



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES  
CUAUTITLAN



UNAM

FALLA DE ORIGEN

CARACTERIZACION DE LA VELOCIDAD DE  
LIBERACION DE UN FARMACO HIDROFI-  
LICO Y UNO LIPOFILICO CONTENIDOS  
EN BASES LIPO- E HIDROSOLUBLES.

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
FLORA ADRIANA GANEM RONDERO

Director de Tesis M. en C. Vicente Alonso Pérez



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.

# I N D I C E.

	FAG.
LISTA DE TABLAS.....	IV
LISTA DE FIGURAS.....	VI
LISTA DE GRAFICAS.....	VII
LISTA DE ABBREVIATURAS.....	VIII
OBJETIVOS.....	X
<b>I. INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 CONCEPTOS GENERALES.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 DEFINICION.....	1
1.1.2 CARACTERISTICAS DE LAS BASES PARA UN- GUENTO.....	1
1.1.3 CLASIFICACION.....	3
1.2 CARACTERISTICAS DE LA PIEL.....	5
1.3 PERMEACION CUTANEA.....	8
1.4 SISTEMAS DE LIBERACION.....	14
1.5 MODELOS MATEMATICOS.....	19
1.5.1 APLICACION DE LA LEY DE FICK EN LA LIBE- RACION DE FARMACOS CONTENIDOS EN LINGUEN- TOS.....	19
1.5.2 OTROS MODELOS MATEMATICOS.....	23
1.6 CARACTERISTICAS DEL CLORHIDRATO DE XILO- CAINA.....	25
1.6.1 CARACTERISTICAS GENERALES.....	25
1.6.2 ACCION FARMACOLOGICA.....	25
1.6.3 FARMACOCINETICA.....	26
1.6.4 TOXICIDAD.....	26

1.7	CARACTERISTICAS DE LA FENILBUTAZONA.....	27
1.7.1	CARACTERISTICAS GENERALES.....	27
1.7.2	ACCION FARMACOLOGICA.....	27
1.7.3	FARMACOCINETICA.....	29
1.7.4	TOXICIDAD.....	30
II.	PARTE EXPERIMENTAL.....	31
2.1	MATERIALES Y EQUIPO.....	32
2.1.1	MATERIALES.....	32
2.1.2	EQUIPO DE MANUFACTURA.....	32
2.1.3	EQUIPO DE EVALUACIONES.....	32
2.2	EVALUACIONES PREVIAS.....	33
2.2.1	DETERMINACION DE LA PUREZA DE LOS PRIN- CIPIOS ACTIVOS.....	33
2.2.2	ELABORACION DE LOS ESPECTROS DE ABSOR- CION.....	33
2.2.3	ELABORACION DE LAS CURVAS DE CALIBRACION	33
2.2.4	DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD.....	39
2.3	PREPARACION DE LAS BASES.....	40
2.3.1	BASE HIDROSOLUBLE.....	40
2.3.2	BASE LIPOSOLUBLE.....	41
2.4	EVALUACION DE LAS BASES.....	42
2.4.1	GRAVEDAD ESPECIFICA.....	42
2.4.2	CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO.....	42
2.4.3	DETERMINACION DEL pH.....	44
2.4.4	CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS.....	44

2.5 PERFILES DE LIBERACION.....	45
III. RESULTADOS.....	47
3.1 DETERMINACION DEL PORCENTAJE DE FARMACO LIBERADO.....	47
3.2 CUANTIFICACION DEL FARMACO REMANENTE EN LA BASE.....	51
3.3 ESTUDIOS DE DISOLUCION CON PLACEBOS.....	51
3.4 DETERMINACION DEL MECANISMO DE LIBERA- CION.....	53
3.5 APLICACION DE LA ECUACION DE HIGUCHI PA- RA LA LIBERACION DE FARMACOS CONTENIDOS EN UNGUENTOS.....	55
3.6 USO DE LAS ECUACIONES DE ORDEN CERO Y PRIMER ORDEN.....	55
IV. DISCUSION.....	65
V. CONCLUSIONES.....	80
VI. BIBLIOGRAFIA.....	82
APENDICE.....	87

LISTA DE TABLAS.

	PAG.
I. GRAVEDAD ESPECIFICA PARA CADA UNA DE LAS BASES...	42
II. CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO EN PORCENTAJE PARA LOS UNGUENTOS PREPARADOS.....	43
III. VALORES DE pH PARA SUSPENSIONES AL 10% EN AGUA DESTILADA PARA CADA UNO DE LOS UNGUENTOS.....	44
IV. PORCENTAJE MAXIMO LIBERADO DE FARMACO.....	48
V. CANTIDAD DE FARMACO REMANENTE EN LA BASE AL FINAL DE LA LIBERACION.....	52
VI. VALORES DEL EXPONENTE "n" OBTENIDOS DE ACUERDO AL MODELO DE PEPPAS.....	53
VII. RESULTADOS DE LA LIBERACION DEL CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BASE HIDROSOLUBLE.....	57
VIII. RESULTADOS DE LA LIBERACION DEL CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BASE LIPOSOLUBLE.....	58
IX. RESULTADOS DE LA LIBERACION DE FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE.....	59
X. RESULTADOS DE LA LIBERACION DE FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE.....	60
XI. VALORES DE LAS CONSTANTES DE HIGUCHI (K <sub>H</sub> ).....	62
XII. VALORES DE LAS CONSTANTES (K <sub>1</sub> ) PARA UN PRIMER ORDEN.....	64

XIII.	ANALISIS DE VARIANZA (ANADEVA) PARA EL PORCENTAJE MAXIMO LIBERADO DE FARMACO.....	67
XIV.	ANALISIS DE VARIANZA (ANADEVA) Y COMPARACIONES MULTIPLES PARA EL PORCENTAJE LIBERADO A LOS 5 MINUTOS.....	68
XV.	COMPARACIONES MULTIPLES PARA EL FARMACO REMANENTE EN LA BASE.....	69
XVI.	ANALISIS DE VARIANZA (ANADEVA) PARA LAS CONSTANTES DE HIGUCHI ( $K_m$ ).....	76

## LISTA DE FIGURAS.

1.	ESTRUCTURA DE LA PIEL (CORTE TRANSVERSAL).....	5
2.	ABSORCION PERCUTANEA DE UN FARMACO PARA EJERCER UN EFECTO LOCAL O SISTEMICO.....	8
3.	PERFIL DE CONCENTRACION DEL FARMACO EN EL CONTENEDOR Y EN EL MEDIO ACUOSO DONDE SE CONSERVAN LAS CONDICIONES "SINK".....	22
4.	PERFIL DE CONCENTRACION DEL FARMACO RESPECTO A LA POSICION EN EL SISTEMA.....	24
5.	DIAGRAMA DE FLUJO DE LA PARTE EXPERIMENTAL.....	31
6.	APARATO EMPLEADO EN LAS PRUEBAS DE DISOLUCION.....	34
7.	ESPECTRO DE ABSORCION PARA CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BUFFER DE FOSFATOS DE pH 6.8.....	35
8.	ESPECTRO DE ABSORCION PARA FENILBUTAZONA EN BUFFER DE FOSFATOS DE pH 6.8.....	36
9.	CURVA DE CALIBRACION PARA CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BUFFER DE FOSFATOS DE pH 6.8.....	37
10.	CURVA DE CALIBRACION PARA FENILBUTAZONA EN BUFFER DE FOSFATOS DE pH 6.8.....	38
11.	PERFIL DEL GRADO DE AVANCE DE LA CAPA DE HIDRATACION RESPECTO AL TIEMPO.....	75



LISTA DE GRAFICAS.

	PAG.
I. PORCENTAJE DE FARMACO LIBERADO POR UNIDAD DE TIEMPO.....	49
Ia. FRACCION DE FARMACO LIBERADO EXPRESADA EN PORCENTAJE.....	50
II. $\ln M_t / M_0$ vs. $\ln t$ PARA DETERMINACION DEL PROBABLE MECANISMO DE LIBERACION.....	54
III. GRAFICA DE $Q$ vs. $t^{1/2}$ DE ACUERDO AL MODELO DE HIGUCHI.....	61
IV. GRAFICA DEL $\ln (1 - R)$ vs. $t$ DE ACUERDO A UNA CINETICA DE PRIMER ORDEN.....	63
V. CANTIDAD DE FARMACO LIBERADA POR UNIDAD DE AREA EN FUNCION DEL TIEMPO.....	78

## LISTA DE ABREVIATURAS.

A.....	AREA DE SECCION TRANSVERSAL.
Ant.....	CANTIDAD DE FARMACO CAPAZ DE DIFUNDIR.
B <sub>1</sub> (b <sub>1</sub> ).....	BASE HIDROSOLUBLE.
B <sub>2</sub> (b <sub>2</sub> ).....	BASE LIPOSOLUBLE.
b.....	INTERCEPTO.
C.....	GRADIENTE DE CONCENTRACION.
D.....	CONCENTRACION DE FARMACO EN LA MATRIZ.
C.P.....	COEFICIENTE DE PARTICION.
C <sub>s</sub> .....	CONCENTRACION DE FARMACO EN EL ESTRATO CORNEO.
C <sub>s</sub> .....	CONCENTRACION DE SATURACION DEL FARMACO EN EL MEDIO.
C.V.....	COEFICIENTE DE VARIACION.
Cv.....	CONCENTRACION DE FARMACO EN EL VEHICULO.
D.....	COEFICIENTE DE DIFUSION.
d. s.....	DESVIACION ESTANDAR.
E.....	COEFICIENTE DE ABSORTIVIDAD.
f <sub>1</sub> .....	FARMACO HIDROSOLUBLE.
f <sub>2</sub> .....	FARMACO LIPOSOLUBLE.
FIG.....	FIGURA.
FEN/HID.....	FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE.
FEN/LIP.....	FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE.
h.....	GROSOR DE LA BARRERA CUTANEA.
J.....	FLUJO.
K <sub>1</sub> .....	CONSTANTE DE PRIMER ORDEN.
K <sub>0</sub> .....	CONSTANTE DEL MODELO OPUESTO AL PRIMER ORDEN.
K <sub>H</sub> .....	CONSTANTE DE HIGUCHI.
m.....	PENDIENTE.
Mt.....	CANTIDAD DE FARMACO LIBERADA AL TIEMPO t.
M <sub>∞</sub> .....	CANTIDAD DE FARMACO LIBERADA AL INFINITO.
n.....	EXPONENTE DEL MODELO DE PEPPAS.
O/W.....	EMULSION ACEITE EN AGUA.
PAG.....	PAGINA.
pp.....	PAGINAS.

g.....GROSOR DE LA CAPA DE HIDRATACION.  
Q<sub>0</sub>.....CANTIDAD INICIAL DE FARMACO EN LA BASE.  
Q<sub>e</sub>.....CANTIDAD DE FARMACO EN LA BASE AL EQUILIBRIO.  
Q<sub>t</sub>.....CANTIDAD DE FARMACO EN LA BASE AL TIEMPO t.  
SD/Qt.....GRADO DE DIFUSION.  
(1 - R).....FRACCION DE FARMACO REMANENTE EN LA BASE.  
r<sup>2</sup>.....COEFICIENTE DE DETERMINACION.  
t.....TIEMPO.  
W/O.....EMULSION AGUA EN ACEITE.  
x.....VALOR PROMEDIO (MEDIA).  
XIL/HID.....CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BASE HIDROSOLUBLE.  
XIL/LIP.....CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BASE LIPOSOLUBLE.

## O B J E T I V O S.

- A. Diseñar un aparato para el estudio de la liberación de fármacos contenidos en ungüentos que permita el contacto directo entre la muestra y la fase receptora.
- B. Determinar la velocidad de liberación "in vitro" de fármacos contenidos en ungüentos.
- C. Comparar los perfiles de liberación de fármacos hidro y lipofílicos contenidos en bases para ungüento hidro y liposolubles.
- D. Analizar los datos obtenidos de acuerdo a modelos matemáticos reportados en la literatura.

## 1. INTRODUCCION.

### 1.1 CONCEPTOS GENERALES.

#### 1.1.1 DEFINICION.

Las formas de dosificación semisólidas a diferencia de las formas líquidas y sólidas son casi todas de uso dermatológico. En ellas se incluyen las cremas, las pastas y los ungüentos. No existe una definición rigurosa para estas formas de dosificación, sin embargo, como sus propiedades de flujo son diferentes, su comportamiento reológico puede tomarse como base para definir las y diferenciarlas entre sí.

Una CREMA es una preparación semisólida con flujo pseudoplástico. Al frotarse sobre la piel su facilidad para fluir aumenta, al ser interrumpido ese frotamiento el flujo también cesa.

Una PASTA es un semisólido que muestra esencialmente flujo dilatante. La resistencia a fluir aumenta conforme se incrementa la fuerza de aplicación. Las pastas normalmente se preparan añadiendo considerables cantidades de polvos insolubles a bases convencionales de ungüentos lo cual transforma el flujo del mismo en un flujo dilatante.

Un UNGÜENTO es un semisólido con características de flujo plástico. La resistencia a fluir cesa al aplicar sobre la piel.<sup>(1)</sup>

#### 1.1.2 CARACTERISTICAS DE LAS BASES PARA UNGÜENTO.

A pesar de sus diferencias, los productos dermatológicos deben cumplir con tres funciones primordiales:<sup>(1,2,3)</sup>

- A) Proteger áreas dañadas de la piel permitiendo con ello su recuperación.
- B) Hidratar la piel o ejercer sobre ella efectos emolientes.
- C) Servir como vehículo para fármacos destinados a actuar en la superficie cutánea o que necesiten ser absorbidos a través de ella para ejercer su efecto.

Como el objeto de estudio de este trabajo son las bases para unguento, en lo sucesivo se hablará de estas preparaciones en particular.

Diversos autores<sup>(1,2)</sup> han descrito las características ideales de una base para unguento, la cual debe ser:

- a) Estable.
- b) Neutra.
- c) No grasosa.
- d) No higroscópica.
- e) Removible con agua.
- f) No actuar como desengrasante.
- g) No deshidratante.
- h) Compatible con todos los fármacos.
- i) Capaz de servir como vehículo tanto a fármacos hidrofílicos como a fármacos lipofílicos.
- j) De composición química conocida.
- k) Libre de olor desagradable.
- l) Capaz de retener al menos 50% de agua.
- m) Eficiente en piel seca, grasa o húmeda.
- n) No irritante.
- o) Fundir o suavizarse a la temperatura corporal.
- p) No manchar o ensuciar.
- q) Fácil de elaborar.
- r) Económica.

Una base para unguento puede poseer muchas de estas propiedades aunque no necesariamente todas, dependiendo del tipo de base y del uso al que este destinada.

### 1.1.3 CLASIFICACION. <sup>(2)</sup>

#### 1. OLEOSAS (HIDROCARBONADAS).

- a) Anhidras. (Pueden contener agua en muy pequeñas cantidades).
- b) Hidrofóbicas.
- c) Insolubles en agua.
- d) No removibles con agua.
- e) Poder emoliente.
- f) Efecto oclusivo.

#### 2. ABSORBENTES.

- a) Anhidras.
- b) Hidrofilicas.
- c) Insolubles en agua.
- d) La mayoría son removibles con agua.
- e) Poseen cierto efecto oclusivo y emoliente.

#### 3. EMULSIONES.

##### A. W/O.

- a) Contienen agua como fase interna.
- b) Absorben agua.
- c) Insolubles en agua.
- d) No removibles con agua.

##### B. O/W.

- a) Contienen agua como fase continua.
- b) Absorben agua.
- c) Insolubles en agua.
- d) Removibles con agua.

4. SOLUBLES EN AGUA.

- a) Anhidras.
- b) Absorben agua.
- c) Solubles en agua.
- d) Removibles con agua.
- e) No grasosas.



## 1.2 CARACTERISTICAS DE LA PIEL.

La piel, uno de los órganos más extensos y accesibles del cuerpo humano recibe aproximadamente una tercera parte de la sangre circulante y aunque posee un grosor de solo una fracción de milímetro, actúa como una barrera protectora contra ataques externos físicos y químicos, ayuda a regular la temperatura corporal y juega un importante papel en la regulación de la presión sanguínea.

La piel está formada fundamentalmente por tres capas: la epidermis, la dermis y la hipodermis o tejido subcutáneo.

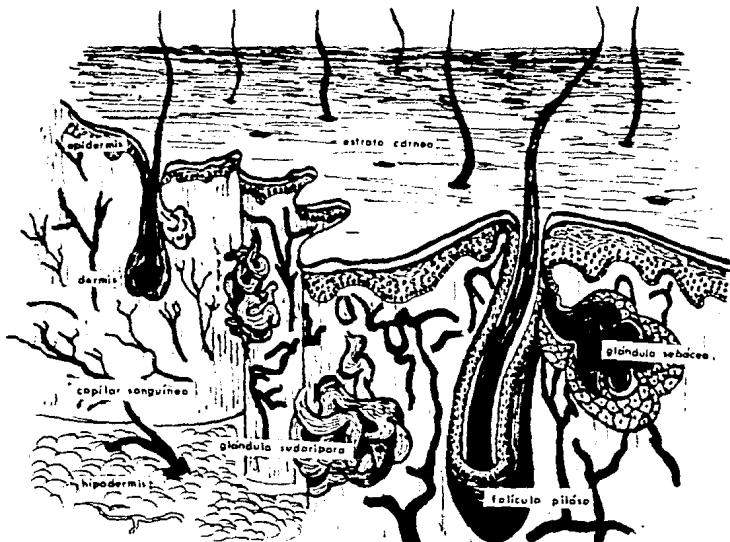


FIG. 1. ESTRUCTURA DE LA PIEL (CORTE TRANSVERSAL).

