



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**ESTABLECIMIENTO DE UNA CORRELACIÓN ENTRE LA
VELOCIDAD DEL SONIDO EN MATRICES LIPÍDICAS Y LA
VELOCIDAD DE LIBERACIÓN DE UN PRINCIPIO ACTIVO
MODELO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

AGUAS GONZÁLEZ GUILLERMO JESÚS

ASESOR: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
COASESOR: DR. NÉSTOR MENDOZA MUÑOZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO DE MÉXICO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Establecimiento de una correlación entre la velocidad del sonido en matrices lipídicas y la velocidad de liberación de un principio activo modelo

Que presenta el pasante: Guillermo Jesús Aguas González

Con número de cuenta: 304077355 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de octubre de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
VOCAL	Dr. David Quintanar Guerrero	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er. SUPLENTE	Dr. Luis Mendoza Romero	
2do. SUPLENTE	M. en C. Gabriela Rodríguez Patiño	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).



AGRADECIMIENTOS

Esta tesis representa el fin de una etapa en mi vida y el comienzo de otra. En esta experiencia universitaria y la conclusión de este trabajo existen personas con las cuales no hubiera sido posible la realización de esta tesis sin su aportación. Por ello es un placer utilizar este pequeño espacio para expresarles mi gratitud.

A mi alma mater UNAM, Escuela Nacional Preparatoria #8 y Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por darme las herramientas para obtener el conocimiento que requiero como profesionista y además porque todo este tiempo ha sido vital en mi formación personal.

A mis asesores Dr. David Quintanar y al Dr. Néstor Mendoza, por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección, además por dedicarme parte de su tiempo para instruirme, aconsejarme; su apoyo y capacidad para guiar mis ideas han sido un aporte invaluable.

A mis sinodales DESS Rodolfo Cruz, Dra. Elizabeth Piñón, Dr. Luis Mendoza, M. en C. Gabriela Rodríguez, gracias por sus aportaciones y consejos que me ayudaron a mejorar este trabajo.



DEDICATORIAS

A mi madre

María Piedad, por ser esa persona que me ha apoyado tanto, que no solo en la carrera universitaria si no durante toda la vida, dándome su amor, su cariño, comprensión y un montón de cosas que eres capaz de hacer para ver a tu hijo realizado en la vida, simplemente sin ti no hubiera sido posible.

A mis hermanos:

Diana y Daniel compañeros y cómplices de toda la vida.

A mi novia y a su mamá:

Clau, por ser esa persona quien me apoyo y alentó para continuar, cuando parecía que me iba a rendir, te amo monkiki. A la Sra. Verónica, por ayudarme con la revisión y por darme consejos en la realización de este trabajo.

A mis amigos los Aguas y compañeros del Mismísimo:

A Jessy (maciza), Jessy (chicharrón), Perlita, Angy, Velem, Ischme, Karen, Dianita, Iván, Spa, Hongo, Chucho, Isaías, Rulo, Oscar, Cástulo (el marzu), Gody, Pvc, Lalito, Herminio, Huguito, Tony (Agar), Chaneque (Timby), Rafa, Pepe, Nava, Beto, Alan, Misi, Marco, Pato, Muppet, Cafu, Orson, Shagy y Toño. Que más que amigos considero como familia, los cuales me apoyaron y me permitieron entrar en sus vidas durante estos años dentro y fuera del salón de clases, además por haber sido parte importante en numerosas aventuras y experiencias.



ÍNDICE

ÍNDICE DE ECUACIONES.....	VIII
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	XI
ÍNDICE DE TABLAS.....	XIII
ABREVIATURAS.....	XV
I. RESUMEN.....	- 1 -
II. MARCO TEÓRICO.....	- 3 -
2.1. Sistemas de Liberación Modificada.....	- 3 -
2.1.1. Objetivos de la Liberación Modificada.....	- 3 -
2.1.2. Sistemas de Liberación Prolongada.....	- 4 -
2.1.3. Sistemas de Liberación Retardada.....	- 4 -
2.1.4. Sistemas de Liberación Lenta.....	- 4 -
2.2. Sistemas Matriciales.....	- 5 -
2.2.1. Matrices Inertes, plásticas o insolubles.....	- 5 -
2.2.2. Matrices Hidrofílicas.....	- 6 -
2.2.3. Matrices Lipídicas.....	- 8 -
2.2.4. Ventajas y Desventajas de los Sistemas Matriciales.....	- 9 -
2.3. Factores que Afectan la Liberación de Principios Activos en Sistemas Matriciales.....	- 10 -
2.3.1. Forma.....	- 10 -
2.3.2. Hinchamiento.....	- 10 -



2.3.3.	Porosidad.....	- 11 -
2.3.3.1.	Porcentaje de Porosidad.....	- 12 -
2.3.4.	Difusión.....	- 12 -
2.4.	Modelos Matemáticos que Explican la Liberación de Principios Activos en Sistemas Matriciales.	- 13 -
2.4.1.	Ecuación de Peppas.....	- 13 -
2.4.2.	Ecuación de Higuchi.	- 14 -
2.5.	Ecografía (Ultrasonido).....	- 16 -
2.5.1.	Generalidades.....	- 16 -
2.5.2.	Principios Físicos.	- 16 -
2.5.2.1.	Propiedades de las Ondas Sonoras.	- 16 -
2.5.2.2.	Características de Propagación.....	- 17 -
2.5.2.3.	Propagación de las Ondas Sonoras.....	- 17 -
2.5.2.4.	Velocidad de Propagación.....	- 17 -
2.5.2.5.	Reflexión.....	- 18 -
2.5.2.6.	Dispersión.....	- 18 -
2.5.2.7.	Refracción.....	- 18 -
2.5.2.8.	Absorción y Atenuación.....	- 19 -
2.5.2.9.	Tiempo de Vuelo (TOF).....	- 20 -
2.5.3.	Técnicas Ecográficas.....	- 22 -
2.5.3.1.	Funciones de las Partes que Conforman un Equipo de US.....	- 23 -
2.5.4.	Transductores Ecográficos.....	- 24 -
2.5.4.1.	Tipos de Transductores.....	- 24 -
2.5.5.	Efecto Piezoeléctrico.....	- 26 -
2.5.6.	Empleo del US en Pruebas No Destructivas.....	- 27 -
2.5.7.	Métodos Básicos de Inspección con Técnicas de US.....	- 28 -
2.5.7.1.	Método Eco-Pulsado.....	- 28 -



2.5.7.2. Método de Transmisión.....	- 28 -
2.5.7.3. Otros Métodos.....	- 28 -
2.5.8. Antecedentes del Uso del US en Tecnología Farmacéutica (con enfoque PAT).....	- 29 -
2.5.8.1. La FDA y las PAT.....	- 30 -
2.5.8.2. Uso del US como Técnica PAT.....	- 30 -
2.5.8.3. Uso del US en la Determinación de Porosidades.....	- 31 -
2.5.8.4. Determinación de Espesor por medio de Técnicas Acústicas.....	- 32 -
2.5.8.5. Determinación del Tamaño de Glóbulo por Medio de US.....	- 34 -
III. OBJETIVOS.....	- 35 -
3.1. Objetivo General.....	- 35 -
3.2. Objetivos Particulares.....	- 35 -
IV. HIPÓTESIS.....	- 36 -
V. MATERIALES Y MÉTODOS.....	- 37 -
5.1. Materiales y Equipos.....	- 37 -
5.2. Diagrama de Flujo Experimental.....	- 38 -
5.3. Métodos.....	- 39 -
5.3.1. Elaboración de las Matrices Lipídicas.....	- 39 -
5.3.2. Recubrimiento de las Matrices Lipídicas.....	- 40 -
5.3.3. Caracterización.....	- 40 -
5.3.4. Determinación de la Porosidad.....	- 41 -
5.3.5. Determinación de la Longitud de Onda (λ) Óptima del NS en el Medio de Disolución.....	- 41 -
5.3.6. Curva de Calibración.....	- 41 -
5.3.7. Prueba de Liberación.....	- 42 -
5.3.8. Obtención de los Ultrasonogramas de las Matrices Lipídicas.....	- 43 -
5.3.9. Análisis de los Ultrasonogramas.....	- 44 -



5.3.9.1. Determinación del TOF.	- 44 -
5.3.9.2. Determinación de la Amplitud.....	- 45 -
5.3.10. Cálculo de las Propiedades Acústicas.	- 45 -
5.3.11. Análisis estadístico de las correlaciones.....	- 46 -
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	- 47 -
6.1. Diseño y Construcción del Portamuestras de Sólidos para el Equipo de US en Modo A.....	- 47 -
6.2. Fotografías de la Morfología de las Matrices Lipídicas Después de los Perfiles de Disolución.....	- 49 -
6.3. Perfiles de Liberación.....	- 52 -
6.3.1. Modelo Cinético de Peppas.....	- 54 -
6.3.2. Modelo Cinético de Higuchi.....	- 56 -
6.4. Porcentaje de Porosidad.....	- 59 -
6.5. Análisis de los Ultrasonogramas.....	- 62 -
6.5.1. Ultrasonogramas.....	- 64 -
6.6. Determinación del TOF y Cálculo de c.	- 68 -
6.7. Cálculo de la Impedancia Acústica.....	- 72 -
6.8. Obtención y Análisis de Correlaciones.....	- 74 -
6.8.1. Correlación del Porcentaje Liberado de NS y el PPR.	- 75 -
6.8.2. Correlación de la Velocidad del Sonido y el Porcentaje Liberado de NS.	- 77 -
6.8.3. Correlación de la Impedancia y el % de NS Liberado	- 80 -
6.8.4. Correlación de la Velocidad del Sonido y el Porcentaje de Porosidad Relativa.....	- 82 -
6.8.5. Correlación de la Impedancia y la Velocidad del Sonido.....	- 84 -
6.9. Determinación de la Amplitud y Cálculo de la Disminución de Señal (DS). ...	- 86 -
6.9.1. Histograma de la Determinación de la DS	- 91 -
VII. CONCLUSIONES.....	- 93 -



VIII. PERSPECTIVAS.....	- 94 -
IX. REFERENCIAS.....	- 95 -
ANEXOS.....	- 101 -
Anexo A-1 Curva de Calibración de Naproxeno Sódico.....	- 101 -
Anexo A-2. Fórmulas que se Utilizaron para Obtener los Datos de los Perfiles de Liberación.....	- 102 -
Anexo A-3. Resultados de los Perfiles de Liberación.....	- 103 -
Anexo A-4. Espectro UV de las Muestras Obtenidas de los Perfiles de Liberación.....	- 104 -
Anexo A-5. Resultados de la Determinación de Densidad Inicial y Final de las Matrices Lipídicas.....	- 107 -
Anexo A-6. Resultados de la Determinación del TOF de las Matrices Lipídicas.....	- 109 -
Anexo A-7. Resultados de la Determinación de la Amplitud y el DS en los Ultrasonogramas de las Matrices Lipídicas.....	- 110 -
Anexo A-8. Propiedades de los Componentes de la Formulación de las Matrices Lipídicas.....	- 113 -
Anexos A- 9 Tabla de los valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson.....	- 115 -
Anexos A- 10 Tabla de la distribución de t [MILLER & MILLER, 2002].....	- 116 -
Anexos A- 11 Ecuaciones para la determinación de r_p y t_{exp}	- 117 -

**ÍNDICE DE ECUACIONES.**

Ecuación 1 Ecuación de Higuchi.....	- 6 -
Ecuación 2. Porcentaje de Porosidad.....	- 12 -
Ecuación 3. Fórmula para Calcular el Porcentaje de Porosidad en Matrices después de la Disolución.....	- 12 -
Ecuación 4. Primera Ley de Fick.....	- 13 -
Ecuación 5. Ecuación de Peppas.	- 13 -
Ecuación 6. Ecuación Básica del Modelo de Higuchi.....	- 15 -
Ecuación 7. Ecuación de la Fracción de Masa Liberada	- 15 -
Ecuación 8. Fórmula para Determinar la Velocidad del Sonido con el Equipo de USD en Modo A.....	- 17 -
Ecuación 9. Ecuación de Impedancia Acústica.	- 18 -
Ecuación 10. Fórmula para Calcular la Distancia por medio de la Obtención del TOF- 20 -	
Ecuación 11. Determinación de Espesores Mediante el Método Acústico Eco-pulsado - 33 -	
Ecuación 12. Fórmula para Determinar el Volumen de la Matriz Cilíndrica.....	- 40 -
Ecuación 13. Fórmula para Determinar la Densidad de la Matriz Lipídica.	- 40 -
Ecuación 14. Fórmula para Calcular los Decibelios.....	- 87 -
Ecuación 15. Fórmula para Calcular la Disminución de la Señal (DS) en las Matrices Lipídicas.	- 87 -
Ecuación 16. Fórmula para Obtener los mg de NS por Matriz Lipofílica.....	- 102 -
Ecuación 17. Fórmula para Obtener los μg de NS Liberados.	- 102 -
Ecuación 18. Fórmula para Obtener el % de NS Liberado.	- 102 -
Ecuación 19. Fórmula para Calcular el % de Disociación Teórico de NS en las Matrices Lipídicas Utilizando los Datos de pH del Medio y el pKa del NS.....	- 106 -
Ecuación 20. Fórmula para calcular el r_p	- 117 -
Ecuación 21. Fórmula para calcular el valor de t_{exp}	- 117 -
Ecuación 22. Fórmula para determinar los gl	- 117 -

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Sistemas de Liberación de Fármacos	- 3 -
Figura 2. Representación Esquemática de Difusión de un Fármaco desde una Matriz Inerte.....	- 6 -
Figura 3. Representación Esquemática del Proceso de Liberación desde una Matriz Hidrofilica.....	- 7 -
Figura 4. Representación Esquemática del Proceso de Liberación desde una Matriz Lipídica.....	- 9 -
Figura 5. Representación Esquemática del Proceso de Liberación de Matrices que Presentan Hinchamiento.....	- 11 -
Figura 6. Espectro de Frecuencia de las Ondas Sonoras.....	- 16 -
Figura 7. Resumen de las Diferentes Interacciones de una Onda Ultrasónica y la Interface de un Material.....	- 20 -
Figura 8. Estimación del TOF Dentro de una Señal de Pulso Generado por el Equipo de US en Modo A.....	- 21 -
Figura 9. Componentes Mínimos de un Equipo de USD.....	- 22 -
Figura 10. Clasificación de los Transductores de Acuerdo a su Emisión.....	- 25 -
Figura 11. Ejemplos de Tipos de Transductores Mecánicos y del Haz que Transmiten.....	- 26 -
Figura 12. Esquema del Equipo Utilizado para Determinar Porosidad en los Comprimidos, así como los Defectos en el Momento de la Compresión.....	- 32 -
Figura 13. Esquema de la Obtención de los Ultrasonogramas Determinados por medio del US en Modo A.....	- 43 -
Figura 14. Esquema del Método de Determinación del TOF en los Ultrasonogramas...-	44 -
Figura 15. Esquema de la Determinación de Amplitud de los Picos en los Ultrasonogramas por medio del Software Ultrascopie Rigol DS1000E.....	- 45 -
Figura 16. Diseño del Portamuestras para la Adaptación en el Equipo de US en Modo A.....	- 47 -
Figura 17. Fotografía del Portamuestras Parte Superior (A).....	- 48 -
Figura 18. Fotografía del Portamuestras Parte Inferior (B).....	- 48 -
Figura 19. Fotografía del Portamuestras Adaptado al Equipo de US en Modo A.....	- 49 -



Figura 20. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 0 h.	- 50 -
Figura 21. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 1 h.	- 50 -
Figura 22. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 2 h.	- 50 -
Figura 23. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 3 h.	- 50 -
Figura 24. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 4 h.	- 50 -
Figura 25. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 5 h.	- 50 -
Figura 26. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 6 h.	- 50 -
Figura 27. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 18 h.	- 50 -
Figura 28. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 24 h.	- 50 -
Figura 29. Esquema del Método de la Determinación del TOF en el Ultrasonograma con el Portamuestras Adaptado al Equipo de US en Modo A.	- 62 -
Figura 30. Determinación del TOF y Amplitud en los Ultrasonogramas al TD de 1 h. .-	64 -
Figura 31. Ultrasonograma de la Matriz a 2 Horas de Disolución.	- 65 -
Figura 32. Ultrasonograma de la Matriz a 3 Horas de Disolución.	- 65 -
Figura 33. Ultrasonograma de la Matriz a 4 Horas de Disolución.	- 66 -
Figura 34. Ultrasonograma de la Matriz a 5 Horas de Disolución.	- 66 -
Figura 35. Ultrasonograma de la Matriz a 6 Horas de Disolución.	- 67 -
Figura 36. Ultrasonograma de la Matriz a 18 Horas de Disolución.	- 67 -
Figura 37. Ultrasonograma de la Matriz a 24 Horas de Disolución.	- 68 -
Figura 38. Espectro del Perfil de Disolución de NS t=1 h.	- 104 -
Figura 39. Espectro del Perfil de Disolución de NS t=2 h.	- 104 -
Figura 40. Espectro del Perfil de Disolución de NS t=3 h.	- 104 -
Figura 41. Espectro del Perfil de Disolución de NS t=4 h.	- 104 -
Figura 42. Espectro del Perfil de Disolución de NS t= 5 h.	- 104 -
Figura 43. Espectro del Perfil de Disolución de NS t= 6 h.	- 104 -
Figura 44. Espectro del Perfil de Disolución de NS t= 18 h.	- 105 -
Figura 45. Espectro del Perfil de Disolución de NS t= 24 h.	- 105 -
Figura 46. Barrido UV Vis. De Naproxeno Sódico y Manitol.	- 105 -
Figura 47. Espectro de Todas las Muestras de N.S.	- 106 -
Figura 48. Estructura Química del Manitol.	- 113 -
Figura 49. Estructura Química del NS.	- 114 -

**ÍNDICE DE GRÁFICOS.**

Gráfico 1. Cantidad de NS en mg Liberados por Unidad de Tiempo de Disolución.	- 52 -
Gráfico 2. Perfil de Liberación de las Matrices Lipídicas de NS.	- 53 -
Gráfico 3. Modelo de Peppas.	- 55 -
Gráfico 4. Modelo Cinético de Higuchi con la Ecuación Expresada como la Fracción de Masa Liberada para los Datos Obtenidos de los Perfiles de Liberación.	- 57 -
Gráfico 5. Modelo Cinético de Higuchi para los Datos Obtenidos de los Perfiles de Liberación.	- 57 -
Gráfico 6. Porcentaje de Porosidad Relativa de las Matrices Lipídicas Después de los Perfiles de Liberación vs el Tiempo de Disolución.	- 60 -
Gráfico 7. Tendencia Logarítmica Ajustada del Porcentaje de Porosidad Relativa de las Matrices Lipídicas Después de los Perfiles de Liberación vs el ln del Tiempo de Disolución.	- 61 -
Gráfico 8. Velocidad del Sonido en las Matrices Lipídicas con Respecto al Tiempo de Disolución de las Matrices.	- 70 -
Gráfico 9. Impedancia Acústica con Respecto al Tiempo de Disolución de las Matrices Lipídicas.	- 73 -
Gráfico 10. Relación del Porcentaje Liberado de NS vs el % de Porosidad Relativa de las Matrices Lipídicas.	- 75 -
Gráfico 11. Relación de la Velocidad del Sonido y Porcentaje Liberado de NS en las Matrices Lipídicas.	- 77 -
Gráfico 12. Relación de la Impedancia vs el % de NS Liberado de las Matrices Lipídicas.	- 80 -
Gráfico 13. Relación de la Velocidad del Sonido y el Porcentaje de Porosidad de las Matrices Lipídicas.	- 82 -
Gráfico 14. Relación de la Impedancia y la Velocidad del Sonido Determinado en las Matrices Lipídicas.	- 84 -
Gráfico 15. Tendencia de la DS de los Picos 2 y 3 vs el Tiempo de Disolución de las Matrices Lipídicas.	- 88 -



Gráfico 16. Histograma de la Determinación de la DS de los Picos 2 y 3 de los Ultrasonogramas- 91 -
Gráfico 17. Curva de Calibración de Naproxeno Sódico- 101 -



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mecanismo de Liberación de Acuerdo al Valor del Exponente “n”.	- 14 -
Tabla 2. Formulación de las Matrices Lipídicas.	- 39 -
Tabla 3 Tabla de valores de los criterios de correlación	- 46 -
Tabla 4. Media de los Datos del Perfil de Disolución de las Matrices Lipídicas de NS.	- 52 -
Tabla 5. Datos de NS para el Modelo de Peppas.	- 54 -
Tabla 6. Resultados de la Regresión Lineal Ajustada al Modelo Cinético de Peppas.	- 55 -
Tabla 7. Resultados de la Liberación de NS para el Modelo Cinético de Higuchi.	- 56 -
Tabla 8. Resultados del Ajuste al Modelo Cinético de Higuchi.	- 58 -
Tabla 9. Tabla Determinación del % de Porosidad de las Matrices Lipídicas de NS.	- 59 -
Tabla 10. Resultados de la determinación de la velocidad del sonido en las matrices lipídicas.	- 69 -
Tabla 11. Tabla de criterios de correlación entre la c y el TD.	- 70 -
Tabla 12. Resultados Obtenidos del Cálculo de la Impedancia Acústica Determinado en las Matrices Lipídicas.	- 72 -
Tabla 13. Resultados de las Propiedades Físicas, Químicas y Acústicas.	- 74 -
Tabla 14. Tabla de resultados de los criterios de correlación del % de NS liberado vs PPR.	- 75 -
Tabla 15. Tabla de resultados de los criterios de correlación del % de NS liberado vs c .	- 77 -
Tabla 16. Tabla de resultados de los criterios de correlación del % de NS liberado vs z .	- 80 -
Tabla 17. Tabla de resultados de los criterios de correlación de la c vs PPR.	- 82 -
Tabla 18. Tabla de resultados de los criterios de correlación de la z vs c .	- 85 -
Tabla 19. Resultados de la Determinación de la DS en los Ultrasonogramas.	- 87 -
Tabla 20. Tabla de resultados de los criterios de correlación del TD vs la DS del pico 2 y el pico 3.	- 88 -
Tabla 21. Curva de Calibración de Naproxeno Sódico.	- 101 -
Tabla 22. Parámetros Estadísticos de la Curva de Calibración de Naproxeno Sódico.	- 101 -
Tabla 23. Resultado del Perfil de Liberación de las Matrices Lipídicas de NS.	- 103 -



Tabla 24. Resultados de la Media del Perfil de Liberación de las Matrices Lipídicas de NS.	- 103 -
Tabla 25. Resultados de la Determinación de la Densidad Inicial en las Matrices Lipídicas.	- 107 -
Tabla 26. Resultados de la Media de la Determinación de la Densidad Inicial de las Matrices Lipídicas.	- 107 -
Tabla 27. Resultados de la Determinación de la Densidad Final en las Matrices Lipídicas.	- 108 -
Tabla 28. Resultado de la Media de la Determinación de la Densidad Final de las Matrices Lipídicas.	- 109 -
Tabla 29. Resultado de la Media de la Determinación del TOF Obtenidos de los Ultrasonogramas.	- 109 -
Tabla 30. Resultados del Cálculo de la DS después de 1 h de TD.	- 110 -
Tabla 31. Resultados del Cálculo de la DS después de 2 h de TD.	- 110 -
Tabla 32. Resultados del Cálculo de la DS después de 3 h de TD.	- 110 -
Tabla 33. Resultados del Cálculo de la DS después de 4 h de TD.	- 111 -
Tabla 34. Resultados del Cálculo de la DS después de 5 h de TD.	- 111 -
Tabla 35. Resultados del Cálculo de la DS después de 6 h de TD.	- 111 -
Tabla 36. Resultados del Cálculo de la DS después de 18 h de TD.	- 112 -
Tabla 37. Resultados del Cálculo de la DS después de 24 h de TD.	- 112 -



ABREVIATURAS

A: Amplitud.

Abs: Absorbancia.

c: Velocidad del sonido.

DS: Disminución de la señal.

EA: Emisión acústica.

EIR: Espectroscopia infrarroja.

EM: Espesor de la matriz.

END: Ensayos no destructivos.

FESC: Facultad de Estudios Superiores
Cuautitlán.

FDA: Food and Drug Administration.

FM: Frecuencia Modulada.

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa.

KHz: Kilohertz.

LEM: Laboratorio de Estudios
Multidisciplinarios.

MHz: Megahertz.

MRI: Imágenes de resonancia magnética.

NIRS: Espectroscopia de infrarrojo
cercano.

NS: Naproxeno Sódico.

PAT: Tecnología analítica en procesos.

PL: Longitud del pulso.

PPR: Porcentaje de porosidad relativa.

PND: Pruebas no destructivas.

PZT: Titanato de plomo circonato.

r: Coeficiente de determinación.

RF: Relación de frecuencia.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

r^2 : Coeficiente de correlación.

r_p : Coeficiente de correlación de Pearson.

SEM: Microscopía electrónica de barrido.

SLM: Sistemas de liberación modificada.

t: Tiempo.

t_{tab} : Valor de la distribución de *t* en tablas

$T_{1/2}$: Tiempo de vida media.

T° : Temperatura.

T_g : Temperatura de transición Vítrea.

TD: Tiempo de disolución.

TOF: Tiempo de vuelo.

US: Ultrasonido.

USD: Ultrasonografía.

V: Volts.

W: Peso.

WfM: Masa de la matriz final.

WfMR: Masa final de la matriz
recubierta.

WoM: Masa de la matriz inicial.



WoMR: Masa inicial de la matriz recubierta.

XMT: Microtomografía de rayos X.

XRD: Difracción de rayos X.

Z: Impedancia acústica.

α : Coeficiente de atenuación.

δ : Densidad.

Δ : Diferencia.

λ : Longitud de ond

I. RESUMEN

En la actualidad la evaluación de los perfiles de liberación es una prueba que se les realiza a las formas farmacéuticas sólidas y semisólidas, entre ellas las tabletas, cápsulas, sistemas matriciales, bolos, etc. La liberación del fármaco ha sido el objeto de estudio para desarrollar nuevas formas farmacéuticas entre las cuales destacan los sistemas de liberación modificada (SLM), dentro del área farmacéutica son muy importantes estos sistemas, ya que éstos se emplean para lograr y mantener la concentración del fármaco en el cuerpo dentro del margen terapéutico por un tiempo prolongado [DOMÉNECH, et al., 2001].

Los sistemas de liberación modificada se han consolidado en las últimas décadas debido a su implementación en las formas farmacéuticas para el tratamiento de muchas enfermedades como: hipertensión arterial, gastritis, enfermedades mentales etc., básicamente los sistemas de liberación modificada se pueden dividir en: a) sistemas de liberación prolongada, b) sistemas de liberación retardada y c) sistemas de liberación lenta. Uno de los sistemas de liberación modificada son los sistemas matriciales, los cuales se definen como dispersiones moleculares o partículas de fármaco distribuidas uniformemente en el seno de un soporte o matriz, las cuales según sus características, se distinguen en tres tipos de matrices: a) matrices inertes, plásticas o insolubles, b) matrices hidrofílicas, c) matrices lipídicas, este trabajo se enfoca solo en matrices lipídicas [COSTA, et al., 2004].

Las matrices que se prepararon son matrices lipídicas también llamadas "matrices insolubles", "matrices lipídicas" o "matrices erosionables" en las cuales el principio activo se suspende en un excipiente lipídico en el que queda aprisionado o incrustado, estos excipientes son generalmente naturales y son tolerados fisiológicamente, están constituidos por glicéridos, principalmente saturados (mono, di y triglicéridos) [ANDREETTA, 2003].

En este estudio se buscó la relación entre las propiedades acústicas de las matrices y los perfiles de liberación. Una de las propiedades que modifican las características acústicas de la matriz es la porosidad, en el caso particular de las matrices lipídicas la liberación del principio activo se inicia de acuerdo a dos condiciones, si el lípido no es digerible no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, pero si es digerible se inicia con la penetración de los fluidos digestivos por los poros de la matriz, seguida de la disolución del fármaco

situada en la parte exterior de la matriz (liberación rápida), y como etapa final por la hidrólisis de los componentes grasos erosiona la matriz, pero también existe la difusión del fármaco a través de los poros de la matriz (liberación lenta) manteniendo la concentración plasmática. Por esta razón la porosidad es un factor importante en el tiempo de liberación del fármaco por lo cual se buscó encontrar una correlación entre la velocidad del sonido, la porosidad y la velocidad de liberación del fármaco utilizando la técnica de US en modo A [MELGOZA, et al., 2005].

Una de las maneras más sencillas de determinar las propiedades acústicas de los objetos es mediante el US en modo A, en él hay un único transductor y escanea una línea del objeto y los ecos recibidos se grafican en función de la distancia de penetración (amplitud). La velocidad de propagación del sonido se relaciona de manera directa con la densidad del objeto que es sonificado, por lo tanto es posible la determinación de su porosidad [KONRAD, et al., 1998].

La finalidad del presente trabajo, fue establecer la correlación entre las propiedades acústicas y el perfil de liberación en un sistema matricial lipídico, utilizando un equipo de US en modo A como un ensayo no destructivo (END) y así poder predecir la velocidad de liberación del fármaco modelo y tal vez poder implementarla para otras formas farmacéuticas sólidas o semisólidas de liberación modificada, ya que en la industria farmacéutica es necesario ahorrar tiempo y dinero; con este tipo de ensayos se pueden ofrecer técnicas rápidas, confiables y efectivas como son las tecnologías analíticas en procesos (PAT) [SIMONAHU, et al., 2011]. Las técnicas de US han sido poco utilizadas en la investigación PAT, aunque éstas técnicas tienen un gran potencial como métodos de elección para el seguimiento de varios procesos farmacéuticos porque ofrece grandes ventajas. Por tal motivo la FDA ha puesto en marcha una guía para llevar a cabo las PAT y las define como un sistema para el diseño, análisis y control en la fabricación, a través de mediciones puntuales de los parámetros de calidad [AKSELI & CETINKAYA, 2008].

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Sistemas de Liberación Modificada.

Las formas de liberación modificada que pueden ser: sostenida, retardada o específica (Figura 1), responden a los objetivos de mejorar la biodisponibilidad de los fármacos, ajustando la velocidad de liberación a sus propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas o, en caso necesario, activando el proceso en una zona específica o sitio de acción [MAYO, 2010].

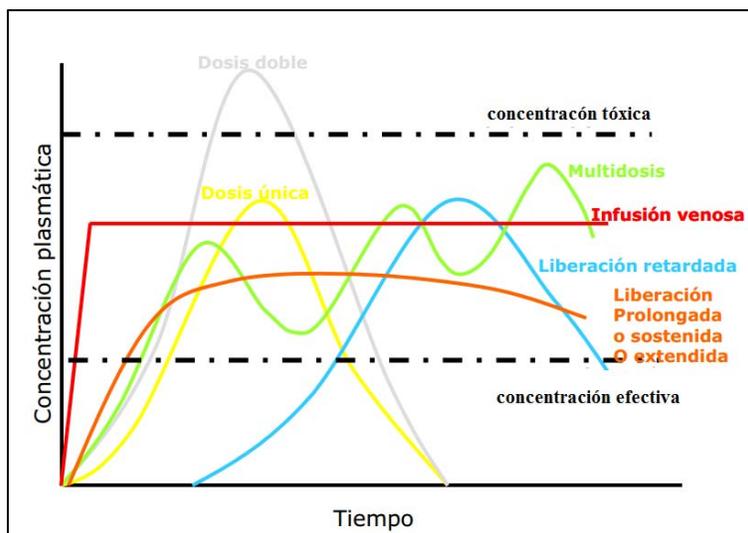


Figura 1. Sistemas de Liberación de Fármacos [2004, AULTON].

2.1.1. Objetivos de la Liberación Modificada.

El diseño de un SLM tiene como finalidad el incremento de la acción terapéutica del fármaco, por ello se han buscado sistemas de transporte de fármacos que varíen sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, para así mejorar la eficiencia terapéutica; los objetivos principales de la liberación modificada son los siguientes [MAYO, 2010]:

- Mantener una concentración terapéutica del fármaco en sangre.
- Aumentar el tiempo en el sitio de liberación de fármacos y/o dirigir la liberación a un sitio específico.

- c) Mejorar la biodisponibilidad de los fármacos, ajustando la velocidad de liberación a sus propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas o en caso necesario, activando el proceso en una zona específica del tracto gastrointestinal.

2.1.2. Sistemas de Liberación Prolongada.

Son sistemas que permiten una reducción de la frecuencia de dosificación de por lo menos, dos veces un intervalo de dosificación, es decir un valor de incremento de intervalo de dosificación como mínimo del doble respecto del que representa un sistema convencional [DOMÉNECH, et al., 2001].

2.1.3. Sistemas de Liberación Retardada.

Son sistemas que no liberan el fármaco inmediatamente después de su administración (ejemplos de estos sistemas de liberación son los comprimidos recubiertos y comprimidos entéricos) los cuales permiten mantener el fármaco protegido del pH y de enzimas gástricas; el fármaco se libera en el intestino delgado, en él cual la capa entérica o cubierta se disuelve a pH básico contenido en el intestino delgado [DOMÉNECH, et al., 2001].

2.1.4. Sistemas de Liberación Lenta.

Son sistemas que liberan al fármaco más lentamente que un sistema convencional, pero cuya velocidad de liberación no es suficientemente lenta como para reducir la frecuencia de administración.

Son formulaciones con la finalidad de prevenir o minimizar los efectos secundarios indeseables que pueden presentarse utilizando los sistemas convencionales [DOMÉNECH, et al., 2001].

2.2. Sistemas Matriciales.

Los sistemas matriciales pueden ser considerados actualmente como una de las formas más fáciles y menos costosas de controlar la liberación de los principios activos. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo, mediante un proceso que sigue las leyes de difusión [COSTA, et al., 2004].

Según sus características, se pueden distinguir tres tipos de matrices.

2.2.1. Matrices Inertes, plásticas o insolubles.

Las matrices inertes, denominadas comúnmente matrices plásticas o insolubles, forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal. Ellas se eliminan en forma intacta junto con las heces. El número de excipientes que pueden utilizarse para obtener este tipo de matrices es amplio gracias al desarrollo de la química moderna [COSTA, et al., 2004]. Estos deben cumplir varias exigencias:

- a) La formación de una red porosa no desintegrable después de la compresión.
- b) Insolubilidad en los fluidos del tracto gastrointestinal.
- c) Compatibilidad con fármacos y otros componentes.
- d) No tóxicos.

El proceso de liberación de fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación (Figura 2). Otros factores que podrían modificar la liberación del principio activo son:

- a) El tamaño de partícula del excipiente.
- b) La forma y área superficial del sistema matricial.
- c) La presión de compresión.

Los líquidos penetran la red porosa del sistema por capilaridad. El fármaco se disuelve y luego se difunde a través de los canalículos llenos de líquido.

La velocidad de liberación de un fármaco desde una matriz inerte suele ajustarse, a la ecuación de Higuchi (Ecuación 1):

$$Q = k \cdot t^{1/2}$$

Ecuación 1 Ecuación de Higuchi [COSTA, et al., 2004].

Donde:

Q: cantidad de fármaco liberado de la matriz por unidad de superficie expuesta al tiempo t.

K: es una constante de proporcionalidad.

Esta ecuación establece que la liberación del principio activo es una función de la raíz cuadrada del tiempo y entre los factores que la influyen se incluyen la solubilidad del fármaco, la relación fármaco-excipiente, la porosidad, tortuosidad y superficie de la matriz inerte.

