n = 0.45$  cuando la liberación del principio activo es debida a la difusión Fickiana exclusivamente, para cilindros).

$$H_0 : \beta = 0.45$$

$$H_1 : \beta \neq 0.45$$

$$t_c = \frac{0.589087 - 0.45}{S_b} = 11.22^{**}$$

$$t_{\alpha/2}^{0.95} = 1.9; \quad t_{\alpha/2}^{0.99} = 3.0$$

Como  $t_c > t_1$

Se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_1$ .

La pendiente es diferente de 0.45, siendo la diferencia muy significativa.

Este modelo no explica el comportamiento de los resultados obtenidos, ya que los comprimidos hinchan en más de un 400 por ciento (ver la figura 22) y no es alcanzada la región de sincronización hasta las 5 horas para el alcohol polivinílico 5222, y en el caso del 5042 no se alcanza (ver la figura 20).

El modelo propuesto por Harland et al no explica el comportamiento de los resultados obtenidos, lo que es atribuido al hecho de que la región de sincronización no es alcanzada hasta las cinco horas para el alcohol polivinílico 5222, mientras que en el caso del 5042 no es alcanzada (ver figura 20). Este hecho refleja la baja incorporación al medio de disolución de los polímeros manejados. El fenómeno de hinchamiento en sistemas erosionables genera un gradiente de concentración en la interfase polímero-relajado-medio de disolución, cuando se llega a la región de sincronización, se obtiene una liberación constante, esto es debido al hecho de que el grosor de la interfase polímero-relajado-medio de disolución permanece constante (68,69).

Los resultados obtenidos de los perfiles de liberación y el área nos conducen a el modelo propuesto por Korsmeyer R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P. y Peppas N.A. (62) y posteriormente propuesto por Gander B., Gurny R. y Doelker E. (71), lo que puede ser corroborado observando las figuras 14, 17, y la integración de estos resultados puede verse en la figura 23, es importante resaltar, que los experimentos no fueron realizados a la misma temperatura, pero que sin embargo nos dan una buena aproximación al modelo mencionado anteriormente.

## **VI-CONCLUSIONES**

---



1.-La primer parte del proceso de liberacion de la furosemida en comprimidos hinchables de alcohol polivinilico depende probablemente de la capacidad del solvente para penetrar a través de los poros del comprimido, comportandose como un sistema matricial poroso. a partir de la segunda hora del proceso de liberacion, depende de la formacion de una capa de polimero relajado a través de la cual se da la liberacion del principio activo.

2.-Los perfiles de liberacion para ambos polimeros se aproximan a una cinetica de liberacion de orden cero.

3.-El incremento de area y volumen no es lineal con respecto al tiempo.

4.-La velocidad de penetracion de solvente es constante y de la misma magnitud para ambos polimeros, pudiendo ser un factor determinante en las liberaciones.

5.-La ecuacion clásica de Peppas para definir el mecanismo de transporte y el tipo de liberación no es aplicable al sistema estudiado.

6.-No obstante que no se alcanzó la región de sincronización inicialmente en ambos polimeros, el gradiente que se alcanza en la zona relajada permanece aproximadamente constante y por lo tanto la liberación de la furosemida llega a ser independiente del tiempo.

7.-El método fotográfico propuesto para el estudio de la liberación del principio activo a partir de sistemas hinchables comprimidos es adecuado para evaluar los cambios físicos que suceden en el proceso de hinchamiento.

## VII.-BIBLIOGRAFIA

---

1.-Estrada F. L., Quintanar G. D., Diseño y caracterización de sistemas terapéuticos de acción sostenida de furosemida. Tesis de licenciatura, F.E.S.C., U.N.A.M., 1978.

2.-Lachman L., Lieberman H.A., Kaning J.L., The theory and practice of industrial pharmacy, U.S.A., 1980, 3<sup>er</sup> edición, pags. 430-447.

3.-Ansel H. C., Introduction of pharmaceutical dosage forms, L.E.A. and Febiger, U.S.A., 1985, 4<sup>a</sup> edición, pags. 170-172.

4.-Petraek K., Tomlinson E., *Chemistry and Industry*, 19, (1987)26-32.

5.-Chien Y. W., Novel drug delivery systems, Marcel Dekker, Inc. U.S.A., 1992, 1<sup>er</sup> edición, pags. 1-11.

6.-Bechards S., Mc Mullen J.N., *Int. J. Pharm.*, 32, (1986)71-77.

7.-Lieberman H.A., Pharmaceutical dosage forms: Tablets voln 3, Marcel Dekker Inc., U.S.A., 1982, pags. 149-159.

