

49
252



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**ESTUDIO DE PREFORMULACION
PARA GRISEOFULVINA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
GUADALUPE REYES ALFARO

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO MANDA LA
DE NUESTRA REGULACION

MEXICO, D. F.

MARZO 1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

Dedico este trabajo:

**A Dios por permitir hacer
realidad mis sueños.**

A mis Padres:

**Dolores Alfaro y Pedro Reyes,
por la confianza que deposita-
ron en mi, especialmente a ti
mamá, por que tu me enseñaste
a superar los obstaculos a lo
largo de este camino y me apo-
yaste en todo momento sin medi-
da y sin fin.**

A mis hermanos:

**Elvira, Alfredo, Tony,
Coqui y Gloria por su
amor y comprension siempre.**

A mis sobrinos:

**Carlos, Sady, Maviel, Daniel y
Ricardin, por que este logro
sea un motivo de superación
para ellos en el futuro.**

A Marco:

**Con todo mi amor y respeto
Gracias por tu comprension y
apoyo en todo momento**

A mis Amigos:

- Carolina Reyes T.
- Socorro Arias V.
- Rossana Aboytes R.
- Mayte Rodrigues M.
- Luis Luengas S.
- Xochitl Q. Gonzáles F.
- Patricia Solis Herrera.

A mis compañeros y amigos
de Generación

Mi agradecimiento a la:
QFB. Patricia Parra C.
y al QFB. Ramon Soto V.
Por su gran ayuda en la
realización de este tra-
bajo.

A todos mis profesores, por sus
sabias enseñanzas.

TABLA DE CONTENIDO.

	Pg.
I. INTRODUCCION.....	1
II. FUNDAMENTACION.....	3
A) PERFIL FISICOQUIMICO DE GRISEOFULVINA.....	11
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
IV. OBJETIVOS.....	16
V. HIPOTESIS.....	17
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	18
A) MATERIALES.....	19
B) METODOS.....	21
1. DETERMINACION DE LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.....	22
A. SOLUBILIDAD.....	22
B. CARACTERIZACION DE PARTICULAS FINAS POR MICROSCOPIA.....	23

2.	GRANULOMETRIA DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	24
A.	ANGULO DE REPOSO.....	24
B.	VELOCIDAD DE FLUJO.....	25
C.	DENSIDAD.....	26
a)	Densidad Aparente.....	26
b)	Densidad Real.....	26
c)	Densidad Verdadera.....	27
3.	HUMEDAD.....	28
4.	CONFRONTACION CON EXCIPIENTES.....	29
5.	CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA PARA GRISEOFULVINA.....	30
6.	ESTUDIO DE ESTABILIDAD CONTRA CICLAJE DE TEMPERATURA.....	31
VII.	RESULTADOS.....	32
VIII.	DISCUSION DE RESULTADOS.....	38
IX.	CONCLUSIONES.....	41

X.	ANEXOS.....	43
	ANEXO A: TABLA DE FARMACOS FORMULADOS UTILIZANDO MICROACARREADORES POLIMERICOS.....	43
	ANEXO B: TABLA DE CONFRONTACION DE GRISEOFULVINA CON EXCIPIENTES.....	44
	ANEXO C: PREPARACION DE CAMARAS DE HUMEDAD.....	45
	ANEXO D: PREPARACION DE CROMATOPLACA PARA GRISEOFULVINA.....	46
XI.	BIBLIOGRAFIA.....	47

I. INTRODUCCION.

En los últimos años, en la Industria Farmacéutica se le ha dado gran importancia al desarrollo de formas farmacéuticas de liberación controlada, en especial las orales; debido a las ventajas que estas presentan con respecto a las formas farmacéuticas tradicionales.

Este trabajo es un proyecto que tiene por meta el estudio de preformulación para utilizar griseofulvina con microacarreadores; los cuales permiten dispersar de manera uniforme una dosis inicial del fármaco en una matriz hecha a base de polímeros biodegradables que se moldean para formar una perla.

Para esto es necesario adentrarnos al estudio de preformulación ya que es la etapa del desarrollo en la cual el farmacéutico caracteriza las propiedades fisicoquímicas del fármaco y que se consideran importantes en la formulación final de una forma farmacéutica estable, eficaz e inocua.

En este caso para la Griseofulvina, se planteó como objetivo primordial la realización de estudios de preformulación que permitieron posteriormente elegir y diseñar la forma farmacéutica más apropiada de acuerdo con las propiedades determinadas para el activo, así como seleccionar los excipientes compatibles con él, dando información sobre la estabilidad del activo en forma libre y sobre posibles modificaciones moleculares.

Los mencionados estudios consistieron en la determinación de las propiedades fisicoquímicas del activo, como las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente, sometidas a condiciones extremas de temperatura, permitiendo así acelerar las reacciones del activo o de las interacciones posibles con los diversos excipientes.

La evaluación de los resultados obtenidos en los estudios de preformulación permitieron determinar factores de estabilidad fisicoquímica, así como los excipientes compatibles con la griseofulvina.

Los efectos de temperatura, humedad, pH y otros factores sobre la estabilidad del fármaco deben conocerse para que permita elegir la vía de administración, el proceso de manufactura y la formulación de la forma farmacéutica apropiada.

La Preformulación se inicia con la recepción de un nuevo fármaco o uno ya existente pero que se requiere en otra forma de dosificación, se realiza la revisión bibliográfica determinando las propiedades fisicoquímicas del principio activo. Enseguida se realizan los estudios de estabilidad del mismo, así como la incompatibilidad con los excipientes de uso común en la forma farmacéutica propuesta. Los resultados obtenidos de esta evaluación se integran con los obtenidos de los estudios Farmacológicos y bioquímicos preliminares y proveerán al farmacéutico una información que permitiera elegir la forma farmacéutica óptima que contenga los componentes inertes más deseables para usar en su desarrollo o formulación.

II. FUNDAMENTACION.

Para que un fármaco produzca una respuesta farmacológica específica debe tener acceso a su sitio de acción específico, lo que se logra con el uso de acarreadores de fármacos. (1)

El diseño de lo que podría llamarse un sistema acarreador ideal propone una serie de requisitos fundamentales, los cuales son:

- a) Mantener la actividad biológica del fármaco.
- b) Restringir la distribución del fármaco al área o blanco deseado.
- c) Acarrear una cantidad suficiente de fármaco para obtener su efecto terapéutico.
- d) Mantener una liberación controlada y predecible del agente acarreador.
- e) Enmascarar posibles efectos inmunogénicos o características no deseadas de las sustancias acarreadas.
- f) Ser atóxico y biodegradable.
- g) Poseer la capacidad de acarrear una amplia gama de fármacos.