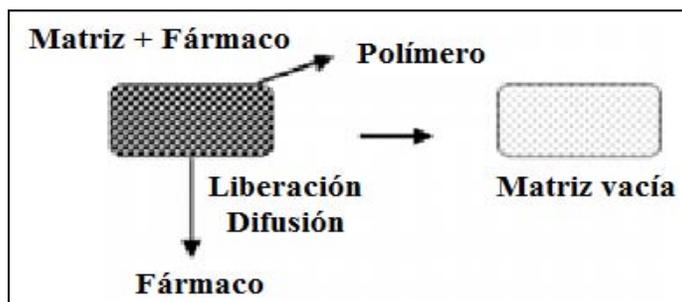


Figura 2. Representación Esquemática de Difusión de un Fármaco desde una Matriz Inerte [COSTA, et al., 2004].

Este tipo de matrices es de gran utilidad ya que la influencia de las condiciones del medio (pH, concentración iónica, actividad enzimática o motilidad gastrointestinal) son mínimas o nulas, con excepción de aquellos fármacos cuya solubilidad depende fuertemente de las variaciones de pH.

2.2.2. Matrices Hidrofilicas.

Estas son obtenidas por la compresión de una mezcla que contiene un principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como un agente gelificante. Este polímero se hidrata e hincha cuando entra en contacto con los líquidos digestivos. De esta manera hay formación de una capa gelificada, cuyo espesor aumentará con el tiempo. El fármaco tiene que difundir progresivamente a través de esta capa gelificada. La liberación

del principio activo puede describirse en cuatro pasos no consecutivos [COSTA, et al., 2004]:

- La penetración del líquido del medio de disolución o del tracto gastro-intestinal en el comprimido junto con la disolución simultánea de una cantidad pequeña de fármaco que se encuentra en la superficie externa de la forma farmacéutica.
- Hinchamiento del polímero hidrófilo por adsorción de agua y formación de una barrera gelificada.
- Penetración de los líquidos circundantes en la profundidad de los comprimidos por difusión a través de la capa de gel y disolución del fármaco.
- Difusión del fármaco disuelto a través de la barrera gelificada.

Este tipo de matriz presenta las siguientes ventajas:

- a) La liberación del fármaco es poco o no influenciada por las variaciones de las condiciones físicoquímicas y fisiológicas en el tracto gastrointestinal (Figura 3).
- b) El proceso de manufactura es a menudo simple y barato además se pueden usar numerosos excipientes (derivados de celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) polisacáridos de tipo no celulósicos como goma guar, goma algarroba, ácido algínico y derivados del ácido carragénico; polímeros acrílicos).

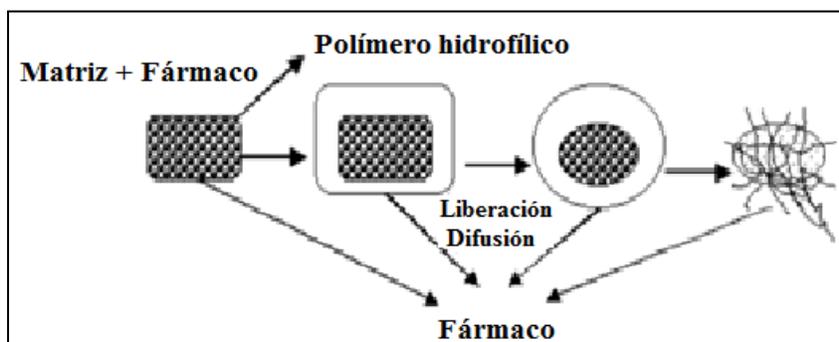


Figura 3. Representación Esquemática del Proceso de Liberación desde una Matriz Hidrofílica [COSTA, et al., 2004].

El sistema comienza con una etapa de hinchamiento, forma una capa de gel que luego se reduce y se erosiona. Finalmente el sistema se disuelve totalmente (Figura 3).

2.2.3. Matrices Lipídicas.

Las matrices lipídicas son a menudo llamadas “matrices insolubles” o “matrices lipídicas” a causa de su apariencia, o “matrices erosionables”. El principio activo se suspende en un excipiente lipídico, en el que queda aprisionado o “incrustado”. Los excipientes están constituidos por glicéridos, principalmente saturados (mono, di y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y por ceras, constituidas principalmente por ésteres de alcoholes y de ácidos grasos superiores [COSTA, et al., 2004].

Los fármacos incorporados son generalmente lipofílicos que se disuelven en la base, pero también los hay hidrofílicos, que quedan parcialmente en suspensión. La liberación del principio activo se produce de acuerdo a las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos. La liberación de fármaco desde este tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión [COSTA, et al., 2004].

En el caso de un lípido no digerible, la liberación del principio activo puede describirse de acuerdo a la ecuación de Higuchi propuesta para las matrices inertes.

La liberación de fármaco por el mecanismo de erosión obedece otros factores como:

- **La oxidación** de algunos excipientes que implica el cambio del estado de valencia de los compuestos metálicos que contiene en presencia de oxígeno libre.
- **La hidratación** implica la absorción de moléculas de agua y su incorporación a la estructura cristalina de las matrices. Es un proceso que suele implicar un aumento de volumen de las matrices, y que en algunos casos puede ser reversible, ya que al perder agua por desecación se puedan volver a contraer.
- **La hidrólisis** consiste en la descomposición de las matrices debido a la acción del medio ácido de disolución.

- **La disolución** implica la solubilidad de los excipientes de la matriz así como su polaridad [ABBASPOUR, et al., 2011].

Además la fracción liberada es proporcional a la hidrolizada, generalmente se observa una liberación de acuerdo a una cinética de orden 1, la erosión no es un fenómeno constante sino que ocurre en forma gradual, y la difusión de fármaco que sigue a esta erosión no es despreciable. Además, como para los otros tipos de matrices, los comprimidos contienen una cierta cantidad de fármaco localizada en la superficie del comprimido y que puede liberarse como dosis inicial (Figura 4).

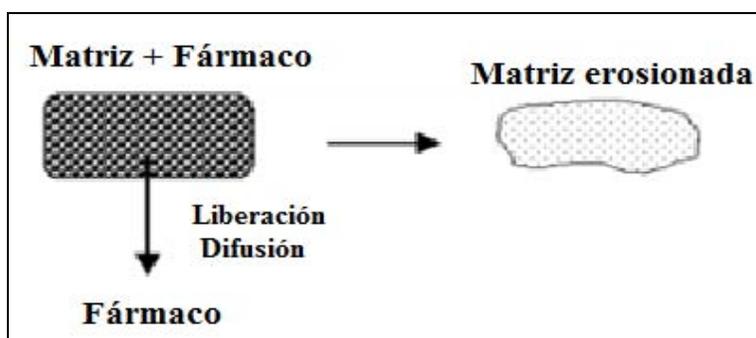


Figura 4. Representación Esquemática del Proceso de Liberación desde una Matriz Lipídica [COSTA, et. al, 2004].

2.2.4. Ventajas y Desventajas de los Sistemas Matriciales.

Las ventajas y desventajas de los sistemas matriciales respecto de las formas farmacéuticas convencionales están documentadas en la literatura farmacéutica, entre las múltiples ventajas de los sistemas matriciales se puede mencionar las siguientes [COSTA, et al., 2004]:

Ventajas:

- a) Manufactura sencilla en comparación con las convencionales.
- b) Unidades de liberación única o sistemas de dosis múltiples.
- c) Propiedades de liberación confiables y seguras.
- d) Versatilidad y flexibilidad.
- e) Pueden constituirse diversos sistemas farmacéuticos (reservorio, gránulos en una cápsula, etc.)
- f) Sistemas bioadhesivos.

Desventajas:

- a) La Dosis del fármaco es afectada por la liberación.
- b) Dificultad para lograr cinéticas de orden 0.

2.3. Factores que Afectan la Liberación de Principios Activos en Sistemas Matriciales.

2.3.1. Forma.

La forma geométrica de los sistemas matriciales es importante pues se debe considerar que si el transporte es unidimensional, la expresión matemática es sencilla, pero sólo la podremos aplicar a sistemas de liberación tipo láminas o planos chatos como el de los comprimidos. Para el caso donde la matriz del polímero se expande, tendremos que tener en cuenta modelos matemáticos más complejos aplicados en tres dimensiones. Es importante conocer la exacta geometría del mecanismo de liberación pues en el caso de cilindros se deben considerar ambas direcciones axial y radial. En este trabajo solo tomaremos un modelo unidimensional ya que solo se pondrá en contacto con el medio de disolución una cara de la matriz, pues también se considera el área superficial en contacto del sistema matricial [DOKOUMETZIDIS & MACHERAS, 2006].

2.3.2. Hinchamiento.

También se debe considerar el tipo de hinchamiento pues; el hinchamiento es anisotrópico, expandiéndose preferentemente en dirección axial (eje z en coordenadas esféricas) y si el hinchamiento es isotrópico respecto a la composición del polímero (es igual en todas las direcciones). El hinchamiento es muy importante principalmente en las matrices hidrófilas pues es el resultado de un proceso de relajación de las cadenas poliméricas, que se produce al entrar en contacto con el medio de disolución mediante un mecanismo de formación de frentes o límites, estos frentes dividen la matriz en tres zonas [DOKOUMETZIDIS & MANCHERAS, 2006]:

- La zona 1 presenta poca movilidad macromolecular y baja hidratación. Se denomina núcleo seco y el polímero se encuentra en estado vítreo. Está delimitado por el frente de hinchamiento (Figura 5).
- La zona 2 delimita un segundo frente, que es el de difusión, y separa el hinchamiento de la erosión. En esta zona el fármaco se encuentra disuelto, aunque pueden existir partes no disueltas (Figura 5).
- La zona 3 está delimitada por el frente de erosión, que lo separa del medio de disolución (Figura 5).

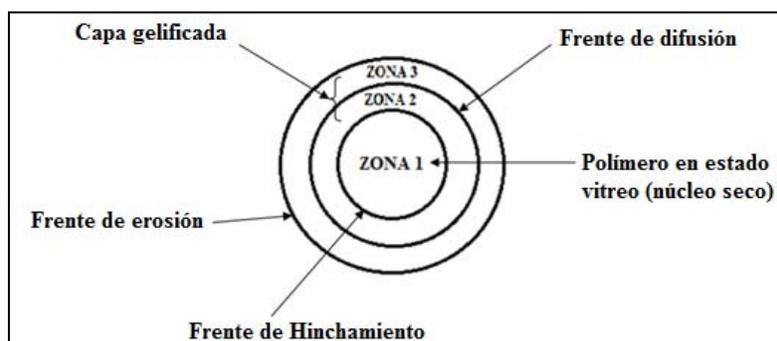


Figura 5. Representación Esquemática del Proceso de Liberación de Matrices que Presentan Hinchamiento [ARAGÓN, 2009].

2.3.3. Porosidad.

Esta propiedad es muy importante pues la mayoría de los parámetros asociados con la naturaleza porosa de los sólidos, es el volumen del espacio vacío designado como la porosidad o volumen del poro. Esta característica representa la distancia entre las moléculas del material que es incomparablemente mayor que el diámetro de las mismas moléculas. Estos se caracterizan según su diámetro y distribución. La porosidad está muy relacionada con la desintegración, ya que de los poros depende la permeabilidad del agua en la matriz y por lo tanto la difusión del fármaco hacia el medio [BEUDANT, 2008; SIMONAHU, et al., 2011].

2.3.3.1. Porcentaje de Porosidad.

Este parámetro se basa en el índice de Haussner e indica que tan poroso es el granulado para la formulación de comprimidos, en este caso se utilizó para determinar la porosidad en las matrices, usando como parámetro el porcentaje [QIU, et al., 2009]:

$$\% \text{ de porosidad} = \left[1 - \frac{\delta \text{ aparente}}{\delta \text{ consolidada}} \right] \times 100$$

Ecuación 2. Porcentaje de Porosidad [SIMONAHU, et al., 2011]

Donde: δ = Densidad.

Tomando de la ecuación de porcentaje de porosidad e igualando lo siguiente:

$$\delta \text{ aparente} = \delta \text{ final } (\delta f) \text{ y } \delta \text{ consolidada} = \delta \text{ inicial } (\delta i)$$

Entonces queda la siguiente ecuación con la que se calculara la porosidad de las matrices sometidas a tiempos de liberación:

$$\% \text{ de porosidad} = \left[1 - \frac{\delta f}{\delta i} \right] \times 100$$

Ecuación 3. Fórmula para Calcular el Porcentaje de Porosidad en Matrices después de la Disolución

Donde:

δf = Densidad final después de la disolución.

δi = Densidad inicial antes de la disolución.

2.3.4. Difusión.

Este factor es muy importante ya que recae directamente en la Primera Ley de Fick: Cuando en un sistema termodinámico multicomponente hay un gradiente de concentraciones, se origina un flujo irreversible de materia, desde las altas concentraciones a las bajas (a este flujo se le llama difusión). La difusión tiende a devolver al sistema a su estado de equilibrio, de concentración constante. La primera Ley de Fick nos dice que el flujo difusivo que atraviesa una superficie (J en $\text{mol cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$) es directamente proporcional al gradiente de concentración. El coeficiente de proporcionalidad se llama coeficiente de

difusión (D , en $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$). Para un sistema discontinuo (membrana que separa dos cámaras) esta ley se escribe [ASHBY, 2008]:

$$J = D \frac{\Delta c}{\delta}$$

Ecuación 4. Primera Ley de Fick [ASHBY, 2008].

Donde:

Δc = Diferencia de concentraciones molares

δ = Espesor de la membrana.

2.4. Modelos Matemáticos que Explican la Liberación de Principios Activos en Sistemas Matriciales.

2.4.1. Ecuación de Peppas.

Peppas propuso un modelo matemático que es generalmente lineal para valores de $Mt/M < 0,6$. Este modelo intenta explicar mecanismos de liberación de fármacos donde se presenta erosión y/o disolución de la matriz, en este modelo semiempírico la dependencia de la velocidad de liberación con el tiempo y no es más que una forma generalizada de la ecuación de Higuchi que se expresa como:

$$Mt/M_{\infty} = K \cdot t^n$$

Ecuación 5. Ecuación de Peppas [ANDREETTA, 2003].

Donde k es una constante que incorpora características estructurales y geométricas del mecanismo y n , es el exponente de liberación, indicando de acuerdo al valor numérico que tome, cuál es el mecanismo de liberación que ocurre [ANDREETTA, 2003].

Esta ecuación puede verse como el resultado de la combinación de dos procesos aparentemente independientes, uno el debido al transporte del fármaco que obedece a las leyes de Fick o fickiano y el otro al hinchamiento de la matriz (expansión dinámica), que involucra a la transición de un estado semirrígido a otro más flexible, llamado transporte caso II. Es decir en esta ecuación se tiene en cuenta no sólo la difusión del fármaco, sino

también la relajación de la matriz como determinantes de la liberación de la misma. Cuando $n=1$, la ecuación corresponde a una cinética de liberación de orden cero. En este caso se dice que hay un “hinchamiento controlado” en la liberación del fármaco [ANDREETTA, 2003].

El mecanismo que prevalece en este tipo de formulación es el que corresponde al caso II de transporte en polímeros. Este mecanismo interpreta que la relajación de la matriz ocurre cuando el agua se embebe en el polímero, siendo esta la controladora de la velocidad de liberación. El agua en este caso actúa como plastificante, decreciendo la temperatura de transición vítrea (T_g). Cuando T_g es igual a la temperatura del sistema de liberación, las cadenas de polímero sufren la transformación de un estado cristalino a uno del tipo más flexible, con incremento del volumen de la matriz (volumen de expansión) y aumento de la movilidad [ANDREETTA, 2003].

El valor $n = 0.5$ indica que el mecanismo principal de la liberación es la difusión. Cuando n está entre 0.5 y 1, existirán los dos mecanismos y se dice que el fenómeno de transporte es anómalo. Los valores de 0.5 y 1, son para geometrías del tipo pelicular o tabletas. Para geometrías esférica y cilíndrica, fueron calculados diferentes valores de n (Tabla 1) [ANDREETTA, 2003].

Tabla 1. Mecanismo de Liberación de Acuerdo al Valor del Exponente “n” [ANDREETTA, 2003].

Valor del Exponencial “n”			
Film (Comprimidos)	Cilindro	Esfera	Mecanismo de liberación
0.5	0.45	0.43	Difusión Fickiana
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Difusión Anómala
1.0	0.89	0.85	Transporte Caso II

2.4.2. Ecuación de Higuchi.

Higuchi publicó en 1961 probablemente la más famosa y frecuente ecuación matemática utilizada para describir la velocidad de liberación controlada de un fármaco en un sistema matricial. Si bien luego fue modificada y extendida para diferentes geometrías y características de las matrices, como por ejemplo las porosas la ecuación básica del modelo propuesto es la siguiente [ANDREETTA, 2003]:

$$Mt = A[D \cdot (2C_o - C_s) \cdot C_s \cdot t]^{1/2} \text{ para } C_o > C_s$$

Ecuación 6. Ecuación Básica del Modelo de Higuchi [ANDREETTA, 2003].

La ecuación 6 la podemos expresar como la fracción de masa liberada:

$$Mt/M_\infty = K \cdot t^{1/2}$$

Ecuación 7. Ecuación de la Fracción de Masa Liberada [ANDREETTA, 2003].

Donde:

$k = [D \cdot (2C_o - C_s) \cdot C_s]^{1/2}$, la constante de velocidad.

Mt = es la cantidad absoluta de fármaco liberado al tiempo t .

A = el área superficial del sistema de liberación controlada, expuesto al medio de liberación. D : es el coeficiente de difusión de la droga en el medio matriz polimérica.

C_o = es la concentración inicial del fármaco en el sistema matricial.

C_s = es la solubilidad del fármaco en el medio de disolución.

M_∞ = la cantidad total del fármaco liberado a tiempo infinito, la cual deberá corresponder a la cantidad total incorporada dentro del sistema a $t = 0$.

k = constante que tiene en cuenta las variables de diseño del sistema.

Las condiciones que se deben tomar en cuenta para que se cumpla este modelo son las siguientes [ANDREETTA, 2003]:

- a) La concentración inicial del fármaco en el sistema es de 5-10 menor que la concentración requerida para una solución saturada (condición *sink*).
- b) El análisis matemático se basa en una difusión unidimensional (de esta manera despreciamos efectos de contorno).
- c) El tamaño de partícula del fármaco suspendida en el sistema es tal, que el diámetro de la misma no es significativo frente al espesor del sistema.
- d) Es despreciable el hinchamiento y disolución del polímero.
- e) La difusión del fármaco es constante.
- f) En todo el proceso de liberación se mantiene la condición *sink*.

2.5. Ecografía (Ultrasonido)

2.5.1. Generalidades.

La ultrasonografía (USD) consiste en una modalidad que busca explorar el interior de los materiales u objetos por medio de ondas ultrasónicas, las cuales al atravesarlo interaccionan con las estructuras que se encuentran en su trayectoria. Esta interacción genera ecos cuyas características son el resultado de las propiedades mecánicas o elásticas de los objetos. Los ecos generados en conjunto pueden ser adquiridos y analizados para formar una imagen [HENDEE & RITENOUR, 2002].

2.5.2. Principios Físicos.

2.5.2.1. Propiedades de las Ondas Sonoras.

El sonido es una vibración mecánica, éste viaja a través de un medio con una velocidad definida y en forma de una onda, pero a diferencia de las electromagnéticas, la onda del sonido es un disturbio mecánico del medio mediante el cual se transporta la energía del sonido. Al igual que existe un espectro de ondas electromagnéticas, dentro del cual la luz visible ocupa una mínima porción se tiene un espectro de vibraciones acústicas, en el cual la gama de frecuencias audibles ocupa un porcentaje reducido [SCHMIDT, 2006].

Las vibraciones de un cuerpo elástico cuya frecuencia es mayor a 500 MHz se denominan microsonidos. Las comprendidas entre 500 MHz y 20 kHz se llaman ultrasonidos. El sonido audible se encuentra entre los 20 kHz y los 15 Hz . Los infrasonidos se encuentran por debajo de los 15 Hz (Figura 6).



Figura 6. Espectro de Frecuencia de las Ondas Sonoras [Mendoza, 2008].

2.5.2.2. Características de Propagación.

La propagación de las ondas ecográficas obedece a las leyes de la física de las ondas. Se han adoptado términos de óptica de radiaciones y óptica de ondas [SCHMIDT, 2006].

2.5.2.3. Propagación de las Ondas Sonoras.

Las ondas sonoras discurren a través del aire y los líquidos, casi exclusivamente como ondas longitudinales. Estas son zonas en las cuales las moléculas que constituyen el medio se enrarecen y condensan alternativamente. Por lo tanto, las ondas deben propagarse a través de la materia y no puede existir un vacío [SCHMIDT, 2006].

2.5.2.4. Velocidad de Propagación.

La velocidad del sonido es relativamente lenta en todos los materiales. En consecuencia, su tiempo de tránsito puede determinarse con precisión con medios electrónicos y relacionarse con la distancia recorrida mediante la aplicación del principio de tiempo-distancia [SCHMIDT, 2006].

La técnica de ultrasonido (US) en la industria farmacéutica se basa generalmente en la medición de la velocidad y atenuación de las ondas acústicas que se propagan a través de materiales. Se ha demostrado que cuando se propaga por ultrasonido a través de un medio sólido, por ejemplo, la de una tableta o matriz, la velocidad de transmisión y la amplitud de propagación son influenciadas por las propiedades del medio. Por lo tanto, la matriz puede ser caracterizada midiendo la velocidad del sonido [HAKULINEN, et al., 2008].

Es este estudio y conociendo estas referencias determinaremos la velocidad del sonido (c) y la siguiente fórmula:

$$c = \frac{d}{t} = \frac{2EM}{TOF}$$

Ecuación 8. Fórmula para Determinar la Velocidad del Sonido con el Equipo de USD en Modo A [HAKULINEN, et al., 2008].

Donde:

c= Velocidad del sonido en (m/s).

d= Distancia (m).

t= Tiempo (s).

EM= Espesor de la matriz en (m).

TOF= Tiempo de Vuelo en (s).

2.5.2.5. Reflexión.

El grado de reflexión (parcial o completa) de las ondas sonoras incidentes en una interface depende de la resistencia acústica (Impedancia) del medio [SCHMIDT, 2006]:

La impedancia acústica (Z) se define como el producto de la densidad (δ) y la velocidad del sonido (c) en un medio tal como se muestra en la ecuación 9.

$$Z = \delta \cdot c$$

Ecuación 9. Ecuación de Impedancia Acústica [SCHMIDT, 2006].

A partir de las señales de los ecos al analizar las diferencias de impedancia en las interfases acústicas se determina que: a mayor impedancia acústica, mayor es el grado de reflexión y la reflexión total ocurre en interfases de desequilibrio de impedancia.

2.5.2.6. Dispersión.

Consiste en reflejos dirigidos al azar que ocurren en las interfases y las superficies irregulares. Los ecos generados por los centros de dispersión contribuyen de manera significativa a las imágenes diagnósticas (contornos redondeados) [SCHMIDT, 2006].

2.5.2.7. Refracción.

Este fenómeno acústico consiste en que las ondas al pasar de un medio a otro, al haber diferencia entre las densidades de los medios tiene como resultado un cambio en la velocidad de las ondas; si las ondas penetran al segundo medio con un ángulo distinto a 90° , su dirección también cambia. La dirección de las ondas es también alterada si

atraviesan un medio no uniforme, la temperatura también es factor en el cambio de dirección de las ondas [GONZÁLEZ, 1996].

Este fenómeno es más pronunciado en las superficies lisas con alta impedancia acústica. Las ondas sonoras se reflejan en ángulo oblicuo con relación a la dirección del haz principal [SCHMIDT, 2006].

2.5.2.8. Absorción y Atenuación.

Cuando el sonido viaja a través de un medio es de esperarse que pierda energía conforme aumenta la distancia de penetración, a este fenómeno se le denomina atenuación. La atenuación hace referencia al mecanismo mediante el cual se pierde dicha energía, la pérdida de energía será dependiente de las interacciones entre la onda acústica y el medio, entre las interacciones que contribuyen a la atenuación están: la absorción, la reflexión, la dispersión, la refracción, la difracción, la interferencia y la divergencia de la onda acústica, sin embargo, la pérdida de energía también puede ser resultado de la transformación de la energía acústica a otras formas de energía como la calorífica [SCHMIDT, 2006].

La atenuación de una onda ultrasónica en un material se representa mediante el coeficiente de atenuación (α), el cual tiene unidades de dB/cm. El coeficiente de atenuación es la suma de los coeficientes individuales de cada uno de los fenómenos que contribuyen a la atenuación. El valor de la intensidad acústica inicial tiene un decaimiento exponencial conforme aumenta la distancia de propagación [SCHMIDT, 2006].

Todas estas interacciones que presentan las ondas ultrasónicas se pueden ver resumidas en la Figura 7.

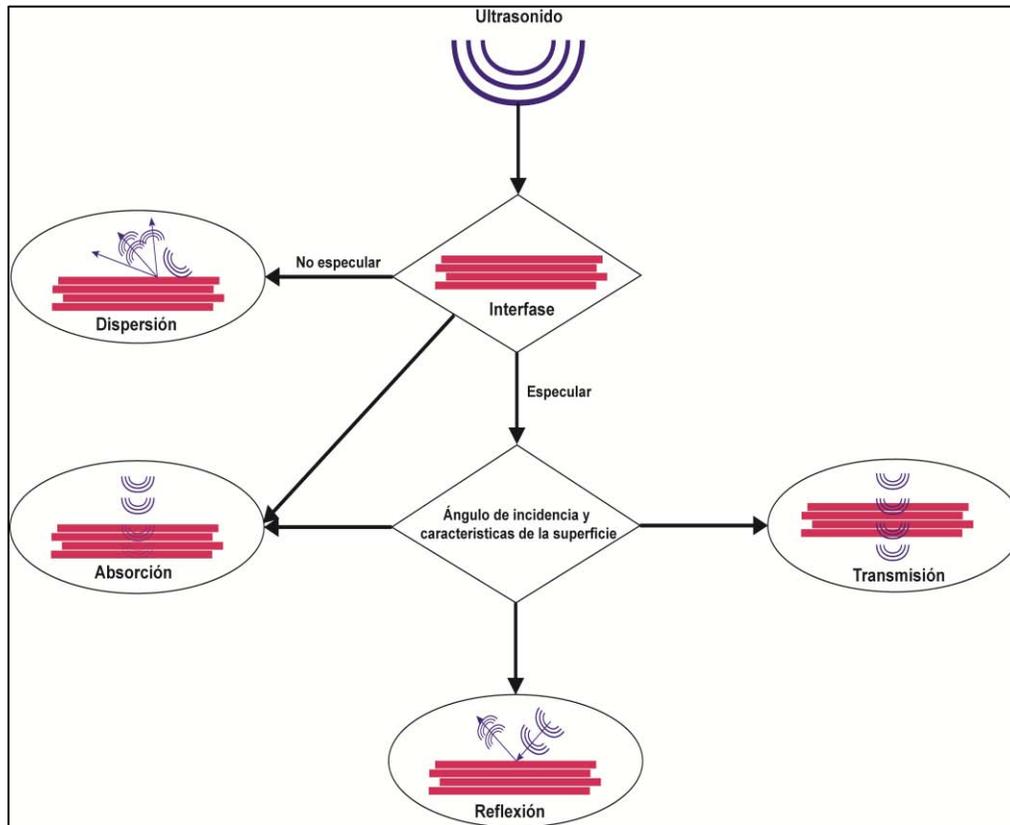


Figura 7. Resumen de las Diferentes Interacciones de una Onda Ultrasónica y la Interface de un Material. [MENDOZA, 2013]

2.5.2.9. Tiempo de Vuelo (TOF).

La estimación del TOF es tarea bastante reciente en las mediciones ultrasónicas, ya que el TOF es el tiempo necesario para una onda ultrasónica para viajar una cierta distancia de un transmisor a un objetivo y después de la reflexión, de vuelta al receptor situado cerca del transmisor. Por lo general, la frecuencia de relación (RF) de impulsos se utiliza para ese propósito; en un sistema ultrasónico se utiliza el TOF para la estimación de una distancia la cual puede determinarse como muestra la ecuación 10 [SVILAINIS & DUMBRAVA, 2008]:

$$d = \frac{v (TOF)}{2}$$

Ecuación 10. Fórmula para Calcular la Distancia por medio de la Obtención del TOF [SVILAINIS & DUMBRAVA, 2008].

Donde:

d = distancia (m).

v = velocidad de propagación del sonido (m/s).

TOF = tiempo de vuelo (s).

La estimación por US del TOF utiliza con frecuencia una señal de pulso (Figura 8) obtenida con la ayuda del equipo de US. En dicha figura determinan el punto donde se debe tomar en cuenta para el inicio de la señal para la estimación del TOF, la cual puede ser al inicio o al final del primer pico del pulso [HAKULINEN, et al., 2008].

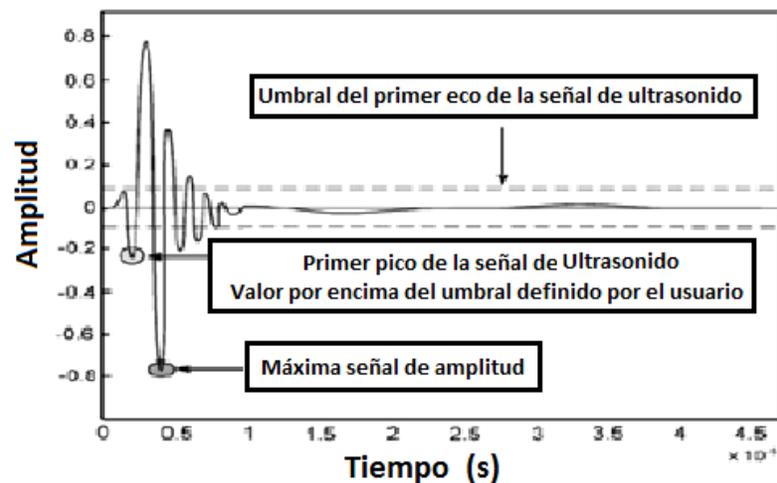


Figura 8. Estimación del TOF Dentro de una Señal de Pulso Generado por el Equipo de US en Modo A [HAKULINEN, et al., 2008].

Una de las primeras medidas acústicas que se obtuvieron de los sistemas del escaneo de tipo A es el TOF de un eco de ultrasonido, con el fin de obtener la velocidad del medio; de vez en cuando, se utilizan otras características (atenuación, dispersión, etc.) del eco; y no sólo la posición del eco como en el TOF, en este estudio nos basaremos principalmente en la obtención del tiempo de vuelo para dar paso a obtener la velocidad del sonido en el medio [CASTELLANOS, et al., 2007].

2.5.3. Técnicas Ecográficas.

Las técnicas ecográficas se clasifican en modos de US:

El US puede ser clasificado de acuerdo al modo por el cual el eco recibido es representado, distinguiéndose 4 modos: el modo A o unidimensional, el modo B, el modo M y el modo Doppler. En este Trabajo nos enfocaremos solo en el Modo A o unidimensional ya que es el equipo con el que trabajaremos [MENDOZA, 2013].

El modo A: Es también llamado modo unidimensional o modo de amplitud, ya que en este caso, el eco generado por un obstáculo es representado como un pico en donde la intensidad del pulso corresponde con el valor de la amplitud del pico representado, de igual manera el tiempo de retraso del pulso corresponde a la distancia a la cual se encuentra este objeto. La instrumentación mínima de un equipo de US en modo A, consta de tres elementos básicos: la unidad de emisión-recepción de los pulsos eléctricos, el transductor y el sistema de visualización, un cuarto elemento virtual consiste en la unidad de procesamiento de las señales recibidas, las cuales requieren ser analizadas y filtradas para dar paso a la imagen. (Figura 9).

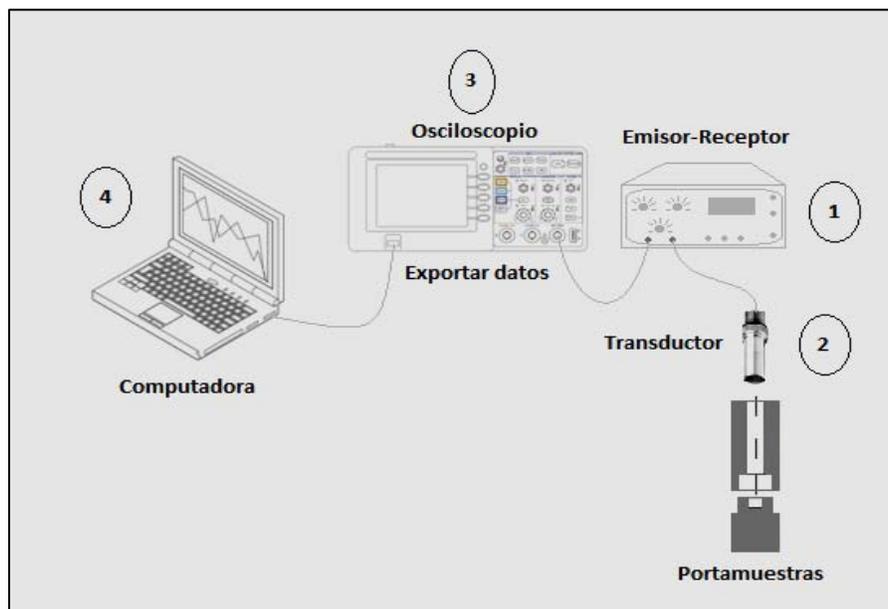


Figura 9. Componentes Mínimos de un Equipo de USD, 1 Emisor-Receptor, 2 Transductor, 3 Osciloscopio, 4 PC [MÉENDOZA, 2013].

El modo B: Es también llamado modo bidimensional o de luminosidad, en él la imagen es representada en dos dimensiones donde la luminosidad de una zona es más alta en lugares en los que el retorno del eco es más fuerte. Los valores de luminosidad pueden ser representados en una escala de grises [MENDOZA, 2013].

El modo M: Está basado en el modo B pero es usado para rastrear movimiento, la posición de cada eco es presentado como una función del tiempo [MENDOZA, 2013].

El modo Doppler: recibe su nombre porque su funcionamiento se basa en el efecto que produce una fuente emisora de sonido cuando se encuentra en movimiento o en general cuando la distancia entre el emisor y el receptor cambia como resultado del movimiento. Existen a su vez, diferentes sub-modos como lo es el Doppler pulsado y el continuo [MENDOZA, 2013].

2.5.3.1. Funciones de las Partes que Conforman un Equipo de US.

- Un generador de alta frecuencia que emite una señal de pulso eléctrico la cual produce ráfagas de voltaje alternadas que se emiten en intervalos de tiempo constante (emisor-receptor)
- Un transductor que emite un haz de ondas ultrasónicas cuando los pulsos de voltaje alternado son transformadas en ondas (energía acústica) por el efecto piezoeléctrico.
- Un acoplador para transferir la energía de las ondas de ultrasonido a la pieza de trabajo y que transfiere la salida de las ondas de sonido (energía acústica) de la pieza al transductor.
- Un transductor para aceptar y convertir las ondas de ultrasonido de salida de la pieza de trabajo en ráfagas de voltaje. En la mayoría de los equipos de US un transductor simple actúa como emisor y receptor como en este trabajo.