8.-Robinson J.R., en *Controlled Drug Delivery Systems, Memories, Annual National Industrial Pharmaceutical Conference, XXV, (1983)*, N.Y., N.Y.

9.-Welling P.G. y Dobrinska M.R., in Robinson R.J. and Lee Vicent H., *Controlled drug delivery*, Marcel Dekker Inc., U.S.A., 1987, 2<sup>o</sup> edición, pags.

10.-Naylor T. de V. in *Comprehensive polymer science, the synthesis, characterization, reactions and applications of polymers*, Pergamon Press, Great Britain, 1989, pps 643-689.

11.-Peppas N.A., *Diffusion processes in Drug Delivery Systems, Controlled Release Technology Course, Massachusetts Institute of Technology (1986)*.

12.-Roseman T.J., Controlled Release Delivery Systems, Marcel Dekker Inc., New York, 1983, pps 77-90.

13.-Langer R, Peppas N., *JMS Macromol. Chem. Phys. C*, 23,(1983)61-126.

14.-Heller J. in Robinson R.J. and Lee V.H.(eds.), Controlled Drug Delivery, Marcel Dekker Inc., U.S.A., 1987, 2<sup>o</sup> edición, pag. 190.

15.-Remington, Farmacia. Panamericana. Argentina, 1985, 17<sup>a</sup> edición, pags. 404-10.

16.-Enciclopedia of Science and Technology, Mc Graw Hill, U.S.A., 1977, pags. 554-7.

17.-Encyclopaedia Britannica, Enciclopaedia Britannica Inc., U.S.A., 1975, pags. 768-773.

18.-Heller J. in Robinson R.J. and Lee Vincent H. (eds), Controlled drug delivery, Marcel Dekker, Inc., U.S.A., 1987, 2<sup>o</sup> edición, pags. 3-94; 167-8; 190.

19.-Carpentier G., Introducción a la química macromolecular, Espasa calpe S.A., Madrid 1973, pags. 148-153; 468-472; 486-7; 495-501; 538-9.

20.-Voyutsky S., Colloid Chemistry, Mir, Moscow, 1978, pags. 480-490.

21.-Chambel W.S., Polymer degradation, principles and practical applications, Hanser International, German Democratic Republic, 1981, pags. 163-9; 210-3.

22.-Naylor T. de V. en Comprehensive Polymer Science, The synthesis, Characterization, Reactions and Applications of Polimers, Pergamon Press, Great Britain, 1989, pags. 647-856.

23.-Davidson R. L. Handbook of water soluble gums and resins. McGraw Hill, U.S.A., pags. 20-1-20-31.

24.-Uribe V. M. y Mehrenberger Y.P. Los polimeros, sintesis y caracterizacion. Limusa, Mexico, 1980. pags. 1-4. 205-213.

25.-Clauser B., Materials handbook, McGraw Hill book, New York, 1986, 12ª edición, pps 858-9.

26.-Rodriguez F., Principios de sistemas de polimeros. Manual moderno, Mexico D.F., 1982, 2ª edición, pag. 290.

27.-Matinez de las Marias P., Quimica y fisica de los polimeros y materias plasticas, Alhambra, España, 1972, 1ª edición, pags. 117-8.

28.-Elias H. G., Macromolecules, Plenum Press, New York, 1977, pag.

29.-Mark F. H., Enciclopedia of polymer science and technology plastics, resins, rubbers, fibers, Interscience Publishers a division of John Willey and sons, Inc., U.S.A., 1972, pags. 3:649; 13:804; 14:149; 14:168.

30.-Toyoshima K. in Polyvinylalcohol properties and applications., John Wiley and sons, Inglaterra, 1973, pags. 17-65.

31.-Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Society of Great Britain, U.S.A., 1986, pags. 41, 42, 231.

32.-Schwartz S.S. y Goodman S.H., Plastics materials and Processes, Van Nostrand Reinhold Company, U.S.A., 1982, pags 140-144.

33.-Litter, Compendio de farmacologia, Atheneo, Argentina, 1984, 3ª edición, pags. 300-5.