Con el propósito de facilitar el estudio de los sistemas acarreadores hasta hoy propuestos, se han clasificado en función de sus características estructurales, la cual se da a continuación:

- Macromoleculares
- Particulados

- Sintéticos. (1)

Los materiales más comunmente empleados incluyen varios materiales de recubrimiento: grasas, ésteres grasos o alcoholes, ceras, resinas, gomas, polímeros y plásticos. El procedimiento general incluye:

1. Recubrimiento del fármaco con sustancias las cuales resisten o son lentamente solubles en fluidos intestinales.
2. Formación de un complejo químico con el fármaco.
3. Unión del fármaco a una resina de intercambio iónico.
4. Introducción del fármaco a una matriz, la cual gradualmente libera los ingredientes activos. (8)

Se han utilizado materiales poliméricos hidrofílicos o hidrofóbicos como acarreadores para liberar fármacos de tamaño pequeño o medio, péptidos u otros productos biológicos. Los sistemas proveen una malla macromolecular temporal o permanente con embrollamientos, enlaces permanentes o cristales a través de los cuales ocurre la liberación por difusión. (9 y 10)

Películas poliméricas conteniendo fármacos han sido fabricadas para alcanzar sistemas de liberación sostenida en vías de administración tópica oral y otras, ya sea directamente o en la forma de moldeo. Se dispersa de manera uniforme una dosis inicial del fármaco micronizado y una matriz hecha a base de polímeros biodegradables, moldeando las partículas del fármaco incrustadas en la matriz es posible gracias a la erosión por la hidrólisis que sufre el polímero y debido a su liberación gradual por difusión por lo tanto la velocidad

de liberación del fármaco esta determinada por la velocidad de biodegradación del polímero. (1)

Los agentes utilizados como acarreadores de fármacos son inmunoglobulinas, proteínas sericas, eritrocitos, liposomas, microesferas compuestas de proteínas, polisacaridos.

La tecnología de liberación controlada ha sido activamente explorada en la industria farmacéutica debido a las ventajas terapéuticas, económicas y comerciales.

Con el uso de acarreadores se pretende además asegurar el tránsito de las moléculas del fármaco desde la circulación u otro sitio de administración a el sitio específico dentro de una población de células u organos particulares o tejidos, lo cual es una limitante para los agentes terapéuticos disponibles para combatir un amplio rango de enfermedades genéticas, malignas e infecciosas.

El uso de polímeros sintéticos como acarreadores se ha estudiado en países como los Estados Unidos, Francia, Italia, Japon, Corea y Alemania, no habiendo encontrado hasta el momento estudios realizados en México. Por otro lado de la información recopilada se encontró que existe una gran variedad de fármacos y materiales poliméricos que son utilizados, lo cual puede visualizarse en la tabla en el anexo A, mostrandonos así la importancia que tienen los polímeros sintéticos como acarreadores. Los materiales poliméricos pueden ser obtenidos comercialmente como monómeros, o copolímeros.

En el país contamos con los recursos nesarios para probar tecnologías desarrolladas en otros países, debiendo nosotros adaptarlas a nuestras condiciones para alcanzar sistemas acarreadores ideales que permitiran grandes avances en el tratamiento de enfermedades, al ser transportado el fármaco al sitio blanco y minimizando los efectos secundarios, razón por la cual el estudio de los acarreadores en el fe-

nómeno de transformación bacteriana y como transportadores de fármacos frente a microorganismos de importancia clínica, es en este caso el de un antimicótico como la Griseofulvina. (2)

La griseofulvina es un agente eficaz en las infecciones micóticas superficiales. Es fungistático y no fungicida, es muy eficaz en la tiña capitis, tiña corporis, tiña unguium (onicomicosis) y la forma crónica de tiña pedis causada por los dermatofitos Microsporum, Trichophyton y Epidermophyton. (2, 15, 16)

Como la griseofulvina no mata, sino que solo detiene la proliferación del microorganismo, es necesario continuar la medicación, lo suficiente como para que se descame toda la epidermis y se renueve a los efectos de que desaparezcan los microorganismos reinfectantes. La griseofulvina se deposita en las células basales y es arrastrada hacia la superficie de la epidermis a medida que ocurre el crecimiento normal de la piel. Como la Griseofulvina altera los microtúbulos, posee propiedades antiinflamatorias y se le utiliza con buen resultado en estados inflamatorios de la piel, y en varios síndromes poliartríticos. (2, 15, 16)

Aunque las reacciones adversas son infrecuentes, se mencionan casos de erupciones cutáneas, leucopenia, granulocitopenia y reacciones alérgicas como enfermedad del suero o edema angioneurótico. La griseofulvina también puede producir náuseas, vómitos, malestar epigástrico y diarrea. (2, 15, 16)

La vía de eliminación principal sería pérdida transepidérmica, aunque puede ser que también ocurra una pérdida importante con las

heces. Su vida media es de 24 hrs. La griseofulvina induce al sistema microsómico hepático y acrecienta el metabolismo de la warfarina, de modo que es necesario ajustar la dosis de ésta. El fenobarbital reduce los niveles plasmáticos de griseofulvina, pero no se sabe bien si esta acción se cumple mediante inducción de las enzimas hepáticas o una influencia sobre la absorción por alteraciones en la secreción de ácidos biliares. (2, 15, 16)

Un trabajo de Preformulación suele iniciarse una vez que un compuesto ha presentado importancia farmacológica, como es el caso de griseofulvina. (2)

A la Preformulación se puede describir como una etapa del desarrollo en la cuál el farmacéutico caracteriza las propiedades fisicoquímicas del fármaco en cuestión y que se consideran importantes en la formulación de una forma farmacéutica estable, eficaz e inocua. Se evalúan parámetros como tamaño y forma de los cristales, perfil pH-solubilidad; perfil pH-estabilidad, polimorfismo, efecto de partición, permeabilidad para el fármaco y comportamiento de disolución. En esta evaluación también se consideran las posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usar en la forma farmacéutica final. Los datos obtenidos de esta evaluación se integran con los datos obtenidos de los estudios farmacológicos y bioquímicos preliminares y proveen al farmacéutico una información que le permite elegir la forma farmacéutica óptima que contenga los componentes inertes más deseables para usar en su desarrollo.

Es muy importante el método de ensayo analítico para determinar la estabilidad. Para promover la degradación del compuesto ensayado se emplean procedimientos de prueba aceleradas, se procura aislar y caracterizar los productos de degradación para identificar el mecanismo por el cual se produce esta; la dirección que siga la evaluación depende de la estructura y de la forma farmacéutica que se quiera desarrollar. (6)

El formulador farmacéutico debe recurrir a áreas especializadas de la ciencia para adquirir información científica sobre la sustancia activa que hay que convertir en una forma farmacéutica óptima.

En la industria farmacéutica estamos en una era en que ya no nos podemos basar en la experiencia del pasado para hacer formulaciones, se debe poseer un conocimiento de las propiedades fisicoquímicas y del conocimiento farmacocinético y biofarmacéutico de cada fármaco que se quiere desarrollar. (6)

Los estudios de Preformulación abarcan lo que es el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, es decir a partir de sustancias que tienen actividad terapéutica y que son recientemente descubiertas. Es también la Reformulación de medicamentos que ya existen, además realiza la innovación de formas farmacéuticas que dan cierta ventaja sobre las ya conocidas tratando de cubrir las necesidades de nuestro país, con la única consigna de obtener productos seguros, biodesponibles y estables.