Al emitir la onda por medio del transductor comienza el recorrido de las ondas por la muestra, al encontrar una discontinuidad o una superficie límite, se refleja la señal la cual es capturada por el transductor receptor y es transformado en pulso eléctrico [LTM, 2010; GÓMEZ, 2006].

- Un dispositivo electrónico para amplificar y modificar las señales del transductor (osciloscopio).

El osciloscopio al recibir el impulso eléctrico de pequeño voltaje amplifica la señal, esto se consigue cuando este impulso se aplica sobre las placas de deflexión vertical de un tubo de rayos catódicos, con lo que se produce una indicación del eco del reflector [LTM, 2010; GÓMEZ, 2006].

- Un dispositivo de salida que muestre la información resultante y la proyecte ya sea impresa o en pantalla PC (obtención de ultrasonogramas) [LTM, 2010; GÓMEZ, 2006].

2.5.4. Transductores Ecográficos.

Para los análisis ecográficas se debe elegir la frecuencia y tipo de transductor, ya que depende del tipo de superficie el transductor a elegir [SCHMIDT, 2006].

Frecuencia: cuanto mayor sea la frecuencia menor será la profundidad que alcancen los US (mayor atenuación) pero mayor será la resolución o definición de la imagen; por lo tanto, los transductores de alta frecuencia se utilizan para el estudio ecográfico de estructuras superficiales y para valorar estructuras profundas se utilizan de más baja frecuencia [SCHMIDT, 2006].

2.5.4.1. Tipos de Transductores.

En función de la frecuencia de emisión de los ultrasonidos se clasifican en [DEL CURA, et al., 2010]:

- **Continuos:** Emiten ultrasonidos de forma continua, por lo que necesitan dos cristales o grupos de cristales, uno para emitir y otro para recibir. No se suelen utilizar en ecografía diagnóstica (Figura 10).
- **Pulsados:** Emiten ultrasonidos en forma de pulsos, los mismos cristales actúan de emisores y receptores (Figura 10).

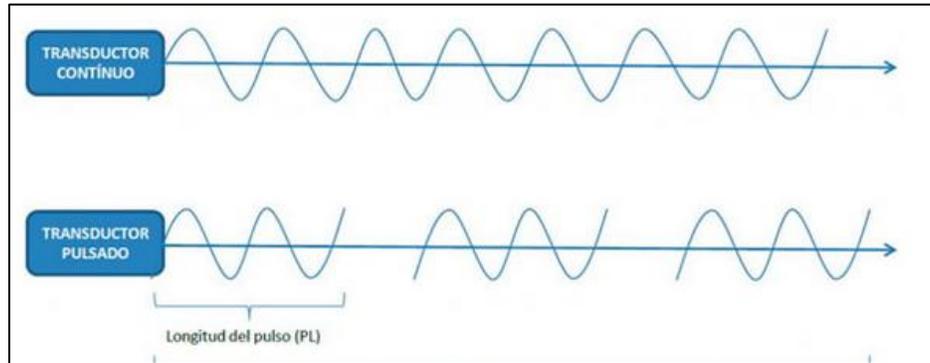


Figura 10. Clasificación de los Transductores de Acuerdo a su Emisión [DEL CURA, et al., 2010].

En función del método de generación de los haces de ultrasonidos [DEL CURA, et al., 2010]:

- **Mecánicos:** Utilizan normalmente un solo cristal que mediante un pequeño motor se mueve barriendo el campo de visión.
 - **Oscilante:** un cristal oscila de derecha a izquierda enviando y recibiendo haces de ultrasonidos.
 - **Rotatorios:** uno o varios cristales giran sobre un eje enviando y recibiendo los ultrasonidos.
- **Electrónicos:**
 - **Transductores lineales:** presentan cristales piezoeléctricos cerca de 512 elementos en línea que emiten haces paralelos de US, por lo que se obtiene una imagen rectangular, ofrecen una imagen amplia pero necesitan mayor área de contacto, la matriz lineal es mejor para obtener imágenes de estructuras superficiales (Figura 11).
 - **Transductores convexos:** tienen los mismos elementos piezoeléctricos que los de la matriz lineal, pero están dispuestos en una superficie curva por lo que conducen a un haz en forma de abanico (Figura 11).
 - **Transductor sectorial:** pueden ser mecánicos o electrónicos, en un lector sectorial mecánico los elementos son rotados mecánicamente para producir una imagen de

formato radial, con el electrónico, los cristales son pulsados en fase para producir una imagen sectorial en forma de torta. Son utilizados para obtener imágenes de estructuras más profundas (Figura 11) [DEL CURA, et al., 2010].

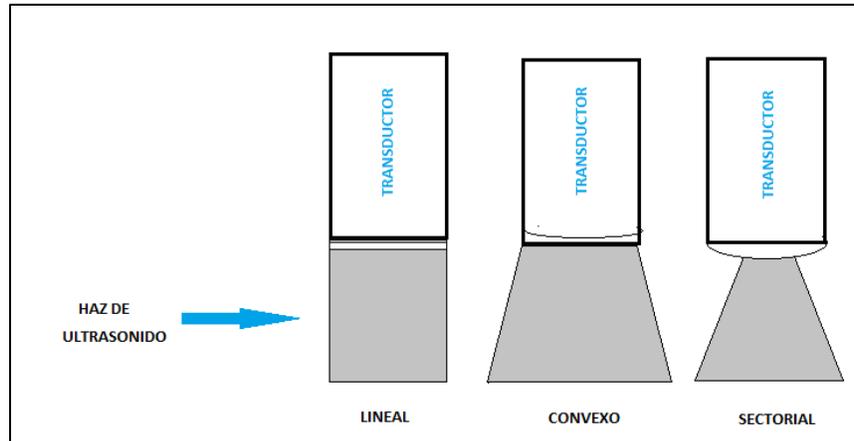


Figura 11. Ejemplos de Tipos de Transductores Mecánicos y del Haz que Transmiten [DEL CURA, 2010].

2.5.5. Efecto Piezoeléctrico.

Este fenómeno consiste en la cualidad que poseen ciertos cristales de presentar cargas eléctricas en determinadas superficies al someterlos a compresiones o tracciones mecánicas, ejercidas perpendicularmente sobre su eje principal de simetría. Este efecto se utiliza en sentido inverso, el cual es utilizado en los equipos de US y consiste en que la aplicación de una carga eléctrica a estos cristales producirá una deformación mecánica (compresiones y dilataciones) de la estructura molecular del cristal. Si el cristal se somete a una corriente eléctrica alterna de una determinada frecuencia, sufrirá una oscilación deformante de su estructura molecular de la misma frecuencia, intensidad y longitud de onda, que se transmitirá de partícula a partícula como una onda vibratoria (ultrasonido). Algunas sustancias que presentan esta cualidad son: cuarzo, blenda, borato sódico, sal de Rochelle, titanato de bario. El material utilizado de forma clásica en los transductores era el cristal de cuarzo, pero hoy en día ha sido sustituido por discos cerámicos electrostrictivos de titanato de plomo circonato (PZT) que es menos sensible a la temperatura y resiste mejor los golpes, el transductor utilizado en este trabajo es de este material [ARCAS, et al., 2004].

2.5.6. Empleo del US en Pruebas No Destructivas.

El US es una herramienta que cada vez es más utilizada en la Industria farmacéutica, Alimenticia, Ingeniería, etc., es utilizado en estas áreas para el ensayo de los materiales, es una técnica de Pruebas no destructivas (PND) y tiene diversas aplicaciones, generalmente se emplea para determinar cierta característica física o química del material en cuestión; las principales aplicaciones de las PND las encontramos en [CANCINO, et al., 205]:

- Detección de discontinuidades (internas y superficiales).
- Determinación de composición química.
- Detección de fugas (porosidad de materiales).
- Medición de espesores (tabletas) y monitoreo de corrosión.
- Adherencia entre materiales (compresión y porosidad).
- Inspección de uniones (soldaduras).

Principalmente se utiliza para conocer el interior de un material o sus componentes según la trayectoria de la propagación de las ondas sonoras, al procesar las señales de las ondas sonoras se conoce el comportamiento de las mismas durante su propagación en el interior del objeto de estudio y que dependen de las discontinuidades del material examinado, lo que permite evaluar aquella discontinuidad acerca de su forma, tamaño, orientación, debido a que la discontinuidad opone resistencia (conocida como impedancia acústica) al paso de una onda. En el método ultrasónico se utilizan instrumentos que transmiten ondas con ciertos intervalos de frecuencia y se aplican para detectar defectos como poros, fisuras, también para conocer las propiedades básicas de los líquidos y sólidos como la composición, estructura. En este estudio estudiaremos la velocidad del sonido en materiales sólidos (matrices lipídicas) y la relación que tiene con la porosidad [CANCINO, et al., 2005].

2.5.7. Métodos Básicos de Inspección con Técnicas de US.

Los dos métodos más importantes para la inspección por US son el método de transmisión y el método eco-pulsado. La principal diferencia entre estos dos métodos es que el método de transmisión involucra solo la medición de la atenuación de la señal, mientras que el método eco-pulsado puede ser utilizado para medir el tiempo de tránsito y la atenuación o disminución de la señal [LTM, 2010].

2.5.7.1. Método Eco-Pulsado.

Es el más utilizado en inspecciones ultrasónicas, involucra la detección de ecos producidos cuando un pulso ultrasónico es reflejado por una discontinuidad o una interface en una pieza de trabajo. Este método es utilizado para detectar la localización de la falla (porosidades, grietas etc.) y para medir espesores. La profundidad de la falla está determinada por el TOF entre el pulso inicial y el eco producido por la falla. La profundidad de la falla también se puede determinar por el tiempo relativo de tránsito entre el eco producido por una falla y el eco de la superficie de respaldo, este método es el que utilizaremos en este trabajo para determinar el TOF [LTM, 2010].

2.5.7.2. Método de Transmisión.

EL método de transmisión el cual incluye tanto reflexión como transmisión, involucra solo la medición de la atenuación o disminución de señal. Este método también se utiliza para la detección de fallas. La técnica para detectar la presencia de fallas por la atenuación de sonido es utilizada en los métodos de transmisión así como en los métodos eco-pulsados, la principal desventaja de los métodos de atenuación es que la profundidad de la falla no puede ser medida [LTM, 2010].

2.5.7.3. Otros Métodos.

Método de frecuencia modulada (FM).

En el método FM los pulsos ultrasónicos son transmitidos en paquetes de ondas los cuales su frecuencia varía linealmente con el tiempo. La variación en la frecuencia es repetitiva en los paquetes de ondas sucesivos de tal manera que si se grafica frecuencia contra tiempo se

obtendrá un patrón de diente de sierra en la curva graficada, el método FM tiene una baja relación: ruido-síñal y por lo tanto una buena opción en ahorro de energía [LTM, 2010].

- Análisis Espectral.

Este método involucra la determinación de un espectro de frecuencia de una onda ultrasónica después de que se ha propagado a través del material. El espectro puede ser determinado por la transmisión de un pulso y utilizando un transformador de Fourier, este método puede ser utilizado para medir especímenes de espesores delgados [LTM, 2010].

2.5.8. Antecedentes del Uso del US en Tecnología Farmacéutica (con enfoque PAT).

En los últimos años las industrias innovadoras se enfocaron en la aplicación de tecnología analítica en procesos (PAT) ya que les permite ahorrar tiempo y fundamentalmente dinero debido a que pueden hacer un cambio rápido durante el propio proceso de producción y no cuando el laboratorio de Control de Calidad devuelve el resultado una vez que el lote ya ha sido producido. Los objetivos principales de un proceso PAT efectivo requiere del entendimiento del proceso, la optimización de la eficiencia de producción y calidad reproducible de producto en tiempo real [HAKULINEN, et al., 2008].

En las PAT, se abarca el diseño y desarrollo de métodos analíticos para validar la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados. PAT requiere técnicas rápidas, confiables y efectivas para ser utilizadas en la industria farmacéutica. Por el momento, sólo hay disponibles un número limitado de estas técnicas pues presentan una desventaja pues los modelos resultantes para la correlación entre las señales de los sensores y parámetros de calidad generalmente son casos específicos y por lo tanto el método debe desarrollarse y ser validado para cada aplicación, algunas de estas técnicas utilizadas son las siguientes: Ultrasonido (US), Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIRS), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Imágenes de Resonancia Magnética (MRI), Difracción de rayos X (XRD), Microtomografía de rayos X (XMT), Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) y

espectroscopia infrarroja (EIR) todas estas técnicas han sido utilizadas para caracterizar las propiedades de los comprimidos y polvos [HAKULINEN, et al., 2008].

2.5.8.1. La FDA y las PAT.

Para el control de aseguramiento de la calidad global de sólido y las formas de dosificación en la industria farmacéutica, la Food and Drug Administration (FDA) ha puesto en marcha una guía para llevar a cabo las PAT y la define como un sistema para el diseño, análisis y control en la fabricación, a través de mediciones puntuales (es decir, durante el proceso de fabricación) de los parámetros de calidad y de rendimiento crítico de materias primas en puntos críticos durante el proceso de fabricación, con el objetivo garantizar la calidad del producto final. Tales procedimientos serían consistentes con un nuevo concepto de calidad que está transformando [AKSELI & CETINKAYA, 2008].

2.5.8.2. Uso del US como Técnica PAT.

Las técnicas de US han sido poco utilizadas en la investigación PAT, aunque éstas técnicas tienen un gran potencial para ser el método de elección para el seguimiento de varios procesos farmacéuticos, pues presenta las siguientes ventajas [HAKULINEN, et al., 2008]:

- a) Bajo costo de la instrumentación.
- b) Fácil aplicación.
- c) El tiempo de obtención de resultados es rápido.
- d) No se requiere una amplia experiencia para el uso de la técnica.

El uso del US se ha incluido en ensayos destructivos y ensayos no destructivos (END), principalmente para investigar las propiedades estructurales, físicas y químicas de los comprimidos a consecuencia de la liberación del fármaco. La literatura muestra un creciente interés en la medición de propiedades acústicas.

La técnica de US en la Industria farmacéutica se basa generalmente en la medición de la velocidad y atenuación de las ondas acústicas que se propagan a través de los materiales, por lo tanto, la matriz lipofílica puede ser caracterizada midiendo la velocidad del sonido [HAKULINEN, et al., 2008].

2.5.8.3. Uso del US en la Determinación de Porosidades.

Un factor importante de un comprimido es su forma física y función terapéutica, para esto en la actualidad se ha desarrollado una técnica acústica como un método no destructivo para la determinación de espesores y recubrimiento de comprimidos, con fines de verificación, caracterización en el proceso, monitoreo y su papel como herramienta potencial PAT [AKSELI & CETINKAYA, 2008].

El propósito de los estudios de porosidad realizados es comprender mejor los procesos de formación de comprimidos para el control On line o también conocido como control de calidad día a día o de conformidad ya que este control se realiza en tiempo real en el cual según Taguchi se distinguen tres vías; diagnóstico y ajuste del proceso; predicción y corrección; medición y acción [SEDERRA, 1993], estos estudios además han hecho hincapié hacia la orientación PAT, el sistema de medición acústica, es sensible a los cambios mecánicos por ese motivo han sido ampliamente estudiados [LESKINEN, et al., 2010].

Uno de los primeros sistemas de vigilancia para la detección de defectos en la tableta fue un sistema de medición basado en la emisión acústica (EA) [LESKINEN, et al., 2010], los mecanismos de deformación generan señales de EA que se pueden detectar y estas respuestas acústicas pueden dar información sobre el proceso de compresión durante el proceso de compresión. El US es una onda mecánica que incluye ciertas longitudes de onda, que se propagan en un medio, el US es ampliamente utilizado en ensayos no destructivos para realizar prueba en muchas áreas diferentes, el trabajo se basó en la introducción del US como sistema de medición en la industria farmacéutica, como se sabe la velocidad del sonido es sensible a las propiedades mecánicas y por lo tanto se ha utilizado para determinar la porosidad, el módulo elástico de tabletas y la determinación de espesor de las tabletas y de su recubrimiento [LESKINEN, et al., 2010].

El estudio de la porosidad en las tabletas se ha realizado principalmente para caracterizar la calidad del recubrimiento para dicho motivo se han utilizado mediciones de foto-acústica para detectar defectos en las tabletas, como resultado el sistema fue capaz de detectar poros y grietas visibles. Esta medición se basa en la colocación de los transductores de US

colocados dentro de los punzones (inferior y superior) de cara plana, un transductor emite un pulso de ultrasonido corto que se propaga a través de la tableta, mientras que el otro transductor recibe el pulso transmitido (Figura 12), estas señales se utilizan para determinar la velocidad del sonido y la atenuación [LESKINEN, et al., 2010; SIMONAHÓ, et al., 2011].

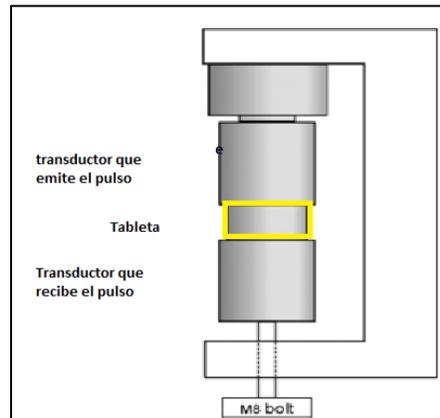


Figura 12. Esquema del Equipo Utilizado para Determinar Porosidad en los Comprimidos, así como los Defectos en el Momento de la Compresión [LESKINEN, et al., 2010].

2.5.8.4. Determinación de Espesor por medio de Técnicas Acústicas.

El método de US también ha tenido enfoque hacia la utilidad de la determinación de espesores utilizando la técnica de pulso-eco. En este tipo de estudios se determinó el tiempo de vuelo, TOF. La distancia d entre la superficie de la muestra y el transductor y la velocidad del sonido c en el medio [LESKINEN, et al., 2011].

El método de eco-pulsado se utiliza para medir el tiempo que tarda una onda ultrasónica en entrar y salir de un objeto sólido, ya que al encontrarse con una superficie exterior de fondo, se refleja un porcentaje de la onda, a esta porción de onda reflejada se le llama “eco”. Dicha onda es la que finalmente es registrada por el receptor [VILLARREAL, et al., 2009].

El espesor de la tableta se determina midiendo el tiempo en que la onda tarda en ir y regresar de un extremo al otro, teniendo en cuenta la velocidad de propagación del sonido dentro del medio. A partir de este método se define que el espesor de un material es igual al producto entre la velocidad de propagación de la onda ultrasónica en el material y la mitad del tiempo en que se transmite (Ecuación 11).

$$E = \frac{c t}{2}$$

Ecuación 11. Determinación de Espesores Mediante el Método Acústico Eco-pulsado [VILLARREAL, et al., 2009]

Donde:

E = espesor (m).

c = velocidad de propagación del sonido (m/s).

t = tiempo transcurrido entre la emisión y la recepción (s).

Además las técnicas acústicas también se han utilizado para la determinación del espesor del frente de hinchamiento y frente de erosionado en matrices hidrofílicas, basado en la medición de las señales de ultrasonido arrojando resultados positivos. [KONRAD, et al., 1998].

2.5.8.5. Determinación del Tamaño de Glóbulo por Medio de US.

Las dispersiones coloidales son objetos de estudio en muchas áreas de ciencia y tecnología, la caracterización de estos sistemas es bastante difícil ya que la mayoría de las técnicas disponibles son aplicables sólo para diluir los sistemas haciéndolo un método destructivo. También hay interés en el uso de US como técnica no destructiva capaz de proporcionar datos acerca de los sistemas coloidales concentrados para describir la propagación de ondas acústicas a través de suspensiones y emulsiones [SIMPSON, 2000]. En las últimas décadas se han realizado estudios para determinar el tamaño de partícula y tamaño de glóbulo en suspensiones, atribuyendo que el estudio pone de manifiesto que el US puede proporcionar una técnica útil para caracterizar (de manera no invasiva y sin dilución de la muestra) diversas dispersiones coloidales. Se debe tener en cuenta que la mayoría de las mediciones acústicas en las emulsiones son de atenuación y se obtienen mediante el uso de una técnica clásica de eco-pulsado que no es muy bien adaptado debido a fenómenos de difracción, la técnica de resonador utilizada actualmente nos permite eludir esta limitación y permite obtener información importante sobre las propiedades físicas de sistemas heterogéneos como es el caso de silicona-aceite-agua emulsiones con diferentes fracciones de volumen y frecuencia [SCHRODER & RAPHAEL, 1992].

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

- Establecer la correlación entre las propiedades acústicas y el perfil de liberación en sistemas matriciales lipídicos, utilizando un equipo de US en modo A como método no destructivo, para predecir la velocidad de liberación del principio activo modelo.

3.2. Objetivos Particulares

- Adecuar el equipo de US en modo A, diseñando y construyendo el prototipo de un portamuestras de sólidos y realizar pruebas de desempeño del equipo, para determinar la velocidad del sonido en las matrices lipídicas.
- Preparar matrices lipídicas por el método de moldeo en caliente para la determinación de la porosidad, velocidad del sonido y realización de perfiles de liberación.
- Caracterizar la cinética de liberación del NS en las matrices lipídicas ajustando los perfiles de disolución a las ecuaciones de Peppas y Higuchi para determinar el mecanismo de liberación de la matriz.
- Obtener los ultrasonogramas de las matrices lipídicas utilizando el equipo de US en modo A y determinar el TOF y la amplitud, para calcular la velocidad del sonido en las matrices.
- Establecer la correlación de la porosidad con los perfiles de liberación y la velocidad del sonido de las matrices lipídicas, adaptando un modelo matemático, para establecer el método que incluya las propiedades acústicas.



IV. HIPÓTESIS

Si se obtiene una correlación entre los perfiles de liberación y la velocidad del sonido en matrices lipídicas con un principio activo modelo, se podrá utilizar la prueba de US en modo A para la determinación de perfiles de liberación sin que esta sea una prueba destructiva de las matrices lipídicas.

V. MATERIALES Y MÉTODOS.

5.1. Materiales y Equipos.

Reactivos.

- Naproxeno sódico (principio activo modelo) (Merck, México).
- Agua desgasificada.
- Cera de carnauba en hojuelas (Multiceras, México).
- Manitol (J.T. Baker, México).
- Resina.
- Pigmento.

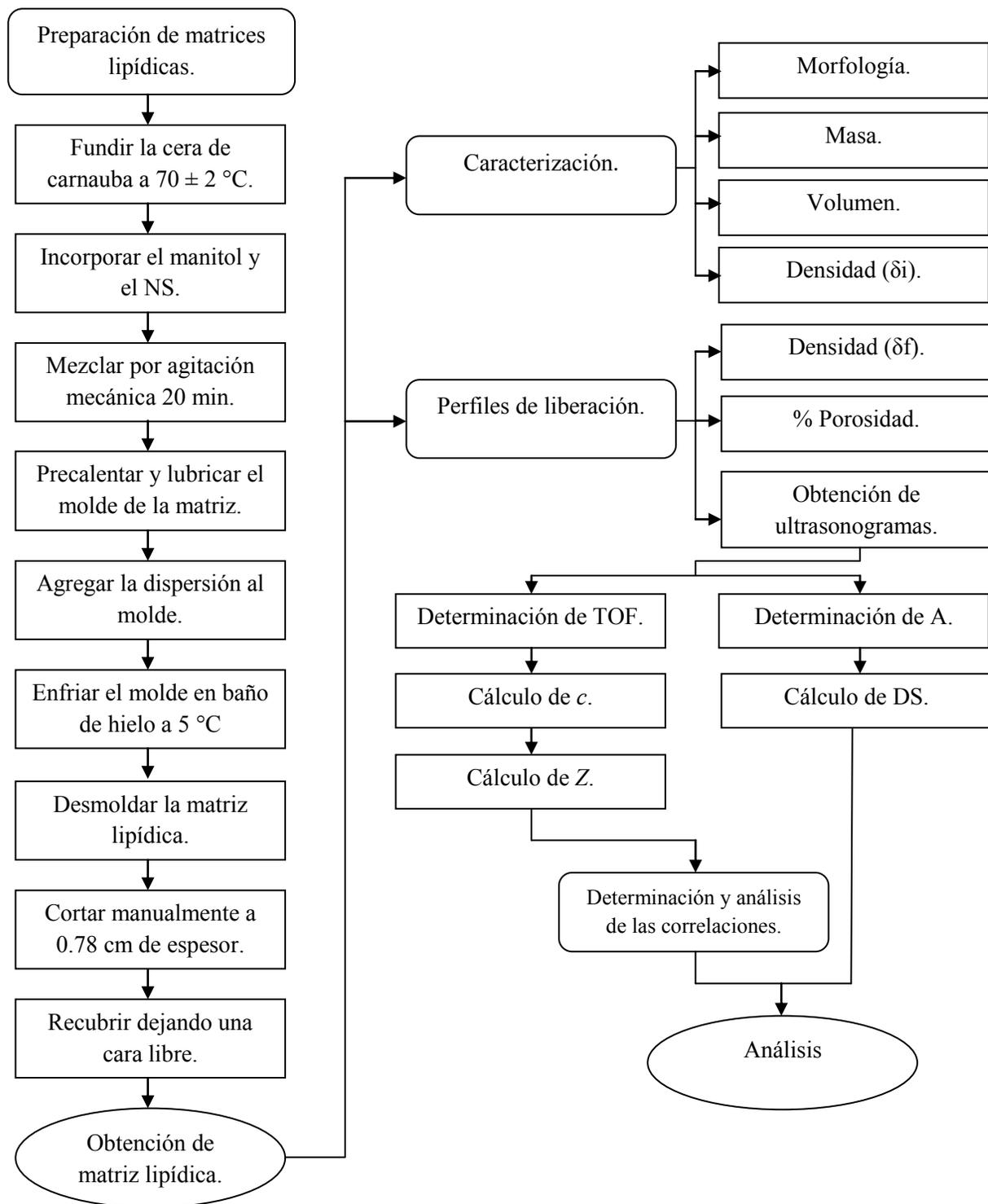
Materiales.

- Espátula.
- Propela.
- Papel filtro (Wathman No 40, USA).
- Vasos de precipitados de vidrio (100, 300, 600 ml).
- Vasos de precipitados metálicos (100, 300, 600 ml).
- Probeta (1 L).
- Matraz volumétrico (10, 25, 50, 100 ml).
- Termómetro.
- Navaja

Equipos.

- Parrilla eléctrica (Branstead/Thermolyne, México).
- Balanza granataria (Ohaus, USA).
- Vernier digital (0-25mm Micrometer, USA).
- Espectrofotómetro UV/VIS (Shimadzu, Japón).
- Ultrasonicador (Branson 5210, USA).
- Disolutor (Optimal Control mod. DT1, USA).
- Agitador con baño de agua.
- Transductores de un elemento de 1.27 cm de diámetro con foco esférico de 5.08 cm (Panametrics, Olympus NDT, USA), con frecuencias centrales de 5, 7.5 y 10 MHz.
- Emisor-receptor (Panametrics 5072, Olympus NDT, USA).
- Osciloscopio digital (Mod. DS1102CD, Rigol, China).
- PC con software Ultrascopio Rigol DS1000E, Shimadzu: UVProbe 2.42 y SigmaPlot 11.0.

5.2. Diagrama de Flujo Experimental.



5.3. Métodos.

5.3.1. Elaboración de las Matrices Lipídicas.

Las matrices lipídicas se prepararon mediante el método de moldeo en caliente, se fundió la cera de carnauba en un baño de agua a 75 °C, posteriormente se dispersó el Naproxeno Sódico (NS) y el manitol, utilizando un agitador mecánico y manteniendo la T° de 75 °C, (+/- 2 °C), una vez dispersado se vertió en los moldes colocados en un baño de hielo a 5 °C, después las matrices se desmoldaron y se cortaron de manera manual a un espesor determinado por el portamuestras de sólidos del equipo US en modo A (0.78 cm). [MELGOZA, et al., 2005].

En este trabajo se eligió un principio activo modelo, el NS debido a sus propiedades fisicoquímicas, cumplió con los requisitos para este estudio ya que se requería un activo insoluble en el diluyente de la matriz (cera de carnauba), hidrosoluble para su fácil cuantificación en el medio de disolución, además que se pudiera cuantificar por espectrofotometría [GENNARO, 2003].

Las proporciones exactas de las matrices lipídicas se muestran en la tabla 2, el lote final fue de 250 g.

Tabla 2. Formulación de las Matrices Lipídicas.

Componente	% p/p	Peso (g)
Cera de carnauba	59.5	148.75
Manitol	0.5	1.25
Naproxeno sódico	40	100

5.3.2. Recubrimiento de las Matrices Lipídicas.

A las matrices lipídicas se les aplicó un recubrimiento impermeable conformado por un copolímero del PVA (acetato de polivinilo) y un poliacrílico (derivados del Acido acrílico), él cual fue utilizado para que cubriera la matriz y para que no permitiera que la matriz se expusiera directamente en el medio de disolución, excepto una cara de la misma, la cual se dejó expuesta para poder realizar las determinaciones y poder evaluar las matrices de manera unidimensional.

5.3.3. Caracterización.

Se midieron las dimensiones de las matrices, determinando el volumen y densidad, así como propiedades morfológicas.

- Volumen: el volumen de las matrices lipídicas fue determinado por medio de las dimensiones de la matriz y de manera analítica con la fórmula:

$$V_{matriz} = \pi \cdot r^2 \cdot h$$

Ecuación 12. Fórmula para Determinar el Volumen de la Matriz Cilíndrica [Goodman & Hirsch, 1996].

Donde:

$\pi = 3.1416$.

r= radio (m).

h= altura (m).

- Densidad: la densidad de la matriz se calculó utilizando el resultado del volumen y la masa determinada en una balanza analítica, se determinó con la siguiente fórmula:

$$d_{matriz} = \frac{m_{matriz}}{V_{matriz}}$$

Ecuación 13. Fórmula para Determinar la Densidad de la Matriz Lipídica [Burbano & Gracia, 2003].

Donde:

d = densidad (g/cm^3).

m = masa (g).

V = volumen (cm^3).

5.3.4. Determinación de la Porosidad.

La porosidad fue calculada utilizando el valor de la densidad, tomando en cuenta las densidades de las matrices calculadas al inicio de la disolución al tiempo 0 (δ_i) y la densidad al final de la disolución al tiempo t (δ_f), para determinar esta densidad final la matriz fue sacada del medio de disolución y se dejó secar durante 24 horas para así determinar su masa y medir en caso de que hubiera cambios en el espesor, la fórmula para su determinación es la ecuación 3.

5.3.5. Determinación de la Longitud de Onda (λ) Óptima del NS en el Medio de Disolución.

Se preparó una solución de NS de aproximadamente $30 \mu\text{g}/\text{ml}$ en el medio de disolución y se realizó un barrido de 190 a 400 nm en el espectrofotómetro UV-vis para determinar la λ de máxima absorción (anexo A-4)

5.3.6. Curva de Calibración.

Se prepararon 8 sistemas de concentración conocida y se les determinó su absorbancia (Abs) a 272 nm. Se realizó el análisis estadístico de linealidad para determinar la confiabilidad del sistema, esta curva se realizó por triplicado (anexo A-1)

5.3.7. Prueba de Liberación.

Los perfiles de disolución fueron evaluados empleando el aparato I (canastillas) referido de la USP, utilizando 900 +/- 2 ml del medio de disolución (agua destilada pH 6.7), manteniendo una temperatura de 37 +/- 1 °C y una velocidad de 100 rpm, la distancia entre el fondo del vaso y la canastilla fue de 25 +/- 2 mm [USP, 33].

La toma de muestra se llevó a cabo cada hora (tiempo de disolución, TD) durante las primeras 6 horas, después a las 18 y 24 h. Cada TD se realizó por triplicado.

* Las lecturas se determinaron hasta las 24 h, debido a que las matrices después de este tiempo comenzaban a presentar modificaciones en su estructura.

La lectura de la absorbancia se realizó en el espectrofotómetro UV-vis a una longitud de onda de 272 nm. Los datos de concentración de las muestras se obtuvieron por interpolación en la curva de calibración.

5.3.8. Obtención de los Ultrasonogramas de las Matrices Lipídicas.

Las propiedades acústicas de las matrices lipídicas fueron determinadas a partir de los ultrasonogramas obtenidos con el US en modo A, como se muestra en la figura 13. De manera general el método de obtención fue el siguiente: se conectó el Emisor-receptor (1) con el transductor esférico (2) que emite 5 MHz de frecuencia, el transductor emite la señal hacia el portamuestras el cual contiene agua desgasificada (azul) y en la parte inferior contiene la matriz lipídica (rojo). La onda se propaga en el medio hasta el fondo del portamuestras de acero, al ocurrir la reflexión esta señal regresa al emisor-receptor (1) la señal fue captada y redireccionada hacia el osciloscopio (3). Para la obtención del ultrasonograma, esta imagen fue enviada a la PC (4) en la cual se amplió la señal y se realizaron las mediciones y análisis correspondientes utilizando el software Ultrascopie Rigol DS1000E.

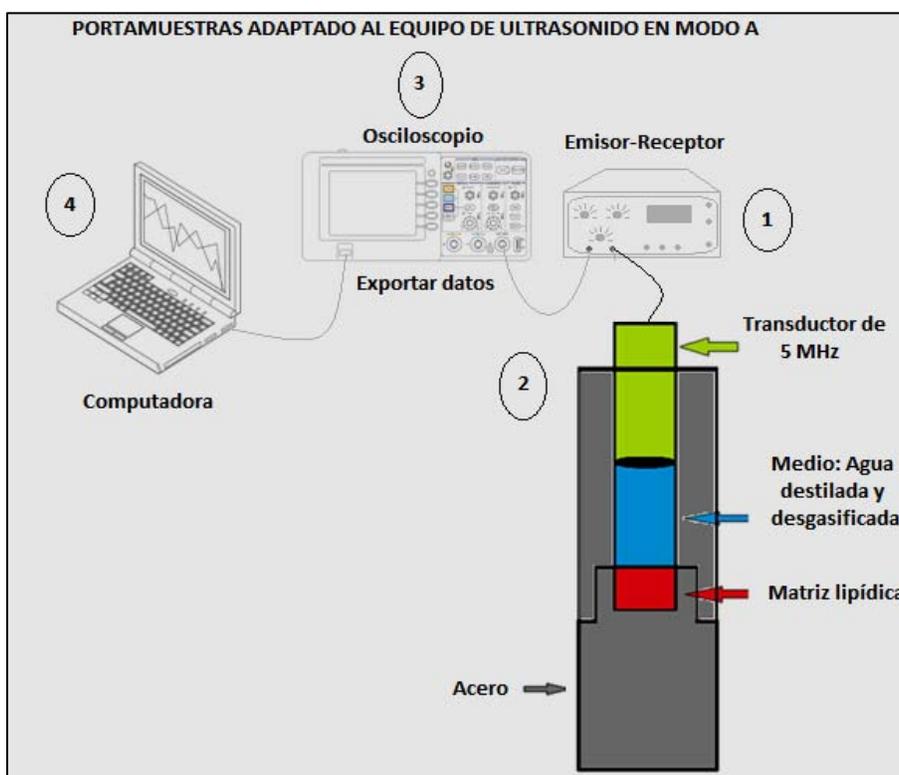


Figura 13. Esquema de la Obtención de los Ultrasonogramas Determinados por medio del US en Modo A.

