

2ej.

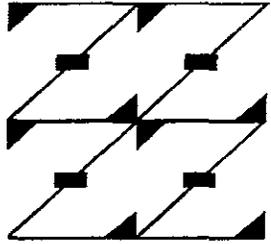


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

“DESARROLLO DE UNA DISPERSIÓN SÓLIDA DE FELODIPINO CON POLIETILENGLICOL”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
CELIA BRAVO ESTUDILLO



LO HUMANO
EJE
DE NUESTRA REFLEXION

DIRECTOR DE TESIS : Q.F.B. MA DE LOS ANGELES VIDAL MILLÁN.

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE DE 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

110816



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedico con mucho cariño este trabajo a :

Dios :

*por darme las fuerzas necesarias para
seguir luchando por Ti, por mi familia y por mí.
Simplemente gracias por permitirme llegar
hasta aquí y poder compartir mis logros
con todas las personas a quien quiero !*

Mi mamá y mi papá

Angela Estudillo Carrasco y

Leonel Bravo Rodriguez :

*por brindarme no sólo la vida, sino por
hacerla mucho más placentera al saber
que cuento con su apoyo en todo momento.
Infinitas gracias por permanecer siempre
junto a mí, por darme todo su tiempo,
comprensión, aliento, valentía y ejemplo...los amo!*

Mi hermana

Liliana Bravo Estudillo :

*por enseñarme a compartir todo lo bueno
y lo malo, por hacer que tus experiencias
formaran parte de mí y sobre todo, por
brindarme todo tu amor y paciencia a cada día.
Muchísimas gracias por ser el ejemplo a seguir
y por permitirme robar parte de tu corazón !*

Mi novio

Jaime O. Ortega Ríos :

*por dejarme ser parte de tu tiempo y de tu espacio,
por permanecer siempre junto a mí en todo momento
y en cualquier lugar, pero sobre todo por entregarme
en pedacitos tu corazón entero !*

Dedico con mucho cariño este trabajo a :

Mi directora de tesis :

D. F. B. Ma. de los Angeles Vidal Melián

*no solo por su apoyo, dedicación, dirección y
empeño para realizar este trabajo, sino también
por brindarme su invaluable amistad.*

M. en C. Jorge Guevara Fonseca :

*por brindarme más que consejos y oportunidades
para seguir con mi realización profesional, por
el apoyo siempre ofrecido y tu sincera amistad !*

Mi amigo

Roberto C. Mejía Fuentes :

*porque hemos compartido miles de cosas juntos,
porque nunca defraudaré la confianza que
has depositado en mí y por ayudarme aún sin
pedírtelo... te quiero mucho!*

Mis amigos de aquí, allí y acullá :

Ivonne, Renata, Lulú, Rafa, Arturo J.,

Yadira, Aldo, Fabricio, Lidia, Josué,

Sra. Cecilia, Sr. Kaim, Toni ...

los quiero mucho!

La presente investigación se realizó en las instalaciones del
Laboratorio de Farmacia Molecular y Servicios Farmacéuticos.
Departamento de Sistemas Biológicos.
Universidad Autónoma Metropolitana
Plantel Xochimilco.

TABLA DE CONTENIDO.

I. INTRODUCCIÓN.	1
II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.	3
A. <i>DISPERSIÓN SÓLIDA.</i>	3
1. Definición.	3
2. Clasificación.	4
3. Métodos de preparación.	9
4. Métodos para estudiar el tipo de dispersión sólida	13
5. Microscopía.	18
B. <i>TAMAÑO DE PARTÍCULA.</i>	20
1. Métodos para determinar el tamaño de partícula.	20
C. <i>PROPIEDADES DEL PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES.</i>	22
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	24
IV. HIPÓTESIS.	25
V. OBJETIVOS.	26
VI. PARTE EXPERIMENTAL.	27
A. <i>EQUIPO.</i>	27
B. <i>MATERIAL.</i>	26
C. <i>REACTIVOS Y EXCIPIENTES.</i>	29
D. <i>METODOLOGÍA.</i>	29
VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	34
A. <i>CALORIMETRÍA.</i>	34
B. <i>DIÁMETRO GEOMÉTRICO MEDIO.</i>	42
C. <i>PESO PROMEDIO.</i>	43
D. <i>UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.</i>	44
E. <i>DUREZA.</i>	45
F. <i>PRUEBA DE DISOLUCIÓN.</i>	46
G. <i>MICROFOTOGRAFÍAS DEL CONFOCAL.</i>	59
VIII. CONCLUSIONES	62
IX. SUGERENCIAS	63
X. BIBLIOGRAFÍA	64