Una buena práctica en la planeación de el trabajo de Preformulación es el preparar un bosquejo en forma de diagrama de flujo, que se muestra en la figura 1, con el objeto final de caracterizar completamente a un fármaco. (6)

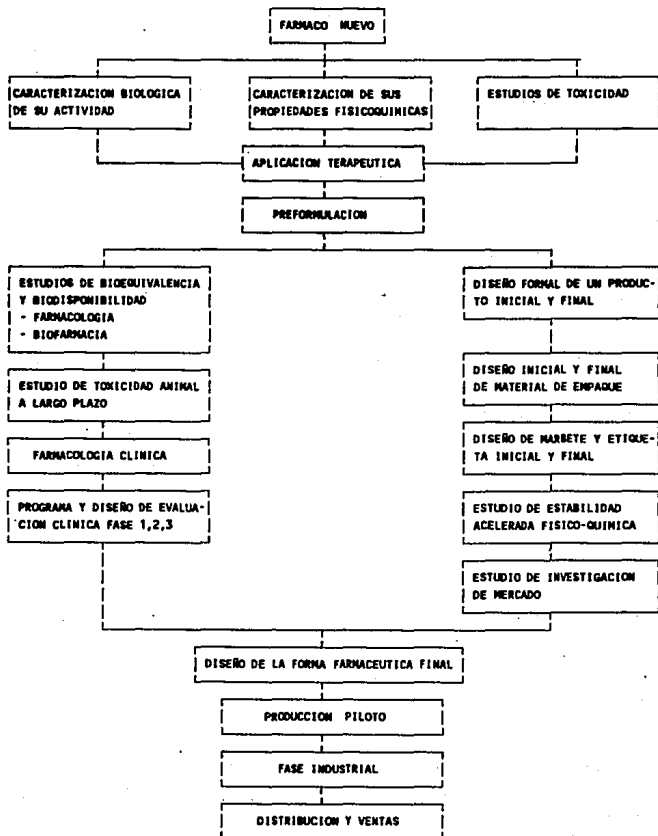
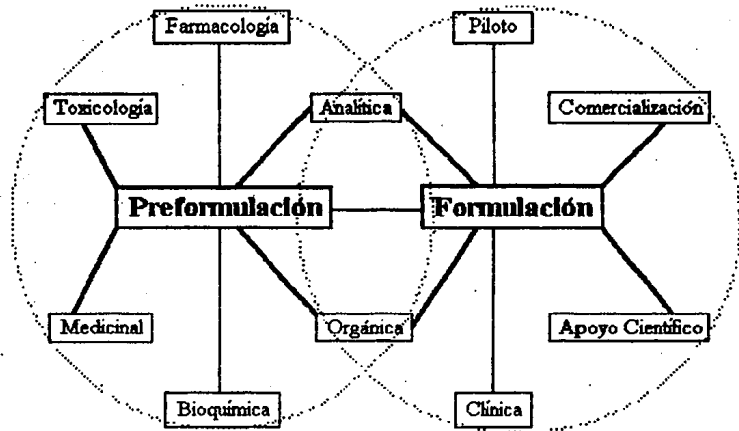


Fig. No.1. Nacimiento de un fármaco, su desarrollo y caracterización completa.

En la figura 2 se muestra el enfoque general del estudio de un medicamento, su desarrollo basado en la multidisciplinidad de las ciencias.



(2)

Fig. No. 2. Enfoque multidisciplinario que requiere el desarrollo de todo producto farmacéutico, primero basado en ciencia básica durante la etapa previa a la formulación y después en ciencia aplicada en la etapa de desarrollo.

PERFIL FISICOQUIMICO Y FARMACOLOGICO DE GRISEOFULVINA.

NOMBRES QUIMICOS:

- (2*S*-trans)-7-cloro-2',4,6-trimetoxi-6-metilspiro(benzofuran-2(3*H*); 1-(2)ciclohexen) 3,4-dione. (12)

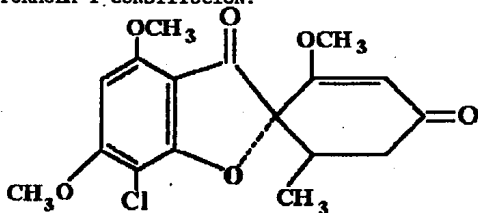
- 7-cloro-4,6, dimetoxicoumaran-3-one-2-spiro-1'-(2'metoxi-6'-metoxilciclohexen-2'-en-4'-one). (12)

- (2*S*, 4'*R*)-7-cloro-2,4,6,-trimetoxi-4'-metilspiro(benzofuran-2(3*H*), 3'-ciclohexano-dione. (11)

NOMBRE GENERICO:

Griseofulvina

FORMULA Y CONSTITUCION:



$C_{17}H_{17}ClO_6$

PM 352.77 g/mol. (13)

OTROS NOMBRES COMUNES:

Fulcin, Fulvicin, Grifulvin V, Grisactin, Grisovin, Spirofulvin, Sporostatin, Lamoryl, Neofulcin, Poncyl, Sporostatin. (12 y 14)

DESCRIPCION:

Polvo cristalino de color blanco, o amarillo pálido inodoro. (13)

SOLUBILIDAD:

La griseofulvina es soluble a 25°C en:

- acetona 30 g/l
 - tetracloruro de carbono 2 g/l
 - dicloroetano 80 g/l
 - dimetilacetamida 40 g/l
 - dioxano 30 g/l
 - éter etílico 0.7 g/l
 - heptano 0.3 g/l
 - metanol 0.4 g/l
 - aceite mineral 0.1 g/l
 - propilenglicol 2 g/l
 - span 80, 0.2 g/l
 - tween 80 7 g/l
 - agua 0.2 g/l
 - alcohol deshidratado 1:300
 - acetona 1:20
 - cloroformo 1:25
- (12, 13 y 14)

ESTRUCTURA CRISTALINA

Los cristales son generalmente de 5 nm como máxima dimensión, el tamaño de los cristales afectan la absorción de griseofulvina cuando es administrado oralmente. (12)

USOS:

Antimicótico, fungiestático. (15)

TOXICIDAD:

Es teratogénico y carcinógeno en animales de laboratorio. (15 y 16)

HISTORIA Y ORIGEN:

La griseofulvina fue aislada de Penicillium griseofulvum dierckx por Oxford en 1939 e introducido clínicamente para el tratamiento de las dermatofitosis en 1957. (15 y 16)

ACTIVIDAD ANTIMICOTICA:

La griseofulvina inhibe el crecimiento de los dermatófitos, incluyendo Epidermophyton, Microsporum y Trichophyton en concentraciones de 0.5 a 3 ug/ml. No presenta efecto sobre bacterias, los hongos. La griseofulvina es fungiestática y no fungicida. (15 y 16)

ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION:

La administración oral de griseofulvina produce una concentración plasmática máxima en 4 horas, aproximadamente 1 ug/ml cuando se administra una sola dosis de 0.5 g. La mayor parte de esta es eliminada sin transformación en las heces.