5.3.9. Análisis de los Ultrasonogramas.

Para el análisis de los ultrasonogramas se determinaron los parámetros y mediciones encontradas en los mismos, utilizando el software Ultrascope Rigol DS1000E.

5.3.9.1. Determinación del TOF.

En el ultrasonograma de la figura 14 se observa cómo se determinó el TOF, se midió al inicio de la señal del pico 2 a la señal del pico tres, utilizando el software Ultrascope Rigol DS1000E, de esa se obtuvo el dato del TOF en μs .

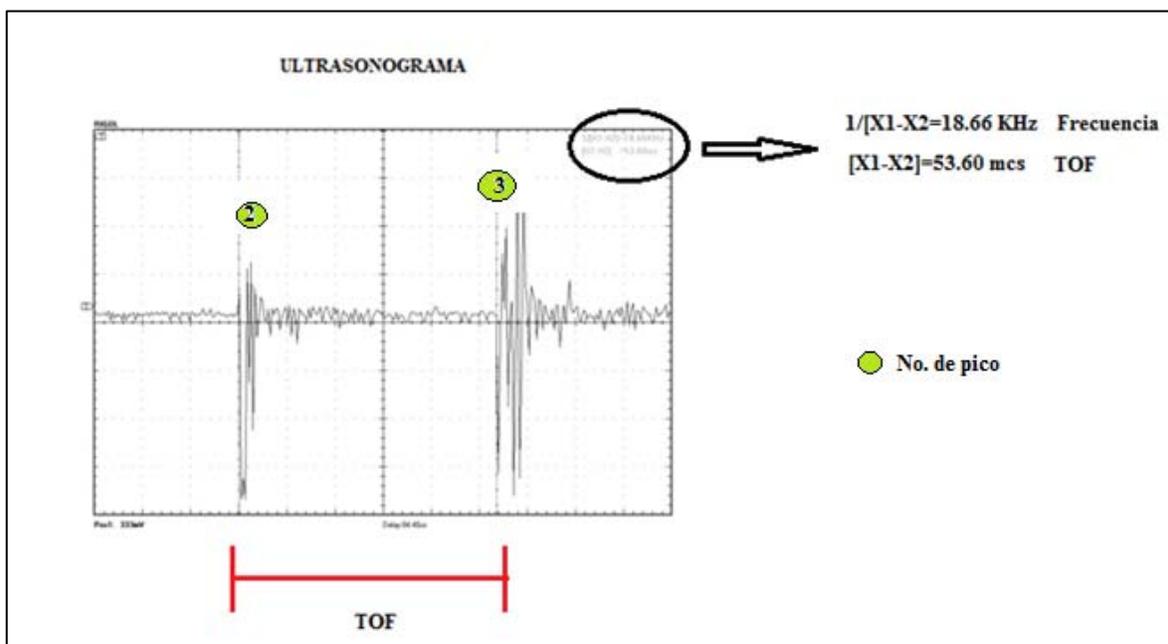


Figura 14. Esquema del Método de Determinación del TOF en los Ultrasonogramas.

5.3.9.2. Determinación de la Amplitud.

La manera como se determinó la amplitud en los ultrasonogramas fue midiendo la amplitud de la señal de los picos por separado, obteniendo una amplitud del pico 2 y una amplitud del pico 3, utilizando el software Ultrascope Rigol DS1000E (figura 15).

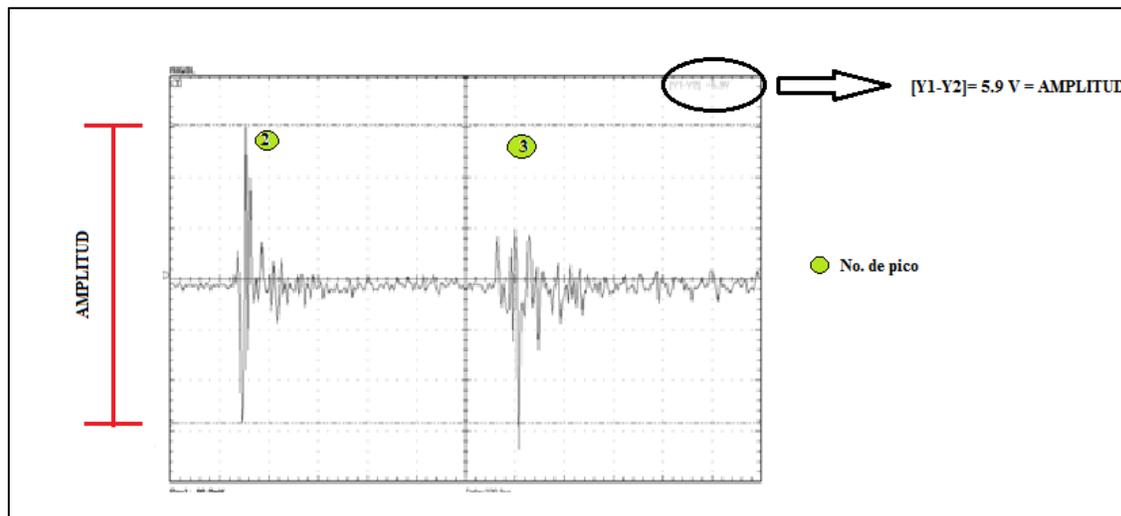


Figura 15. Esquema de la Determinación de Amplitud de los Picos en los Ultrasonogramas por medio del Software Ultrascope Rigol DS1000E

5.3.10. Cálculo de las Propiedades Acústicas.

Las propiedades acústicas fueron calculadas por medio de ecuaciones descritas y explicadas más adelante en la obtención de resultados. Las propiedades acústicas obtenidas a partir de los ultrasonogramas fueron la velocidad del sonido, impedancia y disminución de señal.

5.3.11. Análisis estadístico de las correlaciones.

Se determinaron los valores del coeficiente de correlación de Pearson (r_p) y P value utilizando el programa estadístico SigmaPlot 11.0 [REYNAGA, 1998].

Se determinó r_p con la ecuación 20 y se comparo el valor obtenido con el valor interpolado de r_p de la tabla de valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson al nivel de significancia de 0.05 y los grados de libertad (gl) (anexos A-9 y A 11) [REYNAGA, 1998].

Determinación de t experimental (t_{exp}) por medio de la ecuación 21 y compararlo con el valor t de tablas (t_{tab}) obtenido con la interpolación en la tabla de la distribución de t a un intervalo de confianza al 95 % y los gl (anexos A- 10 y A- 11) [MILLER & MILLER, 2002].

Los resultados obtenidos se compararon con los criterios estadísticos de la tabla 3 [REYNAGA, 1998; MILLER & MILLER, 2002].

Tabla 3. Tabla de valores de los criterios de correlación [REYNAGA, 1998; MILLER & MILLER, 2002].

Criterio de correlación.	Valores de tablas y criterios.
r^2	Valores de r^2 más cercanos a la unidad muestran una relación entre las variables consideradas.
r_p (valor de significancia 0.05).	$ r_p < 0.707$ indica que no hay una correlación. $ r_p > 0.707$ indica que hay una correlación. El signo (- ó +) indica la relación que existe entre las dos variables.
P value (valor de significancia 0.05)	P value > 0.05 = no existe una correlación entre las dos variables. P value < 0.05 = existe una correlación entre las dos variables.
Distribución de t 0.05 ó 95 %	$t_{tab} < t_{exp}$ = existe una correlación significativa ($t_{tab}=2.45$).

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Diseño y Construcción del Portamuestras de Sólidos para el Equipo de US en Modo A.

Se diseñó y se construyó un portamuestras de sólidos de acero inoxidable para adaptarlo al equipo de US en modo A y así realizar las determinaciones de las propiedades acústicas en las matrices lipídicas, este portamuestras fue necesario debido a que el equipo no contaba con la estructura para analizar una muestra de material sólido (tabletas o matrices), por lo que se construyó el prototipo que cumpliera las características necesarias (tipo de material, estructura y dimensiones) para realizar el análisis en este tipo de muestras y así incrementar el desempeño del equipo de US.

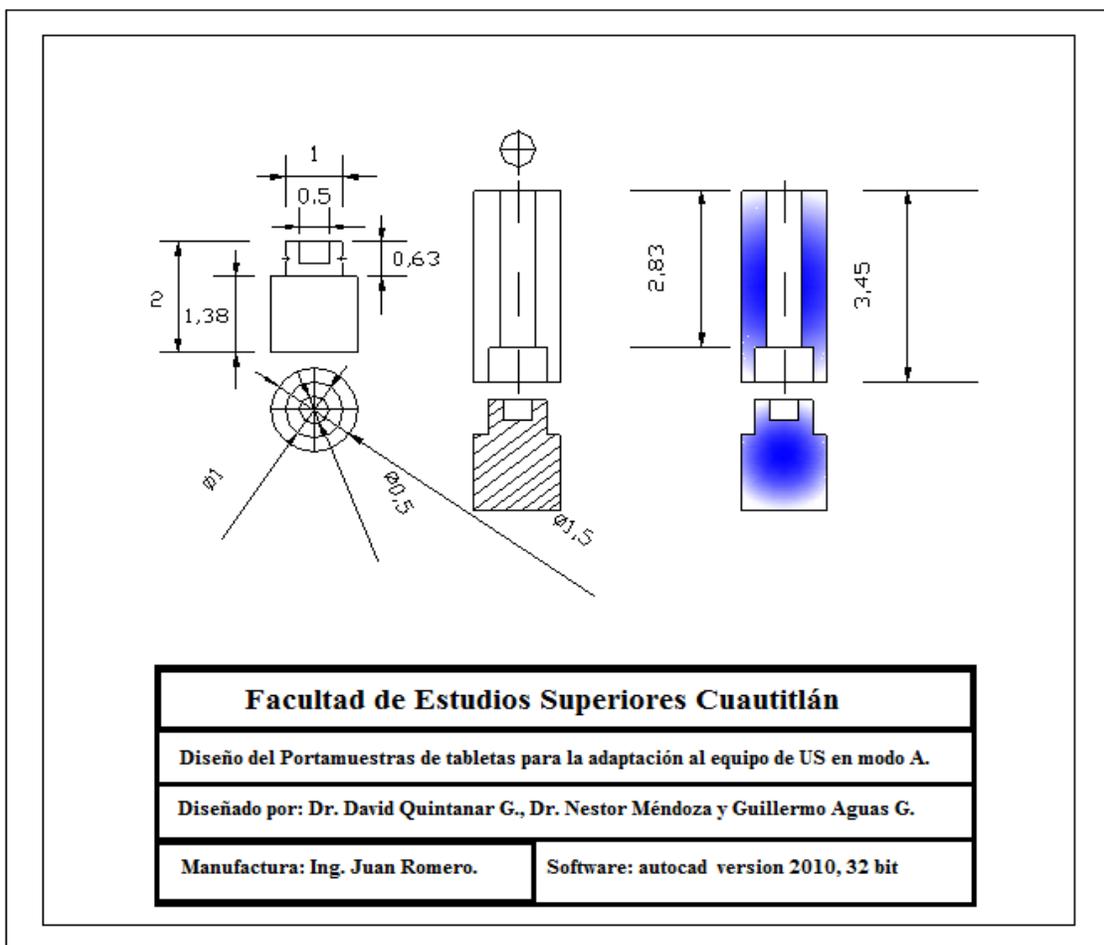


Figura 16. Diseño del Portamuestras para la Adaptación en el Equipo de US en Modo A [Dibujo Realizado por el Ing. Juan Romero con el Software Autocad 2010, 32 bit]

En la figura 16 se observa el diseño del portamuestras construido, el cual fue manufacturado y adaptado al equipo de US en modo A, utilizado para obtener los ultrasonogramas del presente trabajo. El portamuestras fue manufacturado porque se necesitaba un contenedor para las matrices lipídicas que cumpliera con las características adecuadas para la determinación de las propiedades acústicas; por lo tanto tenía que ser de un material resistente, por tal motivo fue construido en acero inoxidable, para evitar que el ruido e interferencia fuera del sistema afectara los resultados. Además se debía tener las dimensiones adecuadas para la adaptación de la matriz y del transductor, para prevenir la fuga del medio de propagación (H_2O desgasificada) las dimensiones debían ser exactas, además conociendo las dimensiones del portamuestras puede ser utilizado para la determinación de la atenuación acústica (utilizada para el cálculo del espesor) ya que se contaría con la distancia entre el transductor y la muestra a analizar. Este portamuestras fue manufacturado por el Ing. Juan Romero en el LEM de Ingeniería ubicado en la FESC campo 1. En las figuras 17, 18 y 19 se muestran las fotografías del portamuestras.



Figura 17. Fotografía del Portamuestras Parte Superior (A).



Figura 18. Fotografía del Portamuestras Parte Inferior (B).

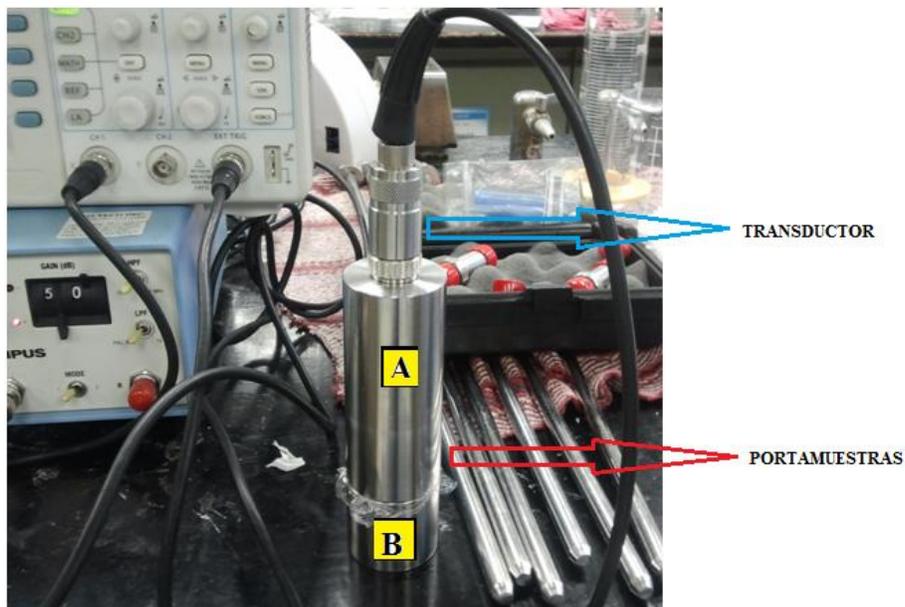


Figura 19. Fotografía del Portamuestras Adaptado al Equipo de US en Modo A.

6.2. Fotografías de la Morfología de las Matrices Lipídicas Después de los Perfiles de Disolución.

Para observar el cambio de morfología en la superficie expuesta al medio de disolución de las matrices lipídicas, se tomaron fotografías después de haber pasado el TD correspondiente de cada matriz y haberlas dejado secar 24 h a temperatura ambiente, obteniendo las siguientes imágenes:



Figura 20. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 0 h.



Figura 21. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 1 h.



Figura 22. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 2 h.



Figura 23. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 3 h.



Figura 24. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 4 h.



Figura 25. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 5 h.



Figura 26. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 6 h.



Figura 27. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 18 h.



Figura 28. Fotografía de la Matriz Lipídica a las 24 h.



En las figuras 20 a 28 se puede observar que a medida que avanza el tiempo de disolución estas matrices van cambiando el aspecto de la superficie que es la cara expuesta al disolvente. En el tiempo 0 (Figura 20) la matriz se presenta más lisa a comparación con las matrices con TD de 1, 2 y 3 horas (Figura 21, 22 y 23) estas matrices comenzaban a presentar porosidad y rugosidad en la superficie. En la figura 24 de 4 horas de TD presenta una mayor visibilidad de estos defectos en la superficie, en el TD de 5, 6, 18 y 24 horas (Figuras 25, 26, 27 y 28) incrementa el cambio de la superficie conforme aumenta el tiempo. En estas imágenes se observa una formación de poros en la cara expuesta al disolvente, este fenómeno de la formación de la porosidad o cambio de la estructura de la matriz se pudo comprobar con cálculos matemáticos y utilizando la técnica de US.

6.3. Perfiles de Liberación.

Tabla 4. Media de los Datos del Perfil de Disolución de las Matrices Lipídicas de NS.

TD	No matriz	W matriz (g)	W matriz (mg)	mg de NS	[NS] [µg/ml]	µg de NS liberados	mg de NS liberados	% liberado de NS
1	3	1.1057	1105.7333	442.2933	2.3065	51895.7346	51.8957	11.7338
2	3	1.1661	1166.1250	466.4500	2.6066	58649.2891	58.6493	12.5578
3	3	1.2249	1224.9000	489.9600	3.3996	76491.7500	76.4918	15.6108
4	3	1.2054	1205.3667	482.1467	3.8265	86095.5000	86.0955	17.8913
5	3	1.1358	1135.8000	454.3200	3.6999	83248.5000	83.2485	18.3255
6	3	1.1338	1133.7667	453.5067	4.4273	99615.0000	99.6150	21.9783
18	3	1.1767	1176.7000	470.6800	8.3964	188918.2500	188.9183	40.1745
24	3	1.1739	1173.9000	469.5600	10.1515	228409.5000	228.4095	48.5145

En la tabla 4 se observan los datos obtenidos de los perfiles de liberación, la determinación de los valores en esta tabla fueron calculados como se muestran en el anexo A-2, después se calculó la media de todos los datos encontrados en la tabla 23 (anexo A-3).

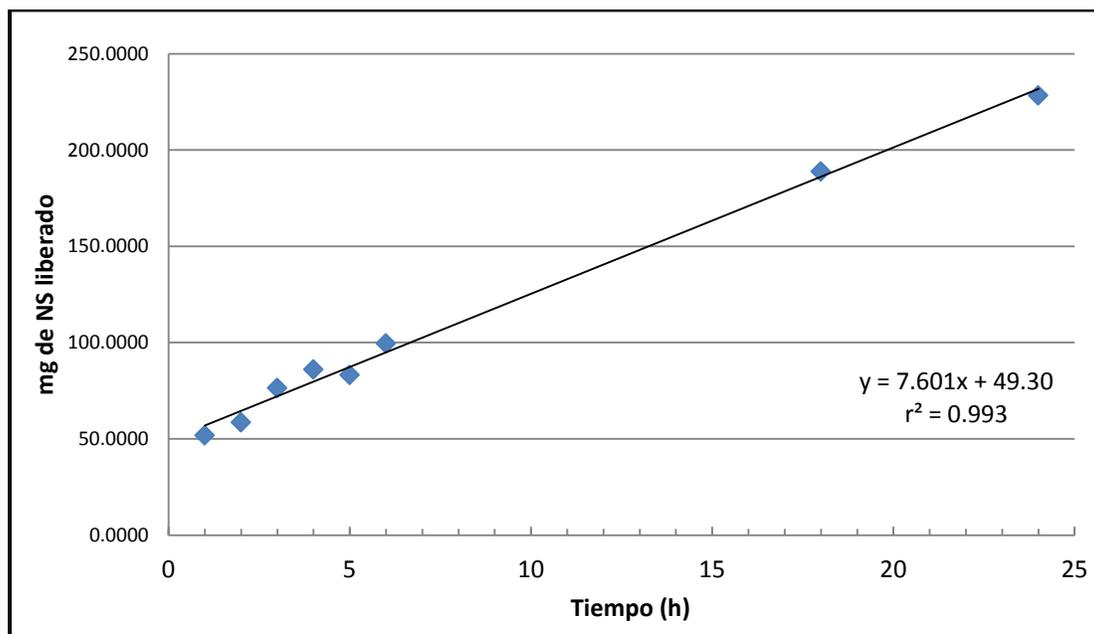


Gráfico 1. Cantidad de NS en mg Liberados por Unidad de Tiempo de Disolución.

Como se puede observar en el gráfico 1 se determina la cantidad de NS liberado en mg contra el tiempo, lo que da como resultado un coeficiente de correlación igual a 0.993 que se aproxima a 1 por lo cual podemos decir que marca una tendencia directamente

proporcional entre los mg de NS liberado y el tiempo de disolución ya que el 99.3 % de los valores recaen sobre la tendencia, como se esperaba en este caso para matrices lipídicas; el proceso de liberación de fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, el tamaño de partícula del excipiente, la forma y área superficial del sistema matricial expuesta al medio de disolución; más adelante se determinó el mecanismo de liberación del fármaco utilizando para ello la ecuación de Higuchi y Peppas [COSTA, et al., 2004].

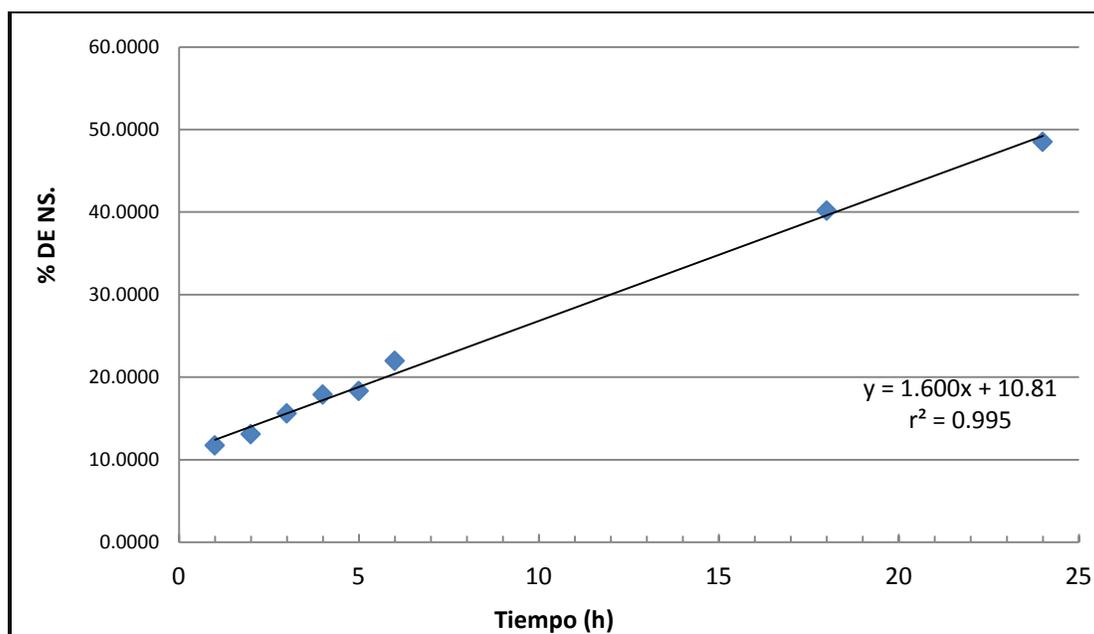


Gráfico 2. Perfil de Liberación de las Matrices Lipídicas de NS.

En el gráfico 2 se muestra el perfil de liberación del NS, como se puede observar se grafica el % de NS liberado en función del tiempo (h), obteniendo un coeficiente de correlación $r^2 = 0.9959$, una pendiente positiva con valor de 1.600 lo que indica una tendencia y correlación directamente proporcional, los resultados indican que el valor más alto del porcentaje liberado es a las 24 h dando como resultado 48.5145 % de NS liberado (tabla 4). Esta concentración fue alcanzada hasta las 24 horas debido al mecanismo de liberación de matrices lipídicas e inertes, porque estas formas farmacéuticas son utilizados como sistemas de liberación lenta que como su nombre lo dice son sistemas que liberan al fármaco más lentamente que un sistema convencional [DOMÉNECH, et al., 2001].

Los sistemas matriciales pueden ser considerados actualmente como una de las formas farmacéuticas más fáciles y menos costosas para controlar la liberación de los principios activos. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo, mediante un proceso que sigue las leyes de difusión. En este estudio se utilizó este tipo de sistemas debido a que permite observar cómo se muestran en los resultados de la tabla 4, el comportamiento de la liberación del activo debido a la difusión y por lo tanto, la formación de poros en la matriz para el posterior cálculo del % de porosidad relativa y el efecto que tiene esta propiedad sobre las matrices [COSTA, et al., 2004].

6.3.1. Modelo Cinético de Peppas.

La tabla 5 muestra los resultados obtenidos en la determinación de los parámetros de la ecuación del modelo cinético de Peppas, estos resultados fueron utilizados en la obtención del gráfico 3 para su interpretación y determinación de la linealidad.

Tabla 5. Datos de NS para el Modelo de Peppas.

TD (h)	ln de t	(MT) mg LIBERADOS	mg totales	ln (MT/M ∞)
1	0.0000	51.8957	442.2933	-2.1427
2	0.6931	61.8483	472.5067	-2.0334
3	1.0986	76.4918	489.9600	-1.8571
4	1.3863	86.0955	482.1467	-1.7228
5	1.6094	83.2485	454.3200	-1.6970
6	1.7918	99.6150	453.5067	-1.5157
18	2.8904	188.9183	470.6800	-0.9129
24	3.1781	228.4095	469.5600	-0.7207

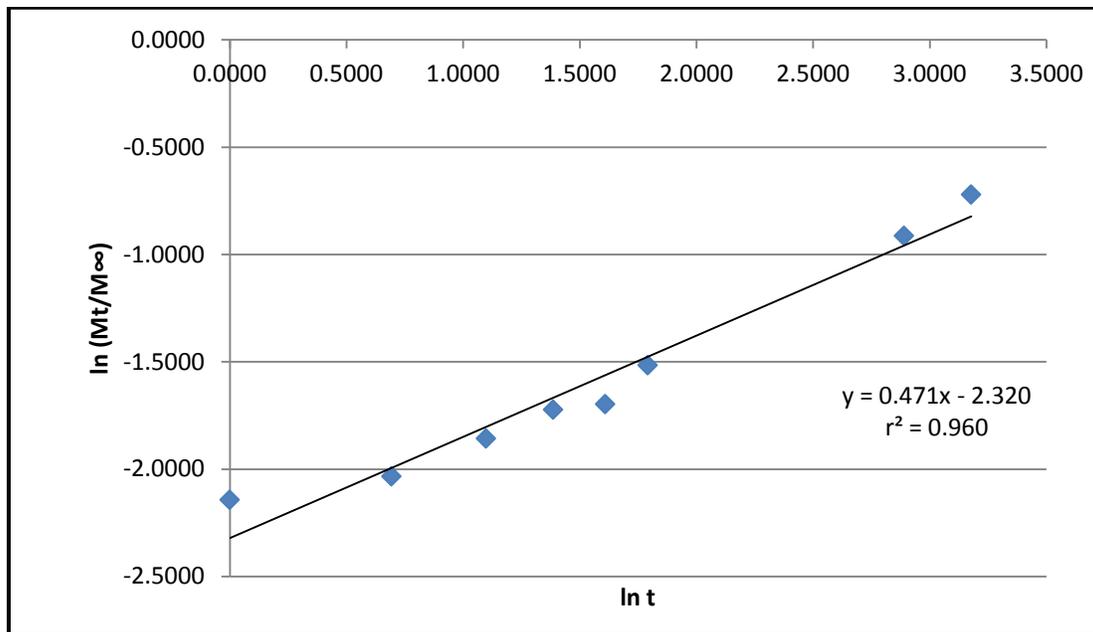


Gráfico 3. Modelo de Peppas.

Tabla 6. Resultados de la Regresión Lineal Ajustada al Modelo Cinético de Peppas.

Parámetros de la regresión	Valores
r^2	0.9607
m (n)	0.4710
b	-2.3207

El gráfico 3 se utilizó para determinar el mecanismo de liberación de la matriz lipídica. Este mecanismo fue determinado por medio de la ecuación de Peppas calculando el valor de “n”= m (pendiente de la regresión lineal) de la ecuación $Mt/M_{\infty} = K \cdot t^n$; donde k es una constante que incorpora características estructurales y geométricas del mecanismo y n , es el exponente de liberación, indicando de acuerdo al valor numérico que tome, cuál es el mecanismo de liberación que ocurre. El valor de n obtenido fue de 0.4710 (tabla 6), el cual es aproximadamente 0.5, el valor de $n=0.5$ indica según la tabla 1 que el mecanismo principal de la liberación es la difusión o difusión fickiana, a pesar de que el valor no sea 0.5 este mecanismo de liberación fue confirmado y justificado también con la ecuación de Higuchi [ANDREETTA, 2003].

El mecanismo de liberación de difusión sucede cuando en un sistema termodinámico multicomponente hay un gradiente de concentración, esto origina un flujo irreversible de materia, desde las altas concentraciones a las bajas (a este flujo se le llama difusión). La difusión tiende a devolver al sistema a su estado de equilibrio, de concentración constante. La primera Ley de Fick anuncia que el flujo difusivo que atraviesa una superficie es directamente proporcional al gradiente de concentración [ASHBY, 2008].

6.3.2. Modelo Cinético de Higuchi.

La tabla 7 muestra los resultados obtenidos en la determinación de los parámetros de la ecuación del modelo cinético de Higuchi, estos resultados fueron utilizados en la obtención de los gráficos 4 y 5 para su interpretación y determinación de la linealidad.

Tabla 7. Resultados de la Liberación de NS para el Modelo Cinético de Higuchi.

TD (h)	$t^{1/2}$	(MT) mg	M_{∞} (mg)	MT/ M_{∞}	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	1.0000	51.8957	442.2933	0.1173	47007.2003
2	1.4142	61.8483	472.5067	0.1309	56022.2798
3	1.7321	76.4918	489.9600	0.1561	69286.2918
4	2.0000	86.0955	482.1467	0.1786	77985.3767
5	2.2361	83.2485	454.3200	0.1832	75406.5617
6	2.4495	99.6150	453.5067	0.2197	90231.3512
18	4.2426	188.9183	470.6800	0.4014	171122.3110
24	4.8990	228.4095	469.5600	0.4864	206893.5180

TD= tiempo de disolución; MT= masa liberada al tiempo t; M_{∞} = masa total; Q= cantidad de fármaco liberado por unidad de superficie expuesta.

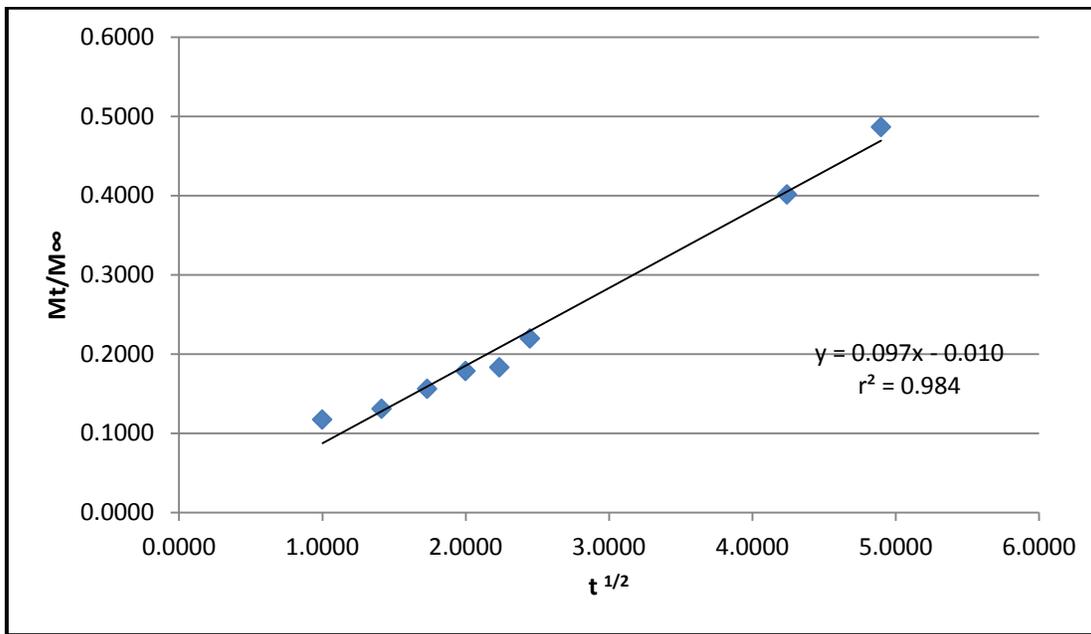


Gráfico 4. Modelo Cinético de Higuchi con la Ecuación Expresada como la Fracción de Masa Liberada para los Datos Obtenidos de los Perfiles de Liberación.

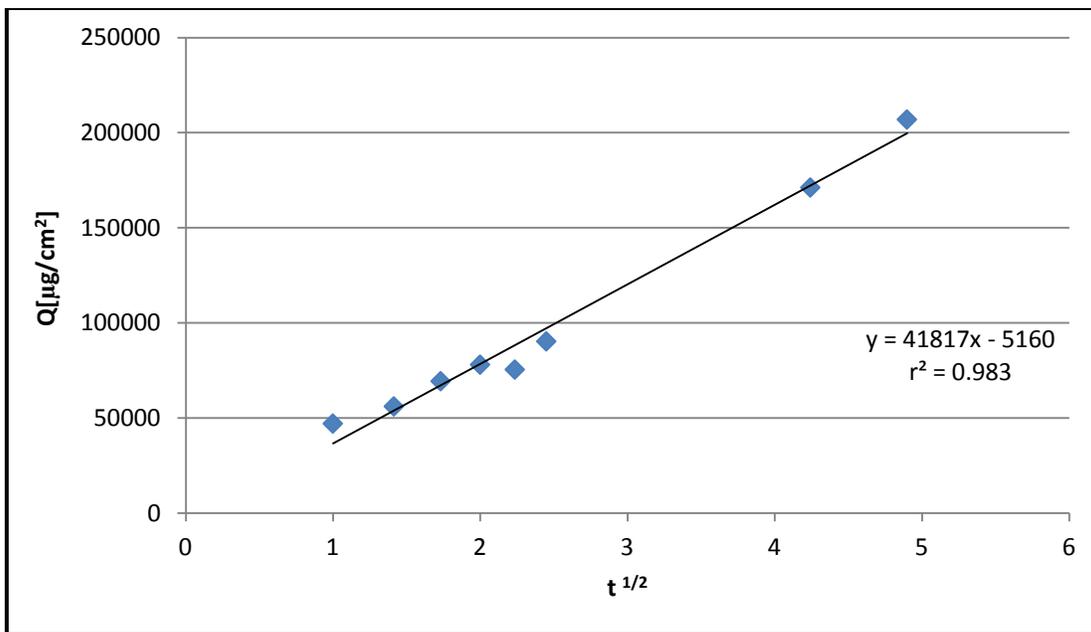


Gráfico 5. Modelo Cinético de Higuchi para los Datos Obtenidos de los Perfiles de Liberación.

Tabla 8. Resultados del Ajuste al Modelo Cinético de Higuchi.

Parámetros de la regresión	Valores
r^2	0.9840
$m (K_H)$	0.0970
b	-0.0100

Los gráficos 4 y 5 fueron utilizados para comprobar la ecuación de Higuchi, determinar sus parámetros y justificar el mecanismo de liberación determinado con anterioridad con el modelo de Peppas en los perfiles de liberación de las matrices lipídicas que indicó que el mecanismo de liberación es la difusión. Además teniendo en cuenta que en sistemas matriciales y en el caso de un lípido no digerible, la liberación del principio activo puede describirse de acuerdo a la ecuación de Higuchi propuesta para las matrices inertes o insolubles en la cual $Q = k \cdot t^{1/2}$, donde Q es la cantidad de fármaco liberado de la matriz por unidad de superficie expuesta al tiempo t , k es una constante de proporcionalidad y t es el tiempo de liberación del fármaco. Esta ecuación establece que la liberación del principio activo es una función de la raíz cuadrada del tiempo y entre los factores que la influyen se incluyen la solubilidad del fármaco, la relación fármaco-excipiente, la porosidad, tortuosidad y superficie de la matriz inerte. El mecanismo de la liberación de fármaco desde este tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión, como se demuestra en la tabla 8 el valor del coeficiente de correlación r^2 es de 0.9840 que indica que el 98.40 % de los datos graficados se ajustan a un modelo lineal. Este valor es aceptable para dictaminar que los datos de los perfiles de liberación de NS se adaptan al modelo cinético de Higuchi y por lo tanto fundamentar que el mecanismo de difusión determinado anteriormente con la ecuación de Peppas es correcto para la matriz lipídica de NS [COSTA, et al., 2004].