Anexo A	68
Anexo B	80
Anexo C	82
Anexo D	83
Anexo E	85
Anexo F	89

INDICE DE FIGURAS

1. Diagrama de fase de un eutéctico simple	5
2. Diagrama de formación de una solución sólida de un sistema binario	6
3. Diagrama de formación de una solución sólida intersticial y sustitucional	7
4. Representación esquemática de la eficiencia de disolución	16
5. Representación esquemática del concepto de tiempo medio de disolución	17
6. Representación esquemática del principio de operación del microscopio confocal	19
7. Estructura del felodipino	22
8. Molino de bolas	27
9. Vasos Peak	28
10. Termogramas de compatibilidad	34
11. Termogramas para la mezcla felodipino-PEG 8000	36
12. Termogramas para la mezcla felodipino-PEG-tween	37
13. Termogramas para la mezcla felodipino-lactosa	38
14. Termogramas para la mezcla felodipino-PEG-lactosa	38
15. Termogramas para la mezcla felodipino-Eudragit	39
16. Termogramas para la mezcla felodipino-Eudragit-PEG	40
17. Termogramas para la mezcla felodipino-PEG (disolvente)	41
18. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino-PEG	46
19. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino-lactosa	47
20. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino-PEG-lactosa	47
21. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino-PEG-tween	48
22. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino-Eudragit	48
23. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino-Eudragit-PEG	49
24. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino-PEG (disolvente)	49
25. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino-PEG-lactosa (disolvente)	50
26. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino-PEG-tween (disolvente)	50
27. Gráfica de la relación del tiempo medio de molienda con respecto a la media de eficiencia de disolución obtenida para cada lote de tabletas	52
28. Gráfica de comparación de la E.D. de tabletas elaboradas por el método del disolvente y por un tratamiento mecánico de 60 min.	54
29. Gráfica de comparación de la E.D. y el diámetro geométrico medio de tabletas preparadas por el método del disolvente	57
30. Gráfica de comparación de la E.D. y el diámetro geométrico medio de tabletas preparadas por el método de activación mecánico (60 min) y del disolvente	57

31.	Microfotografía de la mezcla felodipino-PEG (0 min)	59
32.	Microfotografía de la mezcla felodipino-PEG (60 min)	59
33.	Microfotografía de la mezcla felodipino-lactosa (0 min)	59
34.	Microfotografía de la mezcla felodipino-lactosa (60 min)	59
35.	Microfotografía de la mezcla felodipino- PEG-tween (0 min)	60
36.	Microfotografía de la mezcla felodipino-PEG-tween (60 min)	60
37.	Microfotografía de la mezcla felodipino-Eudragit (0 min)	60
38.	Microfotografía de la mezcla felodipino-Eudragit (60 min)	60
39.	Microfotografía de la mezcla felodipino-Eudragit-PEG (0 min)	61
40.	Microfotografía de la mezcla felodipino-Eudragit-PEG (60 min)	61
41.	Microfotografía de la mezcla felodipino-PEG por el método del disolvente	61
42.	Microfotografía de la mezcla felodipino-PEG-tween por el método del disolvente	61

INDICE DE TABLAS

1.	Proporción de cada uno de los excipientes empleados en la formulación de las mezclas preparadas por el método de activación mecánica y del disolvente	31
2.	Temperaturas y calores de fusión	35
3.	Diámetro geométrico medio	42
4.	Peso promedio	43
5.	Uniformidad de contenido promedio	44
6.	Dureza promedio	45
7.	Eficiencia de disolución	51
8.	Promedio de la eficiencia de disolución obtenida para cada las mezclas elaboradas por activación mecánica	51
9.	Análisis de varianza realizado a las dispersiones sometidas a diferentes tiempos de molienda (cero, 30 y60 min) con un nivel de significancia del 0.05%	51
10.	Resultados del análisis de varianza para determinar efecto lineal y/o cuadrático	53
11.	Promedio de la eficiencia de disolución de tabletas fabricadas por el método del disolvente y un tratamiento mecánico de 60 min	54
12.	Análisis de varianza para determinar efecto por proceso y/o formulación en el incremento de la eficiencia de disolución	55
13.	Diámetro geométrico medio y eficiencia de disolución	56
14.	Análisis de varianza para determinar efecto por eficiencia de disolución y diámetro geométrico medio en las mezcla hechas con felodipino por el método de activación mecánica (60 min) y del disolvente	58

I. INTRODUCCIÓN.

La formación de *dispersiones sólidas* posee un gran potencial para mejorar la velocidad de disolución y biodisponibilidad de fármacos cuya absorción está limitada por su solubilidad, sin embargo, los métodos convencionales para prepararlas, ya sea fusión o solvente, son ocasionalmente difíciles de aplicar en algunos principios activos. Esto debido a: (1) inestabilidad térmica, (2) inmiscibilidad, (3) volumen de solvente usado y (4) problemas para eliminar el solvente. (Suzuki, *et al.*, 1996). Por lo que el método de activación mecánica representa una técnica alterna de preparación para las dispersiones sólidas.