La absorción de la griseofulvina depende gradualmente del estado físico del metabolismo y es ayudada por los alimentos de alto contenido en grasas. (15 y 16)

REACCIONES ADVERSAS:

La frecuencia global de los efectos colaterales es baja.

A. Reacciones alérgicas: se presentan fiebres, erupciones cutáneas, leucopenia y reacciones del tipo de enfermedad por suero.

B. Toxicidad Directa: ocurre cefalea, náuseas, vómito, diarrea, hepatotóxicidad, fotosensibilidad y confusión mental.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Al administrar fármacos a un organismo viviente se tiene entre el sitio de administración del fármaco y su órgano blanco (sitio específico) múltiples barreras ya sea anatómicas, químicas o biológicas que deben ser atravesadas o evitadas para lograr el efecto terapéutico deseado.

Por las razones expuestas anteriormente el objetivo primordial es el realizar el estudio de preformulación para Griseofulvina en microacarreadores, seleccionando el método de fabricación adecuados con la utilización de materias primas disponibles y de bajo costo, analizando cada uno de los parámetros para caracterizarlos y las posibles interacciones fármaco- excipiente, para así obtener una forma farmacéutica, estable, eficaz e inocua. (1)

IV. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Realizar los estudios de Preformulación para Griseofulvina que sera dosificada en microacarreadores.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Realizar los estudios de Preformulación que permitan seleccionar los excipientes más adecuados para el desarrollo de la forma farmacéutica que contenga a la Griseofulvina.

- Llevar a cabo estudios de estabilidad acelerada y compatibilidad tanto física como química para Griseofulvina.

V. HIPOTESIS.

Basándose en resultados obtenidos a través de estudios de preformulación y de acuerdo a la estructura química de la Griseofulvina, se determinará los excipientes adecuados de máxima estabilidad, que permitan posteriormente establecer una formulación estable.

VI. PARTE EXPERIMENTAL.

A) MATERIALES Y REACTIVOS.

1) MATERIAL DE LABORATORIO.

a) Material de vidrio:

Probeta de 50, 100 y 250 ml.

Vasos de precipitados Pyrex de 100, 250 y 500 ml.

Matraces volumétricos de 10 y 100 ml.

Pipetas volumétricas de 1, 2, 5 y 10 ml.

Pipetas graduadas de 5 y 10 ml.

Cajas de petri chicas.

Picnómetro para sólidos.

Placas para CCF.

Tubos de ensayo de 13 x 100

2) Otros materiales:

Soporte Universal

Espátula de acero inoxidable

Embudo de acero inoxidable

Anillo de hierro

Barra magnética de 1 pulgada

Termómetro Taylor de - 20°C a 150°C

Resistencia

Cronómetro

Charolas de aluminio

Tubos capilares

INSTRUMENTOS DE CONTROL.

Estufas de estabilidad de 40°C y 60°C, marca Caisa.
Balanza analítica, marca Sartorius.
Microscópio óptico, marca Rossbach.
Espectrofotómetro Lambda 2, UV/Vis, marca Perkin Elmer.
Revelador de UV, Camag, UV Betrachter.
Lampara de Infrarrojo
Refrigerador, marca Mabe
Estufa de Secado.

REACTIVOS Y SUSTANCIAS.

1) Reactivos

Acido Clorhídrico, JT Baker.
Hidroxido de sodio, JT Baker.
Eter Etílico, JT Baker.
Cloroformo, JT Baker.
Acetona, Merck.
Acido acético, Merck.
Agua destilada
Metanol, JT Baker.
Tetracloruro de carbono, JT Baker.
Dioxano, JT Baker.
Heptano, Merck.

2) Sustancias Grado Farmacéutico

Griseofulvina
Aceite de linaza
Aceite de Menta
Aceite de Olivo
Aceite Piperita

Alcohol Estearílico
Eudragit E 12.5, Helm
Eudragit L 100 SS
Eudragit L Granulado
Eudragit 100
Eudragit NE 30 D
Eudragit RL 30 D
Hidroxipropilmetilcelulosa
Talco
Colesterol
Lanolina
Sílica Gel con Fluoresceína

B) METODOS.

Las actividades experimentales, realizadas en los estudios de Preformulación para Griseofulvina en microacarreadores, se describen en la figura 3.

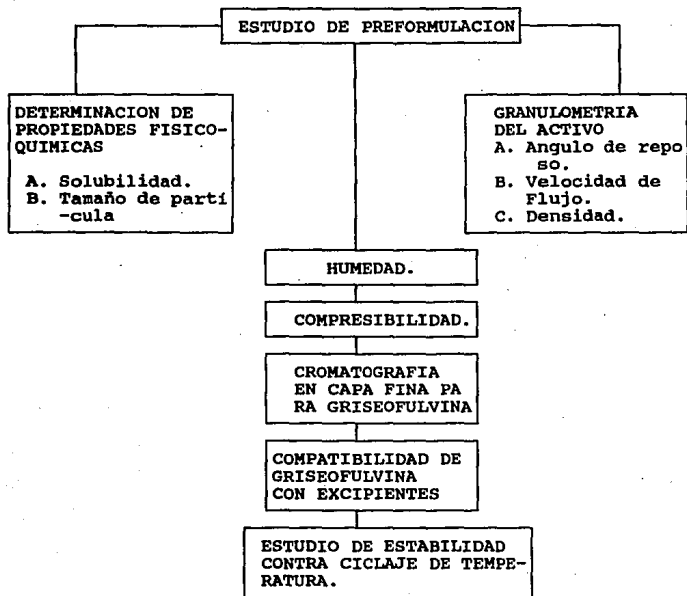


Fig. No. 3. Diagrama de Flujo para la metodología del trabajo de Preformulación para Griseofulvina.

Las actividades realizadas en el estudio de Preformulación para Griseofulvina consistieron en las siguientes:

1. DETERMINACION DE LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

A. Solubilidad.

Los estudios de solubilidad en Preformulación se enfocan a los sistemas solvente-fármaco involucrados en la liberación del fármaco.

PROCEDIMIENTO:

Colocar alicuotas de cada disolvente a evaluar, descritos en tabla No. 1, en tubos de ensayo con tapón de baquelita. Pesar una muestra del activo para cada disolvente. Adicionar el ingrediente activo a cada tubo, tapar bien y agitar magnéticamente de manera continua. Pesar un papel filtro, filtrar a través de él la mezcla obtenida, dejar secar el papel filtro sobre un vidrio de reloj a una temperatura de 50°C dentro de la estufa durante 3 horas. Pesar nuevamente el papel filtro y por diferencia de peso determinar la cantidad de activo no solubilizado. (4 y 5)

B. Caracterización de Partículas Finas por Microscopía.

La homogeneidad de una formulación y los procesos controlados por el área superficial tales como disolución y reactividad química son afectados por el tamaño, forma y morfología de la superficie de las partículas de un fármaco.

PROCEDIMIENTO:

La caracterización se realizó empleando un microscópio óptico ocular calibrado y escala micrométrica realizando el proceso siguiente:

Preparar un portaobjetos limpio, colocar una gota de aceite mineral, a continuación agregar una pequeña muestra de polvo, distribuir uniformemente en la gota de aceite y esperar a que se fije. Llevar al microscopio la preparación y medir con el micrómetro 30 partículas al azar.