La epidermis, la capa más externa, actúa como una barrera protectora contra bacterias, irritantes químicos, alérgenos y en general cualquier agente extraño al organismo que quisiera penetrar a través de ella, constituyendo además la primera barrera para la permeación percutánea de fármacos.

La epidermis consta de una capa basal de células que constantemente se dividen y lentamente pasan a formar el estrato córneo constituido por células muertas, planas y queratinizadas, este constituye la capa más externa de las que conforman a la epidermis; esta compuesto por aproximadamente 40% de proteínas (principalmente queratina) y 40% de agua, el resto está constituido por lípidos principalmente en forma de triglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol y fosfolípidos, que normalmente mantienen el pH entre 4.5 y 6.5. Además entre la queratina se encuentran aminoácidos libres que actúan como reguladores del pH y protegen la piel de la acción de ácidos y álcalis. Cualquier cambio drástico en el pH puede acarrear trastornos en la piel e inclusive facilitar la invasión bacteriana.

El estrato córneo representa la principal barrera de la piel contra la pérdida de agua. Las células queratinizadas que lo conforman son altamente hidrofílicas pudiendo captar hasta 4 veces su peso de agua con lo que aumenta su permeabilidad de 4 a 5 veces, esto permite que la superficie cutánea se mantenga suave. Los lípidos depositados en la superficie del estrato córneo también ayudan a retener el agua sobre ella sin llegar a ser una cubierta oclusiva.

La dermis, abajo de la epidermis, es un tejido conectivo que contiene gran cantidad de fibras nerviosas, vasos sanguíneos, folículos pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y fibras musculares. La capa papilar que está en íntimo contacto con la epidermis posee

terminales nerviosas que se ven afectadas por los cambios de temperatura y por la aplicación de anestésicos locales, así como por irritantes. Su estructura la hace responsable de las propiedades elásticas de la piel.

La hipodermis es una capa aislada de tejido conectivo que contiene gran cantidad de células adiposas y cuya función primordial es conservar el calor corporal y amortiguar golpes externos. (2,10,11)

### 1.3 PERMEACION CUTANEA.

No todas las capas de la piel son igualmente permeables, la epidermis es mucho menos permeable que la dermis y esto se atribuye a la resistencia mostrada por el estrato córneo debido principalmente a su elevado contenido de queratina.<sup>(11)</sup>

Durante varias décadas la piel ha sido utilizada como el sitio de administración para fármacos dermatológicos, éstos pueden ser aplicados en la superficie cutánea para producir un efecto local ó sistémico.

Cuando se desea un efecto local, es preferible concentrar el fármaco en las regiones externas de la piel, en éste caso la molécula difunde al tejido blanco localizado en la proximidad de la aplicación para producir su acción terapéutica. Cuando se requiere un efecto sistémico, la penetración en circulación sanguínea es necesaria para que el fármaco sea transportado al tejido blanco, el cual puede estar relativamente lejos de la zona de aplicación.<sup>(12)</sup>

W. Higuchi y Ando desarrollaron un modelo matemático que explica éstos dos efectos e inclusive considera la acción de las enzimas catabólicas localizadas en la epidermis.<sup>(13)</sup> En ambos casos, el fármaco está en contacto con un órgano metabólicamente activo.

La microvasculatura cutánea ha sido considerada como un ejemplo de un clásico fenómeno "sink". Después de la penetración a través de la epidermis y dermis superior, es de esperarse que las sustancias que lleguen a los vasos sanguíneos sean diluidas en el sistema circulatorio.<sup>(17)</sup>

Sin embargo, no todo el material que penetra a las capas superiores se somete inmediatamente a condiciones "sini", ya que la sangre que afluye a la dermis no es capaz de absorber ciertas sustancias de manera proporcional a como penetran a través de la epidermis y por tanto el sustrato se acumula con el tiempo y puede difundir hacia tejidos vecinos, por ejemplo el conectivo o el muscular. -

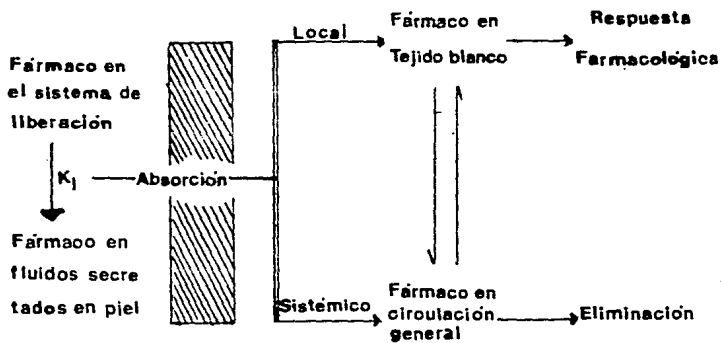


FIG. 2. ABSORCIÓN PERCUTÁNEA DE UN FÁRMACO PARA EJERCER UN EFECTO LOCAL O SISTÉMICO.

La absorción de fármacos a través de la piel intacta puede ocurrir por cualquiera de las siguientes vías:

- a) A través de las células del estrato córneo.
- b) Por los apéndices de la piel como son glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas y folículos pilosos.<sup>(2)</sup>

Algunos autores<sup>(11)</sup> consideran que esta última es una vía alterna por la que pueden penetrar algunos agentes extraños principalmente los solubles en agua a una velocidad mayor que a través del área intacta del estrato córneo. La difusión a través de los folículos pilosos y glándulas sudoríparas es importante en el caso de iones, compuestos polifuncionales y moléculas con un gran tamaño. Sin embargo, su contribución es limitada, debido a que la superficie de la epidermis es de 100 a 1000 veces mayor que la de los apéndices. Los coeficientes de difusión para moléculas de bajo peso molecular son mayores cuando se mueven a través del estrato córneo.

La penetración a través de éstos conductos puede ser muy significativa en la fase inicial de difusión antes de que se establezca un estado continuo de permeación transdérmica en donde la difusión a través del estrato córneo se convierte en la vía predominante.<sup>(14)</sup>

De cualquier modo, el paso determinante en la absorción percutánea a través de la piel intacta es la difusión por el estrato córneo. Sin embargo, cuando la epidermis se encuentra dañada y el estrato córneo ha sido eliminado el paso limitante en el proceso de absorción es la liberación del fármaco de la base.<sup>(2)</sup>

Los factores que afectan la permeabilidad del estrato córneo pueden clasificarse principalmente en tres categorías: <sup>(11,15)</sup>

1. Propiedades fisicoquímicas de los sistemas de liberación.
2. Propiedades fisicoquímicas de las moléculas penetrantes.
3. Fisiología y condiciones de la piel.

Algunos de los factores incluidos en los grupos anteriormente citados son los siguientes:

El COEFICIENTE DE PARTICION, que se define como sigue: <sup>(16)</sup>

$$C.P. = C_s/C_v \dots \dots \dots (1)$$

Donde:  $C_s$  = Concentración de fármaco en el estrato córneo.

$C_v$  = Concentración de fármaco en el vehículo.

Un bajo coeficiente de partición indica una gran afinidad entre el fármaco y el vehículo y refleja la tendencia del fármaco a permanecer en él. Si el coeficiente de partición es alto, el fármaco es mucho más soluble en el estrato córneo y esto implica que en el equilibrio la concentración de fármaco en las capas superiores del estrato córneo será mayor que en el vehículo.

La concentración de fármaco en la capa más externa del estrato córneo está relacionada directamente con su solubilidad en esa capa y en el vehículo y por tanto con el coeficiente de partición, como se demuestra en la siguiente

ecuación:

$$Q/t = D (C.P.) C/h \dots \dots \dots (2)$$

Donde:  $Q/t$  = Cantidad de fármaco liberado en función del tiempo (Grado de difusión).

D = Coeficiente de difusión.

C.P. = Coeficiente de partición.

C = Gradiente de concentración.

h = Grosor de la barrera cutánea.

El grado de difusión de un fármaco a través de la piel depende directamente del coeficiente de partición y de la concentración de fármaco disuelto en el vehículo.

Puesto que el grado de difusión de un fármaco depende de su coeficiente de partición y este a su vez esta directamente relacionado con la solubilidad del fármaco en la piel y en el vehículo, la absorción percutánea puede verse fácilmente alterada modificando la solubilidad del fármaco en el vehículo al alterar la composición del mismo o modificar la estructura del fármaco. <sup>(8,9,17)</sup>

El pH de la piel y del vehículo afecta la disociación de fármacos ionogénicos y por tanto su difusión transdérmica. Estudios realizados con xilocaína para ver la influencia del pH<sup>(18)</sup> demostraron que para xilocaína la mayor liberación se observa a pH's cercanos a su pka. Ezzedein<sup>(4)</sup> demuestra que para el ácido ascórbico la liberación es mayor a pH's cercanos a su pka en donde hay iguales cantidades de forma disociada y no disociada.

Como se observa en la ecuación (2) y considerando que la penetración a través de la piel es un proceso pasivo, el grado de difusión es directamente proporcional a la CONCENTRACION DE FÁRMACO en la superficie cutánea.

La absorción cutánea para la mayoría de las moléculas



involucra dos etapas consecutivas:

A. Liberación del fármaco del vehículo.

B. Penetración a través de la piel.

Aunque generalmente es la última etapa la que controla la absorción percutánea por ser el más lento de los dos eventos.<sup>10)</sup>

La AFINIDAD DEL FÁRMACO POR EL VEHÍCULO afecta su liberación. Los mecanismos de liberación dependen de si el fármaco está disuelto ó suspendido en el vehículo y del coeficiente de partición vehículo/piel.

Por muchos años se creyó que el vehículo por sí mismo era el factor determinante en la absorción, de ahí la clasificación que se daba a los ungüentos de acuerdo a su grado de penetración y no a su composición.<sup>(2,8)</sup> Si bien es cierto que las características del vehículo pueden afectar la solubilidad del fármaco y su coeficiente de partición, de ningún modo puede ejercer un efecto por sí mismo.

"La absorción de una sustancia depende esencialmente de su solubilidad en lípidos y en agua y el papel del vehículo es secundario."<sup>10)</sup>

Sin embargo, un vehículo que altera el estado de HIDRATACION DE LA PIEL puede tener una marcada influencia en la absorción percutánea, pues la hidratación del estrato córneo es uno de los factores más importantes que afectan la absorción.<sup>2)</sup> Cuando la piel tiene un alto grado de hidratación, la difusión de fármacos polares se hace más fácil. Además dispersas en ese volumen de agua se encuentran micelas de fosfolípidos que permiten la absorción de fármacos no polares. Así, un alto grado de hidratación incrementa la absorción tanto de fármacos solubles como

insolubles en agua, además un aumento en la humedad

incrementa el tamaño de los poros lo que favorece el flujo tanto de moléculas grandes como pequeñas. <sup>(1,5)</sup>

Un factor muy importante, es la TEMPERATURA, al aumentar la temperatura de la piel aumenta su permeabilidad y esto está relacionado con la energía térmica requerida para la solubilización y difusión del fármaco en los tejidos cutáneos. Un aumento en la temperatura cutánea además, provoca una vasodilatación, lo que favorece la absorción. <sup>(16)</sup> Se ha visto que el coeficiente de difusión aumenta al incrementarse la temperatura posiblemente porque la viscosidad del vehículo disminuye. <sup>(18)</sup>

Como ya se mencionó, la absorción de fármacos depende del ESTADO FISIOLÓGICO DE LA PIEL. Mientras que la piel intacta actúa como una barrera efectiva, la piel dañada o traumatizada se vuelve permeable casi a cualquier sustancia.

Además, la cantidad de fármaco que penetra la piel está determinada por otros factores como la extensión superficial cutánea cubierta por la base, la fuerza de frotamiento con que se aplica y el sitio de aplicación. <sup>(4,5,20)</sup>

#### 1.4 SISTEMAS DE LIBERACION.

Un gran número de técnicas se han desarrollado para simular la liberación de un fármaco contenido en preparaciones tópicas y la subsecuente absorción a través de la piel. <sup>(21,22,23)</sup>

En los casos de mucosa o piel dañada la barrera biológica está parcial o totalmente ausente y por lo tanto la liberación de la forma farmacéutica es el paso limitante. Esto ocurre con la mayoría de los supositorios y ungüentos oculares.

En estas condiciones, la simulación de la absorción de un fármaco "in vivo" implica intrínsecamente investigar su liberación. Además, aun cuando el paso límite sea la penetración, si la liberación es óptima, el paso a través de la piel se favorece.

En los últimos años las pruebas de disolución han sido reconocidas como uno de los métodos más usados para evaluar comprimidos y cápsulas. El equipo y los procedimientos empleados en la disolución de estas formas farmacéuticas han sido debidamente estandarizados. Sin embargo, esto difícilmente ocurre con el equipo y los procedimientos usados en las pruebas de liberación de fármacos contenidos en formas farmacéuticas tópicas.

Se han hecho numerosos estudios al respecto, pero tal parece que casi sin excepción cada uno ha representado de diferente manera el sistema constituido por la fase donadora en la cual se encuentra el fármaco y la fase receptora. Algunos de estos estudios se describen brevemente a continuación.

Poulsen<sup>(10)</sup> en 1968 estudia la liberación de corticosteroides a partir de preparaciones tópicas usando cajas de petri de 10 cm de diámetro y 5 mm de profundidad. La caja se llenó completamente con el vehículo y se colocó en el fondo de un vaso con 200 ml de isopropil miristato a 37° C. Una propela con un ancho aproximado al diámetro del contenedor produjo una agitación de 40 rpm.

Chowhan y Pritchard<sup>(11)</sup> emplearon un aparato constituido por un disco de teflón de 5 cm de diámetro dentro del cual se colocaron 300 mg de ungüento, el disco a su vez se puso dentro de un vaso con 100 ml de agua destilada a 25° C en el cual se mantenía a flote. Se

mantuvo una agitación constante de 60 rpm mediante una barra magnética impulsada por un agitador magnético.

Chen-Chow y Sylvan G. Franl<sup>(18)</sup> realizaron un estudio de la liberación "in vitro" de xilocaina contenida en polímeros desarrollando un modelo en donde no utilizaban membrana (idea tomada del experimento desarrollado por Poulsen en 1968), estando el vehículo en contacto directo con el medio de disolución (isopropil miristato). Colocaron el semisólido en un disco de 3 cm de diámetro y 0.7 cm de altura y éste a su vez dentro del medio de disolución con una temperatura de 30°C y agitación de 90 rpm.

Behme<sup>(24)</sup>, 1982, extiende el unguento sobre una malla de acero inoxidable y la coloca verticalmente dentro de un recipiente con agua destilada a 37°C como medio de disolución y agitación constante de 300 rpm.

Parihk y cols.<sup>(25)</sup> y Mukhtadir<sup>(26)</sup> en 1986 y más tarde Ashton<sup>(27)</sup> en 1988 estudiaron la liberación de fármacos contenidos en ungüentos colocando la base en una vasija con área superficial de 6.83 cm<sup>2</sup>, el área superficial expuesta se cubrió con una membrana de celofán semipermeable previamente remojada en buffer de fosfatos de pH 6 por 6 hrs. La vasija con el unguento se sumergió invertida en un vaso con 100 ml de buffer de pH 6 precalentado a 37°C, se mantuvo la agitación constante, aunque no mencionan la velocidad de la misma.

Ezreedeen<sup>(4)</sup> uso esa misma vasija para la liberación de ácido ascórbico, pero las membranas de celofán las remojaron en agua destilada por 2 hrs. usando 200 ml de agua destilada a 37.5°C como medio de disolución. La agitación durante la liberación fue de 500 rpm.

Muyneck y Remon<sup>(28)</sup> utilizaron contenedores circulares de acero inoxidable con 45 mm de diámetro y profundidad de

5 mm, el unguento se cubrió con una membrana de acetato de celulosa y se sumergió en un vaso con 200 ml de agua destilada a 37°C (no se menciona la velocidad de agitación).

Dallas, Sideman<sup>(20)</sup> en 1987 emplean el mismo contenedor que Parikh, pero utilizan una membrana semipermeable con peso molecular de 1000 y buffer de fosfatos de pH 6.8 a 37°C como medio de disolución.

En 1986, Orbe y Sundelof<sup>(51)</sup> desarrollan un modelo "in vitro" para estudiar la permeabilidad de semisólidos. Colocan una membrana Nucleopore st. en la cual extienden la base entre el compartimento receptor y el donador. El compartimento donador está completamente cerrado y el receptor abierto para facilitar la toma de muestra.

Walkow<sup>(30)</sup> estudió en 1987 la difusión de fármacos empleando diferentes membranas sintéticas y piel de cerdo.