- 24.-Katzung B. G., Farmacología básica y clínica. Manual Moderno, México D.F., 1987, 3<sup>ra</sup> edición, pags. 26-7; 112-153.
- 25.-Bevan J. A., Fundamentos de farmacología. Harla, México D.F., 1982, 2<sup>a</sup> edición, pags. 401-2.
- 26.-Craig CH. R., Farmacología médica. Interamericana, México D.F., 1984, pag 349.
- 27.-Bowman W.C., Rand M.J., West G.B., Farmacología, JIMS, España, 1970, pag. 831.
- 28.-Goth A., Farmacología médica. DOYMA, Barcelona, 1984, 11<sup>a</sup> edición, pags. 11, 77, 445.
- 29.-Dipalma J.R., Drill/Farmacología médica. La prensa médica mexicana, México D.F., 1978, 2<sup>a</sup> edición, pags. 904-5.
- 40.-Creasy W.A., Drug Disposition in humans, the basis of clinical pharmacology, Oxford University Press, U.S.A., 1979, pags. 170-1; 178-9.
- 41.-Niazi Sarfaraz, Textbook of biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Appleton-Century-Crofts, New York, 1979, pags. 21, 101, 148, 156, 229.
- 42.-Clarks' Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press, London, 1988, 2<sup>a</sup> edición, pags. 188; 634-5; 1104.
- 43.-Avery R., Drug Treatment. Adis Press, Australia, 1980, 2<sup>a</sup> edición, pps 686.
- 44.-Davison, Drug facts and comparisons. Interamericana, U.S.A., 1982, pag. 302.

45.-Fukes M.N.G., Meyler's side effects of drugs, *Excepta medica*, Amsterdam, 1980, 9ª edición, pags. 340-351.

46.-Bressler P. y Bogdonoff M.M., *The physicians drugs Manual*, Doubleday and company Inc., Garden city, New York, 1981, pag 125.

47.-Korolkovas A. y Burckhalter J.H., *Compendio esencial de química farmacéutica*, Feverte, Barcelona, 1978, pag 455.

48.-The Merck Index, Merck and co, Inc., U.S.A., 1983, 10ª edición, pag. 615.

49.-Moustafa A.A. y Abdel-Moety E.M., *Farmaco*, 42,(1993)51-57.

50.-Salim E.F., *J. Pharm. Sci.*, 57,(1988)640-1.

51.-Wesley-Hadzija B. y Matlocks A.M., *J. of chromatography*, 220,(1982)425-32.

52.-Farsons D.L., *J. Pharm. Sci.*, 72,(1993)542-45.

53.-Ghanekar A.G., Das Gupta V. y Gibbs W.C., *J. Pharm. Sci.*, 67,(1978)801-11.

54.-Shah K.A., Das Gupta V. y Stewart K.R., *J. Pharm. Sci.*, 69,(1980)564-66.

55.-Yahya A.M., McElroy J.C. y D'arcy P.F., *Int. J. Pharm.*, 31,(1986)65-68.

56.-Verhoeven J., Peschier L.J.C., DanHof M. y Junseinger H.E., *Int. J. Pharm.*, 45,(1988)65-77.

57.-Benet L.Z., *J. Pharma. Biopharm.*, 7,(1979)1-27.

- 59.-Peppas N.A. y Sahlin J.J., *Int. J. Pharm.*, **57**, (1989)169-172.
- 59.-Peppas N.A. y Langer R.S., *Biomaterials*, **2**, (1981)210-204.
- 60.-Catellani P., Vacca G., Piazzi P. y Colombo P., *Acta Pharm. Technol.*, **34**, (1988)38-41.
- 61.-Peppas N.A., *Pharm. Acta Helv.*, **60**, (1985)110-111.
- 62.-Korsmeyer R.W., Gurny R., Doelker E., Euri P. y Peppas N.A., *Int. J. Pharm.*, **15**, (1983)25-35.
- 63.-The United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention, Inc., U.S.A., 1984. pag. 452.
- 64.-Kaning J.L. y Rudnic E.M., *Pharm. Technol.* (1984)50-83.
- 65.-Carstensen J.T., *Pharmaceutics of Solids and Solids Dosage Forms*. Willey Interscience Publications, N.Y., U.S.A., 1977. pags. 224-8.
- 66.-Brandrup J., *Polymer Handbook*. Willey Interscience Publications, U.S.A., 1975. 2ª edición, pags. IV-1, IV-2, IV-14.
- 67.-Harland S.R., Gazzaniga A., Sangalli M.E., Colombo P. y Peppas N.A., *Pharm. Research.*, **3**, (1988)489-493.
- 68.-Colombo O.C., *Biomaterials*, **9**, (1988)489-493.
- 69.-Ritger P.L. y Peppas N.A., *J. Contr. Rel.*, **5**, (1987)37-42.
- 70.-Gander B., Gurny R. y Doelker E., *Pharm. Acta Helv.*, **61**, (1986)178-184.



## APENDICE 1

---

#### VALIDACION:

La exactitud, linealidad y repetibilidad se determinaron mediante la preparación de muestras en solución de NaOH 0.02 M. que contenían aproximadamente 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 y 40 mcg/ml.