6.4. Porcentaje de Porosidad.

En la tabla 9 se expresan los resultados del cálculo del porcentaje de porosidad de las matrices lipídicas al final de los perfiles de liberación, el % de porosidad fue obtenido con la ecuación 3:

$$\% \text{ de porosidad} = \left[1 - \frac{\delta f}{\delta i} \right] \times 100$$

Para realizar el cálculo del porcentaje de porosidad se tomaron los valores de las densidades de las matrices determinadas al inicio de la disolución al tiempo 0 (δi) y la densidad al final de la disolución al tiempo t (δf), además se determinó un porcentaje de porosidad relativa (PPR) tomando un porcentaje de porosidad máxima teórica (PPMT) y con respecto a la carga de activo la cual obtuvo un resultado de 40.0041 % de PMT.

Tabla 9. Tabla Determinación del % de Porosidad de las Matrices Lipídicas de NS.

TD (h)	δi (g/cm ³)	δf (g/cm ³)	Porosidad (%)	ln (t)	PPR (%)
1	1.5227	1.49650	1.7206	0.0000	4.3011
2	1.4867	1.45163	2.3567	0.6931	5.8911
3	1.4860	1.42395	4.1774	1.0986	10.4425
4	1.4599	1.37368	5.9053	1.3863	14.7617
5	1.4704	1.37865	6.2392	1.6094	15.5964
6	1.4661	1.37195	6.4220	1.7918	16.0533
18	1.4726	1.37100	6.8977	2.8904	17.2424
24	1.4433	1.25425	13.0999	3.1781	32.7464

TD= tiempo de disolución; δi = densidad inicial; δf = densidad final; PPR= porcentaje de porosidad relativa

El % de porosidad es importante en este trabajo, debido a que la mayoría de los parámetros asociados con la naturaleza porosa de los sólidos, es el volumen del espacio vacío designado como la porosidad o volumen del poro. Esta característica representa la distancia entre las moléculas del material y que es incomparablemente mayor que el diámetro de las mismas moléculas; estos se caracterizan según su diámetro y distribución. La porosidad está muy relacionada con la velocidad de liberación, ya que de los poros depende la permeabilidad del agua en la matriz y por lo tanto favorecen el mecanismo de liberación de estos sistemas matriciales en este caso la difusión del fármaco hacia el medio. Esta medición fue calculada para observar el comportamiento del porcentaje de porosidad en

función del TD de la matriz lipídica. El motivo de calcular el PPR es para tomar en cuenta el % de la carga de activo y determinar una porosidad máxima atribuida a la disolución del NS, por tal motivo se graficó el PPR y no el porcentaje de porosidad [BEUDANT, 2008; SIMONAHU, et al., 2011].

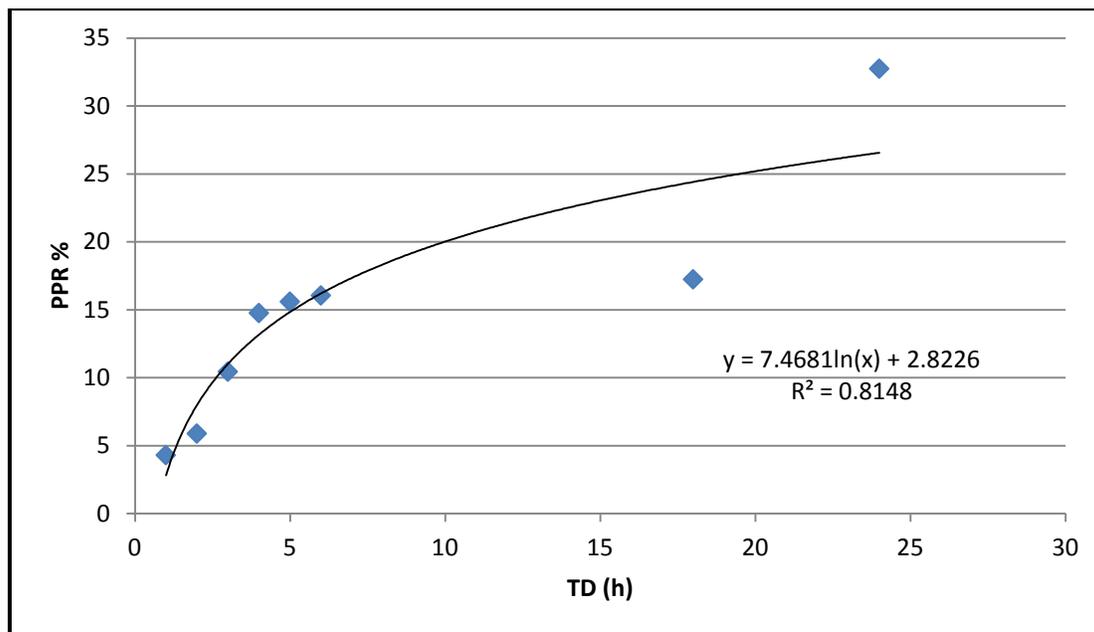


Gráfico 6. Porcentaje de Porosidad Relativa de las Matrices Lipídicas Después de los Perfiles de Liberación vs el Tiempo de Disolución.

En el gráfico 6 se puede observar que el % de porosidad relativa en función del TD, el comportamiento no es de manera lineal, por lo que al observar la tendencia se encontró un comportamiento logarítmico. Esto se puede justificar porque al enfrentar solo una cara de la matriz al medio, también depende del frente de disolución y además de la distribución de las moléculas de activo NS porque pueden estar retenidas más en el centro de la matriz, así como no descartar la cantidad de activo que queda en la superficie de la matriz y es esta cantidad de fármaco que se puede desprender al inicio de la disolución, en el gráfico 7 se representa el % de porosidad relativa en función del ln del tiempo.

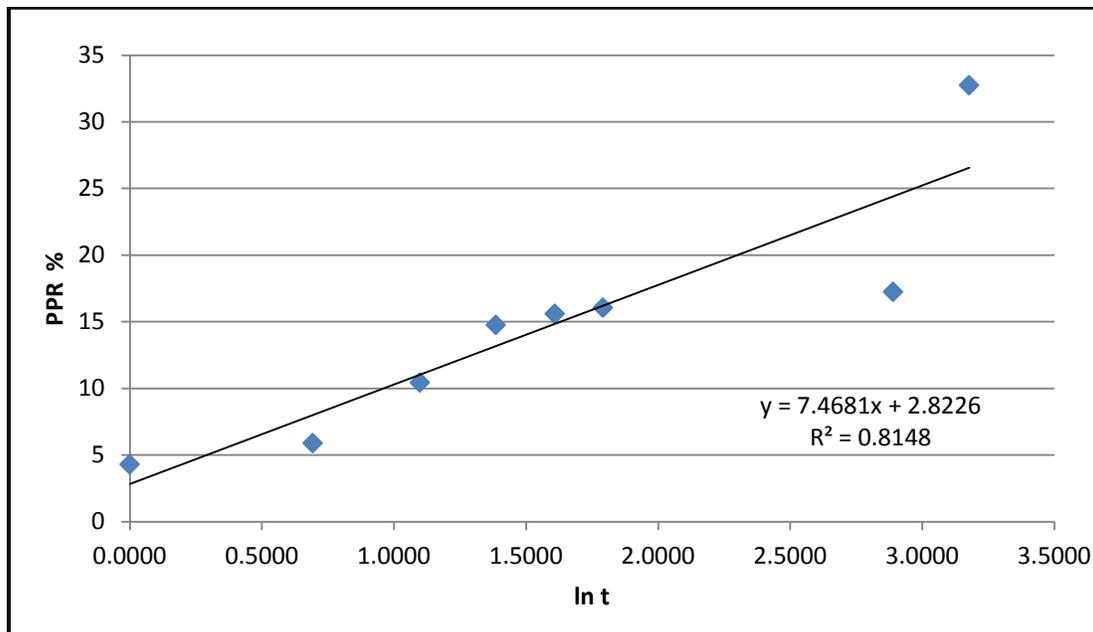


Gráfico 7. Tendencia Logarítmica Ajustada del Porcentaje de Porosidad Relativa de las Matrices Lipídicas Después de los Perfiles de Liberación vs el ln del Tiempo de Disolución.

En el gráfico 7 se observa la tendencia del porcentaje de porosidad relativa con respecto al ln del tiempo de liberación de las matrices lipídicas, el valor del coeficiente de correlación r^2 es de 0.8148, con el cual se afirma que el 81.48 % de los datos obedecen un modelo lineal. Al obtener una pendiente positiva se establece que el porcentaje de porosidad y el PPR dependen directamente del ln del TD estableciendo una relación directamente proporcional, esto se debe al fenómeno de difusión que se determinó mediante las ecuaciones de los modelos cinéticos de Higuchi y Peppas. Con lo anterior se determinó que los líquidos penetran la red porosa del sistema por capilaridad; el fármaco se disuelve y luego difunde a través de los canalículos llenos de líquido (poros), debido a este fenómeno la matriz queda intacta y es posible determinar su porosidad, este fenómeno ocurriría siempre y cuando no se rebase el % de porosidad máxima teórica, pues la matriz presentaría erosión debido a que la carga de activo es del 40 % [COSTA, et al., 2004].

Este fue uno de los motivos por el cual se utilizaron sistemas matriciales para este trabajo ya que al determinar la porosidad se buscó asociarla con alguna propiedad acústica determinada mediante el equipo de US en modo A.

6.5. Análisis de los Ultrasonogramas.

En el siguiente esquema (Figura 29) se indica de manera general el método de obtención del TOF en los ultrasonogramas.

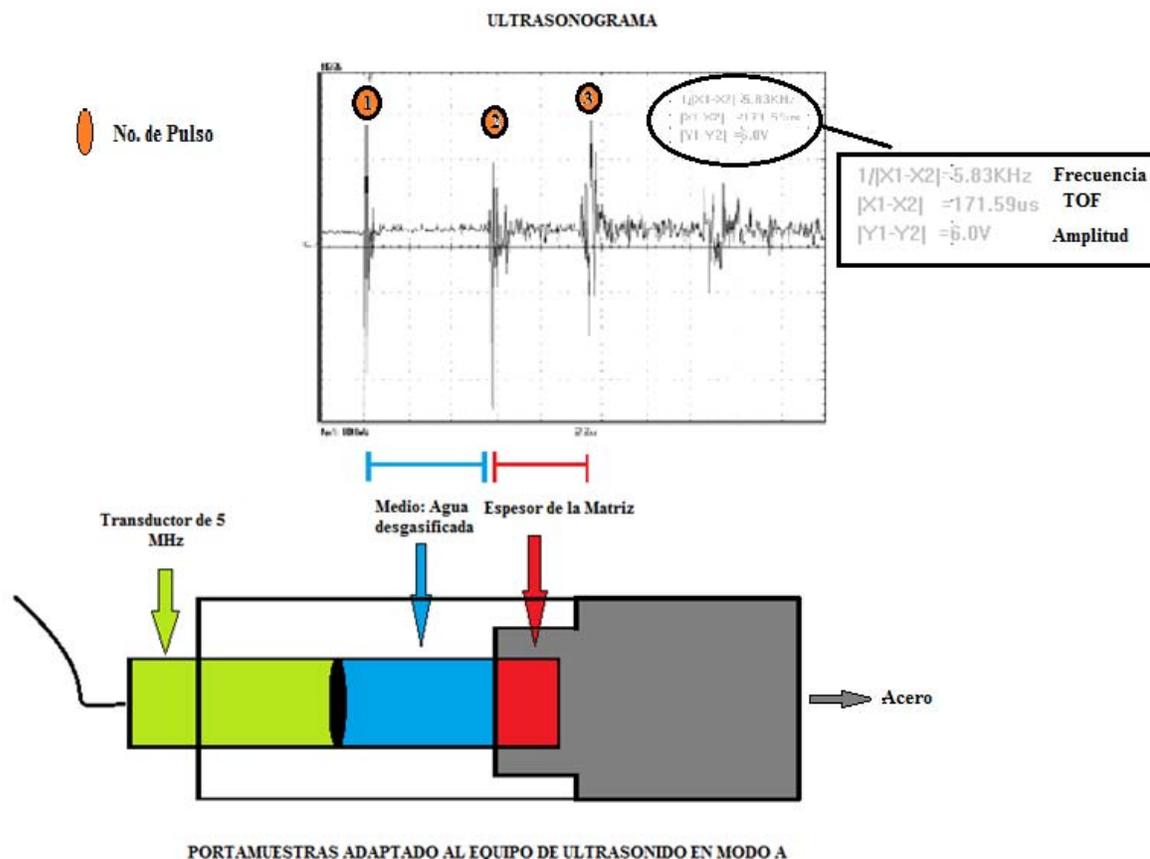


Figura 29. Esquema del Método de la Determinación del TOF en el Ultrasonograma con el Portamuestras Adaptado al Equipo de US en Modo A.

La figura 29 también indica mediante el esquema, la distancia entre los pulsos detectados y la atribución de los mismos a los materiales por el cual se propaga la onda de ultrasonido. En este esquema para determinar el TOF, se midió el inicio de la señal del pulso 2 al inicio del pulso 3, porque es la información que se necesita para determinar el TOF durante el cual la onda se propaga por el espesor de la matriz. La estimación por US del TOF utiliza con frecuencia una señal de pulso (figura 8) obtenida mediante el equipo de US. En dicha figura se ilustra el punto que se debe tomar para iniciar la medición de la señal para la estimación del TOF, la cual puede ser al inicio o al final del primer pico del Pulso

[HAKULINEN, et al., 2008]. En este trabajo la medición se realizó al inicio del pico del pulso, porque el equipo de US utilizado es en modo A el cual es también llamado modo unidimensional o modo de amplitud, ya que en este caso, el eco generado por un obstáculo es representado como un pico en donde la intensidad del pulso corresponde con el valor de la amplitud del mismo pico. De igual manera el tiempo de retraso del pulso corresponde a la distancia a la cual se encuentra este objeto, por este motivo se midió la distancia del segundo al tercer pulso como se representa más adelante en la figura 30. Al tener dos medios de propagación, el primero sería el agua desgasificada y el segundo la matriz lipídica respectivamente, al medir el inicio y el final del pulso se estará midiendo la distancia del objeto pues el tercer pulso representa la barra de acero (ver figura 29) [MENDOZA, 2013].

Además para los análisis ecográficos se debe elegir la frecuencia y tipo de transductor, ya que depende del tipo de superficie el transductor a elegir, entendiéndose esto se puede decir que cuanto mayor sea la frecuencia menor será la profundidad que alcancen los US. Para valorar estructuras profundas se utilizan transductores de más baja frecuencia en este caso se utilizó un transductor de 5 MHz representado en la figura 29 en color verde [SCHMIDT, 2006].

6.5.1. Ultrasonogramas

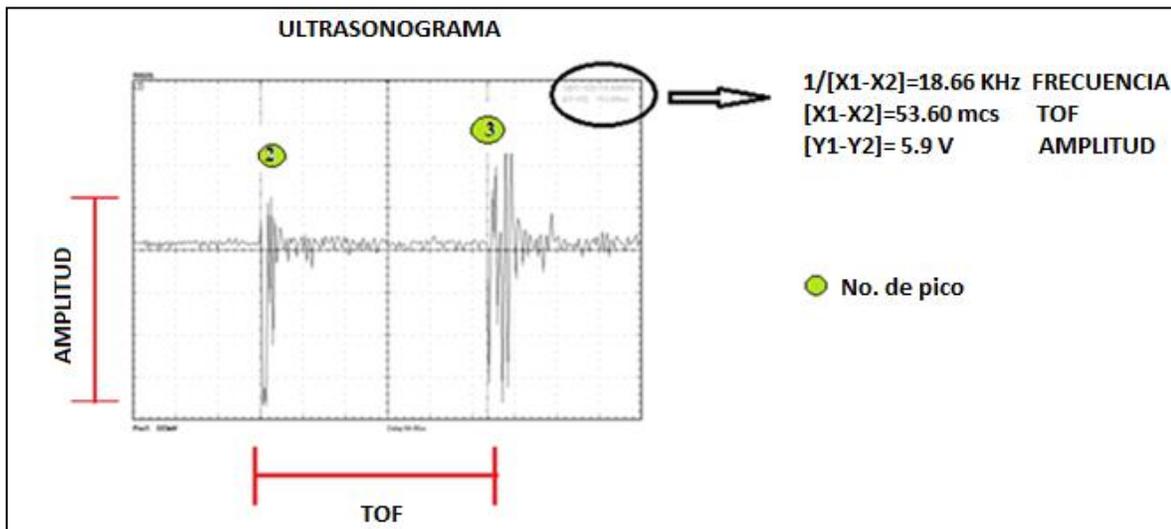


Figura 30. Determinación del TOF y Amplitud en los Ultrasonogramas al TD de 1 h [Ultrascope Rigol DS1000E].

En el ultrasonograma de la figura 30 se ejemplifica cómo se determinó el TOF, el cual fue determinado tomando como referencia el inicio del pulso 2 al inicio del pulso 3, utilizando el software Ultrascope Rigol DS1000E, obteniendo el resultado del TOF en μs , también como se puede observar se obtuvo la amplitud de los picos 2 y 3 dando el resultado de la medición en Volts (V). Todos los resultados del TOF y Amplitud del resto de los ultrasonogramas se determinaron de manera similar, los resultados se pueden observar en la tabla 10 para el TOF y en las tablas 30-37 para Amplitud, los ejemplos de los ultrasonogramas y su análisis se muestran en las figuras 31-37.

El método de inspección de la técnica de US utilizado en este trabajo fue el llamado eco-pulsado mediante el cual se determinó el TOF con el aparato de US en modo A. El método Eco- Pulsado es el más utilizado en inspecciones ultrasónicas, involucra la detección de ecos producidos cuando un pulso ultrasónico es reflejado por una discontinuidad o cambio de densidad, debido a esto es utilizado para detectar la localización de la falla (porosidades, grietas etc.) y se emplea en la medición de espesores [LTM, 2010].

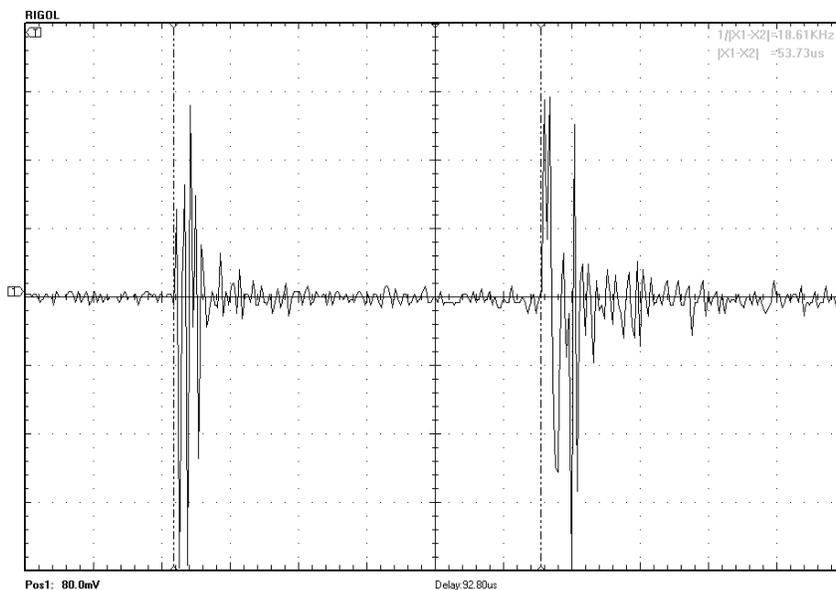


Figura 31. Ultrasonograma de la Matriz a 2 Horas de Disolución [Ultrascope Rigol DS1000E].

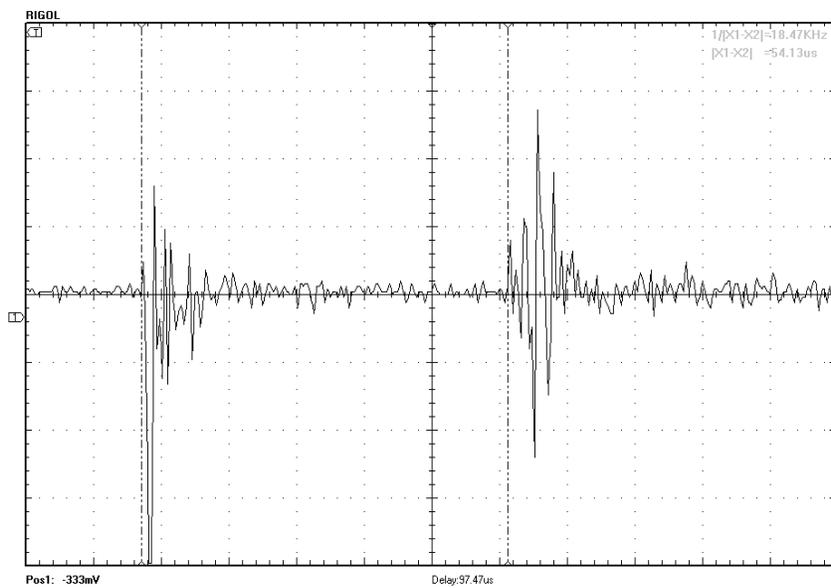


Figura 32. Ultrasonograma de la Matriz a 3 Horas de Disolución [Ultrascope Rigol DS1000E].

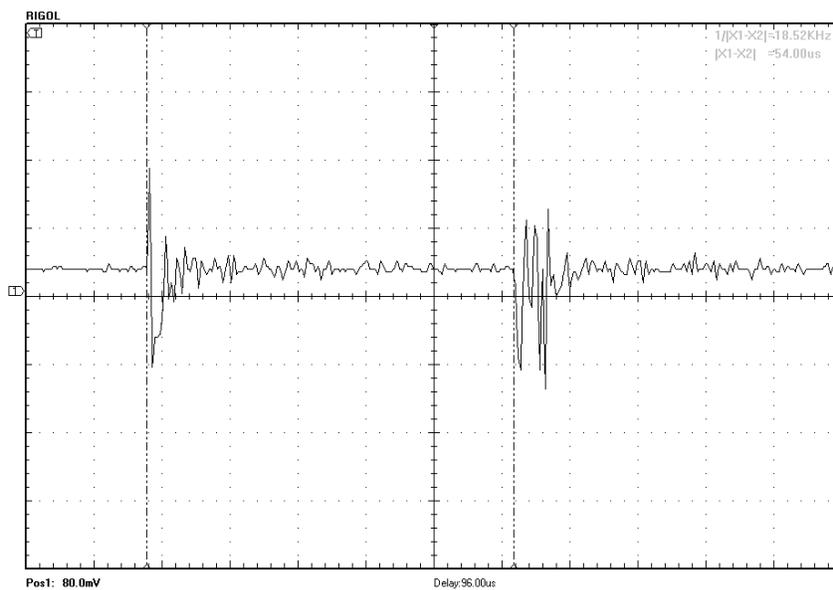


Figura 33. Ultrasonograma de la Matriz a 4 Horas de Disolución [Ultrascope Rigol DS1000E].

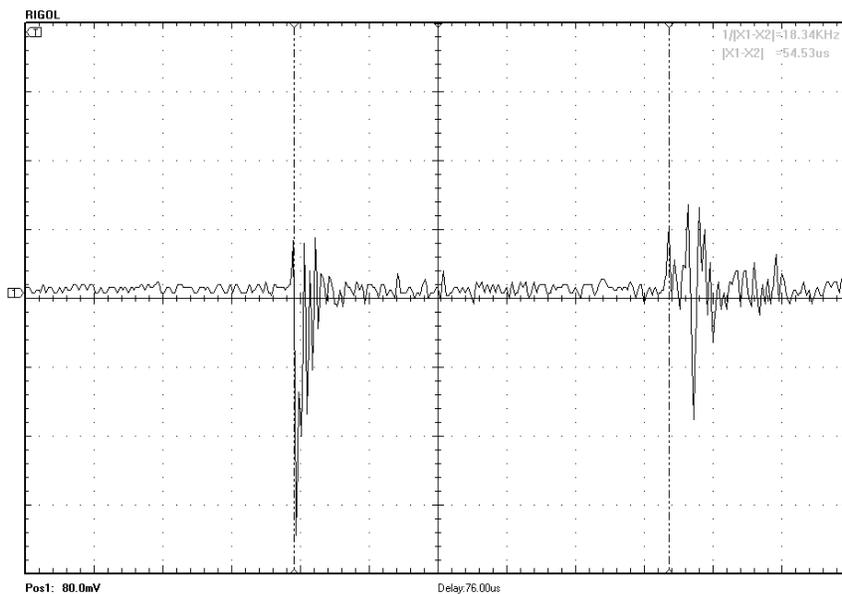


Figura 34. Ultrasonograma de la Matriz a 5 Horas de Disolución [Ultrascope Rigol DS1000E].

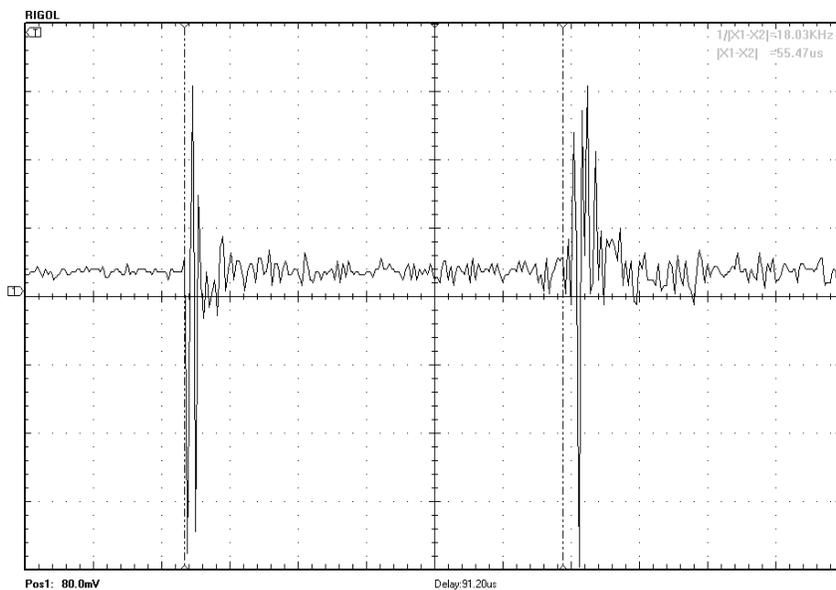


Figura 35. Ultrasonograma de la Matriz a 6 Horas de Disolución [Ultrascope Rigol DS1000E].

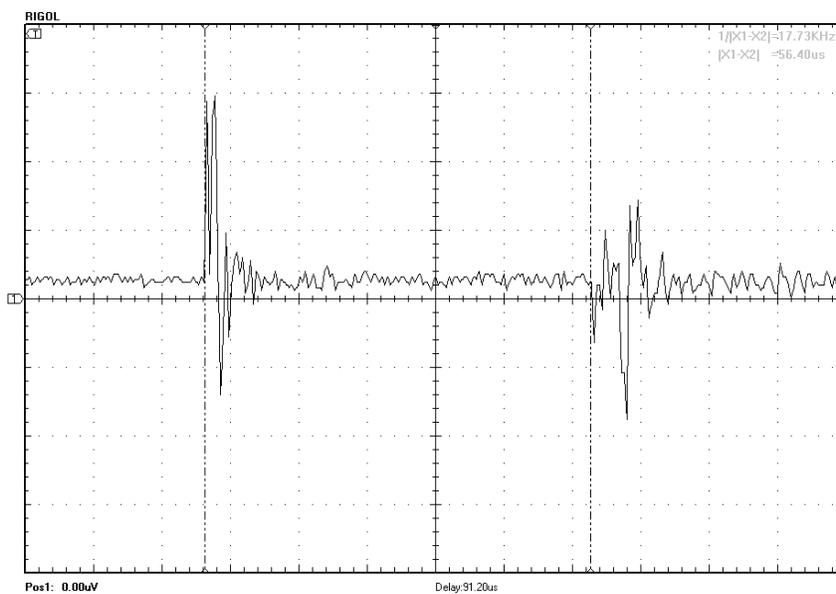


Figura 36. Ultrasonograma de la Matriz a 18 Horas de Disolución [Ultrascope Rigol DS1000E].

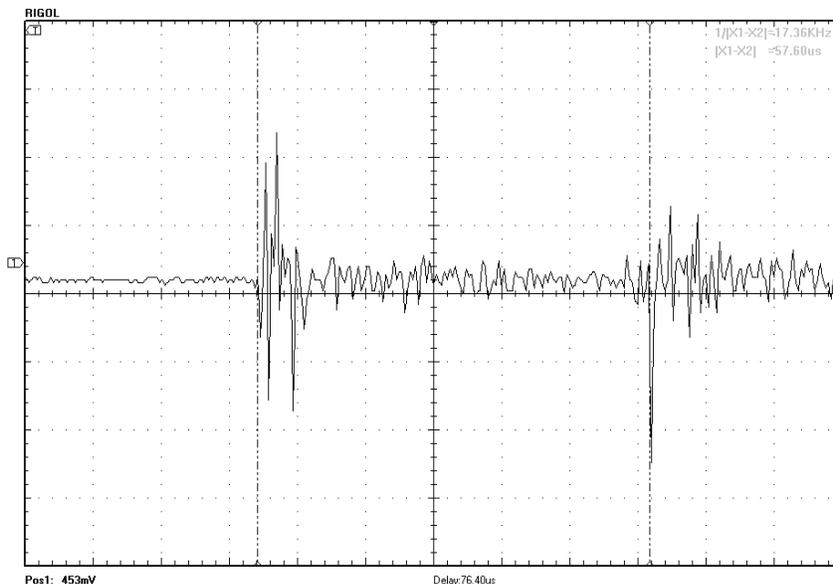


Figura 37. Ultrasonograma de la Matriz a 24 Horas de Disolución [Ultrascope Rigol DS1000E].

6.6. Determinación del TOF y Cálculo de c .

La tabla 10 muestra los resultados obtenidos del cálculo de la velocidad de la propagación del sonido (c) en las matrices lipídicas después de los perfiles de liberación, la fórmula para obtener el valor de c es la ecuación 8 [HAKULINEN, et al., 2008]:

Ecuación 8 formula para calcular el valor de c :

$$c = \frac{d}{t} = \frac{2EM}{TOF}$$

Donde c es la velocidad del sonido en las matrices en (m/s); d es la distancia; t es el tiempo; $2EM$ es dos veces el espesor de la matriz en (m) esto debido a que el tiempo es medido de ida y regreso de la señal, al ser utilizado un solo transductor que sirve como emisor-receptor y TOF es el tiempo de vuelo en (s), determinado en los ultrasonogramas por el aparato de US en Modo A y analizados anteriormente utilizando el software Ultrascope Rigol DS1000E. La técnica de US en la industria farmacéutica se basa generalmente en la medición de la velocidad y atenuación de las ondas acústicas que se propagan a través de los materiales, este trabajo se dedicó a determinar la velocidad de propagación del sonido

en las matrices lipídicas ya que se ha demostrado que cuando una onda se propaga por ultrasonido a través de un medio sólido, por ejemplo, la de una tableta o matriz, la velocidad de transmisión y la amplitud de propagación son influenciadas por las propiedades del medio, por lo tanto, la matriz lipofílica puede ser caracterizada midiendo la velocidad del sonido presente en dicho medio o material [HAKULINEN, et al., 2008].

La medición del TOF para calcular la velocidad del sonido en las matrices lipídicas se realizó al término correspondiente de los perfiles de disolución dejando secar la matriz para ello 24 horas a temperatura ambiente.

Tabla 10. Resultados de la determinación de la velocidad del sonido en las matrices lipídicas.

TD (h)	TOF (μ s)	TOF (s)	Espesor de la matriz (m)	c (m/s)
1	53.81	5.3813E-05	0.007241	269.1155
2	53.87	5.3870E-05	0.007241	268.8324
3	54.15	5.4153E-05	0.007241	267.4258
4	54.26	5.4257E-05	0.007241	266.9165
5	54.90	5.4897E-05	0.007241	263.8047
6	55.20	5.5200E-05	0.007241	262.3551
18	56.84	5.6840E-05	0.007241	254.7854
24	57.83	0.5783E-05	0.007241	250.4237

Para observar el efecto que ejerce el tiempo de disolución con respecto a la velocidad del sonido en las matrices lipídicas se realizó un gráfico para observar la tendencia y la relación entre estas propiedades. En este estudio se buscó una correlación entre los perfiles de liberación y la velocidad del sonido principalmente, el objetivo de este estudio es saber si la prueba de US puede predecir los perfiles de liberación. Los gráficos del porcentaje de porosidad con respecto al TD han servido para establecer el mecanismo de liberación en la matriz y sabiendo que al generar porosidades en las matrices se puede llevar a cabo la prueba de US.

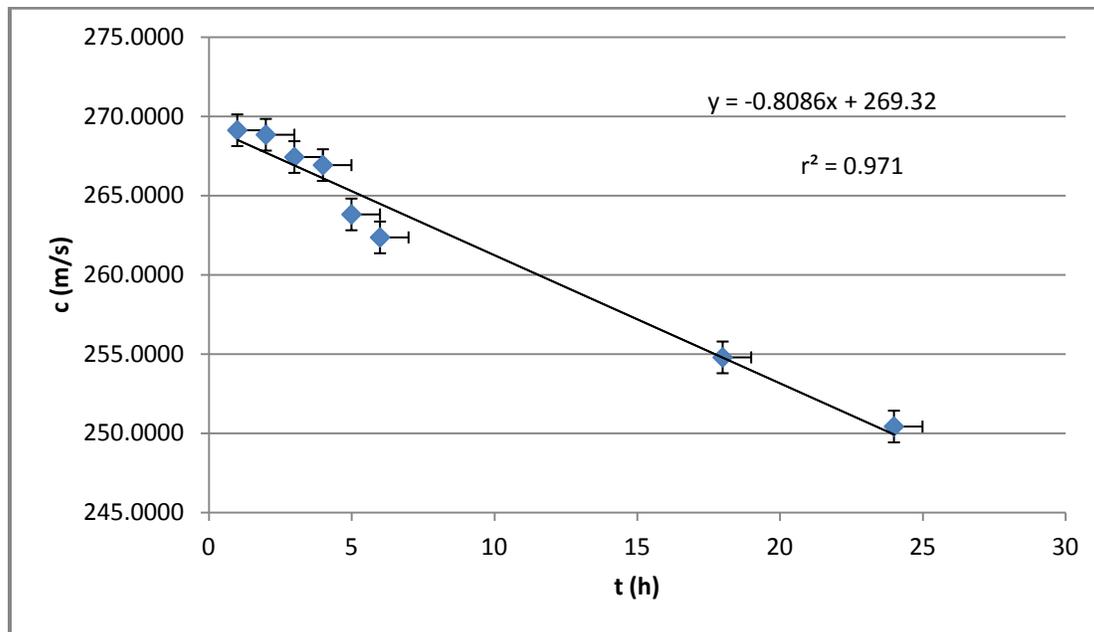


Gráfico 8. Velocidad del Sonido en las Matrices Lipídicas con Respecto al Tiempo de Disolución de las Matrices.