El felodipino, un vasodilatador antagonista del calcio de la familia de las dihidropiridinas se emplea como un fármaco antihipertensivo y es estructuralmente parecido a la nifedipina y nicardipina. Su principal efecto terapéutico es que reduce efectivamente la presión sanguínea en pacientes hipertensos como terapia única y en combinación con otras sustancias. Sin embargo es un fármaco con *baja solubilidad en agua (0.5 mg/L)* por lo que la velocidad de disolución puede ser el paso limitante en el proceso de absorción a partir de una forma farmacéutica. Esta baja solubilidad resultaría entonces en problemas de biodisponibilidad al administrarse oralmente. (Boo E, *et al.*, 1987; Kerç J, *et al.*, 1991)

El objetivo de este trabajo es por tanto aumentar la velocidad de disolución y consecuentemente la biodisponibilidad del felodipino a través del desarrollo de una dispersión sólida con un polímero hidrosoluble (polietilenglicol -PEG- 8000) y con otro permeable al agua (Eudragit RL 100), preparada por el método de activación mecánica, sometiendo las mezclas a un tratamiento mecánico de *cero, treinta y sesenta minutos* y comparando los resultados con mezclas de principio activo con lactosa (que se considera un excipiente que no forma dispersiones sólidas), bajo el mismo tratamiento mecánico. También se estudió la influencia de un surfactante aniónico (tween 80) en la liberación del fármaco a partir de las mezclas analizadas y se empleó además como método de comparación, la preparación de una dispersión sólida por el método del disolvente.

La activación mecánica mostró, por estudios de calorimetría de barrido diferencial, la formación de una dispersión sólida entre el felodipino y el polietilenglicol pero no con la ~~lactosa~~ ni con el talco ni el primojel. Además, se observó que no existió ningún tipo de interacción física o química con estos excipientes, pero sí con el Eudragit RL 100.

Debido además a las características de fluorescencia del felodipino, se realizó un análisis de superficie a través de la técnica de microscopía confocal, con la cual se determinó la distribución del principio activo dentro de la tableta según la intensidad de fluorescencia. Esto demostró que la fluorescencia del felodipino es más uniforme después de un tratamiento mecánico de 60 minutos que uno de cero minutos principalmente en las tabletas de felodipino elaboradas con PEG, PEG - tween y Eudragit, lo que se traduce en la incorporación del principio activo dentro del acarreador. Al compararla además con la mezcla PEG- tween - felodipino hecha por el método del disolvente, se observó que en ésta la distribución del fármaco es casi total, además de presentar un aspecto filamentososo.

También se llevó a cabo un estudio de disolución y se determinó la eficiencia de disolución de cada una de las formulaciones. Se observó que en las mezclas de felodipino con PEG, PEG-lactosa, PEG-Eudragit y PEG-tween, la eficiencia de disolución es directamente proporcional al tiempo de molienda. No obstante, al comparar estas mismas formulaciones preparadas por activación mecánica (60 min.) con aquellas elaboradas por el método del disolvente, se apreció que la eficiencia de disolución es siempre mayor si la técnica de preparación es la tradicional. Esto puede atribuirse a la mejor distribución del fármaco dentro del acarreador, como lo demostró el estudio de microscopía confocal.

Cabe señalar que el incremento en la eficiencia de disolución después del tratamiento mecánico de cero, 30 y 60 min., se debe a la formación de la dispersión sólida y no a una disminución en el tamaño de partícula. Ya que se demostró por un análisis de correlación que no existe relación estadísticamente significativa entre el método de preparación y el diámetro geométrico medio.

Finalmente se propone el empleo de las formulaciones PEG-Eudragit y PEG- lactosa, para dar un perfil de liberación del felodipino de forma prolongada, que es el tipo liberación que se recomienda para este principio activo.