Para la reproducibilidad se usó la concentración de 8 mcg/ml, se efectuaron diez determinaciones en un mismo día para evitar introducir más variabilidad en los ensayos.

La sensibilidad del método fue determinada utilizando el límite inferior de la recta con un 95% de confianza.

La especificidad no fue determinada experimentalmente.

#### Preparación de las muestras:

Se preparó una solución concentrada disolviendo en un matraz volumétrico de 100 ml. 10 mg de furosemida estándar en una solución de NaOH 0.01 M. de la solución anterior se tomaron 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 ml que fueron llevados al aforo en matraces volumétricos de 25 ml.

#### Resultados:

En la tabla 24, se encuentran reportados los promedios para cada concentración por día y en la tabla 25 se encuentra el análisis de regresión correspondiente.

La curva 7 tiene la mejor correlación, esta fue la que se utilizó para los estudios de los perfiles de disolución, los resultados se encuentran reportados en la tabla 26 y en la tabla 27 se encuentra el análisis de regresión respectivo.

Tabla 24

PROMEDIOS POR DIA 1		PROMEDIOS POR DIA 2		PROMEDIOS POR DIA 3	
C (mcg/ml)	ABS <sup>1</sup> (270nm)	C (mcg/ml)	ABS <sup>1</sup> (270nm)	C (mcg/ml)	ABS <sup>1</sup> (270nm)
4.0973	0.2390	4.0085	0.2177	4.0032	0.2280
8.1952	0.4793	8.2289	0.4560	8.0084	0.4527
12.2919	0.7133	12.0258	0.6853	12.0096	0.6807
16.3991	0.9597	16.0341	0.9317	16.0128	0.9077
20.4864	1.1950	20.0427	1.1607	20.0160	1.1483
24.5817	1.4720	24.0512	1.4120	24.0192	1.3650
28.6609	1.6873	28.0598	1.6450	28.0224	1.5943
32.7782	1.9227	32.0683	1.9157	32.0256	1.8303
36.8755	2.2173	36.0768	2.1993	36.0288	2.0760
40.9727	2.5953	40.0854	2.5193	40.0320	2.3500

Tabla 25

ANALISIS DE REGRESION			
	PROMEDIOS POR DIA 1	PROMEDIOS POR DIA 2	PROMEDIOS POR DIA 3
b	-0.03607	-0.07198	-0.01991
m	0.061154	0.062821	0.056257
r <sup>2</sup>	0.999302	0.997856	0.999443
No. C.	10	10	10
G. Lib	8	8	8

r COEFICIENTE DE CORRELACION

m PENDIENTE

b ORDENADA AL ORIGEN

No. O. NUMERO DE OBSERVACIONES

G. Lib. GRADOS DE LIBERTAD

Tabla 26

CURVA 7		
cantidad añadida	A (270)	cantidad determinada
4.0032	0.224	4.2110
8.0064	0.448	8.1215
12.0096	0.663	11.9438
16.0128	0.891	15.0599
20.0160	1.122	20.0299
24.0192	1.348	23.9217
28.0224	1.555	27.8560
32.0256	1.789	31.7602
36.0288	2.027	35.9701
40.0320	2.290	40.6027

Tabla 27

ANALISIS DE REGRESION	
b	-0.01510
m	0.056772
r <sup>2</sup>	0.999541
No. O.	10
G. Lib.	9

r COEFICIENTE DE CORRELACION  
 m PENDIENTE  
 b ORDENADA AL ORIGEN  
 No. O. NUMERO DE OBSERVACIONES  
 G. Lib. GRADOS DE LIBERTAD

En las figuras 24 y 25, muestran la curva de calibración 7 y la linealidad del método para determinar furosemida en medio básico (NaOH 0.02M), en donde se grafican los microgramos determinados contra los añadidos por mililitro respectivamente.

Se realizó un análisis de varianza, en donde se demostró la dependencia de la absorbancia con la concentración, y un análisis de covarianza, en donde se demostró que no existen diferencias significativas entre las curvas de un mismo día y entre los días.