Tabla 11. Tabla de criterios de correlación entre la *c* y el TD.

Criterio de correlación.	Resultados experimentales.
r^2	0.9710
r_p	(-) 0.986
P value	0.00000735
Distribución de t_{exp}	14.30

En el gráfico 8 de *c* vs TD se puede observar que el coeficiente de correlación r^2 es de 0.9710 que indica que el 97.1 % de los datos se adaptan a la linealidad del sistema, lo cual indica que existe una correlación. Para comprobar esta correlación se utilizaron análisis estadísticos como se muestra en la tabla 11, el valor absoluto de r_p es mayor a 0.707 que indica que existe una correlación esto según la interpolación de los *gl* y un valor de significancia de 0.05 en las tablas de valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson (anexo A-9), además por medio del programa Sigma Plot 11.0 se calculó el valor de P value con un valor de significancia de 0.05, obteniendo un P value de 7.35×10^{-6} que al ser menor que 0.05 indica que existe una correlación entre las variables con el 5 % de riesgo a equivocarse. También se calculó el valor de t_{exp} el cual fue de 14.3 indicando que

la correlación existente entre las dos variables es significativa por ser mayor al valor de t_{tab} 2.45 que fue obtenido interpolando los g_l con un nivel de significancia al 95 % (anexo A-10) [REYNAGA, 1998; MILLER & MILLER, 2002].

En el gráfico 8 la pendiente “m” tiene un valor negativo que indica que existe una relación entre la velocidad de propagación del sonido en la matriz inversamente proporcional al tiempo de disolución, esto es entendido ya que a mayor tiempo de disolución hay una mayor formación de poros. En el gráfico 7 la porosidad va aumentando logarítmicamente a medida que aumenta el tiempo de disolución, la formación de poros aumenta debido a la difusión que es el mecanismo de liberación del fármaco modelo. Por lo tanto en la matriz habrá más espacios vacíos y tomando en cuenta que el sonido es una vibración mecánica que viaja a través de un medio con una velocidad definida y en forma de onda, la cual es un disturbio mecánico del medio, en la que se transporta la energía del sonido con el que se obtiene un espectro de vibraciones acústicas y frecuencias audibles que ocupan un porcentaje reducido. Estas ondas sonoras discurren a través del aire y los líquidos, casi exclusivamente como ondas longitudinales; en estas zonas las moléculas que constituyen el medio se enrarecen y condensan alternativamente. Por lo tanto, las ondas deben propagarse a través de la materia y al existir porosidad habrá un cambio en la velocidad de propagación de las ondas. Entendiendo esto se sabe que al haber más formación de poros conforme transcurre el tiempo habrá un incremento de espacios ocupados por aire y la velocidad del sonido en la matriz se verá disminuida porque se dificulta la propagación al cambiar el medio en que se desplaza, debido a que las moléculas se encuentran muy separadas para ser afectadas por la onda vibratoria. De acuerdo a lo anterior se puede afirmar que a mayor tiempo de disolución habrá menor velocidad de propagación del sonido; el motivo por el cual la porosidad tiene un comportamiento logarítmico con forme avanza el tiempo de disolución y la velocidad del sonido un comportamiento lineal, se debe principalmente a que la determinación del porcentaje de porosidad relativa es un cálculo que incluye el volumen total de la matriz al ocupar el valor de la densidad como se observa en la ecuación 3. La determinación de la velocidad del sonido se realiza con un transductor de foco esférico y se evalúa solo una área de la matriz que es cubierta por el haz del transductor [SCHMIDT, 2006].

6.7. Cálculo de la Impedancia Acústica.

La impedancia es otra propiedad acústica que fue calculada para observar el comportamiento conforme al TD y para obtener información de una posible correlación al igual que la velocidad del sonido.

En la tabla 12 se muestran los resultados obtenidos al calcular la impedancia acústica (Z) la cual se define como el producto de la densidad de la matriz (δ) y la velocidad del sonido (c) en un medio determinado $z = \delta \cdot c$ (Ecuación 9), todos los datos de z en esta tabla fueron calculados con la formula anterior y registrados en la misma tabla [SCHMIDT, 2006].

Tabla 12. Resultados Obtenidos del Cálculo de la Impedancia Acústica Determinado en las Matrices Lipídicas.

TD (h)	δf (g/cm ³)	δf (kg/m ³)	c (m/s)	Impedancia (Kg /m ² s)
1	1.4965	1496.5000	269.115461	402731.2872
2	1.4516	1451.6333	268.832374	390246.0355
3	1.4239	1423.9452	267.425828	380799.7280
4	1.3737	1373.6789	266.916508	366657.5796
5	1.3786	1378.6453	263.804724	363693.1394
6	1.3720	1371.9531	262.355072	359938.8545
18	1.3710	1371.0000	254.785362	349310.7404
24	1.25425	1254.2486	250.423656	314093.5193

TD= tiempo de disolución; δf = densidad final

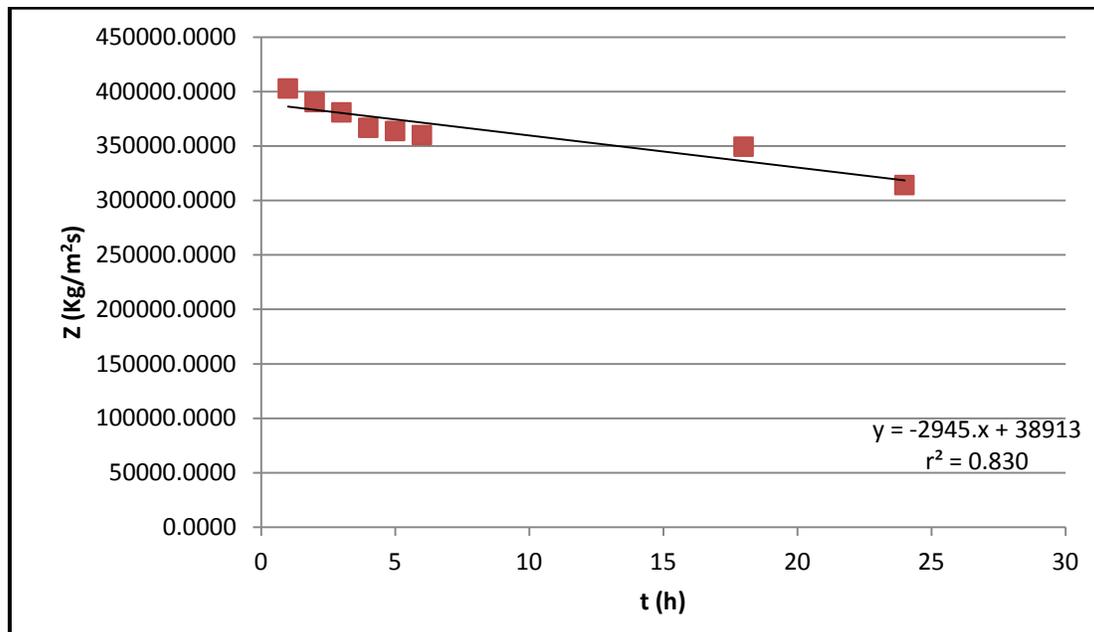


Gráfico 9. Impedancia Acústica con Respecto al Tiempo de Disolución de las Matrices Lipídicas.

Al obtener los valores de la impedancia con la ecuación 9, se encontró una relación directamente proporcional a la velocidad del sonido, por esta razón se observa un gráfico similar al de c vs tiempo de disolución (gráfico 8). El gráfico 9 muestra que el valor de la pendiente “ m ” es negativo por lo cual existe una relación inversamente proporcional entre la impedancia y el tiempo de disolución [GÓMEZ, 2006]. Además a partir de las señales de los ecos proporcionados en los ultrasonogramas se puede determinar el comienzo y final del espesor de la matriz ya que la amplitud de los picos está relacionada con la impedancia acústica de las interfaces en los materiales. Esto debido a que a mayor impedancia acústica, mayor es el grado de reflexión que es el fenómeno de interacción de la onda acústica que se presenta cuando la onda sonora choca con una superficie lisa, sólida, plana y de dimensiones superiores a la longitud de onda, esta es devuelta con la misma frecuencia y en dirección opuesta formando con la superficie el mismo ángulo de incidencia y es esto lo que se conoce como eco en la señal, que está representada en los ultrasonogramas como los picos de mayor amplitud debido al cambio de superficie [JARAMILLO, 2007].

En otras palabras la impedancia acústica es la resistencia que opone un medio a la propagación de las ondas, al saber lo anterior se dice que al aumentar el tiempo de disolución hay formación de poros y por lo tanto presentará menos impedancia acústica que

un material que sea rígido o que presente menos porosidad. En este caso las matrices con menor tiempo de disolución presentan una menor porosidad y por lo tanto una mayor Impedancia como se muestra en el gráfico 9 pues la relación impedancia-tiempo de disolución es inversamente proporcional [SCHMIDT, 2006].

6.8. Obtención y Análisis de Correlaciones.

En la tabla 13 se presentan los resultados de las propiedades físicas, químicas y acústicas determinadas en el estudio para encontrar una correlación, los datos son la media de los resultados reportados en los anexos A-3, A-5 y A-6.

Tabla 13. Resultados de las Propiedades Físicas, Químicas y Acústicas.

TD (h)	NS liberado (%)	PPR (%)	c (m/s)	Impedancia "Z" (Kg/m ² s)
1	11.7338	4.3011	269.1155	402731.2872
2	13.0963	5.8911	268.8324	390246.0355
3	15.6108	10.4425	267.4258	380799.7280
4	17.8913	14.7617	266.9165	366657.5796
5	18.3255	15.5964	263.8047	363693.1394
6	21.9783	16.0533	262.3551	359938.8545
18	40.1745	17.2424	254.7854	349310.7404
24	48.5145	32.7464	250.4237	326130.9945

6.8.1. Correlación del Porcentaje Liberado de NS y el PPR.

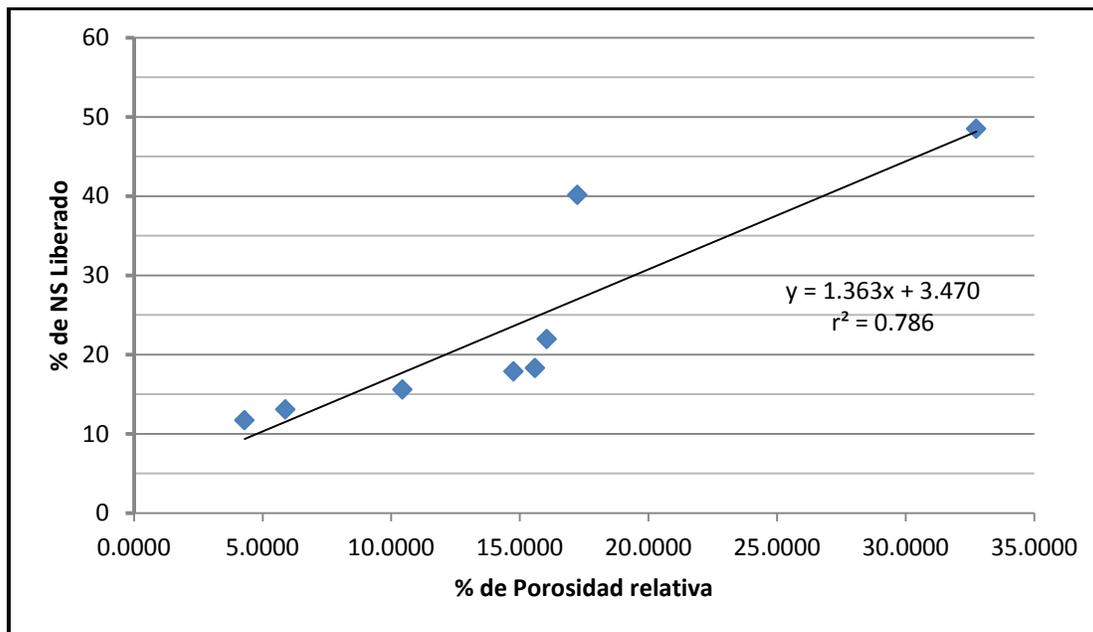


Gráfico 10. Relación del Porcentaje Liberado de NS vs el % de Porosidad Relativa de las Matrices Lipídicas.

Tabla 14. Tabla de resultados de los criterios de correlación del % de NS liberado vs PPR.

Criterio de correlación.	Resultados experimentales.
r^2	0.7860
r_p	(+) 0.8870
P value	0.0033
t_{exp}	4.6943

Al determinar el efecto de la porosidad con respecto a los perfiles de liberación del principio activo modelo, en el gráfico 10 se observa el comportamiento del % de NS liberado vs el % de porosidad relativa, en él se expresa de acuerdo al valor positivo de la pendiente “m” = 1.3630 que se tiene una relación directamente proporcional, pues al aumentar el % porosidad relativa también aumenta el % de activo liberado. Lo anterior se debe al fenómeno de difusión que es el mecanismo de liberación de las matrices lipídicas, como se sabe la difusión permite mantener la matriz intacta en el momento, en el cual el gradiente de concentración origina un flujo irreversible de materia, desde las altas concentraciones a las bajas, permitiendo la determinación del % de porosidad relativa

después de haber sido sometidas a la liberación del activo. La porosidad está relacionada con la difusión, ya que de los poros depende la permeabilidad del agua en la matriz y por consiguiente la difusión del fármaco hacia el medio [ASHBY, 2008], debido a lo anterior se esperaba un comportamiento directamente proporcional entre estas dos propiedades.

Además en el gráfico 10 se puede observar que el coeficiente de correlación r^2 es de 0.7860 que indica que el 78.60 % de los datos se adaptan a la linealidad del sistema, lo cual indica que existe una correlación. Para comprobar esta correlación se utilizaron análisis estadísticos como se muestra en la tabla 14 que muestra el valor absoluto de $r_p = (+)0.8870$ que es mayor a 0.707 lo que indica que existe una correlación esto según las tablas de valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson (anexo A-9), el signo positiva que existe una relación directamente proporcional, además por medio del programa Sigma Plot 11.0 se realizó la prueba estadística de correlación de Pearson la cual consta del cálculo del valor de P value con un valor de significancia de 0.05, obteniendo un P value de 0.0033 que al ser menor que 0.05 indica que existe una correlación entre las variables y que se puede llegar a esta conclusión con el riesgo de equivocarse con un porcentaje menor al 5 %. También para saber si la correlación era significativa se calculó el valor de t_{exp} el cual fue de 4.6943 indicando que la correlación existente entre las dos variables es significativa por ser mayor al valor registrado en las tablas de la distribución de t el cual fue $t_{tab} = 2.45$ (anexo A-10) [REYNAGA, 1998; MILLER & MILLER, 2002]. Aunque el coeficiente de correlación r^2 arrojó un valor de 0.7860, se sabe que existe una correlación que se atribuye a que la porosidad graficada contra el tiempo de disolución tienen un comportamiento logarítmico como se pudo observar en el gráfico 6 en el cual se obtuvo un valor de correlación más bajo de la unidad. Además como se observa en gráfico, el % de NS a las 18 horas es aumentado de manera logarítmica porque hay una liberación del 40.1745 % de NS en la matriz, que representaría el 16.0698 % de la masa total de la matriz y sabiendo que la porosidad máxima teórica es de 40 % de acuerdo a la concentración de activo. El incremento logarítmico es debido a que casi se llega al 50 % de la porosidad máxima y por esta razón la liberación del fármaco en este punto tiene este comportamiento, porque al incrementar la porosidad de la matriz también se aumenta la superficie de contacto de las moléculas de activo encontradas en la parte interior de la matriz permitiendo una mayor

liberación de activo y un aumento de concentración conforme transcurre el tiempo, por lo que se argumenta que al aumentar la porosidad aumenta la liberación de activo[QIU, 2009].

6.8.2. Correlación de la Velocidad del Sonido y el Porcentaje Liberado de NS.

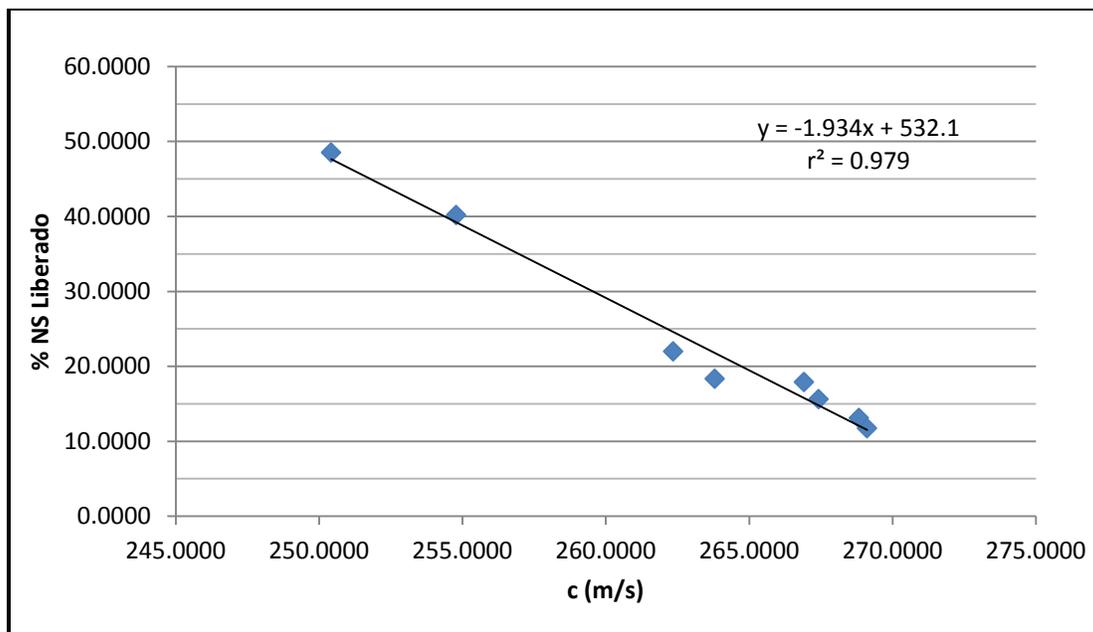


Gráfico 11. Relación de la Velocidad del Sonido y Porcentaje Liberado de NS en las Matrices Lipídicas.

Tabla 15. Tabla de resultados de los criterios de correlación del % de NS liberado vs c.

Criterio de correlación.	Resultados experimentales.
r^2	0.9790
r_p	(-) 0.9890
P value	0.00000291
Valor de t_{exp}	16.7247

El gráfico 11 muestra una correlación de los perfiles de liberación de las matrices lipídicas con un principio activo modelo y la velocidad del sonido de las matrices, como se puede observar el valor del coeficiente de correlación fue de $r^2= 0.979$, que indica que el 98 % aprox. de los datos tienden a un modelo lineal. Para comprobar esta correlación se utilizaron análisis estadísticos como se muestra en la tabla 15, que muestra el valor absoluto de $r_p= (-) 0.9890$ que es mayor a 0.707 lo que indica que existe una correlación esto según

las tablas de valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson (anexo A-9), el signo negativo del valor de r_p indica que la relación es inversamente proporcional, además por medio del programa Sigma Plot 11.0 se realizó la prueba estadística de correlación de Pearson la cual consta del cálculo del valor de P value con un valor de significancia de 0.05, obteniendo un P value de 2.91×10^{-6} que al ser menor que 0.05 indica que existe una correlación entre las variables y que se puede llegar a esta conclusión con el riesgo de equivocarse con un porcentaje menor al 5 %. También para saber si la correlación era significativa se calculó el valor de t_{exp} el cual fue de 16.7247 indicando que la correlación existente entre las dos variables es significativa por ser mayor al valor de $t_{tab} = 2.45$ (anexo A-10) [REYNAGA, 1998; MILLER & MILLER, 2002]. También el gráfico 11 muestra el valor de la pendiente $m = -1.9340$, al ser la pendiente negativa existe una relación de la velocidad del sonido y el % de NS liberado inversamente proporcional, esto quiere decir que a menor % de NS liberado mayor será la velocidad del sonido en las matrices y viceversa. Esto es justificado porque al aumentar el % de liberación de NS de las matrices y al tener una relación directamente proporcional con el % porosidad relativa como se muestra en el gráfico 7, incrementará también la porosidad debido al fenómeno de difusión dando lugar a la generación de espacios vacíos en la matriz. Al saber que el sonido es una vibración mecánica que viaja a través de un medio con una velocidad definida y en forma de onda, mediante la cual se transporta la energía del sonido con el que se obtiene un espectro de vibraciones, estas ondas sonoras discurren a través del aire y los líquidos, casi exclusivamente como ondas longitudinales. Las ondas deben propagarse a través de la materia y al existir un espacio vacío (poros) este es ocupado por aire, al cambiar de medio de propagación (matriz-aire encontrado en los poros) la velocidad a la que viajan las ondas por la matriz se verá afectada, al incrementar la porosidad por el fenómeno de difusión del activo al medio de disolución, la velocidad del sonido de las matrices disminuye debido a que la señal necesita un medio continuo para el incremento de la propagación de las ondas [SCHMIDT, 2006]. Lo anterior se puede observar en datos teóricos de velocidad del sonido en la literatura, pues el valor de c en Agua destilada a 25 °C es de 1498 m/s, el del aire a 20 °C es de 343 m/s y el del acero es de 5740 m/s, como se observa el valor cambia según el estado físico, debido a la densidad, temperatura, presión y en el caso de sólidos también depende de las propiedades elásticas de los materiales (módulo de Young); los cuales

afectan la velocidad del sonido al igual que la presencia de grietas, poros e irregularidades en los materiales sólidos. Por esta razón se puede diferenciar el cambio de medio de propagación en la prueba de US. La ecuación de la recta obtenida para esta correlación es $Y = -1.934x + 532.1$ [MÉNDOZA, 2008].

La finalidad de la determinación de esta correlación es porque este estudio puede dar información sobre la cantidad de fármaco liberado. Esto se puede hacer siempre y cuando se realicen matrices con diferente porosidad o diferente cantidad de activo, al determinar la velocidad del sonido de las matrices se podrán obtener resultados de la cantidad de fármaco que será liberado, esto ahorraría tiempo y dinero a comparación de la prueba de disolución tradicional. La prueba de US también podría ser utilizada para el análisis de los tiempo de disolución en SLM, principalmente en las tabletas o matrices pues se puede determinar la porosidad con esta prueba y ayudaría a predecir en cuanto tiempo se alcanzaría la concentración efectiva con respecto a la porosidad que presentan los sistemas y adaptar un modelo que implique la fuerza de compactación y la porosidad del sistema [HAKULINEN, et al., 2008].

La técnica de US es considerada como una técnica PAT pero solo para la determinación de espesores ya que da información de los parámetros de la fuerza de compactación y poderlos corregir si fuera el caso, esta técnica cumple las características principales de estas tecnologías, entre ellas permite ahorrar tiempo y fundamentalmente dinero, las PAT requieren técnicas rápidas, confiables y efectivas para ser utilizadas en la industria en tiempo real, además como es un END permite realizar la prueba rápidamente a intervalos de tiempo corto, en este trabajo se quiso dar una utilidad diferente a la prueba de US aunque no necesariamente se clasificará como una técnica PAT [HAKULINEN, et al., 2008].

6.8.3. Correlación de la Impedancia y el % de NS Liberado

En el gráfico 12 muestra la relación entre la impedancia acústica y el % de NS liberado.

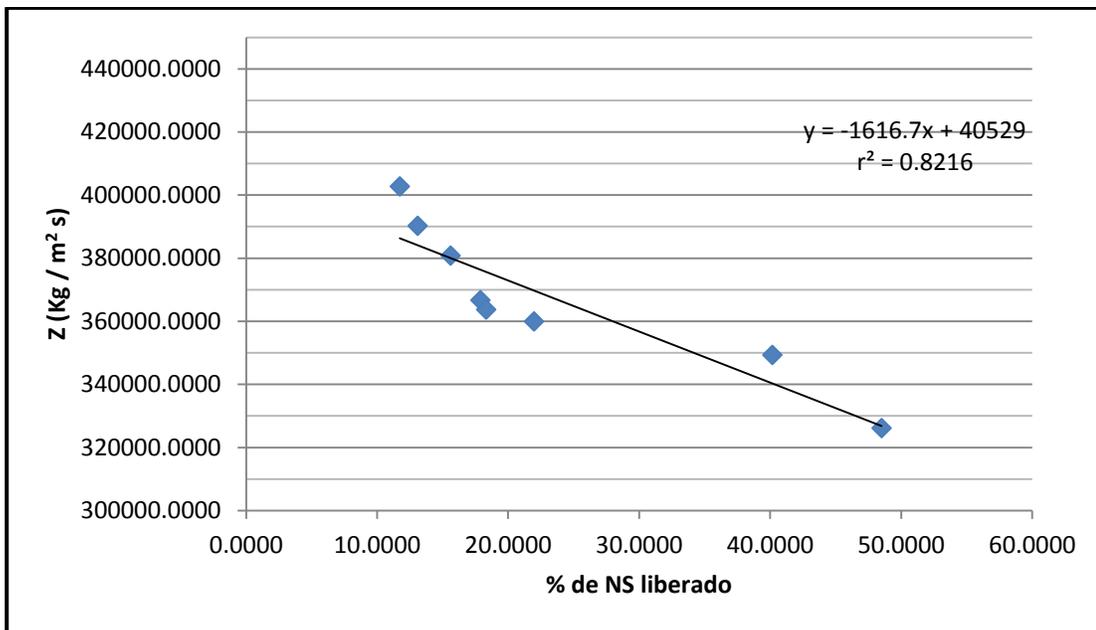


Gráfico 12. Relación de la Impedancia vs el % de NS Liberado de las Matrices Lipídicas.

Tabla 16. Tabla de resultados de los criterios de correlación del % de NS liberado vs z.

Criterio de correlación.	Resultados experimentales.
r^2	0.8216
r_p	(-) 0.9060
P value	0.00191
Valor de t_{exp}	5.2566

Como se puede observar el valor de la pendiente $m = -1616.7$, el valor es negativo al igual que el gráfico 11 c vs % de NS liberado esto se debe a que la impedancia es directamente proporcional a la velocidad de la propagación del sonido, pero se puede deducir de la ecuación 9 ($z = \delta \cdot c$) [SCHMIDT, 2006]. Esto se explica porque la impedancia acústica es la resistencia que opone un medio a la propagación de las ondas, sabiendo esto se dice que al aumentar el % de liberación hay formación de poros por el mecanismo de liberación de la difusión y por lo tanto presentará menos impedancia acústica que un material que sea rígido o que presente menos porosidad. El motivo es porque el % de NS liberado es

inversamente proporcional a la impedancia acústica. El valor del coeficiente de correlación $r^2=0.8216$ que indica que el 82.16 % de los datos se ajustan a un modelo lineal, este valor fue obtenido debido a que la impedancia también depende directamente de la densidad y la variación de la densidad depende de la formación de poros debido al mecanismo de liberación del fármaco que es la difusión. Como se observa en el gráfico de porosidad relativa el incremento es logarítmico y por lo tanto hay diferencia entre los valores de Impedancia la cual altera el coeficiente de correlación sin embargo se le realizaron análisis estadísticos para demostrar la correlación existente entre z y el % de NS liberado [GÓMEZ, 2006]. La tabla 16 muestra el valor absoluto de $r_p = (-) 0.9060$ que es mayor a 0.707 lo que indica que existe una correlación esto basado en las tablas de valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson (anexo A-9), el signo negativo del valor de r_p indica que la relación es inversamente proporcional, además por medio del programa Sigma Plot 11.0 se realizó la prueba estadística de correlación de Pearson la cual consta del cálculo del valor de P value con un valor de significancia de 0.05, obteniendo un P value de 1.91×10^{-3} que al ser menor que 0.05 indica que existe una correlación entre las variables y que se puede llegar a esta conclusión con el riesgo de equivocarse con un porcentaje menor al 5 %. También para saber si la correlación era significativa se calculó el valor de t_{exp} el cual fue de 5.2566 indicando que la correlación existente entre las dos variables es significativa por ser mayor al valor de $t_{tab} = 2.45$ a un nivel de confianza del 95 % (anexo A-9) [REYNAGA, 1998; MILLER & MILLER, 2002]. La finalidad de este gráfico fue también buscar una correlación entre la z acústica y la velocidad de liberación del principio activo para así de este modo lograr caracterizar la matriz [LESKINEN, et al., 2010].

6.8.4. Correlación de la Velocidad del Sonido y el Porcentaje de Porosidad Relativa.

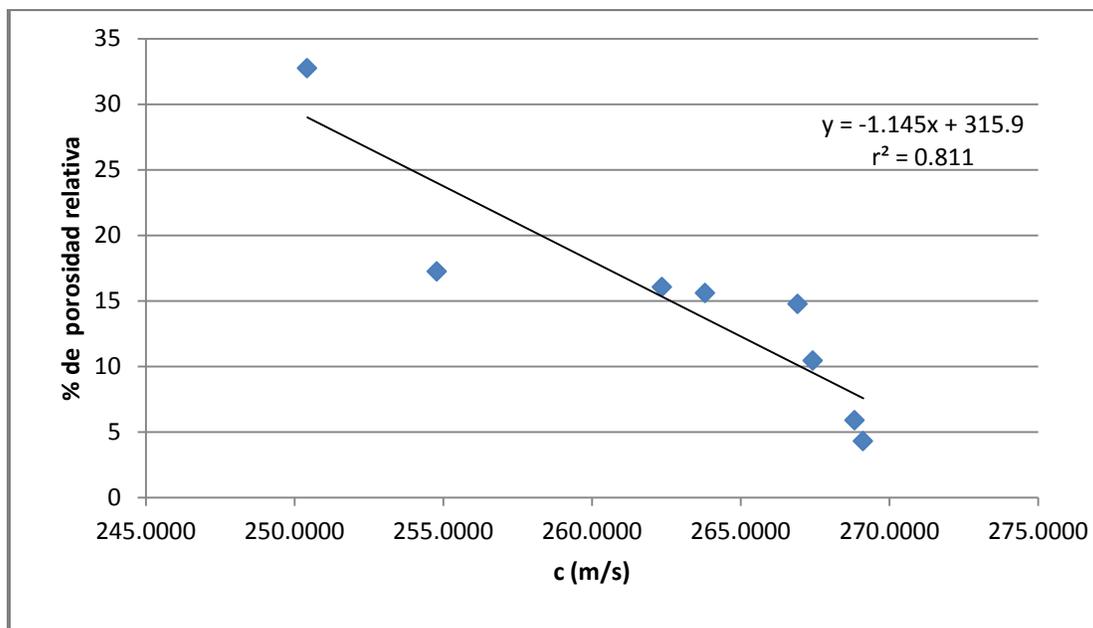


Gráfico 13. Relación de la Velocidad del Sonido y el Porcentaje de Porosidad de las Matrices Lipídicas.

Tabla 17. Tabla de resultados de los criterios de correlación de la *c* vs PPR.

Criterio de correlación.	Resultados experimentales.
r^2	0.8110
r_p	(-) 0.9001
P value	0.00225
Valor de t_{exp}	5.0741

El gráfico 13 muestra la relación de la velocidad del sonido y el PPR de las matrices lipídicas, el valor negativo de la pendiente $m=-1.145$ indica que existe una tendencia inversamente proporcional entre la *c* vs el PPR. Esto se debe a lo explicado con anterioridad en otras graficas el fenómeno del mecanismo de difusión forma porosidades en la matriz para dar paso a la difusión del fármaco al medio de disolución, hay un aumento de esta porosidad conforme transcurre el tiempo de disolución como se muestra en el gráfico 6. Al medir la velocidad del sonido en las matrices después de haber sido sometidas a los tiempos de disolución se observa que los valores de *c* en las matrices con mayor porosidad

eran cada vez más pequeños. Este comportamiento se puede explicar ya que al no tener un cuerpo liso y continuo la propagación de las ondas se ve alterada porque al formar huecos en la matriz son ocupados por aire; en este caso las grietas o poros en las matrices son rellenados con aire el cual es un medio diferente y por lo tanto la velocidad de propagación del sonido es disminuida a comparación de los lugares donde si hay superficies continuas [SCHMIDT, 2006].

La tabla 17 muestra el valor absoluto de $r_p = (-) 0.9001$ que es mayor a 0.707 lo que indica que existe una correlación esto según las tablas de valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson (anexo A-9), el signo negativo del valor de r_p indica que la relación es inversamente proporcional, además por medio del programa Sigma Plot 11.0 se realizó la prueba estadística de correlación de Pearson la cual consta del cálculo del valor de P value con un valor de significancia de 0.05, obteniendo un P value de 2.25×10^{-3} que al ser menor que 0.05 indica que existe una correlación entre las variables y que se puede llegar a esta conclusión con el riesgo de equivocarse con un porcentaje menor al 5 %. También para saber si la correlación era significativa se calculó el valor de t_{exp} el cual fue de 5.0741 indicando que la correlación existente entre las dos variables es significativa por ser mayor al valor de $t_{tab} = 2.45$ (anexo A-10) [REYNAGA, 1998; MILLER & MILLER, 2002]. El coeficiente de correlación $r^2 = 0.811$ porque la porosidad va aumentando de forma logarítmica conforme al tiempo de disolución y porque la determinación de porosidad es calculada del volumen total de la matriz y la c es una determinación que se realiza en solo una parte del área de la matriz. Aunque el valor de la correlación entre la c y el % de porosidad sea menor que la de la correlación entre c y el % de NS liberado es importante establecer que la porosidad es en realidad la propiedad que ayudara a la predicción de la liberación de NS en las matrices por medio de la determinación de c , pues la porosidad es factor que permite observar cambios en la velocidad del sonido [SCHMIDT, 2006].

La finalidad de encontrar una correlación entre estas propiedades es porque hay estudios de porosidad realizados para comprender mejor los procesos de formación de comprimidos para el control en línea de producción, el cual ha hecho hincapié en la orientación PAT. Uno de los primeros sistemas de vigilancia para la detección de defectos en la tableta fue un sistema de medición basado en la emisión acústica (EA), los mecanismos de deformación

generan señales de EA que se pueden detectar y estas respuestas acústicas pueden dar información sobre el proceso de compresión durante el proceso. Además de la porosidad también se han estado realizando determinaciones del módulo elástico de tabletas y la determinación de espesor de las tabletas y de su recubrimiento [LESKINEN, et al., 2010].

Un ejemplo de estas mediciones de foto-acústica fue una implementación de este método para detectar defectos en las tabletas, como resultado el sistema fue capaz de detectar poros y grietas visibles. Esta medición se basa en un transductor de ultrasonidos que se implementa dentro de los punzones de la máquina de cara plana de comprimidos, un transductor emite un pulso de ultrasonido corto que se propaga a través de la tableta mientras que el otro transductor recibe el pulso transmitido (Figura 11), estas señales sirven para determinar la velocidad del sonido y la atenuación [LESKINEN, et al., 2010; SIMONAHU, 2011].