Armstrong y colaboradores<sup>(22)</sup> en 1988 desarrollaron un modelo para simular la liberación "in vitro" de fármacos contenidos en medios oleosos. El aparato que usaron fue el "Simulador de Absorción Sartorius" modificado, este aparato consistió de dos compartimentos separados por una membrana de nitrato de celulosa que previamente se sumergía en isopropil miristato, de un lado de la membrana se colocó la base haciendo circular de ese mismo lado agua, del otro lado de la membrana se hizo circular buffer de McIlvaine a pH 6.4. Se midió el grado de difusión del fármaco a través de la membrana hacia la solución buffer.

Youssef y cols.<sup>(31)</sup> estudiaron en 1988 la liberación de Rifampicina de ungüentos colocando cierta cantidad del mismo en el fondo de un matraz con un área seccional de 30 cm<sup>2</sup>, adicionaron 75 ml de buffer de McIlvaine de pH 7.4 y mantuvieron una temperatura de 37°C y agitación constante de 150 rpm.

Los anteriores son solo algunos ejemplos representativos de los estudios realizados sobre velocidad de liberación de farmacos contenidos en formas semisolidas, principalmente unguentos. Está de mas hacer notar que en cada uno de ellos se han considerado diferentes condiciones entre las que se encuentran el uso ó no de membranas semipermeables de diferente naturaleza y el tratamiento previo dado a cada una, contenedores de formas, volúmenes y materiales diferentes, temperaturas, pH's y velocidades de agitacion diversos, volumen de medio de disolucion, intervalos de toma de muestra, e incluso el uso de aditivos que pudieran influir en la liberacion.

### 1.5 MODELOS MATEMATICOS.

#### 1.5.1 APLICACION DE LA LEY DE FICK EN LA LIBERACION DE FARMACOS CONTENIDOS EN UNGUENTOS.

A la cantidad (Amt) de material capaz de difundir a través de un área de sección transversal (A) en la unidad de tiempo (t) se le conoce como flujo (J), el cual es proporcional al gradiente de concentración (dAmt/dt):<sup>(50)</sup>

$$J = DC_s/q = 1/A \, d(\text{Amt})/dt \dots \dots \dots (3)$$

Donde: D - Coeficiente de difusión (cm<sup>2</sup>/seg).

C<sub>s</sub> - Concentración de saturación del fármaco en el medio (g/cm<sup>3</sup>).

q - Grosor de la capa de difusión (cm).

A - Area de sección transversal (cm<sup>2</sup>).

Amt - Cantidad de fármaco capaz de difundir (g).

t - Tiempo (seg).

Si tenemos una matriz con una concentración de fármaco (C<sub>L</sub>) disperso de manera homogénea de forma que C<sub>L</sub> > C<sub>s</sub>, el flujo (J) estará gobernado por la ecuación (3). Si la matriz se coloca en un medio adecuado capaz de penetrar, este hidratará la matriz formando una capa de hidratación de un grosor dq que se modifica con el tiempo (dt). FIG.3.

Esta capa de hidratación favorece el transporte del fármaco a través de un área de sección transversal igual a la sombreada en la FIG 4.

$$d(\text{Amt})/A = \text{Area}_A + \text{Area}_B \dots \dots \dots (4)$$

Donde de acuerdo a la FIG. 4:

$$\text{Area}_A = (C_L - Cs) dq$$

y

$$\text{Area}_B = 1/2 Cs dq$$

Sustituyendo en la ecuación (4):

$$d(\text{Amt})/A = C_L dq - 1/2 Cs dq \dots \dots \dots (5)$$

Sustituyendo esta última expresión en la ecuación (3):

$$J = 1/A d(\text{Amt})/dt = (C_L - 1/2 Cs) dq / dt \dots \dots \dots (6)$$

Que puede expresarse, de acuerdo a la ecuación (3), como:

$$DCs / q = (C_L - 1/2Cs) dq/dt \dots \dots \dots (7)$$

Integrando para dq/dt:

$$(2C_L - Cs / 2DCs) \int q dq = \int dt$$

$$(2C_L - Cs / 4 D Cs) q^2 = t + K \dots \dots \dots (8)$$

Donde K es una constante de integración.

Si t = 0 entonces q = 0 y por tanto:

$$q = (4DCst / 2C_L - Cs)^{1/2} \dots \dots \dots (9)$$

Integrando la ecuación (5):

$$1/A \int d(\text{Amt}) = (C_L - 1/2Cs) \int dq$$

$$\text{Amt}/A = (C_L - 1/2Cs) q \dots \dots \dots (10)$$



Sustituyendo  $q$  de la ecuación (9):

$$\text{Amt} = A (2C_L - 1)(DCst) (4DCst / (2C_L - C_s))^{1/2} \dots \dots \dots (11)$$

$$\text{Amt} = A (2C_L - C_s) (DCst)^{1/2} \dots \dots \dots (12)$$

La ecuación (12) representa la ecuación de Higuchi (32,33,48).

Si  $C_L \gg C_s$ :

$$\text{Amt} = A (2DC_L Cst)^{1/2} \dots \dots \dots (13)$$

La ecuación de Higuchi se cumple bajo las siguientes condiciones: (38,49)

- A. Sólo un principio activo es importante en el unguento.
- B. El fármaco se encuentra distribuido homogéneamente en la base.
- C. El coeficiente de difusión (D) es constante con respecto al tiempo y a la posición en el unguento.
- D. Existe un estado pseudoestable durante la liberación.
- E. Sólo el fármaco es capaz de difundir, otros componentes del vehículo no difunden (ni se evaporan).
- F. Una vez que el fármaco alcanza el compartimento receptor es removido rápidamente.
- G. Las condiciones "sink" se mantienen en la solución receptora.

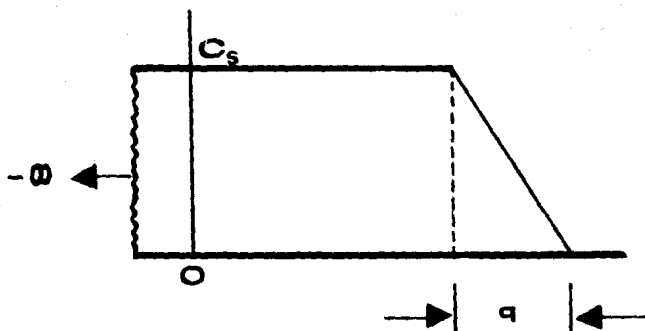


FIG. 3. PERFIL DE CONCENTRACION DEL FARMACO EN EL CONTENEDOR Y EN EL MEDIO ACUOSO DONDE SE CONSERVAN LAS CONDICIONES "SINK". SE FORMA UNA CAPA DE DIFUSION ESTATICA DE GRDSOR  $q$ , CUYO GRADIENTE DE CONCENTRACION ES LINEAL.  $C_s$ =CONCENTRACION DE SATURACION EN EL MEDIO.

### 1.5.2 OTROS MODELOS MATEMATICOS.

A. Armstrong, Griffiths y K. C. James<sup>(22)</sup>, realizaron un estudio de liberación "in vitro" de fármacos en preparaciones tóxicas y los datos que obtuvieron los tratan de tres formas:

1. De acuerdo a Higuchi.
2. Como un primer orden de la misma manera en que lo hicieron Washitake<sup>(30)</sup>, quienes graficaron el logaritmo natural de la fracción remanente en la base en función del tiempo.

$$\ln (1 - R) = K_b t \quad (14)$$

Washitake obtuvo líneas rectas (sin considerar el periodo inicial) y al igual que Armstrong las constantes  $K_b$  a partir de las pendientes de dichas rectas. Washitake et al. además comprobaron que los valores de pendiente que se obtienen son independientes de la concentración inicial de fármaco en el vehículo.

3. Por el método de Frost & Pearson, quienes emplean la siguiente ecuación:

$$\ln \frac{Q_0 - Q_e}{Q_t - Q_e} = K_c t \quad (15)$$

Donde  $Q_0$ ,  $Q_t$  y  $Q_e$  son las cantidades de fármaco presentes en la base al tiempo cero, tiempo  $t$ , y al equilibrio, respectivamente.

Si  $Q_0 - Q_e / Q_t - Q_e = Q_w$ , la ecuación (15) la podemos escribir como:

$$\ln Q_w = K_c t \quad (16)$$

La pendiente de una gráfica de  $\ln Q_w$  vs  $t$ , sería igual a la constante  $k_c$ , obtenida de esa manera por Armstrong et al.

Estos tres tratamientos presentan un  $t_{1/2}$  en el artículo de Armstrong, pero cabe hacer notar que esto se atribuye al tiempo requerido para que en la membrana que emplearon se alcanzara un estado de equilibrio.

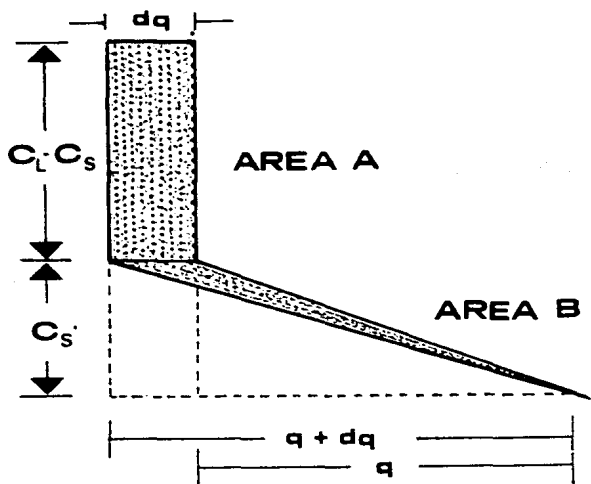


FIG. 4. PERFIL DE CONCENTRACION DEL FARMACO RESPECTO A LA POSICION EN EL SISTEMA. DONDE  $C_L$ =CARGA DE FARMACO EN LA MATRIZ,  $C_S$ =CONCENTRACION DE SATURACION EN EL MEDIO,  $q$ =GROSOR DE LA CAPA ESTATICA DE DIFUSION,  $dq$ =GROSOR DE LA CAPA DE DIFUSION FORMADA EN EL TIEMPO  $dt$ .

## 1.6 CARACTERISTICAS DEL CLORHIDRATO DE XILOCAINA.

### 1.6.1 CARACTERISTICAS GENERALES.

Soluble 1 en 0,7 de agua, 1 en 1,5 de etanol y 1 en 40 de cloroformo, insoluble en eter.

Presenta un máximo de absorción en el U.V. en 263 nm (E 1%, 1cm 13.5) y en 279 nm (E 1%, 1cm 2.2) y un punto de inflexión en 270 nm, disuelta en etanol.

Contiene no menos del 99% y no más del 101% en base seca.

Conservar en contenedores bien cerrados.

Secar en vacío sobre sílica gel por 24 hrs. antes de usarse.

Punto de fusión: 66 - 69°C.

Pérdida por secado: Secar en vacío sobre sílica gel por 24hrs. No pierde más del 5% de su peso.

pta = 7.86.

### 1.6.2 ACCION FARMACOLOGICA.

La xilocaina, introducida en 1948 es uno de los anestésicos de uso más amplio.

Produce anestesia más rápida, intensa, duradera y extensa que una concentración igual de procaina. A diferencia de esta es una aminoetilamida, por lo que es el agente de elección para individuos hipersensibles a

la procaina y otros anestésicos locales tipo éster.

El clorhidrato de xilocaina como antiarrítmico requiere una concentración plasmática de 2-5ug/ml. concentraciones mayores a 5ug/ml son tóxicas.

Se usa comúnmente en el tratamiento de arritmia ventricular ocurrida durante una operación quirúrgica cardíaca o durante un infarto de miocardio.

Su acción antiarrítmica se presenta rápidamente por vía intravenosa y disminuye pronto cuando cesa la infusión.

#### 1.6.3 FARMACOCINETICA.

Se absorbe rápidamente después de la administración parenteral y por el aparato digestivo. En presencia de adrenalina la velocidad de absorción y la toxicidad disminuyen y la duración de acción aumenta.

Es metabolizada en el hígado por oxidasas microsómicas de función mixta por desalquilación, convirtiéndose en monoetilglicina y xilidida. Este último compuesto conserva la actividad anestésica local y tóxica. Aproximadamente el 75% de la xilidida se excreta por orina como 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina.

#### 1.6.4 TOXICIDAD.

Tiene aproximadamente la misma toxicidad que la procaina cuando se administra por vía subcutánea en solución al 0.5%. En soluciones al 2% la xilocaina es más tóxica. No es irritante. Al ser metabolizada

en hígado es más tóxica en individuos con trastornos hepáticos. En animales de experimentación la sobredosis produce muerte por fibrilación ventricular o paro cardíaco. Un efecto secundario notorio es que produce somnolencia y vómitos que pueden ser causados por uno de sus metabolitos. <sup>34,35,36</sup>

## 1.7 CARACTERISTICAS DE LA FENILBUTAZONA.

### 1.7.1 CARACTERISTICAS GENERALES.

Polvo blanco, cristalino, prácticamente inodoro.

Prácticamente insoluble en agua, soluble 1 en 28 de etanol, 1 en 15 de éter y 1 en 1.3 de cloroformo. Se disuelve en soluciones acuosas de hidróxidos.

Presenta un máximo de absorción en 240 nm (E 1%, 1cm 534) en etanol y en 264 nm (E 1%, 1 cm 560) en hidróxido de sodio 0.01N.

No debe contener menos del 99% ni más del 101% con respecto a la sustancia seca.

Debe almacenarse protegida de la luz.

### 1.7.2 ACCION FARMACOLOGICA.

Congenere de la antipirina y la aminopirina. Se introdujo en 1949 para tratar artritis reumatoide y trastornos afines. Es un antiinflamatorio eficaz pero la toxicidad impide el tratamiento a largo plazo.

Es la 3,5-dioxo-1,2-difenil-4-n-butilpirazolidina, un derivado de la pirazolona.

Ligeros cambios en su estructura alteran profundamente sus propiedades farmacológicas posiblemente porque sus metabolitos son los que causan muchos de los efectos farmacológicos.

Sus efectos antiinflamatorios son semejantes a los del salicilato pero sus efectos tóxicos son diferentes. Puede causar agranulocitosis.

Se desconoce el mecanismo de los efectos antiinflamatorios. Al igual que los salicilatos inhibe la síntesis de prostaglandinas, desacopla la fosforilación oxidativa e inhibe la biosíntesis de sulfato de mucopolisacárido que depende del ATP en el cartilago.

Su efecto antipirético en el ser humano se ha estudiado poco. Para el dolor de origen no reumático su eficacia analgésica es menor que la de los salicilatos.

A causa de su toxicidad no debe emplearse como analgésico ó antipirético con fines generales.

Tiene efecto uricosúrico probablemente atribuible a uno de sus metabolitos.

Su administración produce retención de sodio y cloruros y por tanto disminución del volumen urinario y a veces edema. La excreción de potasio no se altera. El volumen plasmático puede aumentar hasta en un 50% produciéndose descompensación cardiaca y edema pulmonar agudo.



La expansión del volumen de plasma explica la anemia que produce. Al suspender su administración se excreta el exceso de sodio y cloruros.

Disminuye la captación de yodo por la glándula tiroidea inhibiendo la síntesis de compuestos orgánicos de todo lo que puede originar bocio y mixedema. Inhibe enzimas del ciclo de Krebs, la disminución de la producción de energía pudiera contribuir a su efecto tóxico.

### 1.7.3 FARMACOCINETICA.

Se absorbe rápida y completamente en el aparato gastrointestinal y se alcanza la concentración plasmática máxima en 24hrs. Después de dosis terapéuticas se conjuga en un 98% a proteínas plasmáticas; con concentraciones plasmáticas mayores la fracción conjugada es sólo del 90%.

Su semivida plasmática es de 50 a 100 hrs. Se biotransforma en el sistema microsómico hepático produciendo oxifenbutazona y  $\gamma$ -hidroxifenilbutazona. La oxifenbutazona tiene actividad antirreumática y de retención de sodio semejantes a las de la fenilbutazona. Se conjuga de manera amplia a las proteínas plasmáticas y tiene semivida de varios días. Se acumula durante la administración crónica de fenilbutazona y contribuye a los efectos farmacológicos y tóxicos del fármaco original.

En animales la oxifenbutazona inhibe la biotransformación de fenilbutazona. El otro metabolito tiene efecto uricosúrico notable pero pocos efectos antirreumáticos ó de retención de sodio.

Se conjuga intensamente a proteínas plasmáticas y tiene una semivida de 12 hrs.

La oxifenbutazona y la fenilbutazona se excretan lentamente por orina pues la conjugación a proteínas plasmáticas limita la filtración glomerular además de que su pKa es elevado, lo que facilita la resorción pasiva en el tubo distal.

Se excreta por orina en cantidades insignificantes sin modificación, alrededor del 4% se excreta como oxifenbutazona y el 15% como metabolito uricosúrico.

#### 1.7.4 TOXICIDAD.

Del 10 al 15% de los pacientes presentan reacciones indeseables y del 10 al 15% tienen que suspender la medicación. Sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos, molestias epigástricas y erupción cutánea, diarrea, vértigo, insomnio, euforia, nerviosismo, hematuria (favorecida por la administración simultánea de anticoagulantes) y visión borrosa. Retención de agua y electrolitos.