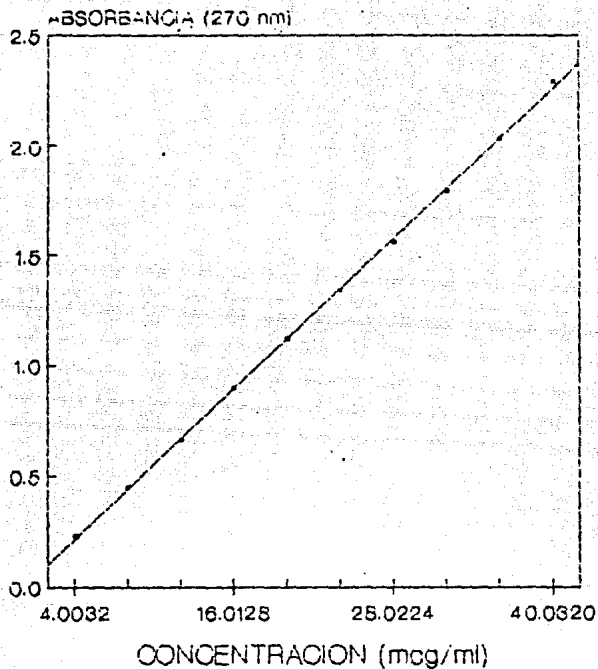


FIGURA 24 GRAFICA DE LA CONCENTRACION DE FUROSEMIDA CONTRA LA ABSORBANCIA A 270NM.

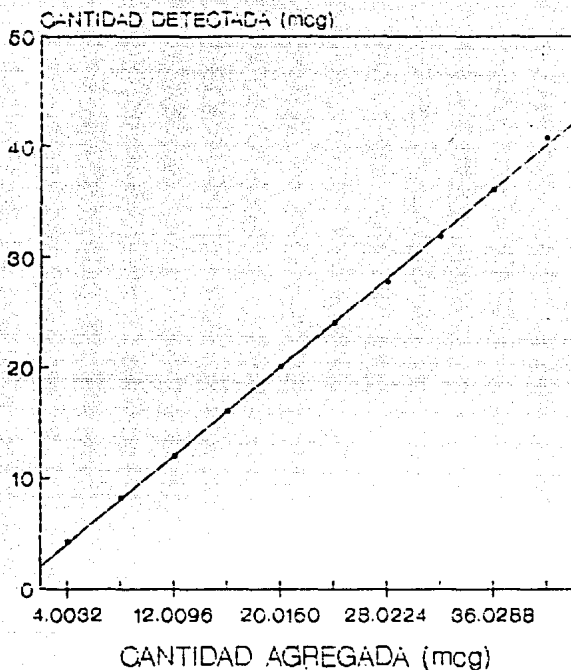


FIGURA 25 GRAFICA DE LA CANTIDAD AGREGADA CONTRA LA CANTIDAD DETECTADA DE FUROSEMIDA.

### ANALISIS DE VARIANZA

El objetivo es determinar si la absorbancia y la concentración están linealmente relacionadas.

$H_0$  : La absorbancia y la concentración están linealmente relacionadas

$H_1$  : La absorbancia y la concentración no están linealmente relacionadas

Tabla 28

F. V.	S. C.	G. DE LIB	C. M.	$F_c$	$F_{(95\%)}$	$F_{(99\%)}$
P. Lineal	10.80123	1	10.80123	27.71772	1.35	1.53
Residual	34.29243	88	0.38909			
Total	45.09366	89				

F. V. FUENTE DE VARIACION.

S. C. SUMA DE CUADRADOS.

G. DE LIB GRADOS DE LIBERTAD.

C. M. CUADRADO MEDIO.

$F_c$  F CALCULADA.

$F_{(95\%)}$  F DE TABLAS CON UN 95% CONFIANZA.

$F_{(99\%)}$  F DE TABLAS CON UN 99% CONFIANZA.

Como:

$$F_c > F_t$$

se acepta  $H_1$  y se rechaza  $H_0$ .

∴ La absorbancia y la concentración están linealmente relacionadas.

## ANALISIS DE COVARIANZA

El objetivo es determinar si existen diferencias entre los días así como en un mismo día.

$H_0$  : Las curvas de calibración son iguales.

$H_1$  : Las curvas de calibración son diferentes.

Tabla 20

	G. DE LIB	$\sum X^2$	$\sum XY$	$\sum Y^2$	Ft (95%)	Ft (99%)
TOTAL	99	12092.83	734.7603	44.85701	2.12	2.82
S/TAB.	8	-417.534	-12.5338	0.135393		
DENTRO TAB	81	12510.36	747.2942	44.72162		
REDUCCION	1			44.63887		
DESVIACION	90			0.062754		

MEDIA CUADRADA DE LAS DESVIACIONES 0.001034

Como:

$F_c < F_t$

se acepta  $H_0$  y se rechaza  $H_1$ .

∴ No hay diferencias entre las curvas.



Limite minimo cuantificable:

Esta prueba fue realizada sacando el intervalo menor con un 95% de confianza de la recta con la mejor correlacion, los resultados se muestran a continuacion en la tabla 30, y en la figura 26 se muestra la grafica correspondiente.