Realizar la operación para un mínimo de 5 placas midiendo un total de 150 partículas.

Los resultados obtenidos se sometieron a un sencillo tratamiento para obtener el porcentaje presente de cada tamaño de partícula. Finalmente graficar los resultados.

2. GRANULOMETRIA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

A. Angulo de Reposo:

El ángulo de reposo es el máximo ángulo que puede ser obtenido entre una superficie plana y un polvo que cae en un plano horizontal. (17, 18) (Fig. 4).

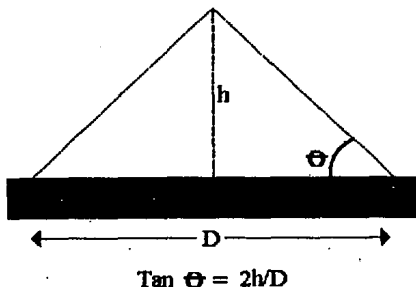


Figura No. 4. Esquema del Angulo de Reposo.

Dicha medición da una medida cualitativa de los efectos corrosivos internos y fricciónales con bajos niveles de carga, valores de θ menores de 20 grados son raros, valores de θ arriba de 40 grados indican un razonable potencial de flujo, arriba de 50 grados el flujo de los polvos ocasiona dificultades.

PROCEDIMIENTO:

El ángulo de reposo fué determinado utilizando un embudo de acero inoxidable con capacidad de 10 cm cúbicos y cuyo orificio de salida se encontraba cerrado con un tapón. El embudo fué colocado a 10 cm de distancia de una superficie horizontal.

Colocar la muestra en el embudo hasta enrasar, retirar el tapón y permitir que la muestra fluya libremente.

Evaluar mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Tan } \theta = \frac{2h}{d} ; \text{ donde:}$$

h: altura del cono formado

d: distancia de la base del cono formado

B. Velocidad de Flujo:

La movilidad de un polvo o granulación es más adecuadamente medida por la velocidad de flujo que por el ángulo de reposo. Este movimiento es más apropiadamente expresado en términos dinámicos. La uniformidad de movimiento puede determinarse por el peso que fluye a través de un flujómetro, cantidad por tiempo que tarda en fluir, se debe producir una línea recta de polvo con un movimiento uniforme.

(17, 19)

PROCEDIMIENTO:

La velocidad de flujo se determinó utilizando un embudo de acero inoxidable, cuya parte inferior se encontraba obturado con un tapón de hule y cerca un cronómetro con el cual se midió el tiempo que tardó la muestra en fluir.

Llenar hasta enrasar el embudo, retirar el tapón de hule y permitir que la muestra fluya libremente, determinar el tiempo que tarda la muestra en fluir y pesar la cantidad de polvo que se utilizó en la determinación.

Evaluar la velocidad de flujo mediante:

$$V = \frac{m}{t} \text{ en donde;}$$

V: Cantidad en gramos de la muestra que pasó a través de un orificio por cada unidad de tiempo.

m: Cantidad de muestra en gramos que se utilizó para la determinación.

t: Tiempo que tardó en fluir la muestra completamente.

C. Densidad

La densidad se basa en la relación existente entre la masa y el volumen. (20, 21)

a) Densidad Aparente:

Se utilizó una probeta de vidrio de 250 ml de capacidad con tapón esmerilado.

Colocar en la probeta 50 g de polvo y medir el volumen que ocupa el polvo.

Evaluar mediante la siguiente fórmula:

$$d = \frac{m}{v} \text{ en donde;}$$

d: densidad del polvo en gramos por mililitro

m: cantidad de muestra en gramos

v: volumen total ocupado por la muestra en mililitros.

b) Densidad Real:

Para determinar la densidad real se utilizó una probeta de vidrio de 250 ml con tapón esmerilado.

Colocar 50 g de griseofulvina, en la probeta y tapar, dejar caer la probeta verticalmente sobre una superficie lisa desde una altura de aproximadamente 2 cm, las veces que sean necesarias hasta que el volumen ocupado por el polvo no experimente cambios (aproximadamente 300 veces). Medir el volumen final que ocupó el polvo.

Evaluar mediante la siguiente fórmula:

$$d = \frac{m}{v} \quad \text{en donde;}$$

d: densidad del polvo en gramos por mililitro

m: cantidad de muestra en gramos

v: volumen total ocupado por la muestra en mililitros.

c) Densidad Verdadera:

La densidad verdadera se determinó utilizando un picnómetro para polvos y de la siguiente manera:

Pesar con exactitud el picnómetro vacío (limpio y seco), llenar el picnómetro con cloroformo y pesar (a 25°C), dejar escurrir, colocar en el picnómetro aproximadamente 5 g de griseofulvina y pesar nueva-

mente el picnómetro, adicionar el cloroformo hasta enrasar el picnómetro y determinar el peso.

Evaluar mediante la fórmula siguiente:

$$dv = \frac{m}{v} \quad \text{en donde;}$$

dv: densidad verdadera expresada en g/ml

m: peso de la muestra utilizada expresada en g

v: volumen de la muestra, en donde este se determinó por la siguiente relación:

$$v = \frac{\text{Peso del cloroformo desplazado}}{\text{Densidad del cloroformo a } 25^{\circ}\text{C.}}$$

3. HUMEDAD.

Factores como la humedad pueden afectar adversamente la estabilidad de un fármaco ya que se asocia con reacciones de hidrólisis debidas a la presión de vapor del agua en el sistema, además las condiciones de humedad se relacionan con la degradación de un fármaco.

PROCEDIMIENTO:

La humedad para griseofulvina se determinó por medio de secado por lámpara de luz infrarroja.

Colocar la muestra en las charolas de aluminio completamente enrasadas, colocar en el aparato, seleccionar las escalas 1 y 2 que equivalen aproximadamente a 75°C y 85°C de temperatura respectivamente por un periodo de 5 y 10 minutos para cada escala .

Determinar la pérdida de peso que experimenten las muestras para cada escala y tiempo.

4. CONFRONTACION CON EXCIPIENTES.

En la etapa de Preformulación los estudios de estabilidad generalmente se enfocan a cuantificar la estabilidad química del fármaco. Entre los factores más importantes que afectan la estabilidad y que son críticos para el diseño de formas de dosificación se incluyen la temperatura, la humedad, el pH y la luz.

Para este estudio se sometieron el principio activo y los excipientes seleccionados como posibles componentes de la formulación a condiciones extremas de temperatura y humedad .

Los criterios seguidos en la elección de los excipientes fueron la existencia de estos en el laboratorio o bien aquellos de fácil adquisición, su costo y los reportes encontrados en la bibliografía. (21, 22, 23)

PROCEDIMIENTO:

Se realizó estudios de compatibilidad del principio activo (griseofulvina) frente a los excipientes bajo condiciones aceleradas de humedad relativa y temperatura, durante un período de 45 días en estufas de estabilidad.