6.8.5. Correlación de la Impedancia y la Velocidad del Sonido.

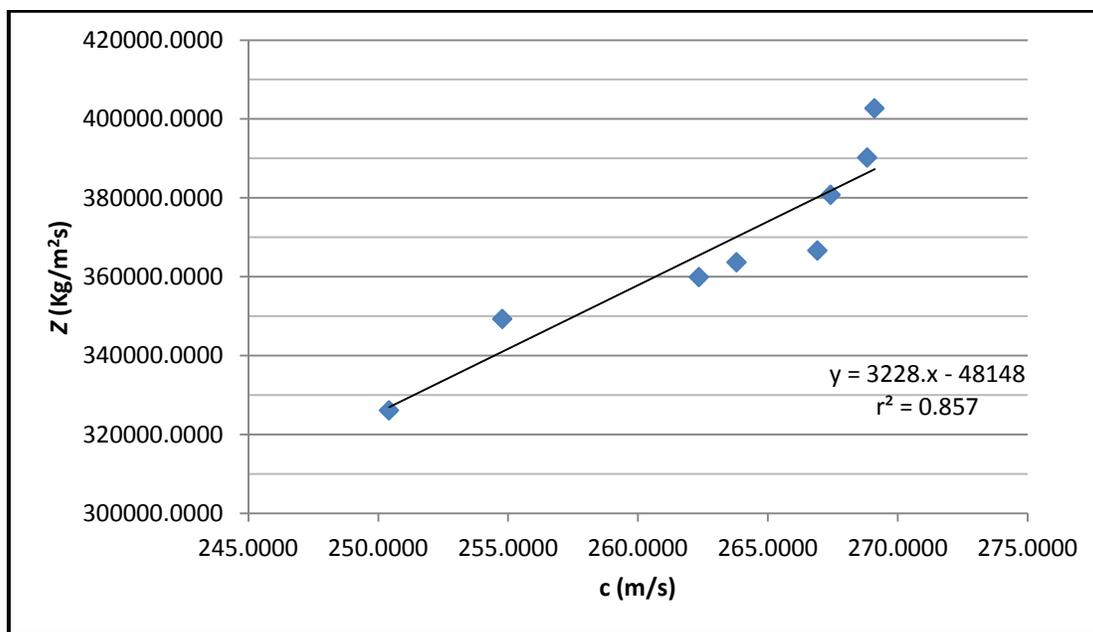


Gráfico 14. Relación de la Impedancia y la Velocidad del Sonido Determinado en las Matrices Lipídicas.

Tabla 18. Tabla de resultados de los criterios de correlación de la z vs c .

Criterio de correlación.	Resultados experimentales.
r^2	0.8570
r_p	(+) 0.9260
P value	0.000967
Valor de t_{exp}	5.9965

En el gráfico 14 está representado la relación que existe entre la Impedancia acústica y la velocidad del sonido en las matrices lipídicas, como se puede ver el coeficiente de correlación es de $r^2=0.857$ que es un valor aceptable ya que con la ecuación 9 se calculó la impedancia ($z = \delta \cdot c$) como se observa la impedancia es directamente proporcional a la velocidad del sonido y a la densidad [SCHMIDT, 2006], para analizar la correlación de las variables se realizó el cálculo de los criterios de la tabla 17, que muestra el valor absoluto de $r_p= (+) 0.9260$ que es mayor a 0.707 lo que indica que existe una correlación esto basado en las tablas de valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson (anexo A-9), el signo positivo del valor de r_p indica que la relación es directamente proporcional. Además por medio del programa Sigma Plot 11.0 se realizó la prueba estadística de correlación de Pearson la cual consta del cálculo del valor de P value con un valor de significancia de 0.05, obteniendo un P value de 9.67×10^{-4} que al ser menor que 0.05 indica que existe una correlación entre las variables y que se puede llegar a esta conclusión con el riesgo de equivocarse con un porcentaje menor al 5 %. También para saber si la correlación era significativa se calculó el valor de t_{exp} el cual fue de 5.9965 indicando que la correlación existente entre las dos variables es significativa por ser mayor al valor de $t_{tab}= 2.45$ (anexo A-10) [REYNAGA, 1998; MILLER & MILLER, 2002]. Al analizar la ecuación de la recta se observa que el valor de la pendiente $m= 3228$, él cual es un valor positivo y al serlo indica que se tiene una relación directamente proporcional entre c y z , la cual es entendible debido a que al aumentar la velocidad del sonido en las matrices señala que el material presenta menos porosidad y por lo tanto hay mayor Impedancia. Al saber que la impedancia depende el fenómeno de reflexión el cual explica que cuando la onda choca con un material liso este material se resiste a la propagación de onda y por lo tanto habrá un aumento de la Impedancia acústica. Pero también como se ha revisado, la velocidad del sonido aumenta al

tener materiales con menos distancia entre sus moléculas (materiales más compactos) pues se facilita al tener un medio por donde propagar su onda sonora, caso contrario con respecto a otro material que presente una superficie porosa o presente grietas o malformaciones (materiales menos compactos), porque habrá menos resistencia de este material a la propagación de la onda sonora. Por lo tanto la impedancia presentara valores más bajos porque el fenómeno de reflexión se presentará con menor regularidad y también los valores de la velocidad del sonido serán inferiores, porque al haber presencia de aire en los poros afecta que se propague la onda de sonido [LÓPEZ, 2008].

Para observar mejor el efecto de la impedancia sobre la velocidad del sonido y otras propiedades acústicas se tendría que medir la amplitud de los picos de los pulsos. Debido a que la impedancia genera estos pulsos detectados cuando la onda choca contra la superficie o cuando hay cambio de densidad o temperatura en las mediciones de los objetos analizados. Esta medición se pude llevar acabo pero se debe de cambiar el método acústico utilizado, se debe emplear modelos matemáticos donde se ocupe la transformada de Fourier, que es una análisis matemático que sirve para convertir las señales de eco a pulso con una mayor precisión para la medición, otra alternativa es ocupar transductores de arreglo de fases que realizan la determinación matemática ya con el software instalado en el procesador de datos [LÓPEZ, 2008].

6.9. Determinación de la Amplitud y Cálculo de la Disminución de Señal (DS).

En este trabajo también se buscó la determinación de la amplitud de los picos de los ecos para determinar la DS que sirve como indicador para delimitar espesores, debido al cambio del medio de propagación de la señal, a continuación se muestran los resultados.

Como se puede observar en la tabla 19 se realizó la determinación de la DS en los picos 2 y 3 de los ultrasonogramas obtenidos en la medición de US en las matrices lipídicas. Esta medición se realizó para observar el comportamiento de la amplitud de la onda en la determinación de la velocidad del sonido en las matrices lipídicas, la manera en que se calculó la DS fue con la ecuación 15.

Tabla 19. Resultados de la Determinación de la DS en los Ultrasonogramas

TD (h)	DS del pico 2 (V)	DS del pico 3 (V)
1	13.2550	0.5488
2	12.6018	-1.6437
3	10.9637	-0.9043
4	11.5957	-12.8134
5	11.2061	-10.2487
6	9.7333	-9.5805
18	9.2480	-13.3480
24	7.1078	-19.4666

La DS se determina en decibelios (dB), el decibelio es una unidad logarítmica, adimensional y matemáticamente escalar; es la décima parte de un belio (B), que es el logaritmo de la relación entre la amplitud (A_t) y la amplitud de referencia (A_o) [HENDE, 2002], partiendo de este concepto:

Entonces:

$$10^5 = 100000 = \frac{A_t}{A_o}$$

Ecuación 14. Fórmula para Calcular los Decibelios [HENDE, 2002].

Sustituyendo con la unidad potenciada:

$$10^{dB/20} = \frac{A_t}{A_o}$$

Despejando la potencia:

$$\frac{dB}{20} = \log \frac{A_t}{A_o}$$

Despejando dB e igualando a la magnitud que se quiere determinar tenemos:

$$DS = dB = 20 \log \frac{A_t}{A_o}$$

Ecuación 15. Fórmula para Calcular la Disminución de la Señal (DS) en las Matrices Lipídicas [HENDE, 2002].

La manera de la determinación de la amplitud se explica en la figura 15 de la metodología.

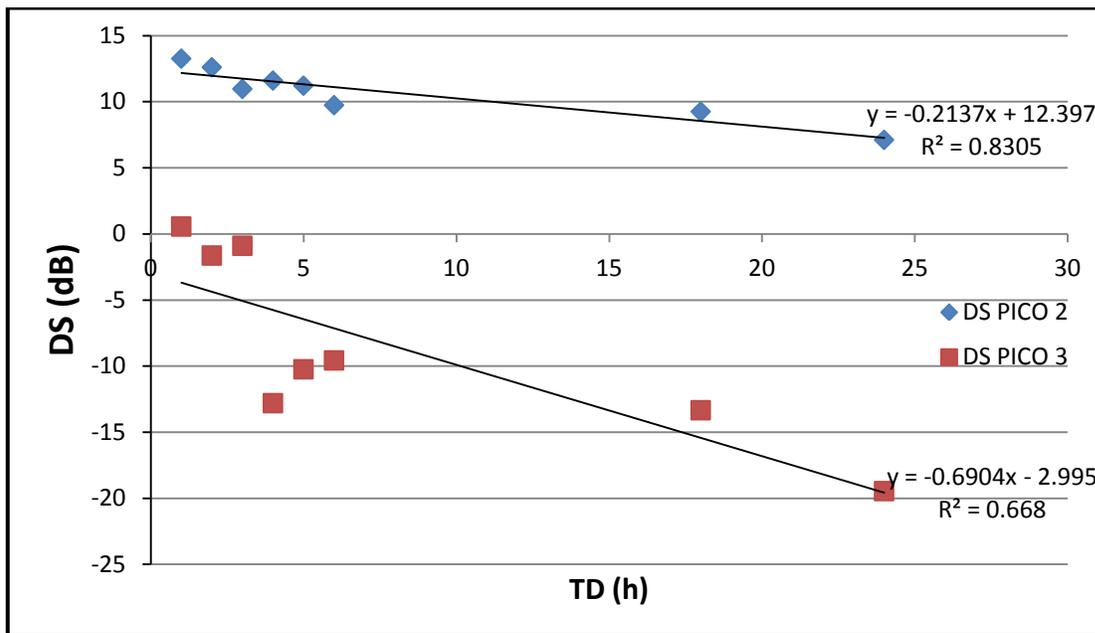


Gráfico 15. Tendencia de la DS de los Picos 2 (azul) y 3 (rojo) vs el Tiempo de Disolución de las Matrices Lipídicas.

Tabla 20. Tabla de resultados de los criterios de correlación del TD vs la DS del pico 2 y el pico 3.

Criterio de correlación.	Resultados experimentales del pico 2 (azul).	Resultados experimentales del pico 3 (rojo).
r^2	0.8300	0.6680
r_p	(-) 0.9110	(-) 0.817
P value	0.00163	0.0132
Valor de t_{exp}	5.4124	3.4745

En el gráfico 15 se representa la disminución de la señal del pico 1(azul) y el pico 2 (rojo) de los ultrasonogramas en función tiempo de disolución, como se observan los datos graficados de la DS el pico 2 tiene un valor del coeficiente de correlación $r^2= 0.830$ que es que indica que solo el 83.0 % de los datos se ajusta al modelo lineal, para determinar la correlación se calcularon los criterios de expresados en la tabla 20. Los resultados de la tabla muestran que el valor absoluto de $r_p= (-) 0.9110$ que es mayor a 0.707 lo que indica que existe una correlación esto basado en las tablas de valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson (anexo A-9), el signo negativo del valor de r_p indica que la relación

es inversamente proporcional. Además por medio del programa Sigma Plot 11.0 se realizó la prueba estadística de correlación de Pearson la cual consta del cálculo del valor de P value con un valor de significancia de 0.05, obteniendo un P value de 1.63×10^{-3} que al ser menor que 0.05 indica que existe una correlación entre las variables y que se llega a esta conclusión con el riesgo de equivocarse con un porcentaje menor al 5 %. También para saber si la correlación era significativa se calculó el valor de t_{exp} el cual fue de 5.4124 indicando que la correlación existente entre las dos variables es significativa por ser mayor al valor de $t_{tab} = 2.45$ (anexo A-10). Los valores cercanos a los criterios de aceptación de la existencia de una correlación entre estas variables se atribuyen al método de medición utilizado. La pendiente $m = -0.213$ muestra una correlación inversamente proporcional al tiempo de disolución esto quiere decir que si aumentamos el tiempo de disolución la DS disminuye, este comportamiento es justificado ya que al aumentar el tiempo de disolución se acelera la velocidad de liberación por el fenómeno de difusión y por lo tanto habrá formación de poros, al formar poros la onda de sonido disminuye la capacidad de propagarse por efecto de la separación de las partículas en la matriz lipídica. Esto se debe a que las ondas acústicas se propagan debido a las vibraciones o movimientos oscilatorios de las partículas dentro un material, al estar las partículas más cerca de otras permiten una propagación más rápida a comparación que al estar las moléculas vibrantes más separadas, entendiendo que la onda en un material poroso se propagara con una menor señal, este caso interpretada como amplitud de onda [LÓPEZ, 2008], por este motivo se observa el comportamiento en el gráfico anterior. Las señales al igual que los valores de la regresión de la DS en el pico 3, presentan una tendencia parecida $m = -0.690$ debido a lo explicado anteriormente sobre la propagación de las ondas; el coeficiente de correlación $r^2 = 0.668$ que es un valor más alejado de la unidad pero que indica la correlación entre el DS y el TD esto es justificado con los resultados de los criterios de correlación expresados en la tabla 20, que muestra el valor absoluto de $r_p = (-) 0.8170$ que es mayor a 0.707 lo que indica que existe una correlación esto basado en las tablas de valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson (anexo A-9), el signo negativo del valor de r_p indica que la relación es inversamente proporcional. Además por medio del programa Sigma Plot 11.0 se realizó la prueba estadística de correlación de Pearson la cual consta del cálculo del valor de P value con un valor de significancia de 0.05, obteniendo un P value de 0.0132 que al ser

menor que 0.05 indica que existe una correlación entre las variables aunque el valor se acerque demasiado al límite existe esta correlación entre las variables y que se puede llegar a esta conclusión con el riesgo de equivocarse con un porcentaje menor al 5 %. También para saber si la correlación era significativa se calculó el valor de t_{exp} el cual fue de 3.4745 indicando que la correlación existente entre las dos variables es significativa por ser mayor al valor de $t_{tab} = 2.45$ (anexo A-10) [REYNAGA, 1998; MILLER & MILLER, 2002]. Los resultados de los valores de r^2 de las correlaciones son bajos debido al método de medición, porque para realizar la determinación de amplitud en los ecos del ultrasonograma se debería utilizar transductores y software especiales con funciones matemáticas específicas como las transformada de Fourier o Hilbert que transforman la señal de eco en señales de pulso más sencillas para su medición con un error estadísticamente más bajo [AKSELI & CETINKAYA, 2008].

En este trabajo la medición de la amplitud fue determinada para asociarla a la disminución de la señal, el objetivo fue utilizar la DS, para caracterizar el espesor de la matriz y así distinguir el comienzo y el final de la matriz lipídica para la determinación del TOF, en estudios encontrados como el de MADSEN, et al., 1999, el de LESKINEN, et al., 2010 y el de AKSELI & CETINKAYA, 2008 relacionan la amplitud con el fenómeno de atenuación de la onda, por tal motivo en la revisión de los resultados se ha querido recalcar esta relación utilizando para ello el siguiente histograma.

6.9.1. Histograma de la Determinación de la DS

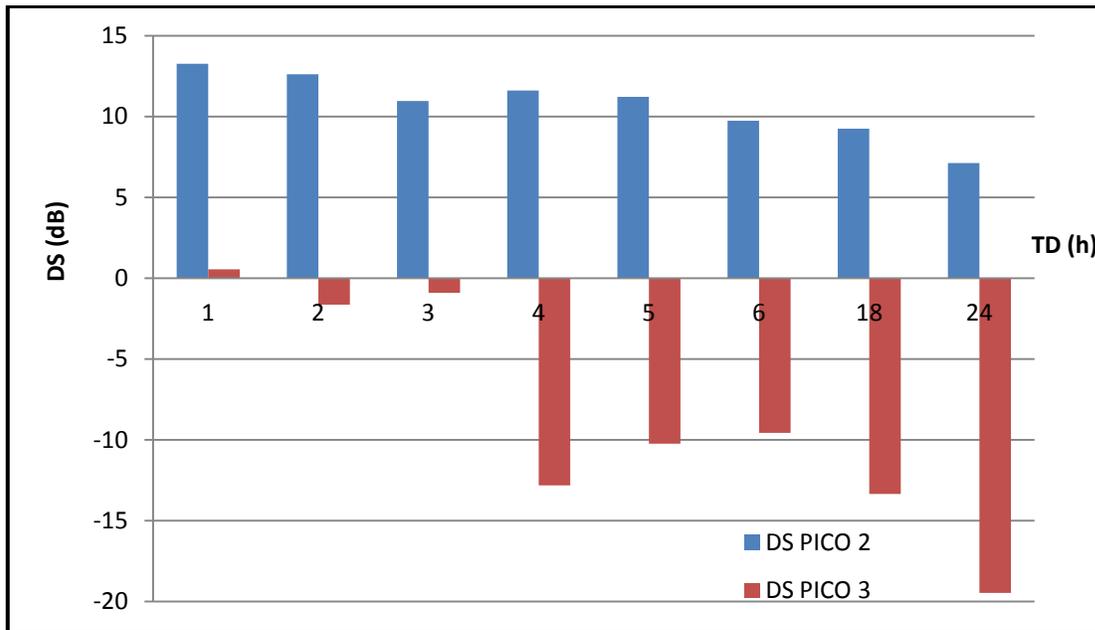


Gráfico 16. Histograma de la Determinación de la DS de los Picos 2 y 3 de los Ultrasonogramas.

El gráfico 16 es un histograma que se realizó para hacer la comparación de la DS en función del TD del pico 2 y del pico 3 del ultrasonograma, que como se mencionó antes es la ubicación del espesor de la matriz (figura 14). Los valores de DS del pico 3 son mucho menores que los del pico 2, esto se debe a que la disminución de la señal está influenciada por la atenuación de la onda referida como la disminución de la intensidad de la señal en la onda, se entenderá la señal como la presión de la onda (amplitud de la señal), la cual es dependiente de la distancia que recorre. También se sabe que las características físicas de los materiales afectan la propagación de la onda, como se puede ver en el histograma hay una disminución de la amplitud con respecto al tiempo, pero también hay una disminución de amplitud entre los picos 2 y 3, esto es justificado porque la distancia es mayor entre un pico 2 y 3. La señal del pico 3 está aún más distante del origen del inicio de la propagación de la onda, además al tener un cambio en la porosidad de la matriz esta señal también disminuye, observando una mayor señal al inicio de la matriz (pico 2) y que conforme se propaga la onda esta va disminuyendo debido a la formación de poros al interior de la matriz. Lo anterior mencionado se ve representado en los ultrasonogramas por la cantidad de picos con baja amplitud entre las señales del pico 2 al pico 3 (figura 14) y que al llegar al

final de la matriz (pico 3) produce una amplitud inferior al pico 2 [MARTÍNEZ, et al., 2007]. Además la atenuación también es afectada por la dispersión (reflexión del sonido en otras direcciones diferentes a su dirección de propagación original) y de la absorción (conversión de la energía ultrasónica a otras formas de energía), por estos fundamentos justificamos la disminución de señal del pico 2 al pico 3 [LÓPEZ, 2008].

El empleo del US en PND es una herramienta que por su facilidad de uso, bajo costo y rapidez, puede ser empleada para determinar características físicas o químicas de los materiales (formas farmacéuticas y excipientes) tales como: porosidad, espesor, tamaño de partícula, defectos en la compresión, defectos en el recubrimiento, determinación de frentes de hinchamiento, determinación de tamaño de floculo, porque el US se basa en la trayectoria y comportamiento de la propagación de las ondas en el interior de la muestra y depende de las discontinuidades o defectos encontrados que permitirán evaluar las propiedades acústicas. En el caso de la velocidad del sonido, Impedancia acústica y Atenuación que al determinarlas ofrecen resultados asociados a defectos físicos o químicos de los objetos analizados. En este estudio se realizó la determinación de la c en matrices lipídicas y su comportamiento de acuerdo a la velocidad de liberación del principio activo influido por el mecanismo de liberación (Difusión) y por lo tanto el incremento de porosidad en función del tiempo de disolución, demostrando que para este estudio la prueba de US puede ser considerada como una técnica PAT aunque no sea en tiempo real, porque puede ser considerada para realizar análisis de predicción de la velocidad de liberación de activos y que con esto se puede ahorrar tiempo en la realización de pruebas de disolución tradicional.

VII. CONCLUSIONES.

- Se establecieron las correlaciones de la velocidad del sonido y la impedancia con respecto al % de NS liberado en las matrices lipídicas utilizando el equipo de US en modo A, que puede ser utilizado como método no destructivo y con las cuales se puede predecir la velocidad de liberación del NS.
- Se logró adecuar el equipo de US en modo A, por el diseño y construcción del portamuestras de sólidos, el cual podrá ser utilizado para determinar la velocidad del sonido en materiales sólidos.
- Se prepararon matrices lipídicas por el método de moldeo en caliente a las cuales se les determinó la porosidad, velocidad del sonido y se les realizó perfiles de liberación.
- La liberación del NS en las matrices lipídicas se ajusta a los modelos cinéticos de Peppas y Higuchi demostrando que el mecanismo de liberación de las matrices en este estudio fue a través del fenómeno de difusión.
- Se obtuvieron los ultrasonogramas con el equipo de US en modo A y se determinaron el TOF y la amplitud del eco, parámetros con los cuales se calculó la velocidad del sonido en las matrices.
- Se determinó la correlación de la porosidad con los perfiles de liberación obteniendo un comportamiento logarítmico, además se encontró una correlación inversamente proporcional de la velocidad del sonido con respecto al % de NS liberado de las matrices lipídicas obteniendo la ecuación $Y = -1.934x + 532.1$ con un valor del coeficiente de correlación de 0.9790 que indica que el método de US para la determinación de la velocidad del sonido puede ser utilizada para la predicción de los perfiles de liberación de un fármaco modelo.

VIII. PERSPECTIVAS.

Este estudio puede contribuir en un futuro cercano también con otras investigaciones como las siguientes:

- En la predicción de la velocidad de liberación de un fármaco, utilizando el método de análisis de US, para llevar a cabo este estudio se deberá preparar matrices con diferente % de porosidad o diferente cantidad de activo y construir un gráfico % de fármaco liberado vs c y así poder interpolar una muestra problema.
- Para obtener mejores resultados, se puede incrementar la formación de poros en las matrices incluyendo en la formulación una concentración mayor de un agente porogénico o un superdesintegrante.
- El portamuestras diseñado y fabricado para la realización de esta tesis puede ser utilizado en la determinación de espesores en muestras solidas y en la inspección de defectos de recubrimientos en tabletas, con solo utilizar transductores y software especiales con funciones matemáticas específicas, que ayuden a calcular el coeficiente de atenuación y disminuyan el error en la medición.
- El equipo de US en modo A equipado con el portamuestras puede ser utilizado en determinación el frente de hinchamiento o frente de hidratación cuando se utilicen excipientes como el HPMC.
- Se puede utilizar el método de US en modo A en la caracterización del mezclado de polvos, influenciado por el tamaño de partícula de los excipientes.

IX. REFERENCIAS.

1. ABBASPOUR, M.R., AKHGARI, A., REZAEI, S. & KUCHAK, A. (2011). Evaluation of the Swelling, Erosion and Drug Release from Polysaccharide Matrix Tablets Based on Pectin and Inulin. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 6(1), 51-58.
2. AKSELI, I. & CETINKAYA, C. (2008). Acoustic Testing and Characterization Techniques for Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *International Journal Pharmaceutical Innovation*, 3, 216–226.
3. AKSELI, I., MANI, G.N. & CETINKAYA, C. (2008). Non-destructive acoustic defect detection in drug tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 360, 65–76.
4. ANDREETTA, A.H. (2003). Fármacos con acción prolongada: Mecanismos de liberación. Universidad Nacional de la Plata Lat. *Journal Pharmaceutics*, 22, 355-364.
5. ARCAS, Patricio M. A., GALVEZ, Domínguez D. A., LEÓN, Castro J. C., PANIAGUA, Román S. L. & PELLICER, Alonso M. (2004). Manual de Fisioterapia. Mad. S. L., Madrid, España, pág. 306.
6. ARAGÓN, Valor Isabel Nadia. (2009). Relación entre la Cesión de Fármacos Formulados en Matrices Poliméricas y los Parámetros de Solubilidad. Tesis. Doctorado. Universidad de Alcalá, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Madrid. 9-20 p.p.
7. ASHBY, MICHAEL F. (2008). Materiales para ingeniería 1. Introducción a las propiedades, las aplicaciones y el diseño. Reverte. Barcelona. 289-291 p.p.
8. AULTON, M. E. (2004). Farmacia: Licencia del diseño de las formas farmacéuticas. España. Elsevier. pág. 120.
9. BEUDANT, Francois-Sulpice. (2008). Tratado elemental de física. Imprenta de Miguel de Burgos. Madrid. 145-148 p.p.

10. BURBANO, A. & GRACIA, C. (2003). Física General. Tebar. 31^a ed. España. pág. 31.
11. CANCINO, Vera N., SANTOS, de la Cruz E., YENQUE, Dedios J., RAMÍREZ Morales D. & PALOMINO, Pérez M. (2005), Ultrasound And Its Application. *Instituto de Investigación Ciudad Universitaria: Revista de la Facultad de Ingeniería Industrial*, 8 (1), 25-28.
12. CASTELLANOS, L., VERA, A., RAMOS, A., RODRÍGUEZ, M. & LEIJA, L. (2007). Comparison Between the Methods of the Norm L1, L2, Hilbert Transform and Phase Analysis to Obtain the Time of Flight of Ultrasonic Signals. *Instituto de Acústica-CSIC, CINVESTAV-IPN*, 19th International Congress on Acoustics Madrid. 1-6.
13. CASTRO, Reyna D. (2010). Obtención y caracterización de bolos veterinarios de Ivermectina por medio del proceso de extrusión en caliente. Tesis. Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México.
14. CHEIN, W, CABANA, B. E. & MARES, S. (1982). Novel Drug Delivery Systems: Fundamental, Developmental Concepts and Biomedical Assessments. New York. M. Dekker. 153-180 p.p.
15. COSTA, E., ARANCIBA, A. & AIACHE J.M. (2004). Sistemas Matriciales. Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. *Facultad de Ciencias Universidad de Chile. Acta Farmacéutica Bonaerense*, 23(2), 259-265.
16. DEL CURA, J.L., PEDRAZA, S., GAYETE, A. (2010). Radiología Esencial. Buenos Aires. Médica Panamericana, pág. 38.
17. DOKOUMETZIDIS, A. & MACHERAS, P. (2006). A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. *International Journal of Pharmaceutics*, 321, 1-11.
18. DOMÉNECH, J., LANAO, J. & PLÁ, J. (2001). Tecnología Farmacéutica. Biofarmacia y Farmacocinética. Vol. II. Madrid. Edit. Síntesis S.A. 230-268 p.p.

19. GENNARO, Alfonso R. (2003). Remington Farmacia. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. 20^a Ed. 1735 p.p.
20. GÓMEZ de León Eduardo. (2006). Ensayos no destructivos: Ultrasonido nivel II. España. Tc, Editorial. 29-42 y 80-83 p.p.
21. GONZÁLEZ, Cabrera V. M. (1996). Física Fundamental. México D.F. Progreso. 3ra ed. 165-204 p.p.
22. GOODMAN, A & HIRSCH, L. (1996). Algebra y trigonometría con geometría analítica. Pearson. Edo. México. pág. 207.
23. HAKULINEN, M. A., PAJANDER, J., LESKINEN, J., KETOLAINEN, J., VEEN, B. Van, NIINIMÄKI, K., PIRSKANEN, K., POSO, A. & LAPPALAINEN, R. (2008). Ultrasound Transmission Technique as a Potential Tool for Physical Evaluation of Monolithic Matrix Tablets. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 9(1), 268-273.
24. HENDEE, W.R. & RITENOUR, E.R. (2002). Medical imaging physics. Wiley-Liss. New York. 318-341 p.p.
25. JARAMILLO, Ana M. (2007). Acústica la ciencia y el sonido. Medellín, Colombia. Fondo Editorial ITM. pág. 45.
26. KONRAD, R., CHRIST, A., ZESSIN, G. & COBET, U. (1998). The use of ultrasound and penetrometer to characterize the advancement of swelling and eroding fronts in HPMC matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 163, 123–131.
27. LABORATORIO DE TECNOLOGIA DE MATERIALES. (2010). Proyecto PAPIME Clave: PE101110: La prueba de ultrasonido. UNAM, FES Cuautitlán, Departamento de Ingeniería. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. 26-30 p.p.
28. LESKINEN, Jari T.T. SIMONAHO, Simo-Pekka, HAKULINEN, Mikko & KETOLAINEN, Jarkko. (2010). In-line ultrasound measurement system for detecting tablet integrity. *International Journal of Pharmaceutics*, 400, 104–113.

29. LESKINEN, Jari, T.T., HAKULINEN, Mikko A., KUOSMANEN, Marko, KETOLAINEN, Jarkko, ABRAHMSÉN-ALAMI, Susanna & LAPPALAINEN, Reijo.(2011). Monitoring of swelling of hydrophilic polymer matrix tablets by ultrasound techniques. *International Journal of Pharmaceutics*, 404,142–147.
30. LÓPEZ, Lina G. P. (2008). La inspección y evaluación no destructiva por el método de ultrasonido en materiales y componentes para el mantenimiento, la seguridad y la sustentabilidad de la infraestructura industrial. Tesis. Licenciatura. Escuela Superior de Ingeniería Mecánica y Eléctrica. Instituto Politécnico Nacional.
31. MADSEN, Ernest L., et al (1999). Interlaboratory Comparison of Ultrasonic Backscatter, Attenuation, and Speed Measurements. *Journal Ultrasound in Medicine*, 18, 615–631.
32. MARTÍNEZ, J. A., VITOLA, J. & SANDOVAL, S. (2007). Theoretical-Practical Basis of Ultrasound. *Tecnura tecnología y cultura afirmando el conocimiento*, 10 (20), 4-18.
33. MAYO, Pedroza Marcos. (2010). Pellets sensibles a estímulos para liberación controlada de medicamentos: reticulación de matrices y formación de cubiertas in situ. Ed. Universidad Santiago de Compostela. España. 35-40 p.p.
34. MELGOZA, C. L. M., ESPINOSA, X. B., HERNÁNDEZ A. L., RUÍZ, J. C. & VENTEÑO, N. J. (2005). Influencia del tamaño de partícula en la estimación del umbral de percolación en comprimidos matriciales inertes elaborados en prensa hidráulica y tableteadora excéntrica. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 36 (4), 5-13.
35. MENDOZA, Muñoz N. (2008), Preparación y evaluación in vitro de nanocápsulas de perfluoropentano como agente de contraste en US. Informe de investigación. Maestría. Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas. Universidad Nacional Autónoma de México.
36. MILLER, N. J. & MILLER, C. J. (2002). Estadística y Quimiometría para Química Analítica. Editorial Pearson Educación. 4a ed. Madrid. 115-118, 263, 527pp.

37. MORA, C.P., TELLO, M.E. & MARTÍNEZ, F. (2006). Validación de una metodología analítica para la cuantificación de naproxeno en estudios de reparto líquido/líquido mediante espectrofotometría ultravioleta. *Revista Colombiana Ciencias Químicas Farmacéuticas*, 35 (1), 81-105.
38. NAVARRO, Lizandra J.L. (2005). Maquetas, modelos y moldes: materiales y técnicas para dar forma a las ideas. Universitat Jaume. España. 87-89 p.p.
39. POVEY, Malcom J.W. (2000). Particulate characterization by ultrasound. Department of food Science. *University of Leeds*, 3, 373-380.
40. QIU, Y., CHEN, Y., GEOFF, G. Z., LIU, L., YU, L., RAO, V. & PORTER, W. (2009). Developing Solid Oral Dosage Forms pharmaceutical Theory and Practice. Academic Press. New York. 173-220 p.p.
41. REYNAGA, Obregón. J. (1998). Lecturas Básicas para el Apoyo de las Unidades de Estadística Descriptiva y Analítica. Manual. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. Departamento de Salud Pública. 92-111 p.p.
42. ROWE, Raymond C., SHESKEY, Paul J. & QUIN, Marian E. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Editorial APha. 6^a Ed. USA. 424-428 p.p.
43. SCHMIDT, Günter. (2006). Ecografía de la imagen al diagnóstico. Ed. Médica Panamericana. Madrid. 1-20 p.p.
44. SCHRODER, A. & RAPHAEL, E. (1992). Attenuation of Ultrasound in Silicone-Oil-in-Water Emulsions. *A Letters Journal Exploring the Frontiers of Physics*, 17 (6) 565-570.
45. SEDERRA, L. S. (1993). El secreto de la calidad japonesa: el diseño de experimentos clásico, Taguchi y Shainin. Marcombo, Barcelona, España. 46-50 p.p.
46. SIMONAHO, Simo-Pekka, ALEKSI, T. Takala, KUOSMANEN, Marko & KETOLAINEN, Jarkko. (2011). Ultrasound transmission measurements for tensile strength evaluation of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 409, 104-110.



47. SIMPSON, D.H. (2000). Detecting and imaging microbubble contrast agents with ultrasound. Ph.D. Thesis. University of Toronto.
48. SVILAINIS, L. & DUMBRAVA V. (2008). The time-of-flight estimation accuracy versus digitization parameters. *Ultrasonics Journal*, 63(1), 12-17.
49. VARGAS S. A. (1996). Estadística descriptiva e inferencial. Ed. Universidad de Castilla-La Mancha. España. 527 p.p.
50. VILLARREAL E., CELEDÓN, E. A., BUENDÍA, C. A. & GARCÍA, L.A. (2009). Medidor de espesores para materiales metálicos usando ultrasonido. *Umbral Científico*, 14, 130-142.
51. http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf. Fecha de consulta: 13 AGO 13.

ANEXOS.

Anexo A-1 Curva de Calibración de Naproxeno Sódico.

Con los valores obtenidos fue posible trazar la recta más probable que une a todos los puntos determinados experimentalmente (gráfico 17).

Tabla 21. Curva de Calibración de Naproxeno Sódico.

[NS] [μ/ml]	Abs _{\bar{x}3}
2	0.0171
4	0.0583
12	0.2589
20	0.381
40	0.8149
60	1.226
80	1.6305
100	2.1168

Tabla 22. Parámetros Estadísticos de la Curva de Calibración de Naproxeno Sódico.

Parámetros de la regresión	Valores
r^2	0.999
m	0.021
B	-0.025

Donde se obtiene un coeficiente de correlación r^2 de 0.999, este valor indica que el 99.9 % de los puntos se ajustan a la ecuación de la línea recta y donde m es el coeficiente de absortividad. La ecuación obtenida que obedece a una relación directamente proporcional entre la concentración de NS y la Abs es: $Y = 0.021(x) - 0.025$.