Tabla 30

Conc. (mcg/ml)	Abs. (270 nm)
1.8043	0.000000
4.0000	0.033502
8.0000	0.064534
12.0000	0.155566
16.0000	0.216598
20.0000	0.277630
24.0000	0.338662
28.0000	0.399694
32.0000	0.460726
36.0000	0.521758
40.0000	0.582790

En la tabla 31 se muestran los resultados obtenidos de las determinaciones de diez soluciones diferentes con una concentración final de 8 mcg/ml, en donde se puede observar la reproducibilidad del método.

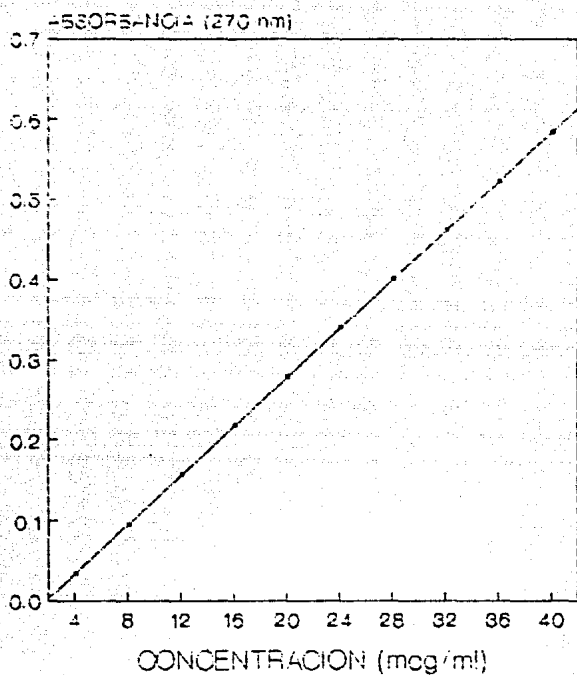


FIGURA 26 GRAFICA DEL INTERVALO MENOR CON UN 95 POR CIENTO DE CONFIANZA DE LA CURVA ESTANDAR 7.

Tabla 31

SOLUCION	(270) A	cantidad detectada
1	0.454	7.6654
2	0.449	7.58040
3	0.461	7.79354
4	0.473	8.00531
5	0.450	7.60706
6	0.435	7.35462
7	0.448	7.56341
8	0.447	7.55321
9	0.445	7.52941
10	0.460	7.77637
	- X	7.64291
	%C. V.	2.34

## APENDICE 2

---



FIGURA 27. MICROFOTOGRAFIA 1. CRISTALES DE FUROSEMIDA [2000X]

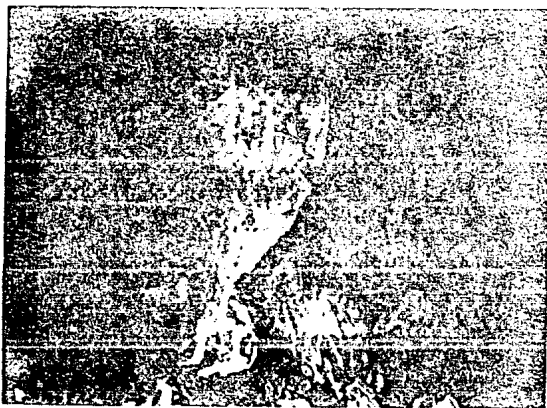


FIGURA 28. MICROFOTOGRAFIA 2. CRISTALES DE ALCOHOL  
POLIVINILICO 5222 (2000X).

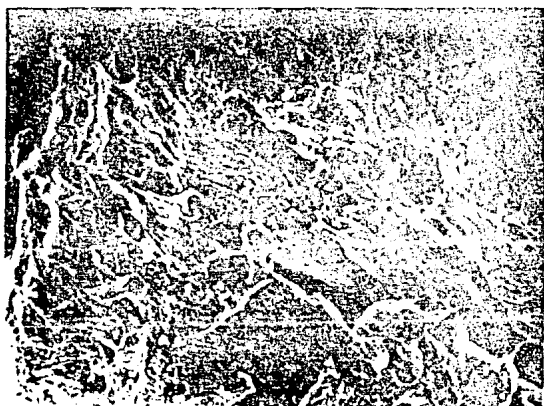


FIGURA 29. MICROFOTOGRAFIA 3 CRISTALES DE ALCOHOL  
POLIVINILICO 5042 [ 2000X ].