Pesar 0.2 g de mezcla de principio activo- excipientes (ver anexo B), en cajas de petri chicas sin tapa, e introducir en la cámara de humedad (ver anexo C), colocarlas en las estufas de estabilidad de 40°C y 60°C.

Se mantuvieron las condiciones de humedad y temperatura listadas en la figura 5.

TEMPERATURA	HUMEDAD RELATIVA
	80 %
40°C	X
60°C	X

Fig. No. 5. Condiciones de Humedad y Temperatura para estudios de compatibilidad de Griseofulvina con excipientes.

Evaluar las muestras a los tiempos establecidos 15, 30 y 45 días mediante observación visual de acuerdo a su apariencia y por el método de cromatografía en capa fina.

5. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA PARA GRISEOFULVINA

Placa. Cromatófolios de 10 cm de longitud, cubiertos con Sílica gel con Fluoresceína GF 254 de 0.3 mm de espesor, activadas a 120°C inmediatamente antes de su uso.

Sistema de Elución. Mezclas:

1: eter-acetona (80:20)

2: cloroformo-eter-acetona-ácido acético (65:20:15:05)
recientemente preparadas.

Cámara de Cromatografía. Conteniendo 50 ml del sistema de elución.

Sustancia de Referencia: Griseofulvina materia prima .

Procedimiento.

Degradar una muestra de 0.1 g de Griseofulvina con HCl al 10 %, colocar a reflujo por 3 horas, después proceder a aplicar sobre la placa 1.0 cm arriba de su base, colocar esta en la cámara de cromatografía y permitir que el frente del disolvente llegue 9.5 cm arriba de su base, retirar la placa y dejar secar.

Evaluar colocando las placas bajo luz ultravioleta y comparar con la sustancia de referencia y con la muestra degradada de Griseofulvina. (ver anexo D)

6. ESTUDIO DE ESTABILIDAD CONTRA CICLAJE DE TEMPERATURA.

Procedimiento.

Colocar en charolas de aluminio 2 g de griseofulvina, posteriormente colocarlas dentro de la estufa previamente encendida y calentada a 150°C, dejar fundir por 3, 5, 10, 15, 20, 25, y 30 minutos, retirar e inmediatamente colocarlas en el congelador a 4°C por el mismo tiempo anterior y después proceder a cuantificar el porcentaje de degradación del activo mediante el método espectrofotométrico siguiente:

Pesar 0.001 g de griseofulvina y colocar a reflujo durante 2 horas y 30 minutos, en 5 ml de solución de HCl al 10 %, de esta solución tomar un mililitro y llevar al aforo a 10 ml con cloroformo, de esta solución obtenida tomar nuevamente 2 ml, llevar al aforo a 10 ml con cloroformo, de esta última solución leer al espectro a 291 nm.

VII. RESULTADOS.

DETERMINACION DE LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

SOLUBILIDAD DE GRISEOPULVINA EN DIFERENTES DISOLVENTES.

DISOLVENTE	CRITERIO DE SOLUBILIDAD
CLOROFORMO	SOLUBLE
METANOL	SOLUBLE
AGUA	INSOLUBLE
ACETONA	POCO SOLUBLE
TETRACLORURO DE CARBONO	POCO SOLUBLE
DIOXANO	POCO SOLUBLE
ETER ETILICO	INSOLUBLE
HEPTANO	INSOLUBLE

Tabla No.1 Resultados obtenidos en el estudio de Solubilidad de Griseofulvina en diferentes disolventes.

Criterio de Solubilidad 25 mg/ml.

CARACTERIZACION MORFOLOGICA POR MICROSCOPIA DE GRISEOFULVINA Y EXCIPIENTES.

NOMBRE	DESCRIPCION	CONSTITUCION
GRISEOFULVINA	POLVO BLANCO	POR PARTICULAS ESFERICAS EN SU TOTALIDAD
COLESTEROL	POLVO BLANCO	POR PARTICULAS ESFERICAS EN SU TOTALIDAD
EUDRAGIT L GRANULADO	CRISTALES BLANCOS	POR CRISTALES
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	POLVO FINO AMARILLO	POR PARTICULAS ESFERICAS EN SU TOTALIDAD
EUDRAGIT L 100 SS	POLVO FINO BLANCO	POR PARTICULAS ESFERICAS EN SU TOTALIDAD

Tabla No. 2 Resultados obtenidos en el estudio morfológico microscópico de Griseofulvina y excipientes.

GRANULOMETRIA DEL ACTIVO.

PRUEBA		GRISEOFULVINA	
ANGULO DE REPOSO		39.5°	
VELOCIDAD DE FLUJO		4.13 MIN.	
D E N S I D A D	APARENTE	0.2901 g/ml	
	VERDADERA	1.370	
	REAL	0.4418 g/ml	
H U M E D A D		5 MIN.	10 MIN.
		75 %	0.122 %
	85 %	0.315 %	0.945 %

Tabla No.3 Resultados de la Granulometria de Griseofulvina. El resultado es el promedio de 3 determinaciones.

CONFRONTACION CON EXCIPIENTES.

MEZCLA	TIPO DE DEGRADACION	T I E M P O (DIAS)		
		15	30	45
A	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
B	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	+(*) +	+(*) +	+(*) +
C	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	+(*) -	+(*) +	+(*) +
D	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	+(*) +	+(*) +
E	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
F	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
G	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
H	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
I	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- +	- +
J	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	+(*) +	+(*) +
K	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
L	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
M	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- +	- +
N	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
Ñ	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- +	- +	- +

Tabla No.4 Resultados obtenidos de la Compatibilidad de Griseo-fulvina con excipientes a 40°C y 80% HR. (ver anexo B)

+ si hay cambios

+ si hay degradación

- no hay cambios

- no hay degradación

* Cambios en la coloración

CONFRONTACION CON EXCIPIENTES.

MEZCLA	TIPO DE DEGRADACION	T I E M P O (DIAS)		
		15	30	45
A	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
B	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	+(*) +	+(*) +	+(*) +
C	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	+(*) +	+(*) +	+(*) +
D	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	+(*) +	+(*) +
E	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
F	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
G	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
H	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
I	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
J	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	+(*) +	+(*) +
K	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
L	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
M	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
N	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -
Ñ	CAMBIOS FISICOS QUIMICOS	- -	- -	- -

Tabla No.5 Resultados obtenidos de la Compatibilidad de Griseo-fulvina con excipientes a 60°C y 80% HR. (ver anexo B)

+ si hay cambios

+ si hay degradación

- no hay cambios

- no hay degradación

* Cambios en la coloración

VIII. DISCUSION DE RESULTADOS.

Por los resultados obtenidos en los estudios de Preformulación se observó que la Griseofulvina, es un polvo con una morfología constituida por partículas casi redondas al microscopio, con una distribución uniforme, debido a esta forma casi redonda y homogénea le imparte fluidez ya que hay un mejor acomodo de las partículas lo cual se reflejó con un ángulo de reposo de 39°, clasificandolo como un polvo con un razonable potencial de flujo ya que mediante este nos permite darnos una medida cualitativa de los efectos corrosivos internos y friccionales con bajos niveles de carga brindando una idea de la distribución de la partícula. (17).