Puede provocar úlcera péptica con hemorragia y perforación, reacciones de hipersensibilidad del tipo de la enfermedad del suero, estomatitis ulcerativa, hepatitis, nefritis, anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Su administración requiere constante vigilancia médica, análisis de sangre frecuentes y restricción en la ingestión de electrolitos. <sup>(34,35,36)</sup>

## II. PARTE EXPERIMENTAL.

Para cumplir con los objetivos planteados en este trabajo se propone el esquema de trabajo que se muestra en la Fig. 5.

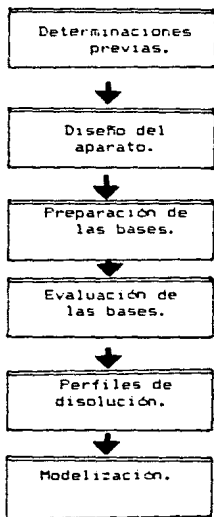


FIG. 5. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA PARTE EXPERIMENTAL.

## 2.1 MATERIALES Y EQUIPO.

### 2.1.1 MATERIALES.

- A) Fenilbutazona. (USP)
- B) Clorhidrato de xilocaina. (USP)
- C) Polietilenglicol 400. (USP)
- D) Polietilenglicol 4000. (USP)
- E) Alcohol cetílico. (USP)
- F) Lanolina. (USP)
- G) Petrolato. (USP)
- H) Cloroformo. (GR)
- I) Acido acético. (GR)
- J) Acido perclórico. (GR)
- K) Fosfato de potasio monobásico. (GR)
- L) Fosfato de potasio dibásico. (GR)
- M) Hidróxido de sodio. (GR)
- N) Acetato de Mercurio. (GR)
- D) Biftalato de potasio. (GR)

### 2.1.2 EQUIPO DE MANUFACTURA.

- A) Agitador de velocidad variable Caframo Tipo RZR-64 con propela tipo RZR1.
- B) Baño de agua Grant Tipo JB 1.
- C) Homogenizador de rodillos Erweka. Mod. SM con cabezal modelo AR400.
- D) Balanza analítica Sauter. Tipo 414/10.
- E) Balanza granataria Ohaus.
- F) Termómetro (-10 - 400° C).

### 2.1.3 EQUIPO DE EVALUACIONES.

- A) Baño de agua Grant tipo JB 1.

- B) Termostato con agitación Grant Instruments Tipo HB 10.
- C) Espectrofotometro Bausch & Lomb Spectronic 21.
- D) Aparato para disolución (FIG. 6).

## 2.2 EVALUACIONES PREVIAS.

### 2.2.1 DETERMINACION DE LA PUREZA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

La pureza de la fenilbutazona y del clorhidrato de xilocaina se determino de acuerdo a la tecnica reportada en la USP XXI.<sup>(94)</sup> Este ensayo dió una pureza de 99.37% para el clorhidrato de xilocaina y de 99.62% para la fenilbutazona.

### 2.2.2 ELABORACION DE LOS ESPECTROS DE ABSORCION.

Se corrieron espectros de absorción en buffer de fosfatos de pH 6.8 para los dos principios activos. Estos espectros se presentan en las FIGS. 7 y 8. Los espectros muestran que las longitudes de onda de máxima absorción son de 263 nm para el clorhidrato de xilocaina y de 269 nm para la fenilbutazona.

### 2.2.3 ELABORACION DE LAS CURVAS DE CALIBRACION.

Las curvas de calibración para los dos principios activos se prepararon por quintuplicado eligiendo la mejor curva mediante pruebas de hipótesis (intercepto y pendiente). Las curvas elegidas mediante estas pruebas se muestran en las FIG. 9 y 10.

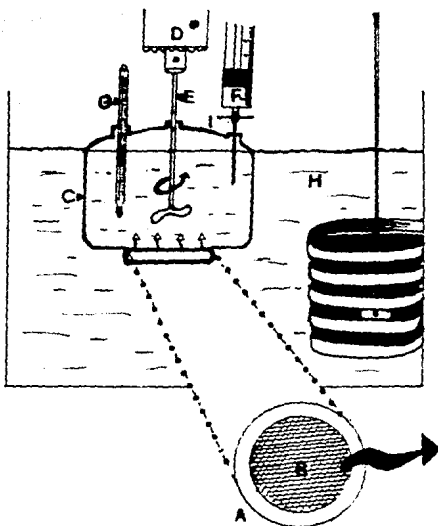


FIG. 6. APARATO EMPLEADO EN LOS ESTUDIOS DE DISOLUCION.

A = Contenedor para el unguento, con Area de exposicion constante. Diámetro de 4 cm y profundidad de 2 mm. B = Malla 50 con diámetro de 4.5 cm. C = Recipiente cilindrico cerrado con capacidad de 250 ml y entradas herméticas para el termómetro, agitador y dispositivo para toma de muestras. E = Propela. F = Dispositivo para toma de muestra con capacidad máxima de 10 ml, cuenta con graduaciones de 0.1 ml y un filtro millipore. G = Termómetro. H = Baño de agua con termostato (el termostato cuenta con un sistema de agitacion que homogeniza la temperatura en todo el sistema). I = Tapon hermético.

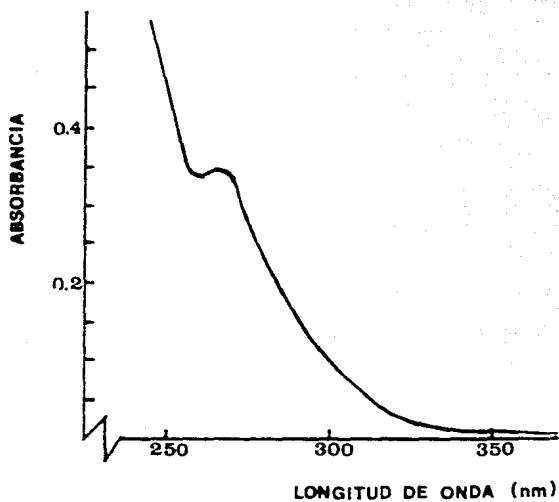


FIG. 7. ESPECTRO DE ABSORCION PARA EL CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BUFFER DE FOSFATOS DE pH 6.8.

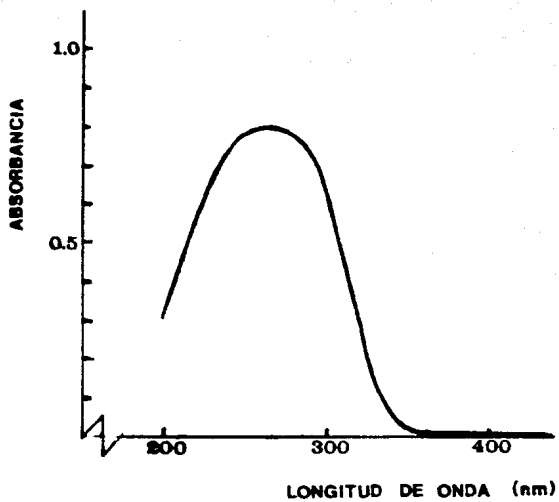
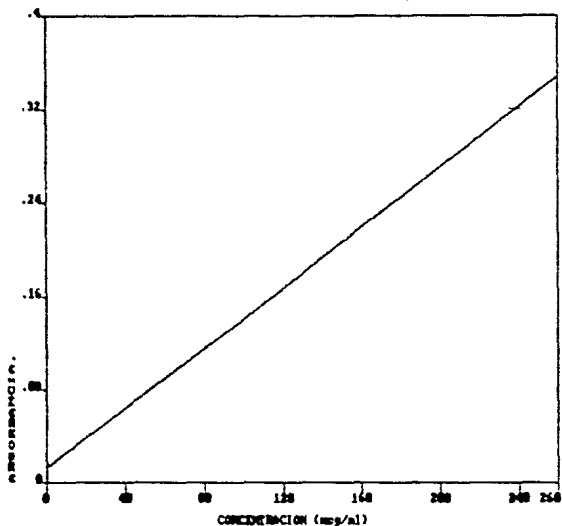


FIG. 8. ESPECTRO DE ABSORCIÓN PARA FENILBUTAZONA EN BUFFER DE FOSFATOS DE pH 6.8.



CURVA DE CALIBRACION XILOCAINA EN BUFFER pH 6.8



$$b = 0.01395$$

$$m = 1.2944 \times 10^{-3}$$

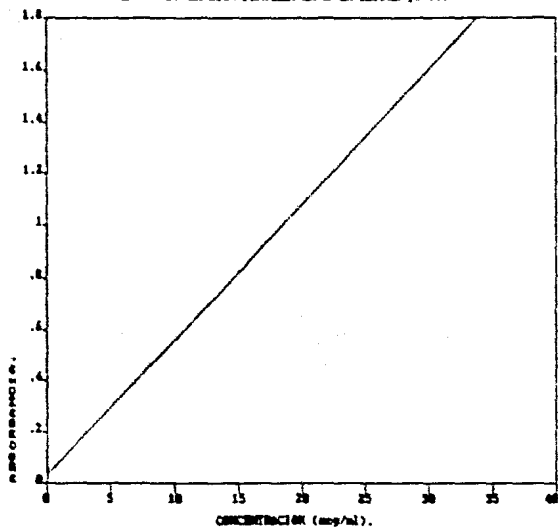
$$r = 0.99953$$

$$r^2 = 0.99906$$

$$E = 1.2944 \times 10^{-3} \text{ mg/ml}\cdot\text{cm.}$$

FIG. 9 CURVA DE CALIBRACION PARA EL CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BUFFER DE FOSFATOS DE pH 6.8. b = INTERCEPTO; m = PENDIENTE; r = COEFICIENTE DE REGRESION; E = COEFICIENTE DE ABSORTIVIDAD.

CURVA DE CALIBRACION FENILBUTAZONA EN BUFFER pH 6.8



$$b = 0.03869$$

$$a = 0.05235$$

$$r = 0.99919$$

$$r^2 = 0.99836$$

$$E = 0.05235 \text{ mcg/ml.cm}$$

FIG. 10. CURVA DE CALIBRACION PARA FENILBUTAZONA EN BUFFER DE FOSFATOS DE pH 6.8.

## 2.2.4 DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD.

### A) CLORHIDRATO DE XILOCAINA.

Para determinar la solubilidad del clorhidrato de xilocaina se saturaron 25 ml de buffer de fosfatos de pH 6.8 con clorhidrato de xilocaina y se mantuvieron con agitación constante a 37° C por cinco días. Después de filtrarlo se hicieron 3 diluciones tomando 0.5 ml de solución y aforando a 10 ml cada vez, la última dilución se llevó al espectro y se leyó a 263 nm (longitud de onda de máxima absorción), la lectura obtenida se interpoló en la curva de calibración correspondiente.

La solubilidad del clorhidrato de xilocaina obtenida de esta manera fué de 1.43 g/ml.

### B) FENILBUTAZONA.

Se saturaron 100 ml de buffer de fosfatos de pH 6.8, agitando a velocidad constante durante cinco días con un agitador mecánico y manteniendo la temperatura a 37° C. La solución filtrada se leyó a 269 nm y se obtuvo la concentración por interpolación en la curva de calibración.

La solubilidad de la fenilbutazona en el buffer de fosfatos de pH 6.8 fué de  $5 \times 10^{-4}$  g/ml.

## 2.3 PREPARACION DE LAS BASES.

### 2.3.1 BASE HIDROSOLUBLE.

#### FORMULACION.

	Cantidad (g)
Polietilenglicol 400.....	60
Polietilenglicol 4000.....	28
Principio activo.....	5
Agua.....	4
Alcohol cetilico.....	3
	<hr style="width: 10%; margin-left: auto; margin-right: 0;"/>
	100

#### METODO DE PREPARACION.

En un vaso de acero inoxidable de 250 ml se mezclaron los PEG con el alcohol cetilico y se calentaron a 60° C en un baño de agua con agitación de 50 rpm. El principio activo se disolvió<sup>1</sup> y una vez a 60° C se fué añadiendo paulatinamente a la mezcla anterior. La mezcla completa se agitó por 5 minutos manteniendo la temperatura constante, pasado ese tiempo, se retiró del baño de agua y se agitó a la misma velocidad hasta solidificación de la base. Una vez sólida, la base se pasó por el homogenizador de rodillos. Se prepararon tres lotes.

---

<sup>1</sup> El clorhidrato de xilocaína se disolvió en agua y la fenilbutazona en cloroformo.

### 2.3.2 BASE LIPOSOLUBLE.

#### FORMULACION.

	Cantidad (g)
Petrolato.....	84.82
Lanolina.....	5.36
Agua.....	5.36
Principio Activo.....	4.46
	<hr/>
	100.00

#### METODO DE PREPARACION.

Se mezclaron la lanolina, el petrolato y la glicerina en un vaso de acero inoxidable de 250 ml y se sometieron a una temperatura de 60° C en un baño de agua y agitación constante de 50 rpm. Una vez fundidos y homogenizados todos los ingredientes se agregó lentamente el principio activo previamente disuelto; en el caso de la fenilbutazona, una vez incorporada se agitó a la misma temperatura hasta evaporación total del cloroformo empleado como disolvente (hasta que el peso de la base fuera igual al de la misma sin el cloroformo). Se añadió entonces poco a poco el agua previamente calentada a 60° C.

Se mantuvo la agitación y la temperatura por cinco minutos más retirando después el baño de agua y agitando hasta solidificación de la base. Ya fría, ésta se hizo pasar por el homogenizador de rodillos. De ésta manera se prepararon tres lotes.

## 2.4 EVALUACION DE LAS BASES.

### 2.4.1 GRAVEDAD ESPECIFICA.

La gravedad especifica de ambas bases sin principio activo y con cada uno de ellos se determinó utilizando un picnómetro metálico, estas determinaciones se hicieron por triplicado para cada lote. Los resultados promedio se resumen en la TABLA I.

FARMACO.	B			A			S			E.		
	HIDROSOLUBLE.						LIPOSOLUBLE.					
	$\bar{x}$	d.s.	C.V.	$\bar{x}$	d.s.	C.V.	$\bar{x}$	d.s.	C.V.	$\bar{x}$	d.s.	C.V.
CLOR. XIL.	1.01793	0.00760	0.75	0.94875	0.00800	0.84	0.94875	0.00800	0.84	0.94875	0.00800	0.84
FENILB.	1.06857	0.00942	0.88	0.85595	0.00358	0.42	0.85595	0.00358	0.42	0.85595	0.00358	0.42
SIN FARM.	1.05263	0.00333	0.32	0.93709	0.00318	0.34	0.93709	0.00318	0.34	0.93709	0.00318	0.34

TABLA I. GRAVEDAD ESPECIFICA PARA CADA UNA DE LAS BASES.  
 $\bar{x}$  = VALOR PROMEDIO; d.s. = DESVIACION ESTANDAR; C.V. = COEFICIENTE DE VARIACION; CLOR.XIL = CLORHIDRATO DE XILOCAINA; FENILB. = FENILBUTAZONA; SIN FARM. = BASE SIN FARMACO (PLACEBO).

### 2.4.2 CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO.

#### A) CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BASE LIPOFILICA.

Se pesaron 0.5 g del unguento y se suspendieron en 25ml de cloroformo, se hicieron tres extracciones con 20 ml de agua cada una. Los extractos acuosos se juntaron y filtraron. Se evaporó el agua y el residuo se disolvió en buffer de fosfatos de pH 6.8 ajustando el volumen a 25 ml. La solución se leyó a 263 nm.

B) FENILBUTAZONA EN BASE LIPOFILICA.

Se tomaron 1.12 g del unguento, se agregaron 20 ml de cloroformo y se hicieron tres extracciones con 20 ml de agua cada una. La fase cloroformica se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en buffer de fosfatos de pH 6.8, ajustando el volumen a 50ml. Se hizo una dilución 1/50 leyendo esta última solución a 269 nm.

C) XILOCAINA EN BASE HIDROFILICA.

Se tomaron 0.5 g del unguento, se disolvieron en 25 ml de buffer pH 6.8, se hizo una dilución 1/10 y la solución resultante se leyó a 263 nm.

D) FENILBUTAZONA EN BASE HIDROFILICA.

0.5 g del unguento se disolvieron en 25 ml de buffer de fosfatos y se hizo una dilución 1/25 y posteriormente 1/10, leyendo la solución resultante a 269 nm. Los resultados de las anteriores determinaciones se resumen en la TABLA II.

U N G U E N T O.	CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO.		
	$\bar{x}$ (%)	d.s.	C.V.
XILOCAINA/HIDROSOLUBLE.	100.47	0.9527	0.95
FENILB./HIDROSOLUBLE.	99.10	0.0990	0.10
XILOCAINA/LIPOSOLUBLE.	97.25	0.7637	0.78
FENILB./LIPOSOLUBLE.	97.34	0.0636	0.06

TABLA II. CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO EN PORCENTAJE PARA CADA UNA DE LOS UNGUENTOS PREPARADOS. EL DATO REPORTADO ES EL PROMEDIO DE LOS TRES LOTES.  $\bar{x}$  = VALOR PROMEDIO; d.s. = DESVIACION ESTANDAR; C.V. = COEFICIENTE DE VARIACION. EN CADA UNO DE LOS CASOS: FARMACO/BASE.

Los métodos empleados para la cuantificación de los principios activos fueron validados, los resultados de dicha validación aparecen en el APENDICE.