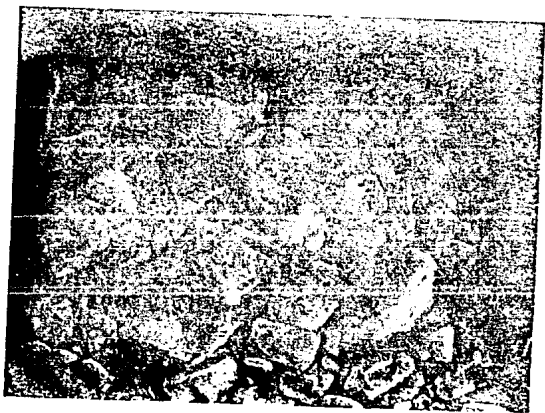


FIGURA 30. MICROFOTOGRAFIA 4. COMPRIMIDO DE ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y FUROSEMIDA SECO [150X].





FIGURA 31. MICROFOTOGRAFIA 5. COMPRIMIDO DE ALCOHOL POLIVINILICO 5042 Y FUROSEMIDA SECO [150X].



FIGURA 32. MICROFOTOGRAFIA 6. COMPRIMIDO DE ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y FUROSEMIDA HUMECTADO [45X].



FIGURA 33. MICROFOTOGRAFIA 7. COMPRIMIDO DE ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y FUROSEMIDA HUMECTADO [150X].

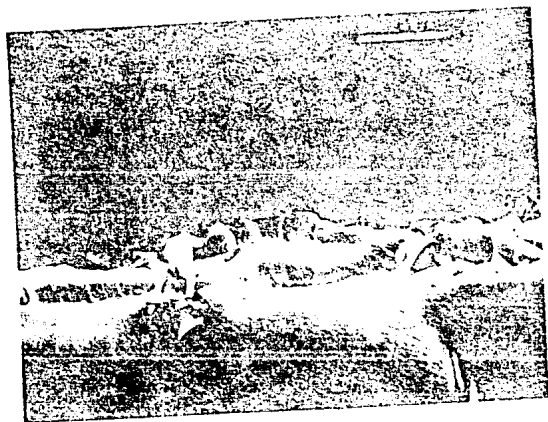


FIGURA 34. MICROFOTOGRAFIA 8. COMPRIMIDO DE ALCOHOL POLIVINILICO 5222 Y FUROSEMIDA HUMECTADO (200X).



FIGURA 35. MICROFOTOGRAFIA 9. COMPRIMIDO DE ALCOHOL POLIVINILICO 5042 Y FUROSEMIDA HUMECTADO [45X].



FIGURA 36. MICROFOTOGRAFIA 10. COMPRIMIDO DE ALCOHOL POLIVINILICO 5042 Y FUROSEMIDA HUMECTADO [ 300X].

## **APENDICE 3**

---

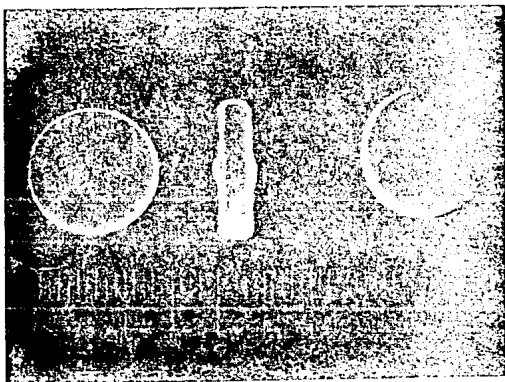


FIGURA 37. FOTOGRAFIA 1. COMPRIMIDO DE PVA 5222 Y FUROSEMIDA TOMADA A LAS DOS HORAS.



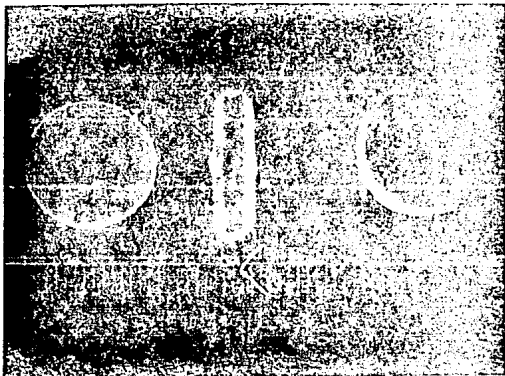


FIGURA 38. FOTOGRAFIA 2. COMPRIMIDO DE PVA 5222 Y FUROSEMIDA TOMADA A LAS CUATRO HORAS.