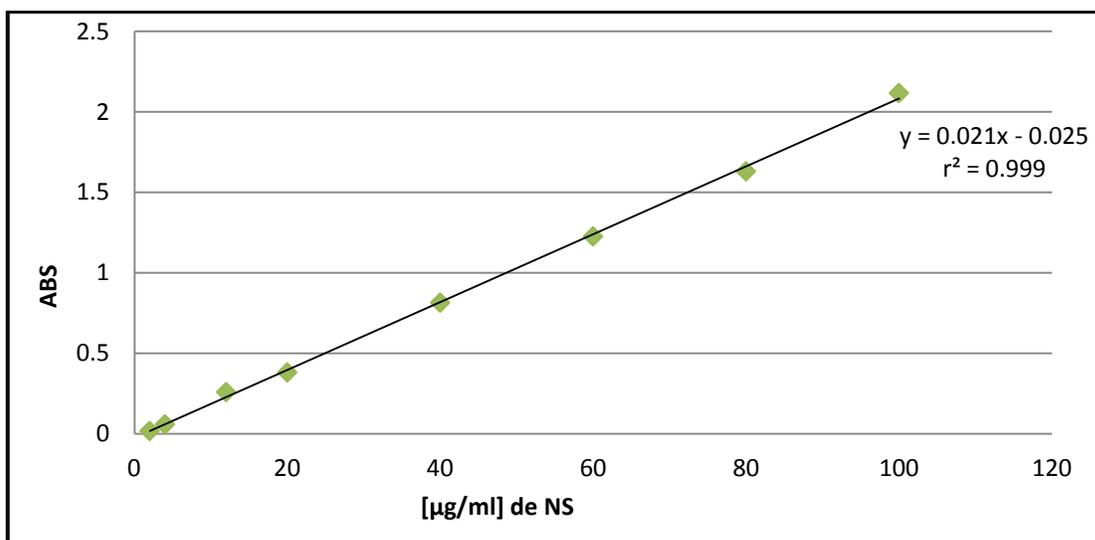


Gráfico 17. Curva de Calibración de Naproxeno Sódico

Anexo A-2. Fórmulas que se Utilizaron para Obtener los Datos de los Perfiles de Liberación.

$$mg \text{ de NS por matriz} = \frac{\text{peso total de la matriz (mg)} * 40 \%}{100 \%}$$

Ecuación 16. Fórmula para Obtener los mg de NS por Matriz lipofílica.

$$\left[\frac{\mu g \text{ de NS}}{ml} \right] = \text{datos obtenidos de la interpolación en la curva de calibración de NS}$$

$$\mu g \text{ de NS liberados} = 900 \text{ ml} \times \frac{50 \text{ ml}}{2 \text{ ml}} \times \left[\frac{\mu g \text{ de NS}}{ml} \right]$$

Ecuación 17. Fórmula para Obtener los μg de NS Liberados.

$$\% \text{ de NS liberado} = \frac{mg \text{ de NS liberado}}{mg \text{ totales de NS en la matriz lipofílica}} \times 100$$

Ecuación 18. Fórmula para Obtener el % de NS Liberado.

Anexo A-3. Resultados de los Perfiles de Liberación.
Tabla 23. Resultado del Perfil de Liberación de las Matrices Lipídicas de NS.

TD	Abs	g matriz	mg de matriz	mg de NS	NS [µg/ml]	µg de NS liberados	mg de NS liberados	% liberado de NS
1	0.0290	1.1076	1107.6000	443.0400	2.5592	57582.9384	57.5829	12.9972
	0.0210	1.0889	1088.9000	435.5600	2.1801	49052.1327	49.0521	11.2619
	0.0210	1.1207	1120.7000	448.2800	2.1801	49052.1327	49.0521	10.9423
2	0.0360	1.2317	1231.7000	492.6800	2.8910	65047.3934	65.0474	13.2028
	0.0340	1.1358	1135.8000	454.3200	2.7962	62914.6919	62.9147	13.8481
	0.0290	1.1763	1176.3000	470.5200	2.5592	57582.9384	57.5829	12.2381
3	0.0490	1.2545	1254.5000	501.8000	3.5102	78979.5000	78.9795	15.7392
	0.0460	1.2046	1204.6000	481.8400	3.3679	75777.7500	75.7778	15.7267
	0.0450	1.2156	1215.6000	486.2400	3.3208	74718.0000	74.7180	15.3665
4	0.0540	1.2470	1247.0000	498.8000	3.7474	84316.5000	84.3165	16.9039
	0.0590	1.1540	1154.0000	461.6000	3.9846	89653.5000	89.6535	19.4223
	0.0540	1.2151	1215.1000	486.0400	3.7474	84316.5000	84.3165	17.3476
5	0.0520	1.1366	1136.6000	454.6400	3.6525	82181.2500	82.1813	18.0761
	0.0560	1.1310	1131.0000	452.4000	3.8422	86449.5000	86.4495	19.1091
	0.0510	1.1398	1139.8000	455.9200	3.6051	81114.7500	81.1148	17.7914
6	0.0550	1.1375	1137.5000	455.0000	3.7948	85383.0000	85.3830	18.7655
	0.0850	1.1267	1126.7000	450.6800	5.2180	117405.0000	117.4050	26.0506
	0.0650	1.1371	1137.1000	454.8400	4.2692	96057.0000	96.0570	21.1189
18	0.1500	1.1455	1145.5000	458.2000	8.3015	186783.7500	186.7838	40.7647
	0.1560	1.1617	1161.7000	464.6800	8.5861	193187.2500	193.1873	41.5743
	0.1500	1.2229	1222.9000	489.1600	8.3015	186783.7500	186.7838	38.1846
24	0.1680	1.1369	1136.9000	454.7600	9.1553	205994.2500	205.9943	45.2974
	0.1780	1.1329	1132.9000	453.1600	9.6297	216668.2500	216.6683	47.8127
	0.2210	1.2519	1251.9000	500.7600	11.6696	262566.0000	262.5660	52.4335

Tabla 24. Resultados de la Media del Perfil de Liberación de las Matrices Lipídicas de NS.

TD (h) / Matriz	TD 1 h	TD 2 h	TD 3 h	TD 4 h	TD 5 h	TD 6 h	TD 18 h	TD 24 h
1	12.9972	13.2028	15.7392	16.9039	18.0761	18.7655	40.7647	45.2974
2	11.2619	13.8481	15.7267	19.4223	19.1091	26.0506	41.5743	47.8127
3	10.9423	12.2381	15.3665	17.3476	17.7914	21.1189	38.1846	52.4335
\bar{x}	11.7338	13.0963	15.6108	17.8913	18.3255	21.9783	40.1745	48.5145
S	1.1057	0.8103	0.2117	1.3443	0.6934	3.7178	1.7702	3.6194
C.V.	9.4236	6.1869	1.3559	7.5140	3.7836	16.9158	4.4064	7.4605

Anexo A-4. Espectro UV de las Muestras Obtenidas de los Perfiles de Liberación.

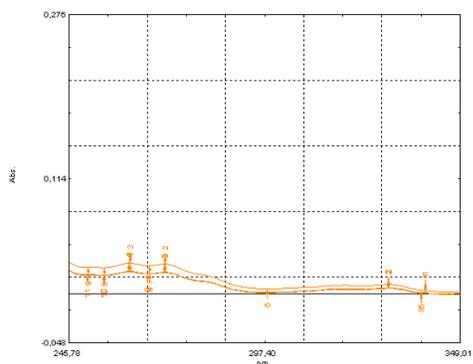


Figura 38. Espectro del Perfil de Disolución de NS t=1 h [Shimadzu: UVProbe 2.42].

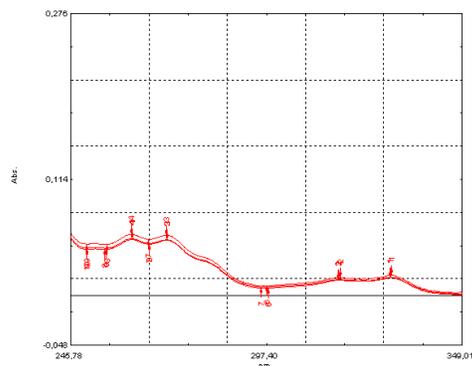


Figura 41. Espectro del Perfil de Disolución de NS t=4 h [Shimadzu: UVProbe 2.42].

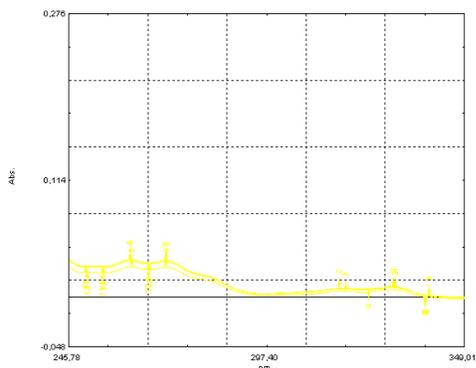


Figura 39. Espectro del Perfil de Disolución de NS t=2 h [Shimadzu: UVProbe 2.42].

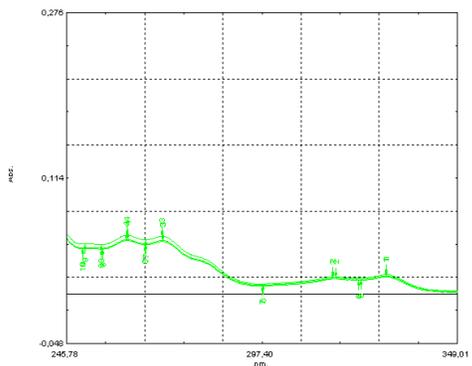


Figura 42. Espectro del Perfil de Disolución de NS t=5 h [Shimadzu: UVProbe 2.42].

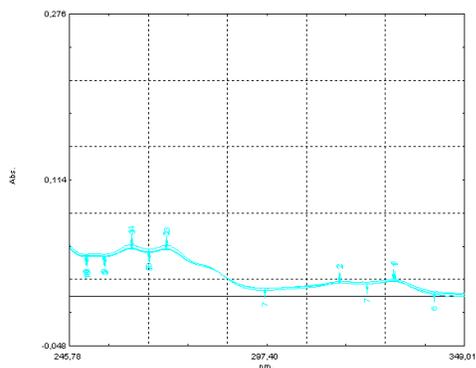


Figura 40. Espectro del Perfil de Disolución de NS t=3 h [Shimadzu: UVProbe 2.42].

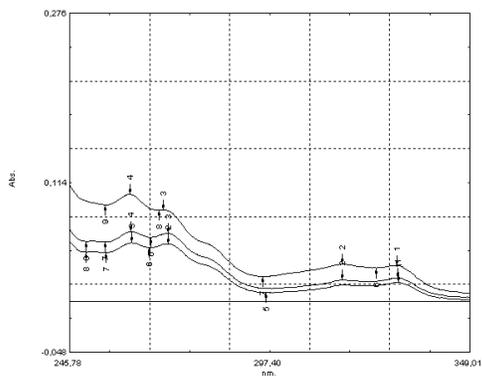


Figura 43. Espectro del Perfil de Disolución de NS t=6 h [Shimadzu: UVProbe 2.42].

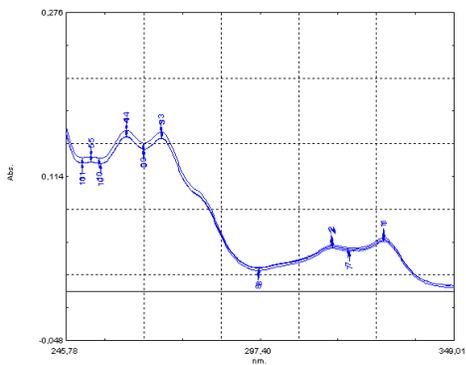


Figura 44. Espectro del Perfil de Disolución de NS t= 18 h [Shimadzu: UVProbe 2.42].

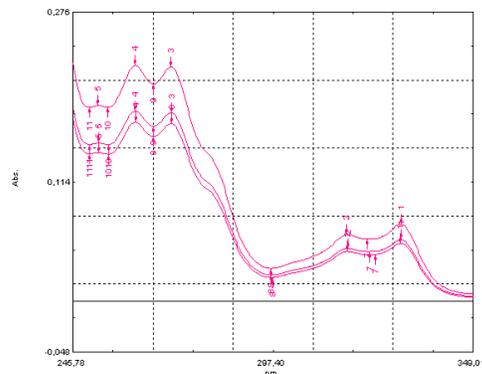


Figura 45. Espectro del Perfil de Disolución de NS t= 24 h [Shimadzu: UVProbe 2.42].

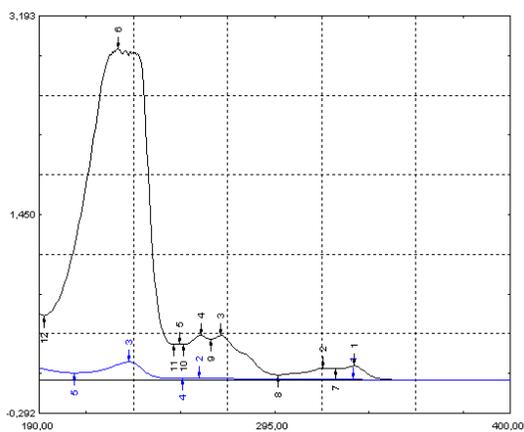


Figura 46. Barrido UV Vis. De Naproxeno Sódico y Manitol [Shimadzu: UVProbe 2.42].

En la figura 46 se realizó un barrido de NS y Manitol para determinar que no haya ninguna interferencia en la determinación de la Abs. del Principio activo modelo y como se puede observar el manitol no presentó Abs. en las mismas λ que el NS y que por lo tanto no necesitaríamos método de separación para la cuantificación del principio activo.

La λ que nosotros elegimos cumple con las condiciones de pH según la literatura del Barrido espectral de NS y estas son:

En soluciones con $\text{pH} < 8$ y $\text{pH} > 6.5$: 262, 272, 315 y 328 nm.

En soluciones con $\text{pH} > 8$: 261, 271, 316 y 330 nm.

Por tal motivo leímos nuestras muestras a 272 nm [MORA, et al., 2006].

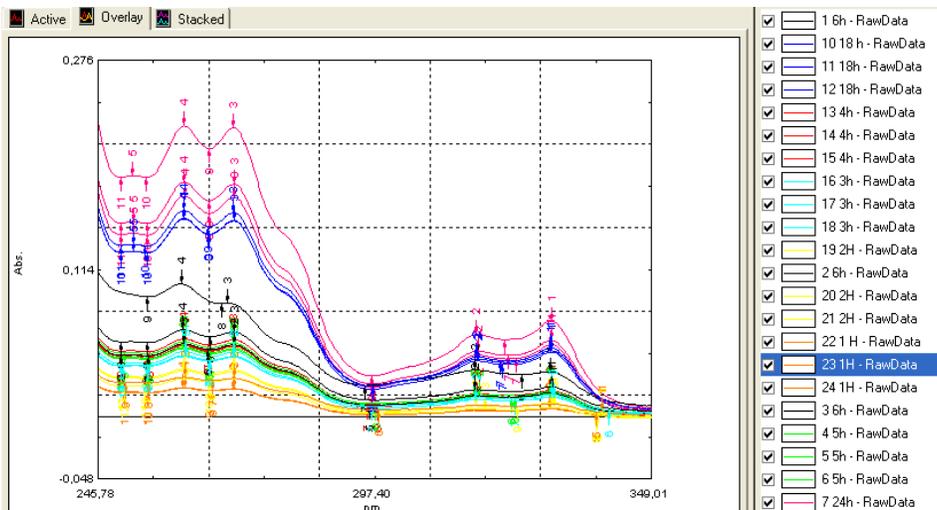


Figura 47. Espectro de Todas las Muestras de N.S [Shimadzu: UVProbe 2.42].

En la figura 47 se representa la determinación de todas las muestras en los perfiles de liberación de NS.

Para llevar a cabo los perfiles de disolución tuvimos que elegir un medio de disolución el cual fue agua destilada a un pH de 6.7 +/- 0.2, ya que obtendríamos un % de disociación del 99.71 % y no tendríamos la necesidad en utilizar otro medio diferente [MORA, et al., 2006].

$$\% \text{ disociaci } n = \frac{100}{1 + 10^{(pKa-pH)}}$$

Ecuación 19. Fórmula para Calcular el % de Disociación Teórico de NS en las Matrices Lipídicas Utilizando los Datos de pH del Medio y el pKa del NS [MORA, et al., 2006].

Calculo del % de disociación teórica utilizando los datos de pH del medio y el pKa del NS.

$$\% \text{ disociaci } n \text{ de NS} = \frac{100}{1 + 10^{(4.15-6.7)}} = 99.71\% \text{ de NS}$$

Anexo A-5. Resultados de la Determinación de Densidad Inicial y Final de las Matrices Lipídicas.

Tabla 25. Resultados de la Determinación de la Densidad Inicial en las Matrices Lipídicas.

TD (h)	Diámetro (cm)	Radio (cm)	Radio ² (cm ²)	Altura (cm)	Volumen $\pi r^2 * h$ (cm ³)	Masa (g)	Densidad m/v (g/cm ³)
1	1.1880	0.5940	0.3528	0.7	0.7759	1.1776	1.5177
	1.1850	0.5925	0.3511	0.7	0.7720	1.1783	1.5263
	1.1870	0.5935	0.3522	0.7	0.7746	1.1807	1.5242
2	1.1840	0.5920	0.3505	0.75	0.8258	1.2317	1.4916
	1.1860	0.5930	0.3516	0.7	0.7733	1.1358	1.4687
	1.1860	0.5930	0.3516	0.71	0.7844	1.1763	1.4997
3	1.1850	0.5925	0.3511	0.8	0.8823	1.2545	1.4218
	1.1850	0.5925	0.3511	0.75	0.8272	1.2046	1.4563
	1.1830	0.5915	0.3499	0.7	0.7694	1.2156	1.5799
4	1.1850	0.5925	0.3511	0.8	0.8823	1.2470	1.4133
	1.1840	0.5920	0.3505	0.7	0.7707	1.1540	1.4973
	1.1850	0.5925	0.3511	0.75	0.8272	1.2151	1.4690
5	1.1850	0.5925	0.3511	0.7	0.7720	1.1366	1.4723
	1.1850	0.5925	0.3511	0.7	0.7720	1.1310	1.4650
	1.1860	0.5930	0.3516	0.7	0.7733	1.1398	1.4739
6	1.1860	0.5930	0.3516	0.7	0.7733	1.1375	1.4709
	1.1860	0.5930	0.3516	0.7	0.7733	1.1267	1.4570
	1.1860	0.5930	0.3516	0.7	0.7733	1.1371	1.4704
18	1.1860	0.5930	0.3516	0.7	0.7733	1.1455	1.4813
	1.1860	0.5930	0.3516	0.72	0.7954	1.1617	1.4605
	1.1860	0.5930	0.3516	0.75	0.8286	1.2229	1.4759
24	1.1860	0.5930	0.3516	0.7	0.7733	1.1369	1.4702
	1.1860	0.5930	0.3516	0.75	0.8286	1.1329	1.3673
	1.1860	0.5930	0.3516	0.8	0.8838	1.2519	1.4165

Tabla 26. Resultado de la Media de la Determinación de la Densidad Inicial de las Matrices Lipídicas.

TD (h) \ Matriz	TD 1 h	TD 2 h	TD 3 h	TD 4 h	TD 5 h	TD 6 h	TD 18 h	TD 24 h
1	1.5177	1.4916	1.4218	1.4133	1.4723	1.4709	1.4813	1.4702
2	1.5262	1.4687	1.4563	1.4973	1.4650	1.4570	1.4605	1.4433
3	1.5242	1.4997	1.5799	1.4690	1.4739	1.4704	1.4759	1.4165
\bar{x}	1.5227	1.4867	1.4860	1.4599	1.4704	1.4661	1.4726	1.4433
S	0.0045	0.0160	0.0831	0.0427	0.0047	0.0079	0.0108	0.0268
CV	0.2934	1.0796	5.5931	2.9263	0.3223	0.5401	0.7329	1.8585

Tabla 27. Resultados de la Determinación de la Densidad Final en las Matrices Lipídicas.

TD (h)	WoM (g)	WoMR (g)	Δ WoMR y WoM (g)	WfMR (g)	WfM (g)	Volumen $\pi r^2 * h$ (cm ³)	Densidad final m/v (g/cm ³)
1	1.1776	1.1933	0.0157	1.1863	1.1706	0.7759	1.5087
	1.1783	1.1899	0.0116	1.1635	1.1519	0.7720	1.4921
	1.1807	1.1997	0.019	1.1722	1.1532	0.7746	1.4888
2	1.2317	1.2572	0.0255	1.2251	1.1996	0.8258	1.4527
	1.1358	1.1591	0.0233	1.1269	1.1036	0.7733	1.4271
	1.1763	1.2025	0.0262	1.1832	1.157	0.7844	1.4751
3	1.2545	1.2734	0.0189	1.2813	1.2624	0.8823	1.4308
	1.2046	1.2216	0.017	1.191	1.174	0.8272	1.4193
	1.2156	1.2409	0.0253	1.1192	1.0939	0.7694	1.4217
4	1.247	1.2768	0.0298	1.2424	1.2126	0.8823	1.3744
	1.154	1.1842	0.0302	1.0762	1.046	0.7707	1.3572
	1.2151	1.2531	0.038	1.1873	1.1493	0.8272	1.3895
5	1.1366	1.1622	0.0256	1.0818	1.0562	0.7720	1.3681
	1.131	1.1771	0.0461	1.1113	1.0652	0.7720	1.3797
	1.1398	1.1672	0.0274	1.1008	1.0734	0.7733	1.3881
6	1.1375	1.163	0.0255	1.1092	1.0837	0.7733	1.4014
	1.1267	1.1522	0.0255	1.0358	1.0103	0.7733	1.3065
	1.1371	1.1573	0.0202	1.1091	1.0889	0.7733	1.4080
18	1.1455	1.1722	0.0267	1.0649	1.0382	0.7733	1.3425
	1.1617	1.1872	0.0255	1.129	1.1035	0.7954	1.3874
	1.2229	1.2491	0.0262	1.1722	1.146	0.8286	1.3831
24	1.1369	1.1603	0.0234	0.9962	0.9728	0.7733	1.2580
	1.1329	1.1437	0.0108	1.0469	1.0361	0.8286	1.2505
	1.2519	1.2816	0.0297	1.2656	1.2359	0.8838	1.3984

TD = tiempo de disolución; WoM = Masa de la matriz inicial; WoMR = Masa inicial de la matriz recubierta; WfMR = Masa final de la matriz recubierta; WfM = Masa de la matriz final.

Tabla 28. Resultado de la Media de la Determinación de la Densidad Final de las Matrices Lipídicas.

Matriz \ TD (h)	TOF (mcs)							
	TD 1 h	TD 2 h	TD 3 h	TD 4 h	TD 5 h	TD 6 h	TD 18 h	TD 24 h
1	1.5087	1.4527	1.4308	1.3744	1.3681	1.4014	1.3425	1.2580
2	1.4921	1.4271	1.4193	1.3572	1.3797	1.3065	1.3874	1.2505
3	1.4888	1.4751	1.4217	1.3895	1.3881	1.4080	1.3831	1.2542
\bar{x}	1.4965	1.4516	1.4239	1.3737	1.3786	1.3720	1.3710	1.2542
S	0.0107	0.0240	0.0061	0.0161	0.0100	0.0568	0.0248	0.0037
C.V.	0.7134	1.6545	0.4272	1.1740	0.7279	4.1419	1.8078	0.2974

Anexo A-6. Resultados de la Determinación del TOF de las Matrices Lipídicas.

Tabla 29. Resultado de la Media de la Determinación del TOF Obtenidos de los Ultrasonogramas.

Matriz \ TD (h)	TOF (mcs)							
	TD 1 h	TD 2 h	TD 3 h	TD 4 h	TD 5 h	TD 6 h	TD 18 h	TD 18 h
1	54.04	53.87	54.13	54.00	54.53	54.93	56.40	58.4
2	53.80	54.19	55.05	53.97	55.96	55.47	56.85	57.60
3	53.60	53.55	53.28	54.80	54.2	55.20	57.27	57.49
\bar{x}	53.81	53.87	54.15	54.26	54.90	55.20	56.84	57.83
S	0.2203	0.3200	0.8852	0.4708	0.9355	0.2700	0.4351	0.4967
C.V.	0.4094	0.5940	1.6347	0.8677	1.7042	0.4891	0.7655	0.8589

Anexo A-7. Resultados de la Determinación de la Amplitud y el DS en los Ultrasonogramas de las Matrices Lipídicas.

Tabla 30. Resultados del Cálculo de la DS después de 1 h de TD.

TD (h)	Amplitud del Pico 2 (V)	Amplitud del Pico 3 (V)	DS Pico 2 (dB)	DS Pico 3 (dB)
1	6.3	4.8		
	6.4	4.7		
	6.6	4.6		
\bar{x}	6.9	4.9		
S	0.1528	0.1000		
CV	2.2138	2.0408		
			13.2551566	0.54876497

Tabla 31. Resultados del Cálculo de la DS después de 2 h de TD.

TD (h)	Amplitud del Pico 2 (V)	Amplitud del Pico 3 (V)	DS Pico 2 (dB)	DS Pico 3 (dB)
2	6.2	4.9		
	6.4	4.8		
	6.6	4.7		
\bar{x}	6.4	4.8		
S	0.2000	0.1000		
CV	3.1250	2.0833		
			12.6017743	-1.6437351

Tabla 32. Resultados del Cálculo de la DS después de 3 h de TD.

TD (h)	Amplitud del Pico 2 (V)	Amplitud del Pico 3 (V)	DS Pico 2 (dB)	DS Pico 3 (dB)
3	5.3	4.9		
	5.4	4		
	5.2	4.2		
\bar{x}	5.300	4.367		
S	0.1000	0.4726		
CV	1.8868	10.8225		
			10.9636922	-0.9043116

Tabla 33. Resultados del Cálculo de la DS después de 4 h de TD.

TD (h)	Amplitud del Pico 2 (V)	Amplitud del Pico 3 (V)	DS Pico 2 (dB)	DS Pico 3 (dB)
4	6.2	2.2		
	5.6	2.5		
	5.3	1.9		
\bar{x}	5.700	2.200		
S	0.4583	0.3000		
CV	8.0396	13.6364		
			11.5956719	-12.813406

Tabla 34. Resultados del Cálculo de la DS después de 5 h de TD.

TD (h)	Amplitud del Pico 2 (V)	Amplitud del Pico 3 (V)	DS Pico 2 (dB)	DS Pico 3 (dB)
5	5.4	2.0		
	5.6	2.5		
	5.3	3.1		
\bar{x}	5.450	2.550		
S	0.1528	0.5508		
CV	2.8028	21.5983		
			11.2061049	-10.248706

Tabla 35. Resultados del Cálculo de la DS después de 6 h de TD.

TD (h)	Amplitud del Pico 2 (V)	Amplitud del Pico 3 (V)	DS Pico 2 (dB)	DS Pico 3 (dB)
6	6.4	2.6		
	3.2	1.7		
	4.2	3.6		
\bar{x}	4.600	2.650		
S	1.6371	0.9504		
CV	35.5885	35.8656		
			9.73333145	-9.5804783

Tabla 36. Resultados del Cálculo de la DS después de 18 h de TD.

TD (h)	Amplitud del Pico 2 (V)	Amplitud del Pico 3 (V)	DS Pico 2 (dB)	DS Pico 3 (dB)
18	4.3	2.5		
	4.3	2.2		
	4.4	1.7		
\bar{x}	4.350	2.133		
S	0.0577	0.4041		
CV	1.3272	18.9443		
			9.24795996	-13.347964

Tabla 37. Resultados del Cálculo de la DS después de 24 h de TD.

TD (h)	Amplitud del Pico 2 (V)	Amplitud del Pico 3 (V)	DS Pico 2 (dB)	DS Pico 3 (dB)
24	3.4	2.2		
	3.6	1.1		
	3.2	1.2		
\bar{x}	3.4	1.5		
S	0.2000	0.6083		
CV	5.8824	40.5518		
			7.10775316	-19.466663

Anexo A-8. Propiedades de los Componentes de la Formulación de las Matrices Lipídicas.

Cera de Carnauba [NAVARRO, 2005].

La cera de carnauba o carnauba se obtiene de las hojas de la palma *Copernicia prunifera*, la planta se cubre de una espesa capa de cera compuesta de ésteres, alcoholes y ácidos grasos de alto peso molecular. Una vez que se cortan las hojas, se secan y trituran para que la cera se desprenda. La cera de carnauba es reconocida por sus propiedades de brillo, Combina dureza con resistencia al desgaste. Su punto de fusión es de 75 a 80 °C, el más alto entre las ceras naturales.

Composición: La cera de carnauba contiene principalmente ésteres de ácidos grasos (80-85 %), alcoholes grasos (10 a 15 %), ácidos (3 a 6 %) e hidrocarburos (1 a 3 %). La cera de carnauba tiene dioles esterificados grasos (cerca 20 %), ácidos grasos hidroxilados (cerca del 6 %) y ácido cinnámico (cerca de 10 %).

Manitol [ROWE, et al., 2009].

El manitol es conocido como D-manitol, es un alcohol hexahídrico relacionado con la manosa y es isómero del sorbitol.

Descripción: es un polvo blanco, cristalino e inodoro; tiene un sabor dulce, como glucosa; Microscópicamente, aparece como cristales ortorrómbicos y agujas cuando cristalizó en alcohol pues presenta polimorfismo. Se utiliza en la fabricación de tabletas y cápsulas como diluyente, plastificante, agente edulcorante, agente terapéutico o agente de tonicidad.

Estructura química:

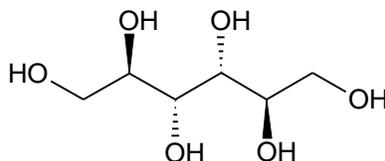


Figura 48. Estructura Química del Manitol (Dibujada con ACD/Chemsketch) [ROWE, et al., 2009].

Propiedades: Densidad 0.430 g/cm³; Punto de fusión 166–168°C; soluble en álcalis, etanol al 95%, prácticamente insoluble en éter, glicerina y agua.

Naproxeno Sódico [Ácido (s)-2-(6-metoxi-2-naftil) propanoico] [GENNARO, 2003].

Es un derivado del ácido propiónico con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, Es un miembro de la familia de los AINE (antiinflamatorios no esteroideos), actúa inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas.

Descripción: Polvo blanco cristalino, sabor amargo; peso molecular: 252.52 g/mol; punto de fusión 152-155°C; pKa: 4.15; solubilidad, soluble en agua a pH 8 y en metanol, prácticamente insoluble a pH 2 y en cloroformo.

Estructura química:

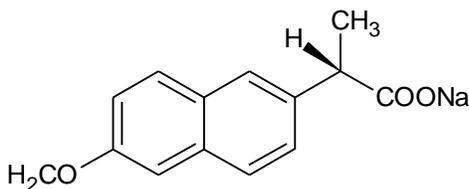


Figura 49. Estructura Química del NS (Dibujada con ACD/Chemsketch) [GENNARO, 2003].

Anexos A- 9 Tabla de los valores críticos del coeficiente de correlación de Pearson [VARGAS, 1996].

Nivel de significación para una prueba unilateral (α)				
	0,05	0,025	0,01	0,005
Nivel de significación para una prueba bilateral (α)				
gl=N-2	0,10	0,05	0,02	0,01
1	0,988	0,997	0,9995	0,9999
2	0,900	0,950	0,980	0,990
3	0,805	0,878	0,934	0,959
4	0,729	0,811	0,882	0,917
5	0,669	0,754	0,883	0,874
6	0,622	0,707	0,789	0,834
7	0,582	0,666	0,750	0,798
8	0,549	0,632	0,716	0,765
9	0,521	0,602	0,685	0,735
10	0,497	0,576	0,658	0,708
11	0,476	0,553	0,634	0,684
12	0,458	0,532	0,612	0,661
13	0,441	0,514	0,592	0,641
14	0,426	0,497	0,574	0,623
15	0,412	0,482	0,558	0,606
16	0,400	0,468	0,542	0,590
17	0,389	0,456	0,528	0,575
18	0,378	0,444	0,516	0,561
19	0,369	0,433	0,503	0,549
20	0,360	0,423	0,492	0,537
21	0,352	0,413	0,482	0,526
22	0,344	0,404	0,472	0,515
23	0,337	0,396	0,462	0,505
24	0,330	0,388	0,453	0,496
25	0,323	0,381	0,445	0,487
26	0,317	0,374	0,437	0,479
27	0,311	0,367	0,430	0,471
28	0,306	0,361	0,423	0,463
29	0,301	0,355	0,416	0,456
30	0,296	0,349	0,409	0,449
35	0,275	0,325	0,381	0,418
40	0,257	0,304	0,358	0,393
45	0,243	0,288	0,338	0,372
50	0,231	0,273	0,322	0,354
60	0,211	0,250	0,295	0,325
70	0,195	0,232	0,274	0,302
80	0,183	0,217	0,256	0,283
90	0,173	0,205	0,242	0,267
100	0,164	0,195	0,230	0,254

*El valor de r_p crítico se determinó interpolando los $gl= 6$ (determinados con la ecuación 22) a un nivel de significancia de 0.05, dando como resultado de la interpolación 0.707.

Anexos A- 10 Tabla de la distribución de t [MILLER & MILLER, 2002].

Tabla A.2. La distribución t .

Valor de t para un intervalo de confianza de Valor crítico de $ t $ para valores de P de número de grados de libertad	90%	95%	98%	99%
	0.10	0.05	0.02	0.01
1	6.31	12.71	31.82	63.66
2	2.92	4.30	6.96	9.92
3	2.35	3.18	4.54	5.84
4	2.13	2.78	3.75	4.60
5	2.02	2.57	3.36	4.03
6	1.94	2.45	3.14	3.71
7	1.89	2.36	3.00	3.50
8	1.86	2.31	2.90	3.36
9	1.83	2.26	2.82	3.25
10	1.81	2.23	2.76	3.17
12	1.78	2.18	2.68	3.05
14	1.76	2.14	2.62	2.98
16	1.75	2.12	2.58	2.92
18	1.73	2.10	2.55	2.88
20	1.72	2.09	2.53	2.85
30	1.70	2.04	2.46	2.75
50	1.68	2.01	2.40	2.68
∞	1.64	1.96	2.33	2.58

Los valores críticos de $|t|$ son adecuados para un contraste de *dos* colas. Para un contraste de *una* cola el valor se toma de la columna para *dos veces* el valor de P deseado, es decir, para un contraste de una cola, $P = 0.05$, 5 grados de libertad, el valor crítico se lee de la columna $P = 0.10$ y es igual a 2.02.

El valor crítico de t_{tab} fue obtenido con la interpolación de los $gl = 6$ (determinados con la ecuación 22) con un valor de significancia al 95 %, dando como resultado 2.45.

Anexos A- 11 Ecuaciones para la determinación de r_p y t_{exp} .

$$r_p = \frac{n \sum xy - [(\sum x)(\sum y)]}{\sqrt{[n \sum x^2 - (\sum x)^2][n \sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

Ecuación 20. Fórmula para calcular el r_p [REYNAGA, 1998].

Donde:

x = variable 1.

y = variable 2.

n = tamaño de población.

r_p = coeficiente de correlacion de Pearson.

$$t_{exp} = \frac{|r|\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Ecuación 21. Fórmula para calcular el valor de t_{exp} [MILLER & MILLER, 2002].

Donde:

r = coeficiente de determinación.

r^2 = coeficiente de correlación.

n = tamaño de población.

t_{exp} = valor de distribución de t experimental.

$$gl = n - 2$$

Ecuación 22. Fórmula para determinar los gl [MILLER & MILLER, 2002].

Donde:

gl = grados de libertad.

n = tamaño de población.