#### 2.4.3 DETERMINACION DEL pH.

Se pesaron 10 g del unguento y se suspendieron en 90 g de agua destilada, determinando el pH de esta dispersión. Los resultados se registran en la TABLA III.

FARMACO.	B A S E .					
	HIDROSOLUBLE.			LIPOSOLUBLE.		
	$\bar{i}$	d.s.	C.V.	$\bar{i}$	d.s.	C.V.
XILOCAINA.	5.1	0.00261	0.05	5.4	0.00631	0.12
FENILBUTAZONA.	5.1	0.00350	0.07	5.2	0.00851	0.16
SIN FARMACO.	5.2	0.00297	0.06	5.7	0.00523	0.09

TABLA III. VALORES DE pH PARA SUSPENSIONES AL 10% EN AGUA DESTILADA DE CADA UNO DE LOS UNGUENTOS.

#### 2.4.4 CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS.

Las bases hidrofílicas fueron de color blanco nacarado, inodoras, de textura suave y fácil aplicación.

Las bases lipofílicas presentaron un color ligeramente amarillo, olor a lanolina, textura suave y fácil aplicación.



## 2.5 PERFILES DE LIBERACION.

Para determinar los perfiles de liberación se prepararon tres lotes de cada una de las bases con los respectivos fármacos. De cada uno de ellos se pesaron 2.5 g en el contenedor del aparato de disolución (FIG.6)

Sobre la muestra se colocó una malla 50 cuya única función fué mantener el área de exposición constante evitando que la base se dispersara en el medio.

Como medio de disolución se emplearon 250 ml de buffer de fosfatos de pH 6.8 a 37° C. La velocidad de agitación durante la disolución fué de 150 rpm.

Se tomaron muestras de 2 ml reponiendo un volumen igual con medio de disolución fresco a los 5, 10, 15 y 20 minutos y posteriormente cada 20 min. hasta alcanzar un estado de equilibrio en donde la concentración de principio activo en el medio de disolución se mantuviera constante.

Una vez alcanzado ese equilibrio, se determinó la cantidad de principio activo remanente en la base siguiendo los procedimientos para la determinación del contenido de principio activo descritos en el punto 2.4.2.

Las muestras de la disolución se leyeron al espectro en la región del U.V. a las longitudes de onda de máxima absorción determinadas previamente mediante los espectros. FIGS. 7 y 8. En el caso del clorhidrato de xilocaina las lecturas se hicieron directamente de la muestra tomada. Para la fenilbutazona las muestras se diluyeron 10 veces y se llevaron al espectro.

Se prepararon tres lotes de cada uno de los ungüentos a los cuales se les practicaron seis pruebas de disolución.

Así mismo, se corrieron disoluciones por triplicado de cada una de las bases pero sin principio activo (placebos) tomando muestras a los tiempos antes señalados y leyendo al espectro a las longitudes de onda de ambos principios activos.

### III. RESULTADOS.

#### 3.1 DETERMINACION DEL PORCENTAJE DE FARMACO LIBERADO.

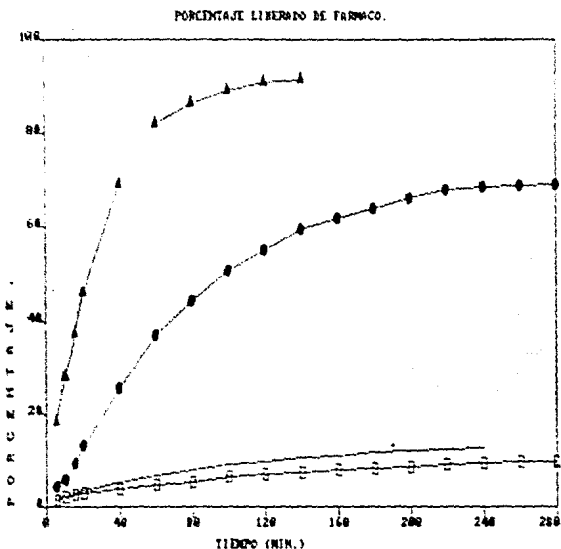
Se determinó el porcentaje de fármaco liberado en cada una de las disoluciones considerando como el 100% la carga de fármaco colocada en el contenedor.

Como se mencionó en el apartado 2.5, de cada uno de los ungüentos se prepararon tres lotes, practicándose seis disoluciones por lote; se tienen pues un total de 72 disoluciones. Aunque el porcentaje máximo liberado se calculó para cada una de las disoluciones, se reporta sólo el promedio de los lotes y su correspondiente coeficiente de variación (C.V.) TABLA IV. La GRAFICA I, por otra parte, se construyó con el promedio de los tres lotes, de manera que sólo aparecen 4 perfiles (1 por ungüento).

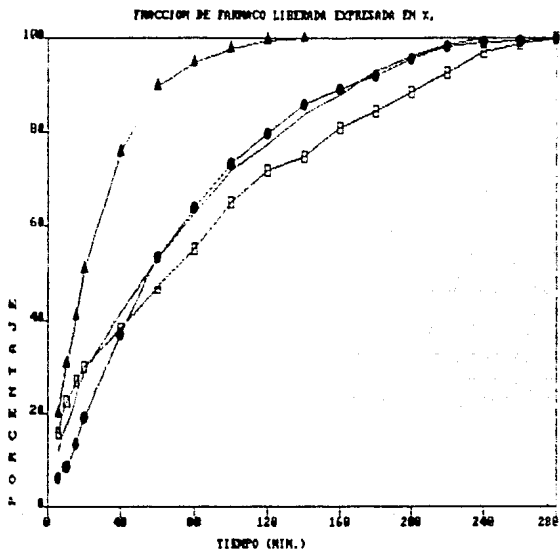
Los porcentajes de la TABLA IV representan la cantidad de fármaco que realmente es capaz de difundir hacia el medio, la cantidad remanente en la base es una porción inactiva que no está involucrada en el proceso de liberación. Por ello, se calculó el porcentaje liberado para cada tiempo considerando como el 100% ya no la carga total de fármaco, sino la cantidad liberada al equilibrio. Esto se hizo para cada una de las disoluciones pero en las TABLAS VII, VIII, IX y X aparecen los promedios de los 3 lotes, mismos datos con los que se hizo la GRAFICA Ia.

B A S E .			
F A R M A C O	f <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>
		94.9394 (1.19)	10.1419 (0.22)
		91.5892 (0.66)	9.2293 (0.86)
F A R M A C O	f <sub>2</sub>	69.7548 (0.55)	12.4011 (1.28)
		66.5615 (1.19)	12.9728 (1.53)
		70.2473 (1.09)	12.2674 (0.88)

TABLA IV. PORCENTAJE MAXIMO LIBERADO DE FARMACO PARA CADA UNO DE LOS LOTES, PROMEDIO DE SEIS DISOLUCIONES POR LOTE. LA CANTIDAD ENTRE PARENTESIS ES EL COEFICIENTE DE VARIACION (C.V.) EXPRESADO EN PORCENTAJE. B<sub>1</sub>=BASE HIDROSOLUBLE, B<sub>2</sub>=BASE LIPOSOLUBLE, F<sub>1</sub>=FARMACO HIDROFILICO, F<sub>2</sub>=FARMACO LIPOFILICO.



GRAFICA I. PERFIL DE LIBERACION PARA CADA UNA DE LAS BASES PROMEDIO DE LOS TRES LOTES, CON SEIS DISOLUCIONES POR LOTE. ▲ CLORN. DE XIL. EN BASE HIDROSOLUBLE. □ CLORN. DE XIL. EN BASE LIPOSOLUBLE. ● FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE. ○ FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE. EN EL CASO DE LOS FARMACOS EN BASE HIDROSOLUBLE, SE SEÑALAN LOS INTERVALOS DE TIEMPO PARA CADA UNA DE LAS ETAPAS QUE OCURREN EN LA LIBERACION DESCRITAS EN EL TEXTO.



GRAFICA Ia. PERFIL DE LIBERACION EN QUE SE HA CONSIDERADO COMO EL 100 % LA CANTIDAD MAXIMA LIBERADA. EN LA GRAFICA APARECEN LOS PROMEDIOS DE LOS TRES LOTES.

▲ CLORH. DE XIL. EN BASE HIDROSOLUBLE,	□ CLORH. DE XIL. EN BASE LIPOSOLUBLE,
● FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE,	-- FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE.

### 3.2 CUANTIFICACION DEL FARMACO REMANENTE EN LA BASE.

Una vez que la concentración de fármaco en el medio de disolución es constante, se alcanza un estado de equilibrio que marca el fin de la experiencia. Para comprobar si la cantidad de fármaco remanente en la base correspondía con la cantidad liberada, se determinó la cantidad de fármaco no liberado al final de cada experiencia siguiendo los procedimientos para cuantificar el contenido de principio activo descritos en el punto 2.4.2.

En la TABLA V aparecen los resultados promedio para cada lote de dichas determinaciones, así como la cantidad teórica remanente obtenida de la diferencia de la carga inicial de fármaco en el unguento y la cantidad liberada al infinito.

### 3.3 ESTUDIOS DE DISOLUCION CON PLACEBOS.

De cada una de las bases se preparó un lote sin principio activo y se hicieron pruebas de disolución por triplicado bajo las mismas condiciones que para las bases con fármaco (igual peso de unguento en el contenedor, toma de muestras a los mismos tiempos, temperatura, velocidad de agitación y volumen de medio idénticos). Las muestras obtenidas se leyeron a las longitudes de onda correspondientes a ambos principios activos y a ninguna de ellas se observa absorbancia atribuible a los excipientes.

UNGUENTO	CANTIDAD REMANENTE (mg).	
	TEORICA.	EXPERIMENTAL.
XIL/HID.	14.3054 (13.11)	13.9584 (13.41)
	6.3390 (22.28)	6.0835 (22.84)
	10.5628 ( 7.22)	10.3463 ( 7.22)
XIL/LIP.	98.0310 ( 0.56)	97.5429 ( 0.62)
	97.4363 ( 0.02)	97.1775 ( 0.45)
	98.4259 ( 0.08)	98.2709 ( 0.18)
FEN/HID.	37.4661 ( 1.28)	37.1436 ( 1.46)
	41.2922 ( 1.99)	40.9415 ( 2.38)
	36.8561 ( 2.57)	36.7622 ( 2.75)
FEN/LIP.	97.0290 ( 0.46)	96.7375 ( 0.72)
	96.3948 ( 0.82)	96.0933 ( 0.72)
	97.3428 ( 0.41)	97.0106 ( 0.30)

TABLA V. CANTIDAD DE FARMACO REMANENTE EN LA BASE AL FINAL DE LA LIBERACION. LA CANTIDAD TEORICA REMANENTE SE OBTUVO AL RESTAR LA CANTIDAD LIBERADA AL INFINITO DE LA CARGA INICIAL DE FARMACO; LA REMANENTE EXPERIMENTAL SE DETERMINO POR LOS MISMOS PROCEDIMIENTOS DEL PUNTO 2.4.2. ENTRE PARENTESIS APARECE EL COEFICIENTE DE VARIACION EXPRESADO EN PORCENTAJE. XIL/HID.=CLORH. DE XIL. EN BASE HIDROSOLUBLE, XIL/LIP.=CLORH. DE XIL. EN BASE LIPOSOLUBLE, FEN/HID.=FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE, FEN/LIP.=FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE. SE REPORTAN LOS PROMEDIOS PARA LOS TRES LOTES.



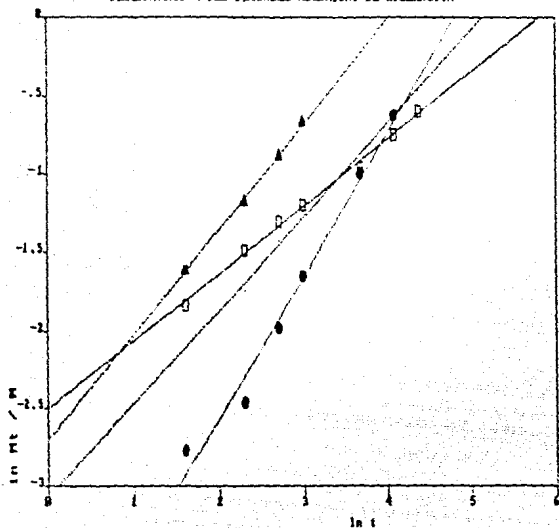
### 3.4 DETERMINACION DEL MECANISMO DE LIBERACION.

Para determinar el probable mecanismo de liberacion se siguió el modelo propuesto por Peppas<sup>(17)</sup> de acuerdo al cual se graficó el  $\ln M_t / M_\infty$  vs.  $\ln t$  (GRAFICA II);  $M_t/M_\infty$  es la masa liberada a un tiempo  $t$  entre la masa liberada al equilibrio. Como  $\ln M_t/M_\infty = n \ln t$ , el valor del exponente "n" que indica cual es el probable mecanismo de liberacion es el de la pendiente de la recta obtenida. Estas pendientes se calcularon para cada disolucion y en la TABLA VI se reportan los promedios para los tres lotes.

		B A S E	
		$b_1$	$b_2$
F A R M A	$f_1$	0.6981 (2.13)	0.4414 (1.48)
		0.6276 (2.13)	0.4646 (2.03)
		0.6789 (1.27)	0.3928 (1.53)
A C O	$f_2$	0.8950 (0.52)	0.6120 (1.81)
		0.7742 (1.08)	0.6003 (1.37)
		1.0284 (2.75)	0.6010 (0.84)

TABLA VI. VALOR DEL EXPONENTE "n" DE PEPPAS PARA LOS TRES LOTES, PROMEDIO DE SEIS DISOLUCIONES POR LOTE. LA CANTIDAD ENTRE PARENTESIS ES EL COEFICIENTE DE VARIACION EN PORCENTAJE.  $b_1$ =BASE HIDROSDIUBLE,  $b_2$ =BASE LIPOSDIUBLE,  $f_1$ =FARMACO HIDROFILICO,  $f_2$ =FARMACO LIPOFILICO.

DETERMINACION DEL PROBABLE MECANISMO DE LIBERACION



GRAFICA II.  $\ln M_t / M_0$  (FRACCION LIBERADA) VS.  $\ln t$ .  
 LA PENDIENTE DE LA RECTA, DE ACUERDO A PEPPAS,  
 ES UN INDICATIVO DEL PROBABLE MECANISMO DE  
 LIBERACION. LAS RECTAS QUE APARECEN SON EL  
 PROMEDIO DE LOS TRES LOTES.  $\blacktriangle$  CLORH. DE XIL.  
 EN BASE HIDROSOLUBLE,  $\square$  CLORH. DE XIL. EN  
 BASE LIPOSOLUBLE,  $\bullet$  FENIBUTAZONA EN BASE  
 HIDROSOLUBLE,  $---$  FENIBUTAZONA EN BASE  
 LIPOSOLUBLE. LOS VALORES DE LAS PENDIENTES  
 APARECEN EN LA TABLA VI.

### 3.5 APLICACION DE LA ECUACION DE HIGUCHI PARA LA LIBERACION DE FARMACOS CONTENIDOS EN UNGUENTOS.

Como ya se mencionó Higuchi<sup>(32,33,42)</sup> propone una ecuación (ec.12) con la cual puede explicarse cómo es el proceso de liberación de fármacos contenidos en bases para unguento. Para comprobar si los datos obtenidos se adecúan a dicho modelo se graficó  $Q$  vs.  $t^{1/2}$ , donde  $Q = Mt/A$  (cantidad liberada por unidad de área). Ver GRAFICA III. Los datos promedio con los que se construyó la GRAFICA III se resumen en las TABLAS VII, VIII, IX y X.

En el modelo de Higuchi,  $KH$  (constante de Higuchi) toma su valor de la pendiente de la recta obtenida. Estas pendientes se calcularon para cada disolución y los promedios para los tres lotes se encuentran en la TABLA XI.

### 3.6 USO DE LAS ECUACIONES DE ORDEN CERO Y PRIMER ORDEN.

Se buscó ajustar los datos a una cinética de orden cero, graficando  $(1 - R)$  vs.  $t$ , donde  $1 - R$  es la fracción de fármaco remanente en la base a un tiempo  $t$ . Sin embargo, se observa que esta cinética se cumple, para todas las disoluciones, solo hasta aproximadamente los primeros 20 minutos, el proceso pues, no sigue una cinética de este tipo.