En el punto referente a la solubilidad, en la tabla No. 1 se presentan los resultados de solubilidad de la Griseofulvina en los diferentes disolventes utilizados, en la cual se pudo observar que en los disolventes en los que la Griseofulvina presentó una mayor solubilidad fueron cloroformo y metanol, también presentó poca solubilidad en acetona, dioxano, tetracloruro de carbono, sin embargo fué necesario utilizar agitación prolongada para ayudar a la disolución del fármaco, se observó insolubilidad en agua, eter etílico y heptano, esto correspondió a lo indicado a la información reportada en la literatura relativa al tema de este tipo de compuesto. (12).

Puesto que los estudios de solubilidad en preformulación se enfocan a los sistemas solvente- fármaco involucrados en la liberación del fármaco y que generalmente en este punto de estudio aun no se encuentra definida la vía de administración y en este caso en el que la Griseofulvina es insoluble en agua podría presentar problemas en desintegración y disolución, sin embargo el perfil de solubilidad del activo y el posible mecanismo de solubilización son fundamentales para el posterior desarrollar de la formulación. (4)

Durante los estudios de estabilidad del sólido se determinó que la Griseofulvina presentó estabilidad química frente a hidrólisis ácida no sufriendo cambio alguno, como se pudo observar en su estructura química los grupos funcionales con los que cuenta, no hubo descomposición hidrolítica, ya que la magnitud de la hidrólisis depende de factores como el pH y la temperatura, cuando ocurre una hidrólisis la concentración del componente activo disminuye y la concentración de los productos de descomposición aumenta, lo cual se corroboró por Cromatografía en Capa Fina al compararla con un estandar y la muestra degradada, además de la materia prima. (2).

La Griseofulvina puede descomponerse a Acido Griseofúlvico bajo condiciones drásticas de acidez. (2).

De acuerdo a los resultados mostrados en las Tablas No. 4 y 5 la Griseofulvina fué compatible con la mayoría de los excipientes probados a 40°C y 60°C con 80% H.R. entendiéndose como incompatibilidad a una interacción física o química entre 2 o más componentes que originan una alteración reconocible a simple vista o bien al correr un método de identificación. (2).

Como se pudo observar en las Tablas 4 y 5 durante los 45 días en que se desarrolló el estudio, se detectó incompatibilidad por Cromatografía en Capa Fina e inspección visual con los aceites naturales (olivo, piperita y menta).

Después de los 15 días bajo estudio, las mezclas que se confrontaron con los aceites naturales de menta, olivo y piperita, existió interacción a una temperatura de 40°C y 60°C, observándose cambios de apariencia en color, olor y consistencia, adicionalmente se tienen datos que los aceites naturales aun cuando estos aceites se utilizan como excipientes en formulaciones para uso farmacéutico la mayoría de estos aceites están compuestos de mezclas de terpenos y sesquiterpenos, compuestos oxigenados los cuales se oxidan fácilmente con el aire, además de ser compuestos inestables. (24).

Ahora refiriendonos a la confrontación de Griseofulvina con los demás excipientes se observó que no existió interacción durante los 45

días en que se desarrolló el estudio bajo condiciones de temperatura tanto a 40°C como a 60°C, cabe aclarar que al observar las muestras no sufrieron cambios físicos en color, olor o apariencia y no se detectó ningún producto de degradación por Cromatografía en Capa Fina, considerando como incompatibilidad ante la presencia de alguna otra mancha que no fuera la del patrón de referencia.

Cabe mencionar que los estudios de compatibilidad se realizó con proporciones 1:1 de activo- excipiente y que los cambios podrían ser de menor magnitud, esto con la finalidad de poder identificar excipientes que aun a bajas proporciones no interaccionen y de alguna manera proporcionar seguridad en la formulación propuesta.

Significando de esta manera que alguna formulación propuesta pueda contener cualquiera de los excipientes probados, exceptuando a aquellos que los que parece tener incompatibilidades.

Es conveniente aclarar que se seleccionó el sistema de elución cromatografico en la cual los disolventes probados se seleccionaron considerando la disponibilidad en el laboratorio, así como su capacidad para mejorar la elución de la Griseofulvina, realizandose pruebas con las proporciones de las mezclas de disolventes en este caso de 2 sistemas de elución se probaron, eter-acetona 20:80 y cloroformo-eter-acetona-ácido acético 65:20:15:05, encontrandose que a estas proporciones eluian fácilmente las muestras tanto de Griseofulvina estandar, materia prima y muestras sometidas a degradación. (25).

IX. CONCLUSIONES

1. Los estudios de Preformulación permiten establecer si un producto es química y físicamente estable.
2. El tipo y profundidad de los estudios de Preformulación dependen de la naturaleza del fármaco, su vía de administración, farmacología, toxicidad y su forma farmacéutica.
3. De acuerdo con los resultados obtenidos para las pruebas de ciclaje de 5°C a 100°C esta presentó estabilidad.
4. Por la forma casi redonda que presentaron sus partículas, le confiere propiedades de fluidez idóneas.
5. La Griseofulvina fué compatible con la mayoría de los excipientes probados. Como son Alcohol Estearílico, Eudragit 100, Eudragit E 125, Eudragit L, Eudragit L100 SS, Eudragit NE 30D, Eudragit RL 30D, Hidroxipropilmetilcelulosa, Talco, Colesterol, Lanolina.

6. Los estudios de preformulación permitieron seleccionar los excipientes que exhibieron mejores características, que puede contener cualquier formulación propuesta, que son:

FORMULACION A.

- Eudragit NE 30D
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Acetona
- Etanol
- Griseofulvina

FORMULACION B.

- Eudragit S-100
- Talco
- Alcohol USP
- Sebacato de Dibutilo.
- Griseofulvina

7. Se encontró el sistema de elución cromatográfico adecuado para esta, el cual es:

- a) eter-acetona (20:80)
- b) cloroformo-eter-acetona-ácido acético (65:20:15:05)

Se sugiere continuar con los estudios de formulación, realizando lotes con las formulaciones propuestas para probarlas experimentalmente ya que de acuerdo al análisis tecnológico de costos, materiales, métodos de fabricación y recursos, es decir son económicas, los materiales necesarios se encuentran disponibles en el mercado nacional, el método de fabricación es por moldeo y se cuenta con los recursos necesarios para elaborarlas, según estudios realizados anteriormente.

X. ANEXOS.**ANEXO A.**

FARMACO	EFEECTO TERAPEUTICO	MATERIAL
Ac. Salicilico	Ag. local queratolítico	Eudragit NE30D HPMC Acetona Etanol
2-aminotiazol	Antiulceroso	Monómero- etilénico Eudagit RL Etanol
8-hidroxiquinolina	Bactericida Fungicida	Acrilamida cloruro de- benzolo Trietalamida metanol
Griseofulvina	Fungiestático	Eudragit NE30D HPMC Acetona Etanol
Griseofulvina	Fungiestático	Eudragit S-100 Talco Alcohol USP Sebacato de Dibutilo

Figura No. 6. Tabla de Algunos Fármacos y su actividad farmacológica y materiales utilizados en la fabricación de formas farmacéuticas con acarreadores poliméricos. (10, 26, 27).