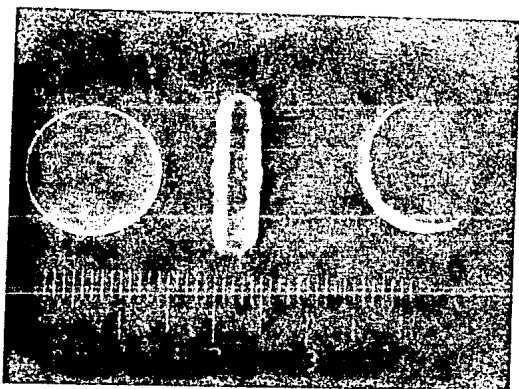


FIGURA 39. FOTOGRAFIA 3. COMPRIMIDO DE PVA 5222 Y FUROSEMIDA TOMADA A LAS SEIS HORAS.

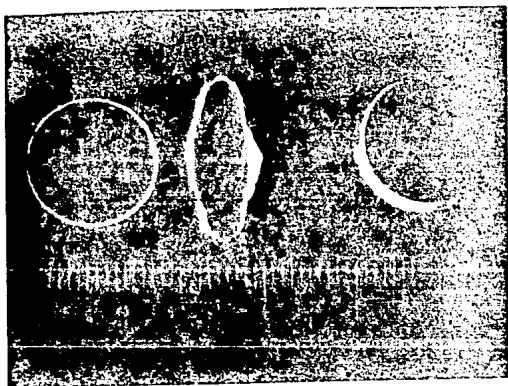


FIGURA 40. FOTOGRAFIA 4. COMPRIMIDO DE PVA 5222 Y  
FUROSEMIDA TOMADA A LAS OCHO HORAS.

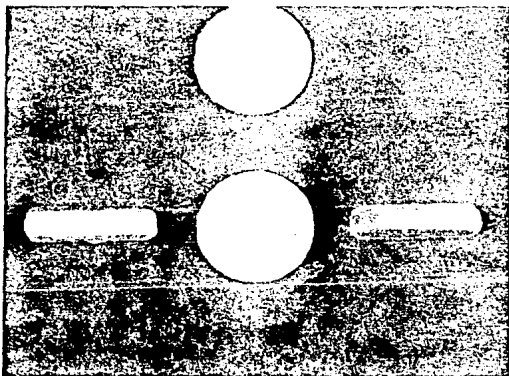


FIGURA 41. FOTOGRAFIA 5. COMPRIMIDO DE PVA 5042 Y FUROSEMIDA TOMADA A LAS DOS HORAS.

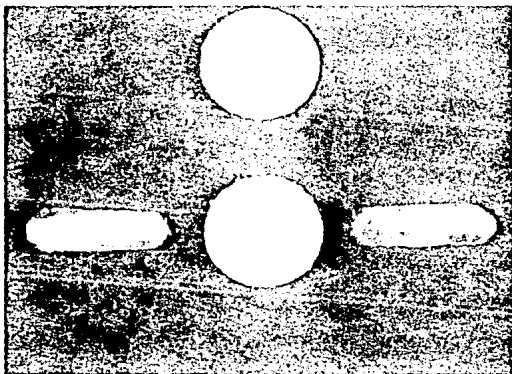


FIGURA 42. FOTOGRAFIA 6. COMPRIMIDO DE PVA 5042 Y FUROSEMIDA TOMADA A LAS CUATRO HORAS.

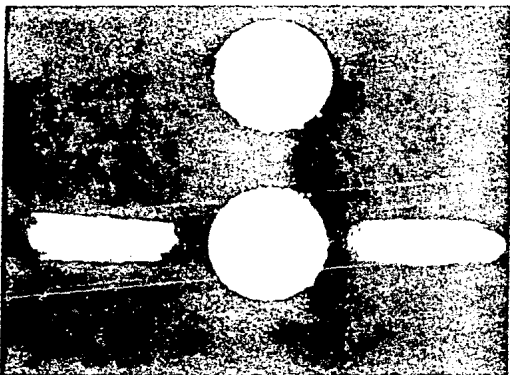
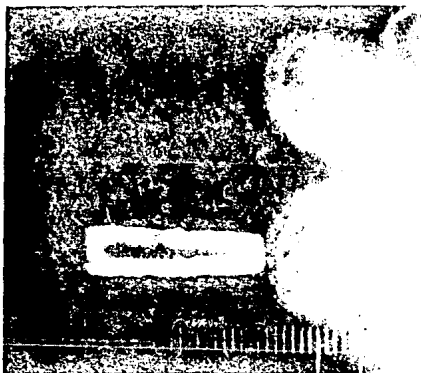


FIGURA 43. FOTOGRAFIA 7. COMPRIMIDO DE PVA 5042 Y FUROSEMIDA TOMADA A LAS SEIS HORAS.



**FIGURA 44. FOTOGRAFIA 8. COMPRIMIDO DE PVA 5042 Y FUROSEMIDA TOMADA A LAS OCHO HORAS.**