Se graficó el  $\ln(1 - R)$  vs.  $t$  (cinética de primer orden), donde si  $(1 - R) = A$ :

$$dA/dt = -k_1 A$$

Integrando de  $A_0$  a  $A$ :

$$\ln A - \ln A_0 = -k_1 t$$

Reacomodando los términos:

$$\ln A = \ln A_0 - k_1 t$$

Esta es la ecuación representativa de las rectas obtenidas en la GRAFICA IV, los valores promedio de las constantes de primer orden ( $k_1$ ) se encuentran en la TABLA XII; los puntos con los que se construyó la GRAFICA IV son los reportados en las TABLAS VII, VIII, IX y X.

t (min)	$t^{1/2}$	$\ln t$	Mt (mg)	% liber.	$Mt/M_{\infty} \times 100$	$\ln(Mt/M_{\infty})$	Mt/A	1 - R	$\ln(1-R)$
5	2.2360	1.6094	22.8976	18.24	19.93	-1.6125	1.8221	0.8007	-0.2222
10	3.1622	2.8025	35.2193	28.06	30.66	-1.1820	2.8026	0.6934	-0.3661
15	3.8729	2.7080	46.9685	37.42	40.89	-0.8941	3.7376	0.5911	-0.5227
20	4.4721	2.9957	58.1338	46.32	50.61	-0.6808	4.6261	0.4839	-0.7054
40	6.3245	3.6888	86.6638	69.07	75.47	-0.2813	6.8960	0.2453	-1.4052
60	7.7435	4.0943	103.0769	82.13	89.75	-0.1081	8.2026	0.1025	-2.2779
80	8.9442	4.3820	108.6777	85.59	94.62	-0.0552	8.6483	0.0538	-2.9224
100	10.0000	4.6051	112.0147	89.25	97.53	-0.0249	8.9138	0.0247	-3.7009
120	10.9544	4.7875	114.2083	91.00	99.44	-0.0056	9.0684	0.0056	-5.1649
140	11.8321	4.9416	114.8491	91.51	100.00	0.0000	9.1394		
160	12.6491	5.0751							

TABLA VII. RESULTADOS DE LA LIBERACION DEL CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BASE HIDROSOLUBLE.  $t$  = tiempo,  $Mt$  = Cantidad de fármaco liberado (mg),  $Mt/A$  = Cantidad de fármaco liberado por unidad de área (mg / cm<sup>2</sup>)  $1-R$  = Cantidad de fármaco remanente en la base, % liber. = Porcentaje de fármaco liberado,  $Mt/M_{\infty}$  = Fracción liberada de fármaco,  $Mt/M_{\infty} \times 100$  = Fracción liberada expresada en porcentaje.

t (min)	t <sup>1/2</sup>	ln t	Mt (mg)	% liber.	Mt/M <sub>∞</sub> x 100	ln(Mt/M <sub>∞</sub> )	Mt / A	1 - R	ln(1-R)
5	2.3060	1.6094	1.6855	1.55	15.94	-1.8360	0.1341	0.8406	-0.1736
10	3.1622	2.3050	2.3861	2.20	22.57	-1.4884	0.1898	0.7743	-0.2558
15	3.8729	2.7080	2.8631	2.64	27.08	-1.3061	0.2278	0.7292	-0.3159
20	4.4721	2.9959	3.1714	2.92	30.00	-1.2039	0.2524	0.7000	-0.3667
40	5.3245	3.6888	4.0563	3.74	38.37	-0.9578	0.3228	0.6161	-0.4840
60	7.7459	4.0943	4.9883	4.60	47.19	-0.7509	0.3969	0.5281	-0.6384
80	8.9442	4.3820	5.8135	5.36	54.99	-0.5978	0.4626	0.4501	-0.7983
100	10.0000	4.6051	6.6787	6.34	65.07	-0.4296	0.5474	0.3493	-1.0518
120	10.9544	4.7875	7.5993	7.00	71.89	-0.3300	0.6047	0.2811	-1.2690
140	11.8321	4.9416	7.8998	7.28	74.73	-0.2913	0.6286	0.2527	-1.3755
160	12.6491	5.0751	8.5391	7.87	80.78	-0.2134	0.6795	0.1922	-1.6492
180	13.4164	5.1929	8.9177	8.22	84.36	-0.1700	0.7096	0.1564	-1.8553
200	14.1421	5.2983	9.3686	8.64	88.63	-0.1207	0.7455	0.1137	-2.1742
220	14.8324	5.3936	9.7905	9.03	92.62	-0.0766	0.7791	0.0738	-2.6064
240	15.4919	5.4806	10.2598	9.46	97.06	-0.0298	0.8164	0.0294	-3.5267
260	16.1245	5.5607	10.4456	9.63	98.62	-0.0118	0.8312	0.0118	-4.4396
280	16.7332	5.6347	10.5705	9.74	100.00	-0.0000	0.8411		

TABLA VIII. RESULTADOS DE LA LIBERACION DEL CLORHIDRATO DE XILOCAINA EN BASE LIPOSOLUBLE.

t (min)	t <sup>1/2</sup>	ln t	Mt (mg)	% liber.	Mt/M <sub>∞</sub> x 100	ln(Mt/M <sub>∞</sub> )	Mt/A	1 - R	ln(1-R)
5	2.2360	1.6094	5.3626	4.33	6.25	-2.7720	0.4267	0.9375	-0.0645
10	3.1622	2.3025	7.2992	5.89	8.51	-2.4637	0.5808	0.9149	-0.0889
15	3.8729	2.7089	11.7267	9.46	13.67	-1.9896	0.9331	0.8633	-0.1470
20	4.4721	2.9957	16.5069	13.32	19.25	-1.6477	1.3136	0.8075	-0.2138
40	6.3245	3.6088	31.7632	25.64	37.04	-0.9932	2.5276	0.6296	-0.4627
60	7.7459	4.0943	45.7782	36.95	53.38	-0.6277	3.6429	0.4662	-0.7631
80	8.9442	4.3820	54.8618	44.29	68.97	-0.4467	4.3657	0.3603	-1.0208
100	10.0000	4.6051	62.7389	50.65	73.16	-0.3125	4.9926	0.2684	-1.3153
120	10.9544	4.7875	68.2618	55.10	79.60	-0.2282	5.4320	0.2040	-1.5896
140	11.8321	4.9416	73.6525	59.45	85.88	-0.1521	5.8611	0.1412	-1.9576
160	12.6491	5.0751	76.3911	61.66	89.08	-0.1156	6.0790	0.1092	-2.2146
180	13.4164	5.1929	78.0088	63.70	92.01	-0.0832	6.2794	0.0799	-2.2270
200	14.1421	5.2983	81.9798	66.18	95.59	-0.0450	6.5237	0.0441	-3.1213
220	14.8324	5.3936	84.2025	67.97	98.18	-0.0183	6.7006	0.0182	-4.0063
240	15.4919	5.4806	84.9964	68.61	99.11	-0.0088	6.7638	0.0089	-4.7217
260	16.1245	5.5607	85.2842	68.84	99.45	-0.0055	6.7867	0.0055	-5.2030
280	16.7332	5.6347	85.7562	69.23	100.00	0.0000	6.8243		

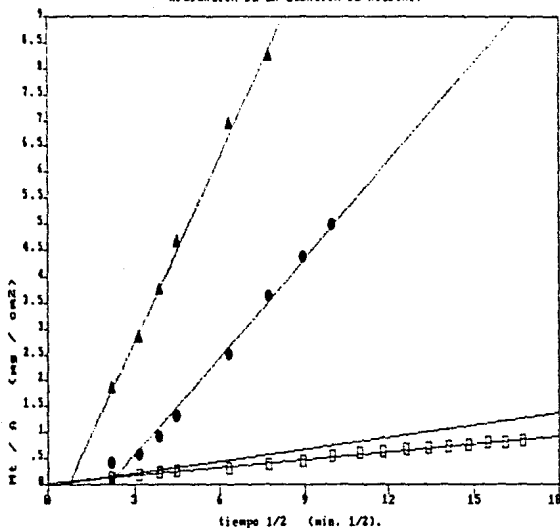
TABLA IX. RESULTADOS DE LA LIBERACION DE FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE.

t(min)	$t^{1/2}$	ln t	Mt (mg)	% liber.	Mt/M <sub>∞</sub> x 100	ln(Mt/M <sub>∞</sub> )	Mt/A	1 - R	ln(1-R)
5	2.2360	1.6094	1.6814	1.52	12.10	-2.1116	0.1338	0.8790	-0.1289
10	3.1622	2.3025	2.4499	2.21	17.64	-1.7352	0.1949	0.8236	-0.1941
15	3.8729	2.7080	3.3334	3.00	23.99	-1.4273	0.2652	0.7601	-0.2743
20	4.4721	2.9957	4.0183	3.63	28.93	-1.2404	0.3198	0.7107	-0.3415
40	6.3245	3.6888	5.8032	5.24	41.77	-0.8728	0.4618	0.5823	-0.5408
60	7.7459	4.0943	7.3505	6.64	52.91	-0.6365	0.5849	0.4709	-0.7531
80	8.9442	4.3820	8.7170	7.87	62.75	-0.4660	0.6937	0.3725	-0.9875
100	10.0000	4.6051	9.9721	9.00	71.78	-0.3315	0.7935	0.2822	-1.2651
120	10.9544	4.7875	10.7566	9.71	77.43	-0.2557	0.8560	0.2257	-1.4885
140	11.8321	4.9416	11.6539	10.52	83.89	-0.1756	0.9374	0.1611	-1.8257
160	12.6491	5.0751	12.2004	11.01	87.82	-0.1298	0.9708	0.1218	-2.1054
180	13.4164	5.1929	12.9016	11.65	92.87	-0.0739	1.0267	0.0713	-2.6408
200	14.1421	5.2983	13.3670	12.07	96.22	-0.0385	1.0637	0.0378	-3.2754
220	14.8324	5.3936	13.7022	12.37	98.64	-0.0137	1.0904	0.0136	-4.2977
240	15.4919	5.4806	13.8913	12.54	100.00	0.0000	1.1054		
260	16.1245	5.5607							

TABLA X. RESULTADOS DE LA LIBERACION DE FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE.



APLICACION DE LA ECUACION DE HIGUCHI.

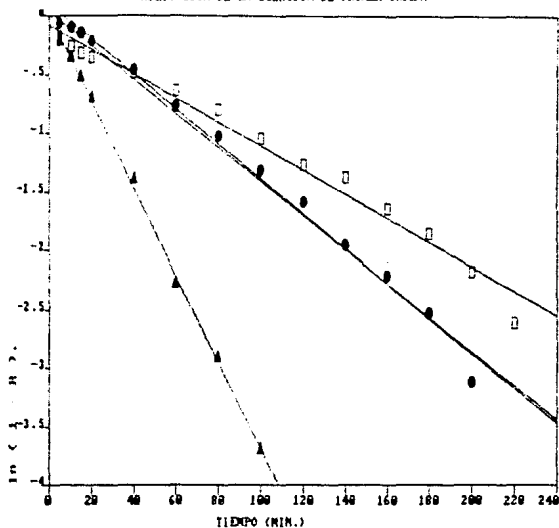


GRAFICA III.  $Q$  vs.  $t^{1/2}$ , DONDE  $Q = Mt / A$  (CANTIDAD LIBERADA POR UNIDAD DE AREA).  $\blacktriangle$  CLORH. DE XIL. EN BASE HIDROSOLUBLE,  $\square$  CLORH. DE XIL. EN BASE LIPOSOLUBLE,  $\bullet$  FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE,  $---$  FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE.

UNGUENTO.	$K_H$ ( $\text{mg}/\text{cm}^2 \text{min}^{1/2}$ )	C. V. (%)	$r^2$	t (min.)
XIL/HID.	0.7451	1.06	0.9522	100
	0.7222	1.55	0.9544	120
	0.8109	1.71	0.9710	100
XIL/LIP.	0.0516	0.83	0.9927	280
	0.0549	2.78	0.9961	280
	0.0467	1.48	0.9993	280
FEN/HID.	0.4972	1.66	0.9837	220
	0.4760	1.36	0.9965	220
	0.5208	2.18	0.9581	220
FEN/LIP.	0.0736	0.28	0.9822	260
	0.0820	0.42	0.9834	260
	0.0744	0.52	0.9876	240

TABLA XI. VALORES DE LAS CONSTANTES DE HIGUCHI ( $K_H$ ) PROMEDIO PARA LOS TRES LOTES. XIL/HID.= CLORH. DE XIL. EN BASE HIDROSOLUBLE, XIL/LIP=CLORH. DE XIL. EN BASE LIPOSOLUBLE, FEN/LIP. = FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE, FEN/HID. = FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE; C.V. = COEFICIENTE DE VARIACION,  $r^2$  = COEFICIENTE DE DETERMINACION. EL TIEMPO QUE SE REPORTA ES EL RANGO DE MAXIMA LINEARIDAD, CONSIDERADO PARA EL CALCULO DE LAS CONSTANTES.

APLICACION DE LA ECUACION DE PRIMER ORDEN.



GRAFICA IV. GRAFICA DEL  $\ln(1-R)$  vs.  $t$  DE ACUERDO A UNA CINETICA DE PRIMER ORDEN, DONDE  $(1-R)$  ES LA FRACCION REMANENTE DE FARMACO EN LA BASE.  
 ▲ CLORH. DE XIL. EN BASE HIDROSOLUBLE,  
 ◻ CLORH. DE XIL. EN BASE LIPOSOLUBLE,  
 ● FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE.  
 ---FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE.

UNGUENTO.	$K_1$ ( $\text{min}^{-1}$ )	C. V. (%)	$r^2$	t (min.)
XIL/HID.	0.0436	11.31	0.9873	120
	0.0386	11.65	0.9805	140
	0.0420	1.26	0.9682	140
XIL/LIP.	$6.6767 \times 10^{-3}$	85.04	0.9834	240
	0.0102	7.35	0.9694	220
	$9.4982 \times 10^{-3}$	8.15	0.9767	200
FEN/HID.	0.0158	1.09	0.9758	220
	0.0140	4.37	0.9452	220
	0.0205	11.32	0.9764	220
FEN/LIP.	0.0135	20.39	0.9834	180
	0.0132	17.62	0.9807	180
	0.0132	17.24	0.9719	180

TABLA XII. CONSTANTES DE PRIMER ORDEN ( $K_1$ ) PROMEDIO DE SEIS DISOLUCIONES PARA CADA UNO DE LOS TRES LOTES. EL TIEMPO QUE SE INDICA ES EL RANGO QUE SE CONSIDERO PARA CALCULAR LAS CONSTANTES. C.V. = COEFICIENTE DE VARIACION,  $r^2$  = COEFICIENTE DE DETERMINACION.

#### IV. DISCUSION.

Uno de los objetivos del presente trabajo fue, por una parte diseñar un aparato que permitiera el contacto directo entre la base y la fase receptora pues las barreras usadas para aislar la muestra de esa fase pueden limitar la liberación del fármaco y dificultan la comparación entre ungüentos cuyas características de liberación sean muy similares; y por otra, evaluar la influencia de bases de diferente naturaleza (hidro y liposolubles) en la velocidad de entrega de principios activos hidrofílicos (clorhidrato de xilocaína) y lipofílicos (fenilbutazona).

Para cumplir con estos objetivos se hicieron pruebas de liberación para los diferentes ungüentos, en la forma ya descrita en el punto 2.5. Para éstas pruebas se utilizó el aparato que aparece en la FIG. 6 cuyas características ya han sido descritas y por los resultados obtenidos en las pruebas se pudieron comprobar algunas de sus ventajas:

- A. Permite el contacto directo entre la muestra y el medio de disolución. La malla 50 que se coloca sobre la muestra no limita la liberación y tiene como única función impedir que la base por efecto de la agitación sea desprendida y salga al medio.
- B. Mantiene un área de exposición constante.
- C. Evita la evaporación del medio al ser un sistema hermético.
- D. Facilita la toma de muestras mediante un dispositivo que permite obtener la muestra ya filtrada.

- E. Cuenta con una entrada hermetica para el termómetro.
- F. Posee un contenedor cuyo volumen se puede variar de acuerdo a la carga de base que se quiera colocar y al grosor de la capa aplicada.
- G. Mantiene la agitación y la temperatura constantes durante todo el proceso.

Con los resultados promedio del porcentaje liberado para cada base se construyó la GRAFICA I. Esta gráfica y los resultados del porcentaje liberado al infinito (TABLA IV) muestran que la máxima liberación se obtiene cuando el fármaco hidrofílico está contenido en la base hidrosoluble, lo cual es de esperarse pues la solubilidad del clorhidrato de xilocaina en el buffer de fosfatos es muy alta (1.40g/ml) y las características de la base favorecen su humectación con el medio. Mientras que como la solubilidad del fármaco lipofílico en el buffer es baja ( $5 \times 10^{-4}$  g/ml) la cantidad liberada cuando se encuentra en esa misma base es menor.

Cuando la base es liposoluble la cantidad liberada de los dos fármacos es prácticamente la misma, independientemente de la solubilidad de ambos en el medio, lo que significa que esta base limita la liberación de los dos fármacos en la misma proporción.

Esto se comprueba con el Análisis de Varianza (ANAVEVA) de la TABLA XIII que muestra que existen diferencias muy significativas entre los tratamientos, las comparaciones múltiples que aparecen en esa misma tabla indican que las diferencias se dan entre los dos fármacos cuando están contenidos en la base hidrosoluble, mientras que cuando se

encuentran en base liposoluble no hay diferencia en el porcentaje que se libera de cada uno de ellos al infinito.