ANEXO B: MEZCLAS PRINCIPIO ACTIVO - EXCIPIENTES 1:1

MEZCLA	PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTE
A	GRISEOFULVINA	ACEITE DE LINAZA
B	GRISEOFULVINA	ACEITE DE MENTA
C	GRISEOFULVINA	ACEITE DE OLIVO
D	GRISEOFULVINA	ACEITE PIPERITA
E	GRISEOFULVINA	ALCOHOL ESTEARILICO
F	GRISEOFULVINA	EUDRAGIT E 12.5
G	GRISEOFULVINA	EUDRAGIT 100
H	GRISEOFULVINA	EUDRAGIT L GRANULADO
I	GRISEOFULVINA	EUDRAGIT L100-SS
J	GRISEOFULVINA	EUDRAGIT NE 30D
K	GRISEOFULVINA	EUDRAGIT RL 30D
L	GRISEOFULVINA	HIDROXIPROPIIMETILCELULOSA
M	GRISEOFULVINA	TALCO
N	GRISEOFULVINA	COLESTEROL
Ñ	GRISEOFULVINA	LANOLINA

Fig.No.7. Tabla de Confrontación de Griseofulvina con Excipientes.

ANEXO C:

PREPARACION DE LAS CAMARAS DE HUMEDAD:

Se utilizan cajas de vidrio de 40 cm de longitud, 30 cm de ancho, con una rejilla de alambre en la base para colocar las muestras.

En las cajas se colocan las soluciones para obtener la humedad controlada, posteriormente se introducen las muestras.

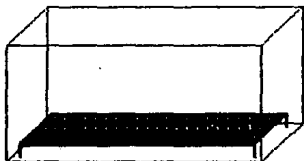
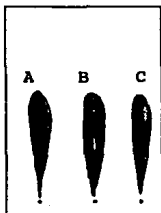


Figura No. 8. Cámara de Humedad.

Para obtener las humedades se utilizan las soluciones saturadas con distintas sales:

Humedad de 80 % : solución saturada de NaOH

ANEXO D.



Cromatoplaça:

A: Griseofulvina materia prima

B: Griseofulvina degradada al 10 †

C: Griseofulvina del estudio de compatibilidad

Fig. No. 9 Cromatoplaça de vidrio con silica gel y con las muestras de Griseofulvina, eluidas despues de ser sometidas al estudio de compatibilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Nacuchio, C.M.; Gatto, B.J.; D Aquino, M.; "Actualización en sistemas transportadores de fármacos". Bol.Soc.Quím.Perú. 51 (1): 19-31 (1985).
2. Remigton; "Farmacia"; 17 Ed; Ed. Médica Panamericana; Tomo II; 1666-1667, 1907-1928; (1990).
3. Banker, G.S.; Rhodes, T. "Modern Pharmaceutics"; Marcel Dekker; Inc. New York; 227-259, 351-355; (1979).
4. Kenneth, C.J.; "Solubility and Related Properties"; Drugs and the Pharmaceutical Sciences; 28; Inc. New York; 3-59; (1986).
5. Yalkowsky, H. "Techniques of Solubilization of Drugs"; Drug and the Pharmaceutical Sciences; Marcel Dekker Inc.; New York; 91-134; (1986).
6. Lachman, L., lieberman, H.A., and Kaning, H.A.; "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3th, ed, Lea and Febiger; Philadelphia; 171-195; (1986).

7. Pharmaceutical Technology; 8, No 6; 43-46; (1984).

8. Uko-Nne, D.S.; Méndes, W.R.; Jambhekar, S.S." Dried Molasses as a direct compression matrix for oral controlled release drug delivery I: Matrix development and drug release"; Drug Dev. Ind. Pharm.; 15(5); 705-718; (1989).

9. Harland, S.R.; Peppas, A.N; " Accessibility factors for diffusion controlled drug delivery systems"; J.Pharm.Sci.; 78 (2); 146-148; (1989).

10. Bodmeier, R.; Paeratakul, O.;" Drug release from laminated polymeric films prepared fro aqueous latexes"; J.Pharm.Sci.; 79 (1); 32-36 (1990).

11. British Pharmacopoeia 1988. Addendum, London, 1989.

12. Florey Klaus; Analytical Profiles of Drugs Substances; Academic Press; 12; 584-599 (1980)

13. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5^a ed. CPFEUM. México, D.F., 1988.

14. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs, in pharmaceuticals body fluids and post-mortem material, second edition, Pharmaceutical Press, London, 1986.

15. Goodman and Gilman; Bases Farmacológicas de la Terapéutica; 5a. Ed; Ed. Interamericana; 1039-1041 (1978).

16. Katzung B.G.; Farmacologia Básica y Clínica; Ed. el Manual Moderno; 575-576 (1986).

17. Garcia S. F.; "Implementación de Instrumentos y Metodología para la Determinación de ángulo de Reposo y Velocidad de Flujo en Polvos de Uso Farmaceuticoo"; Informe de Servicio Social; Enep Zaragoza; (Sep 1986).

18. Parrot E.L.; "Solids Characteristics of Particles"; Experimental Pharmaceutical Technology; USA; Burgess Publishing Company (1971).

19. Amidos G.E.; "Powder Flow Testing in Preformulation and Formulation Development"; Pharmaceutical Manufacturing; 2 /7/; 21-31 (Julio 1985).

20. Vazquez G.O.; Segovia E.; "Propiedades Reologicas de algunos Materiales Cristalinos de Uso Farmaceutico"; Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas; 7 /1-2/; 9-26 (1976).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

21. Lieberman H.; Lachman L.; Pharmaceutical Dosage Forms Tablets; USA; Marcel Dekken (1982).

22. Banker D.G.; "Optimización de Formulaciones Farmacéuticas"; Asociación Farmaceutica Mexicana, A.C.; 1977

23. Bente's Textbook of Pharmaceutics; Drug Stability; Ed. by E.A. Rawlins Msc PHD 8a. Ed London (1977).

24. Rios C.; Kravzov J.; J. Mendoza.; "Caracterización por CGL de los componentes Terpénicos de los Aceites Naturales"; Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas; 22 /5/; 13-16 (1992).

25. Y. Garceau.; J. Brison.; "TLC Determination of Griseofulvin in Plasma and 6-Domethylgriseofulvin in Urine"; Journal of Pharmaceutical Sciences; 59;/5/; 561-563; (1980).

26. Chafi, N.; Monthéad, J.P.; Vergnaud, J.M.;" Dosage form with salicylic acid attached to a polyanhidride polymer dispersed in a Eudragit matrix"; International Journal Pharmaceutics; 52: 203-211 (1989).

27. Kim, W.S.; Lee, S.M.; Kang, I.K.; " Release of 8-hydroxyquinoline form copolymers of 8-quinolinyl acrylate and acrylamide"; Journal Controlled Release; 9: 281-285 (1989).