	A	N	A	D	E	V	A.
F. V.	G. L.	S. C.	M. C.	Fexp.	Ft		
BASE.	1	25044.6175	25044.6175	6804.4931**	5.32(5%)		
FARMACO.	1	297.9758	297.9758	80.9585**	11.26(1%)		
B X F.	1	496.0996	496.0996	134.7877**			
ERROR.	8	29.4468	3.6806				

COMPARACIONES MULTIPLES.

	texp.	ti.
FARMACOS EN BASE HIDROSOLUBLE	14.5718**	2.31(5%)
FARMACOS EN BASE LIPOSOLUBLE	1.8463	3.36(1%)

TABLA XIII. ANALISIS DE VARIANZA PARA EL PORCENTAJE LIBERADO AL INFINITO DE LOS CUATRO UNGUENTOS. SE CONSIDERARON LOS PROMEDIOS PARA CADA LOTE QUE APARECEN EN LA TABLA IV. LOS \*\* INDICAN QUE HAY DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS AL SER MUCHO MAYOR LA Fexp. (EXPERIMENTAL) QUE LA Ft (REPORTADA EN TABLAS) AL 5% (95% DE CONFIANZA) Y 1% (99% DE CONFIANZA). F.V.= FUENTE DE VARIACION, G.L.=GRADOS DE LIBERTAD, S.C.=SUMA DE CUADRADOS, M.C.=MEDIA CUADRATICA, BXF = INTERACCION BASE-FARMACO. AL FINAL APARECEN LAS texp. (t DE STUDENT CALCULADA PARA LOS DATOS EXPERIMENTALES) Y LA ti (t REPORTADA EN TABLAS) DE LAS COMPARACIONES MULTIPLES PARA LOS DOS FARMACOS EN CADA UNA DE LAS BASES.

A pesar de que la base liposoluble contiene un 0.54% menos de fármaco que la hidrosoluble, no se considera que este haya sido un factor que afectara la cantidad liberada con respecto a la otra base porque como ya se mencionó la naturaleza de esta base limita la liberación permitiendo la salida solo del fármaco más expuesto, además de que esa diferencia en el contenido es muy pequeña. Es por esto que todos los ANADEVAs se hicieron de acuerdo a un modelo de 2 vías.

Un Análisis de Varianza y Comparaciones Múltiples similares a las anteriores muestran que hay diferencias en la cantidad que se libera de los dos fármacos cuando están contenidos en la base hidrosoluble desde los primeros cinco minutos de liberación, tiempo en que se tomó la primera muestra. TABLA XIV.

	A	N	A	D	E	V	A.
F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.	Ft		
BASE.	1	146.0216	146.0216	269.4560**	5.32(5%)		
FARMACO.	1	285.1875	285.1875	526.2611**	11.26(1%)		
B X F.	1	144.4908	144.4908	266.6312**			
ERROR.	8	4.3353	0.5419				

COMPARACIONES MÚLTIPLES.

	$t_{exp.}$	$t_t$
FARMACOS EN BASE HIDROSOLUBLE	23.15**	2.71(5%)
FARMACOS EN BASE LIPOSOLUBLE	0.05	3.36(1%)

TABLA XIV. ANÁLISIS DE VARIANZA Y COMPARACIONES MÚLTIPLES PARA EL PORCENTAJE DE FÁRMACO LIBERADO A LOS 5 MINUTOS DE DISOLUCIÓN.



Además de determinar el porcentaje liberado al infinito un aspecto muy importante es la cuantificación del fármaco remanente en la base, en la TABLA V se reportan los promedios por lote de estas determinaciones. Con las Comparaciones Múltiples de la TABLA XV se comprueba que no hay diferencia en la cantidad remanente de fármaco en cada uno de los lotes, lo cual es un indicativo de que los ungüentos son homogéneos y que la carga de fármaco por unidad de peso es constante.

UNGUENTO.	L O T E		
	1	2	3
XIL/HID.	0.0585	0.0577	0.0901
XIL/LIP.	0.2661	0.2611	0.3570
FEN/HID.	0.1991	0.1230	0.0303
FEN/LIP.	0.1571	0.1279	0.3001

VALORES DE  $t$  REPORTADOS EN TABLAS

$$t = 2.57 \text{ (95\%, 5 GL)}$$

$$t = 4.03 \text{ (99\%, 5 GL)}$$

TABLA XV. COMPARACIONES MÚLTIPLES PARA LOS PROMEDIOS POR LOTE DE LA CANTIDAD DE FÁRMACO REMANENTE EN LA BASE. SE REPORTAN LOS VALORES DE " $t$ " DE STUDENT CALCULADOS PARA CADA LOTE Y EN LA PARTE INFERIOR, LOS VALORES ENCONTRADOS EN TABLAS PARA EL 95 Y 99% DE CONFIANZA CON 5 GRADOS DE LIBERTAD.

En las curvas de liberación para la base hidrosoluble (GRAFICA 1) se podrían considerar tres etapas: Una etapa lineal en donde la liberación no se ve limitada por la concentración de principio activo en el medio de disolución y se favorece por la facilidad de humectación de la base; una etapa de transición, en donde la liberación se hace más lenta, en el caso de la fenilbutazona probablemente porque se pierden las condiciones "sink" aproximadamente después de los 20 minutos de disolución (a los 40 min. la concentración en el medio es de  $1.27 \times 10^{-4}$  g/ml, concentración superior al 15% de la solubilidad en el buffer de fosfatos) y con el clorhidrato de xilocaina porque a pesar de la naturaleza hidrosoluble de la base, cada vez le es más difícil al medio penetrar y disolver el fármaco que se encuentra en las capas más internas.

Por último, una etapa de equilibrio que involucra por una parte la saturación del medio por la fenilbutazona (la concentración al equilibrio es de  $3.43 \times 10^{-4}$  g/ml) lo cual impide que una mayor cantidad de fármaco sea disuelto. Así, se liberaría una cantidad mayor si se empleara un mayor volumen de medio ó éste se renovara durante la disolución evitando con ello su saturación. Y por otra parte, la liberación de más del 90% del clorhidrato de xilocaina quedando sólo una pequeña cantidad remanente en la base.

La etapa de linealidad como es de esperarse, muestra una mayor pendiente para el fármaco hidrofílico ( $m=1.4223$ ) que para el lipofílico ( $m=0.6108$ ) además de que esta etapa y la de transición son más prolongadas en el caso de la fenilbutazona alcanzándose el equilibrio en tiempos mayores que para el clorhidrato de xilocaina.

En un medio de disolución en donde la fenilbutazona fuera más soluble la pendiente de la porción lineal sería

mayor incrementándose en la medida en que aumentaría su afinidad por el medio. Es por ello que un factor fundamental a considerar en las pruebas de liberación de principios activos formulados en ungentos es la elección del medio de disolución, que como se comentaba en la Introducción, ha sido diferente para los estudios de liberación que se han hecho, tomando en cuenta para su elección las características de los fármacos y vehículos involucrados, así como el efecto que se espera tenga el principio activo (local o sistémico).

En la base liposoluble como ya se mencionó, no hay diferencias en la cantidad liberada de los dos fármacos y por las características de esta base no se aprecian las tres etapas mencionadas.

En el caso del clorhidrato de xilocaina en base hidrosoluble parece haber un efecto "burst" que se puede ver en la GRAFICA I y que es de esperarse por la solubilidad de ambos en el medio. Al entrar en contacto con el medio de disolución el clorhidrato de xilocaina más expuesto es disuelto rápidamente, la capa más externa de la base se hidrata fácilmente favoreciendo la disolución casi inmediata de una mayor cantidad de fármaco. Este efecto "burst" no ocurre con la fenilbutazona cuando se encuentra en esa misma base, pues como se sabe, la solubilidad de este principio activo en el medio es muy baja además de que su dificultad para humectarse retarda aún más su disolución.

Se explicó ya en la parte de Resultados que de la carga total de fármaco colocada en el contenedor sólo una porción sale al medio de disolución y el resto es una parte inactiva que no interviene en ese proceso de difusión. La cantidad

capaz de difundir es aquella determinada al alcanzar un estado de equilibrio en donde la concentración de principio activo en el medio de disolución se hace constante. Por tanto y como se observa en la GRAFICA Ia. el porcentaje liberado se calculo considerando como el 100% la cantidad liberada el infinito.

En esta gráfica puede verse que los cuatro ungüentos presentan el mismo perfil de liberación. Aunque entre el clorhidrato de xilocaina en base hidrosoluble y en base liposoluble hay diferencias en el porcentaje liberado por unidad de tiempo, con la fenilbutazona después de los 40 minutos de disolución no hay diferencia aparente, independientemente de la base en que se encuentre.

Sin embargo, hay que recordar que en el caso de la fenilbutazona en base hidrosoluble se pierden las condiciones "sink" a partir de esos 40 minutos y el medio de disolución se satura impidiendo la liberación de una mayor cantidad de fármaco; si éste no hubiera sido el factor limitante, probablemente se hubiera liberado un porcentaje mayor por unidad de tiempo, similar al liberado de clorhidrato de xilocaina con esa misma base.

Como se mencionó en el punto 3.4 para definir el mecanismo de liberación se calculó la pendiente de la GRAFICA II la cual de acuerdo al modelo de Peppas<sup>137</sup> representa el exponente "n" cuyo valor indica cual es el probable mecanismo de liberación.

Los valores obtenidos de "n" para cada lote se sometieron a intervalos de confianza al 95 y 99%; sin embargo, para todos los lotes se rechaza la hipótesis nula de que  $x = 0.5$  (mecanismo de liberación de tipo "fickiano") y como en general los valores son intermedios entre 0.5 y 1.0

se hizo también el intervalo de confianza tomando ahora como hipótesis nula que la  $x = 1.0$  (liberación de orden cero), pero como en el caso anterior esta hipótesis se rechaza.

En general los valores del exponente "n" se encuentran entre 0.5 y 1.0 lo que según Peppas es un mecanismo de liberación anómalo, no Fickiano. Sin embargo, este resultado debe ser tomado con cierto escepticismo, pues el uso de la ecuación de Peppas es limitado y como el mismo lo explica, una aplicación errónea de la ecuación puede conducir a conclusiones falsas acerca del mecanismo de liberación.

Por una parte, Peppas desarrolla su ecuación para analizar datos de liberación controlada de fármacos solubles en agua contenidos en polímeros, esta ecuación se propuso para sistemas donde la difusión del fármaco ocurre a través de la estructura polimérica, lo cual no es nuestro caso pues las bases no son polímeros de liberación controlada y la difusión del fármaco se favorece por la facilidad de hidratación de la base, pero no ocurre como con los polímeros en donde la difusión se facilita por la relajación de las cadenas poliméricas; además uno de los fármacos (fenilbutazona) es muy poco soluble en agua.

Otra de las condiciones que exige Peppas para el uso de su ecuación es que existan perfectas condiciones "sink" durante el proceso, lo cual no ocurre con la fenilbutazona en base hidrosoluble. Por otro lado, el número de puntos con los que se alcanza el 60% del porcentaje total liberado es muy reducido sobre todo en el caso de los fármacos contenidos en base hidrosoluble (GRAFICA II).

Por estas razones y apoyándonos en que de los artículos revisados ninguno utiliza esta ecuación consideramos que no es aplicable por lo menos para nuestros sistemas y que por tanto no es adecuado determinar con ella el mecanismo de liberación.

Por su parte Higuchi estudia la liberación de fármacos contenidos en bases para ungüentos de la misma forma en que lo hace para un sistema matricial<sup>(32,41,42,48)</sup>. La liberación de fármacos de un sistema de este tipo puesto en contacto con un medio de disolución es básicamente la transferencia de fármaco de una región de mayor a una de menor concentración.

Higuchi<sup>(33)</sup> asume que al estar en contacto la matriz con el medio de disolución, éste es capaz de penetrar formando una capa de hidratación. Cuando sólo una cara de la matriz está expuesta al medio de disolución, el grosor de la capa de hidratación aumenta con el tiempo de manera unidireccional. Sin embargo, la hidratación relativa disminuye al incrementarse la profundidad de la penetración del medio. FIG. 11. Si la velocidad de hidratación de la matriz es menor comparada con la de la disolución del fármaco contenido en la matriz, la liberación obedece al modelo de la raíz cuadrada de Higuchi<sup>(46)</sup>.

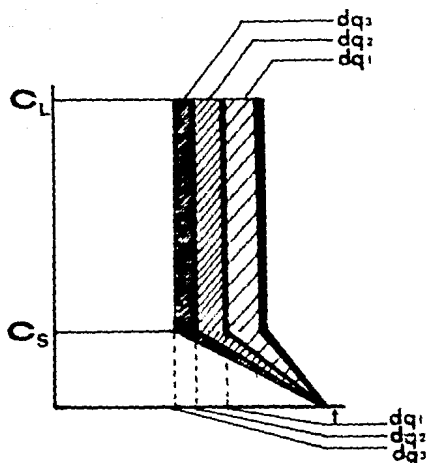


FIG. 11. PERFIL DEL GRADO DE AVANCE DE LA CAPA DE HIDRATACION RESPECTO AL TIEMPO.  $C_L$  = CARGA DE FARMACO EN LA MATRIZ.  $C_S$  = CONCENTRACION DE SATURACION DEL FARMACO EN EL MEDIO,  $dq$  = GROSOR DE LA CAPA DE HIDRATACION PRODUCIDO EN EL TIEMPO  $dt$ , DONDE  $dq_3 > dq_2 > dq_1$  para  $dt_3 < dt_2 < dt_1$ .

La penetración del medio a la base favorece la difusión del fármaco hacia el seno del solvente, constituyéndose lo que Higuchi llama "zona de depleción". Esta zona de depleción aumenta conforme transcurre la difusión del fármaco de manera proporcional con respecto al tiempo estableciéndose un estado pseudoestable.

Cuando desaparecen las condiciones "sink" ó debido a que al solvente le es cada vez más difícil penetrar las capas internas de la base, el grado de difusión se hace menor hasta que se alcanza un estado de equilibrio.

Las constantes de Higuchi ( $K_H$ ) se calcularon para todas las disoluciones (inclusive para las de fenilbutazona en que se pierden las condiciones "sink"). El promedio para cada lote se reporta en la TABLA XI, como puede verse en esta tabla, para el cálculo de las constantes se incluyeron casi la totalidad de los puntos, excluyéndose sólo los del final de la disolución en donde el cambio en la concentración era muy pequeño.

La  $K_H$  alcanza su máximo valor cuando los fármacos se encuentran en la base hidrosoluble, de ellos, el fármaco hidrofílico es el que posee el valor de constante más alto.

El Análisis de Varianza y las Comparaciones Múltiples por el método de Tukey's<sup>(40,47)</sup> indican diferencias sólo entre las  $K_H$  de los fármacos contenidos en base hidrosoluble.

	A	N	A	D	E	V	A.
F. V.	G. L.	S. C.	M. C.	Fexp.	Ft		
BASE.	1	0.9326	0.9326	1401.9082**	5.32(5%)		
FARMACO.	1	0.0417	0.0417	62.6850**	11.26(1%)		
B X F.	1	0.0862	0.0862	129.6480**			
ERROR.	8	$5.13 \times 10^{-3}$	$6.65 \times 10^{-4}$				

TABLA XVI. ANALISIS DE VARIANZA PARA LAS  $K_H$  (CONSTANTES DE HIGUCHI). EL ANALISIS SE HIZO CON LOS PROMEDIO POR LOTE QUE SE REPORTAN EN LA TABLA XI.



El valor obtenido por el método de Tukey's es de 0.0674 cualquier diferencia entre las medias superior a él, implica diferencias entre los tratamientos.

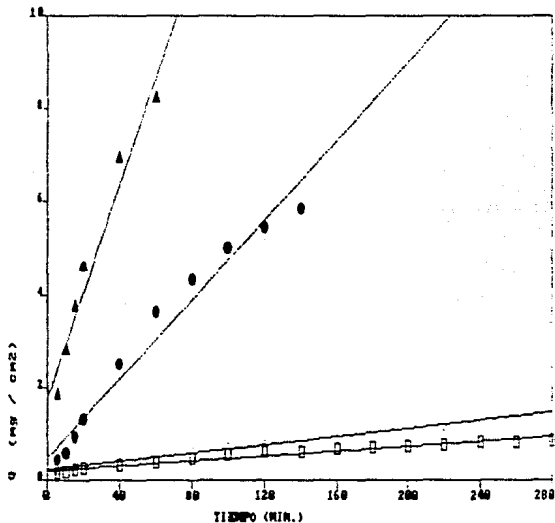
Los coeficientes de determinación (TABLA XI) para las rectas de la GRAFICA III son mayores al 0.9, por lo que consideramos que el modelo de Higuchi es útil para explicar el proceso de liberación y de acuerdo a él, la cantidad liberada por unidad de área es dependiente de la raíz cuadrada del tiempo.

Roseman y Higuchi<sup>(44)</sup> sugieren la posibilidad de que la liberación del fármaco esté controlada por el coeficiente de partición base-medio. Chien y Lambert<sup>(45)</sup> por su parte analizan la liberación de acuerdo a un proceso controlado matricialmente ó por el coeficiente de partición y observan que cuando la solubilidad del fármaco en el medio es alta, el proceso es controlado matricialmente y por tanto se ajusta a la relación de  $Q$  vs.  $t^{1/2}$ , en este proceso los perfiles de liberación son independientes del coeficiente de partición y de los parámetros de solubilidad.

Al disminuir la solubilidad en el medio, la liberación tiende a estar controlada por el coeficiente de partición y se obtiene una relación lineal de orden cero para  $Q$  vs.  $t$ .

Se graficó  $Q$  (cantidad liberada por unidad de área) en función del tiempo y tanto para el clorhidrato de xilocaína (hidrofílico) como para la fenilbutazona (lipofílico) la correlación obtenida con la relación de  $Q$  vs.  $t^{1/2}$  es mayor que cuando se grafica contra el tiempo, lo que indica que la liberación en ambos casos es un proceso controlado matricialmente. (GRAFICA V).

CANTIDAD LIBERADA POR UNIDAD DE A EN FUNCION DE t.



GRAFICA V. CANTIDAD DE FARMACO LIBERADA POR UNIDAD DE AREA (Q). ▲ CLORH. DE XIL. EN BASE HIDROSOLUBLE; □ CLORH. DE XIL. EN BASE LIPOSOLUBLE; ● FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE; — FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Los resultados de las liberaciones se trataron además como un orden cero y como un primer orden.<sup>(22)</sup> Para el primero ya se explicó en la parte de Resultados que las correlaciones obtenidas son muy bajas y ni siquiera se creyó importante incluirlas. Para el primer orden los coeficientes de determinación ( $r^2$ ) son mayores a 0.94 por lo que se considera que los datos se ajustan a una cinética de este tipo (TABLA XII).

## C O N C L U S I O N E S.

- A. El proceso de liberación se explica satisfactoriamente por el modelo de la raíz cuadrada para sistemas matriciales propuesto por Higuchi, independientemente del tipo de base y fármaco.
- B. Los datos obtenidos en las liberaciones siguen una cinética de primer orden.
- C. La liberación de los fármacos en base hidrosoluble se puede caracterizar estableciendo tres fases (lineal, de transición y de equilibrio) en el perfil de cantidad liberada por unidad de tiempo.
- D. El modelo de Peppas aparentemente no puede ser aplicado a este tipo de sistemas porque no se cumplen todas las condiciones que hacen aplicable esta ecuación semiempírica.
- E. La difícil humectación de la base liposoluble es un factor que limita la liberación de los dos fármacos (lipo e hidrofílicos) liberándose igual cantidad de ambos por unidad de tiempo.

- F. En la base hidrosoluble existen diferencias significativas en la cantidad liberada de los dos tipos de fármaco durante todo el proceso de liberación.
- G. La cantidad máxima liberada de fármaco, depende de la capacidad de penetración del medio de disolución a la base.
- H. Existen diferencias significativas en las  $K_H$  y  $K_L$  para los fármacos contenidos en la base hidrosoluble, mientras que no hay diferencias significativas en estas constantes cuando los fármacos están contenidos en la base liposoluble.
- I. El aparato empleado en las pruebas de disolución mostró ser adecuado para el estudio de formas farmacéuticas de este tipo, siendo útil para una gran variedad de formulaciones tópicas en donde sea recomendable el contacto directo muestra-fase receptora.

## VI. BIBLIOGRAFIA.

- C1) Hoover, Dispensing of Medication, Mack Publishing Co., 18a. edición (1976), Easton, Pennsylvania, 147-162.
- C2) Sprowls' American Pharmacy, Lewis W. Dittert editor, 7a. edición (1971), U.S.A. pp. 233-276.
- C3) Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 15a. edición (1975), pp. 1523-1543.
- C4) Ezzedeem, F. W., Shihab, F.A., Stohs, S.J., Int. J. Pharm., 28 (1986) 113-117.
- C5) Ansel, Howard C., Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Lea & Febiger, 4a. edición (1985), Philadelphia, U.S.A., pp. 291-320.
- C6) Blank, Irvin H1, Br. J. Derm., 81 (1969), Supplement 4,4.
- C7) Guy, Richard A y Maibach, Howard I., J. Pharm. Sci., Vol. 72, No. 12 (1983) 1375-1380.
- C8) Ostrenga, J., Steinmetz C., y Poulsen, B., J. Pharm. Sci., Vol. 60, No. 9 (1971) 1175-1179.
- C9) Ostrenga, J., Steinmetz, C., Poulsen, B., y Vett, S., J. Pharm. Sci., Vol. 60, No. 9 (1971) 1180-1182.
- C10) Montagna, W., The Structure and Function of Skin, Academic New York, 2a. edición (1961), pag. 454.

- (11) Chien, Yie W., Novel Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York (1982), pp. 149-213.
- (12) Chien, Yie W., Drug Dev. Ind. Pharm., 9 (1983) 497.
- (13) Ando, H.Y., Ho, N.F.H. y Higuchi, W.I., J. Pharm. Sci., Vol. 66, No. 11 (1977), 1525-1528.
- (14) Tregear, R.T., J. Soc. Cosmet. Chem., 13 (1962) 145.
- (15) Siddiqi, M., Scientia Pharmaceutica, 40 (1972) 181.
- (16) Poulsen B. J., Young, E., Coquilla, V. y Katz, M., J. Pharm. Sci., Vol. 57, No. 6 (1968) 928-933.
- (17) Coldman, M. F., Foulson B. J. y Higuchi T., J. Pharm. Sci., Vol. 58, No. 9 (1969), 1098-1102.
- (18) Chen-Chow, Pai-Chie y Frank, S. G., Int. J. Pharm. 8 (1981) 89-99.
- (19) Chowhan, Z. T. y Pritchard, R., J. Pharm. Sci., Vol. 64, No. 5 (1975) 754-759.
- (20) Wagner, J. G., J. Pharm. Sci., Vol. 50 (1961) 359 - 387.
- (21) Najib, N. M., Suleiman, M. y Malakh, A., Int. J. Pharm., 32 (1986) 229-236.
- (22) Armstrong, N. A., Griffiths, Hazel-Anne y James, K. C., Int. J. Pharm., 41 (1988) 115-119.
- (23) Provost, D. L., Herbots, H. y Kinget, R., Drug Dev. and Ind. Pharm., 15 (1989) 25-49.

- C24) Behme, Robert J., Kensler, Terry T. y Brooke, Dana, J. Pharm. Sci., Vol. 71, No. 11 (1983) 1303-1305.
- C25) Parikh, N. H., Babar, A. y Flakogiannis, F. M., Drug Dev. and Ind. Pharm., 12 (1986) 2493-2509.
- C26) Muktadir, A., Babar, A., y Flakogiannis, F. M., Drug Development and Ind. Pharm., 12 (1986) 2521-2540.
- C27) Ashton, P., Hadgraft, J., Brain, K., Miller, T. A., Walters, K. A., Int. J. Pharm., 41 (1988) 189-195.
- C28) Muynck, C. y Remon, J. P., Drug Dev. and Ind. Pharm., 13 (1987) 1483-1493.
- C29) Dallas, P., Sideman, M. B., Polak, J. y Flakogiannis, F. M., Drug Dev. and Ind. Pharm., 13 (1987) 1371-1397.
- C30) Walkow, J. C. y McGinity, J. W., Int. J. Pharm., 35 (1987) 91-102.
- C31) Youssef, M. K., El-Sayed, E. D. y Fouda, M. A., Drug Dev. and Ind. Pharm., 12 (1986) 2493-2509.
- C32) Higuchi, T., J. Soc. Cosmet. Chem., 11:85, 1960.
- C33) Higuchi, T., J. Pharm. Sci., Vol. 50, No. 10 (1961) 874-875.
- C34) The United States Pharmacopeia, United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, U.S.A., (1985) 344.



- (35) Goodman-Gilman, Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., 5a. edición, 1978, pp. 285-287, 327-328, 587.
- (36) The Merck Index, Merck & Co. Inc., 11a. edición, U.S.A., 1989, pp. 863, 1156.
- (37) Peppas, Nikolaos A., Pharm. Acta Helv., Vol. 60, No. 4 (1985) 110-111.
- (38) Higuchi W., J. Pharm. Sci., Vol. 51, No. 8 (1962) 802-804.
- (39) Washitake, M., Anno, T., Tanaka, I., Arita, T. y Nakano, J. Pharm. Sci., Vol. 64 (1975) 397-401.
- (40) Walpole, R. E., Myers, R. H., Probabilidad y Estadística para Ingenieros, Edit. Interamericana, 3a. edición (1965), Mexico, caps. 11 y 12.
- (41) Brophy, Regina M. y Deasy, P. B., Int. J. Pharm., 37 (1987) 41-47.
- (42) Higuchi, T., J. Pharm. Sci., Vol. 52, No. 12 (1963), 1145-1149.
- (43) Jin-Shing Lai, Chiao-Hsi Chiang y Tsui-Hung Wo, Drug Dev. and Ind. Pharm., 13 (8), (1987), 1399-1408.
- (44) Roseman, T. J. y Higuchi, W. I., J. Pharm. Sci., Vol. 59 (1970), 353.
- (45) Chien, Yie W. y Lambert, Howard J., J. Pharm. Sci., Vol. 63, No. 4 (1974), 515-519.

- (46) Lapidus, Herbert y Lordi, Nicholas G., J. Pharm. Sci., Vol. 55, No. 8 (1966), 840-843.
- (47) Sanford, Bolton, Pharmaceutical Statistics, Marcel Dekker, Inc., 2a. edición (1987), USA, 526 pp.
- (48) Robinson, Joseph R., Controlled Drug Delivery, Marcel Dekker, Inc., 2a. edición (1987), U.S.A., Vol. 29, pp. 130-135.
- (49) Tojo, Kakuji, J. Pharm. Sci., Vol. 74, No. 6 (1985), pp. 685-687.
- (50) Martin, Alfred, Swarbrick, J., Cammarata, A., Physical Pharmacy, Lea & Febiger, 3a. edición (1983), Philadelphia, U.S.A., pp.399-444.
- (51) Orbe, Anna y Sundeluf, Lars-Olof, Int. J. Pharm., 41 (1988), 49-53.

## A P E N D I C E.

### RESULTADOS DE LA VALIDACION DEL METODO PARA LA CUANTIFICACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

Los parámetros de validación evaluados fueron EXACTITUD, PRECISION Y LINEARIDAD.

Para la EXACTITUD y PRECISION, dos analistas trabajaron en dos días diferentes cada uno, con tres concentraciones de los principios activos (bajo, medio y alto) en buffer de fosfatos.

#### E X A C T I T U D.

Con el fin de probar si el método era exacto se compararon los valores de concentración obtenidos experimentalmente con los reales. Se reportan los valores de "t" de student - calculados y los encontrados en tablas.

#### VALORES DE "t".

CLORH. DE XIL. EN BASE HIDROSOLUBLE.

CONC. (mcg/ml)	A N A L I S T A.	
	1	2
10	0.2864	0.3540
100	0.2783	0.6320
250	0.5430	0.1927

CLORHIDRATO DE XIL. EN BASE LIPOSOLUBLE.

CONC. (mcg/ml)	A N A L I S T A.	
	1	2
10	0.6521	0.5212
100	0.1156	0.2690
250	0.8125	0.6355

FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE.

CONC. (mcg/ml)	A N A L I S T A.	
	1	2
2	0.4080	0.6355
10	0.2753	0.3154
30	0.5216	0.4814

FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE.

CONC. (mcg/ml)	A N A L I S T A.	
	1	2
2	0.6337	0.8797
10	0.9992	0.3181
30	0.7113	0.9480

Valores de "t" de student encontrados en tablas:

$$t_{95\%,7} = 2.36$$

$$t_{99\%,7} = 3.50$$

R E P E T I B I L I D A D.

Para ésta prueba se hicieron comparaciones múltiples entre los resultados de los dos días para un mismo analista. Se calcularon los valores de "t" de student y se incluyen los reportados en tablas.

VALORES DE "t"

CLORH. DE XIL. EN BASE HIDROSOLUBLE.

CONC. (mcg/ml)	A N A L I S T A.	
	1	2
10	0.1088	0.2764
100	0.4003	0.2697
250	0.4887	0.1296

CLORH. DE XIL. EN BASE LIPOSOLUBLE.

CONC. (mcg/ml)	A N A L I S T A.	
	1	2
10	0.3592	0.1078
100	0.1568	0.6532
250	0.0348	0.1507

FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE.

CONC. (mcg/ml)	A N A L I S T A.	
	1	2
2	0.1361	0.0733
10	0.3357	0.0300
30	0.2144	0.1387

FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE.

CONC. (mcg/ml)	A N A L I S T A.	
	1	2
2	0.1507	0.2212
10	0.4851	0.3050
30	0.6667	0.2887

Los valores de "t" de student reportados en tablas son los siguientes:

$$t_{95\%,7} = 2.36$$

$$t_{99\%,7} = 3.50$$

R E P R O D U C I B I L I D A D .

Se hizo un análisis de varianza (ANAEVA), de acuerdo a un modelo anidado con el fin de probar si existían diferencias ó no entre los resultados obtenidos por uno y otro analista.

CLORHIDRATO DE XIL. EN BASE HIDROSOLUBLE.

CONCENTRACION: 10 mcg/ml.

A N A E V A .

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$3.125 \times 10^{-6}$	$3.125 \times 10^{-6}$	4.32
DIA.	2	$5.250 \times 10^{-6}$	$2.625 \times 10^{-6}$	3.63
ERROR.	28	$2.025 \times 10^{-5}$	$7.232 \times 10^{-7}$	

CONCENTRACION: 100 mcg/ml.

A N A E V A .

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$7.812 \times 10^{-7}$	$7.812 \times 10^{-7}$	0.86
DIA.	2	$2.812 \times 10^{-6}$	$1.406 \times 10^{-6}$	1.60
ERROR.	28	$2.462 \times 10^{-5}$	$8.794 \times 10^{-7}$	

CONCENTRACION: 250 mcg/ml.

A N A E V A .

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$7.812 \times 10^{-7}$	$7.812 \times 10^{-7}$	0.87
DIA.	2	$1.281 \times 10^{-5}$	$6.406 \times 10^{-6}$	7.14
ERROR.	28	$2.512 \times 10^{-5}$	$8.973 \times 10^{-7}$	

CLORH. DE XIL. EN BASE LIPOSOLUBLE.

CONCENTRACION: 10mcg/ml.

A N A D E V A.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$3.125 \times 10^{-8}$	$3.125 \times 10^{-8}$	0.048
DIA.	2	$4.562 \times 10^{-6}$	$2.281 \times 10^{-6}$	3.52
ERROR.	28	$1.812 \times 10^{-5}$	$6.473 \times 10^{-7}$	

CONCENTRACION: 100 mcg/ml.

A N A D E V A.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$4.500 \times 10^{-6}$	$4.500 \times 10^{-6}$	4.99
DIA.	2	$9.125 \times 10^{-6}$	$4.562 \times 10^{-6}$	5.06
ERROR.	28	$2.525 \times 10^{-5}$	$9.017 \times 10^{-7}$	

CONCENTRACION: 250 mcg/ml.

A N A D E V A.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$2.531 \times 10^{-6}$	$2.531 \times 10^{-6}$	2.97
DIA.	2	$1.062 \times 10^{-6}$	$5.312 \times 10^{-7}$	0.62
ERROR.	28	$2.387 \times 10^{-5}$	$8.527 \times 10^{-7}$	



FENILBUTAZONA EN BASE HIDROSOLUBLE.

CONCENTRACION: 2 mcg/ml.

A N A D E V A.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$1.250 \times 10^{-7}$	$1.250 \times 10^{-7}$	0.12
DIA.	2	$1.250 \times 10^{-6}$	$6.250 \times 10^{-7}$	0.59
ERROR.	28	$2.950 \times 10^{-5}$	$1.053 \times 10^{-6}$	

CONCENTRACION: 10 mcg/ml.

A N A D E V A.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$1.800 \times 10^{-5}$	$1.800 \times 10^{-5}$	26.39
DIA.	2	$1.412 \times 10^{-5}$	$7.062 \times 10^{-6}$	11.14
ERROR.	28	$1.775 \times 10^{-5}$	$6.339 \times 10^{-7}$	

CONCENTRACION: 30 mcg/ml.

A N A D E V A.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$1.125 \times 10^{-6}$	$1.125 \times 10^{-6}$	0.91
DIA.	2	$5.000 \times 10^{-6}$	$2.500 \times 10^{-6}$	2.01
ERROR.	28	$3.475 \times 10^{-5}$	$1.244 \times 10^{-6}$	

FENILBUTAZONA EN BASE LIPOSOLUBLE.

CONCENTRACION: 2 mcg/ml.

A N A D E V A.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$1.250 \times 10^{-7}$	$1.250 \times 10^{-7}$	$1.79 \times 10^{-4}$
DIA.	2	$3.250 \times 10^{-6}$	$1.625 \times 10^{-6}$	$2.33 \times 10^{-3}$
ERROR.	28	0.0195	$6.961 \times 10^{-4}$	

CONCENTRACION: 10 mcg/ml.

A N A D E V A.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$2.101 \times 10^{-4}$	$2.101 \times 10^{-4}$	$2.33 \times 10^{-3}$
DIA.	2	$2.600 \times 10^{-5}$	$1.300 \times 10^{-5}$	$1.44 \times 10^{-4}$
ERROR.	28	2.5189	0.0899	

CONCENTRACION: 30 mcg/ml.

A N A D E V A.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fexp.
ANALISTA.	1	$2.450 \times 10^{-5}$	$2.450 \times 10^{-5}$	32.67
DIA.	2	$2.000 \times 10^{-5}$	$1.000 \times 10^{-5}$	13.33
ERROR.	28	$2.100 \times 10^{-5}$	$7.500 \times 10^{-7}$	

Valores de F reportados en tablas:

Al 95%:  $F_{1,28} = 4.24$        $F_{2,28} = 3.39$

99%:  $F_{1,28} = 8.00$        $F_{2,28} = 5.50$