II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

A. DISPERSIÓN SÓLIDA.

Existen diversos mecanismos a través de los cuales se puede incrementar la velocidad de disolución de fármacos, sobre todo de los poco solubles, y con ello su velocidad de absorción y/o biodisponibilidad total. Entre estos mecanismos se presenta la reducción de su tamaño de partícula. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986)

No obstante, aunque se controle la formación de fármacos micronizados, su disponibilidad en el organismo podría verse limitada si existe una humectación menor del polvo como consecuencia de una agregación, aglomeración o adsorción de aire. Por ello se han desarrollado otras técnicas para incrementar la biodisponibilidad de un principio activo poco soluble en agua como deposición, liofilización, formación de solvatos y dispersiones sólidas e incluso la adición de surfactantes. (Ford, 1986; Sjökvist y Nyström 1988; Rahman, *et al.*, 1992; Aldén, *et al.*, 1993; Morris, *et al.*, 1992; Abrahamson, *et al.*, 1994; Serajuddin, *et al.*, 1990)

1. Definición.

Las dispersiones sólidas o dispersiones en estado sólido se refieren a la dispersión de uno o más principios activos en un acarreador inerte o matriz en estado sólido (Yuasa, 1993) preparado por el método de fusión, solvente o fusión-solvente. Sin embargo para alcanzar una liberación más rápida de un principio activo a partir de un acarreador, es necesario que el principio activo sea un componente minoritario en el sistema disperso en términos de por ciento en peso (menor al 10%) y no de moles y que el acarreador sea soluble en agua. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986)

Las dispersiones sólidas se emplean para mejorar la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua, siempre y cuando el acarreador sea muy soluble en agua. Además pueden estabilizar a fármacos inestables y facilitar la distribución homogénea de un producto presente en pequeñas proporciones en una mezcla. También pueden conducir a la liberación prolongada de un fármaco cuando se emplean acarreadores poco solubles o insolubles en agua o se varía la concentración y/o el peso molecular del acarreador. (Kenneth, 1992; Chowdary, 1994; Yuasa, *et al.*, 1994; Anguiano, 1995; Veiga, 1995)

Tales acarreadores deben cumplir ciertas características como ser química y farmacológicamente inertes; solubles en una gran variedad de disolventes orgánicos; compatible con el fármaco; estable química, física y térmicamente; con un bajo punto de fusión para evitar un calentamiento excesivo durante la preparación de la dispersión y preferentemente, incrementar la solubilidad acuosa del fármaco. Entre los acarreadores solubles en agua se encuentran polímeros como polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polivinilpirrolidonas, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y también la urea. (Jafari, *et al.*, 1988; Serajuddin, *et al.*, 1990; Criag, Newton, 1991; Loftsson, *et al.*, 1996; Bogner, *et al.*, 1997)

Si en cambio se desea conducir a una liberación prolongada, pueden emplearse **acarreadores poco solubles o insolubles en agua** como el Eudragit RL PM o el E-100. (Chowdary, Sankar, 1997; Suzuki, *et al.*, 1996).

Es por ello que la selección de un acarreador tiene una gran influencia en las características de disolución del fármaco disuelto, es decir, un acarreador soluble en agua resultará en una liberación rápida del fármaco desde la matriz y, uno poco soluble o insoluble, conducirá a una liberación más lenta. (Bloch y Speiser, 1987)

Debido a que el objetivo de este estudio es mejorar las características de disolución del felodipino, se propone el empleo de un polímero altamente soluble en agua (polietilenglicol) como acarreador para la preparación de una dispersión sólida además de que se ha encontrado que este polímero favorece la velocidad de disolución de una dispersión sólida de nifedipino hecha por el método del disolvente. (Law, *et al.*, 1992)

2. Clasificación.

Las dispersiones sólidas incluyen generalmente a los siguientes sistemas :

- a) Eutéticos.
- b) Soluciones sólidas
- c) Soluciones vítreas
- d) Precipitaciones amorfas en un acarreador cristalino
- e) Formación de complejos.

a) Eutéticos.

Un eutético se caracteriza por poseer cristales microscópicamente finos de cada uno de sus constituyentes mezclados íntimamente. Si una mezcla eutética se compone de un fármaco ligeramente soluble y un acarreador inerte y fácilmente soluble en agua, éste se disolverá con el agua o fluido intestinal en partículas finamente divididas y el acarreador se disolverá rápidamente. Como esta suspensión tiene un área superficial mayor, la velocidad de disolución se mejorará y el fármaco será absorbido rápidamente al liberarse como partículas extremadamente finas. (Sekiguchi y Obi, 1961; Goldberg, *et al.*, 1965)

La mezcla eutética se forma cuando dos componentes forman un fundido totalmente miscible pero muestran una solubilidad despreciable en estado sólido. Estas propiedades se caracterizan porque el punto de fusión de esta mezcla es menor que el de las sustancias puras.

La formación del eutéctico puro se representa en un diagrama de fases, en el que el punto eutéctico (G) representa la temperatura más baja a la cual puede existir un equilibrio entre las mezclas binarias sólido-líquido, ya que por debajo de esta temperatura el sistema solidifica para formar una mezcla eutéctica. (Bloch, Speiser, 1987; Craig, 1990)

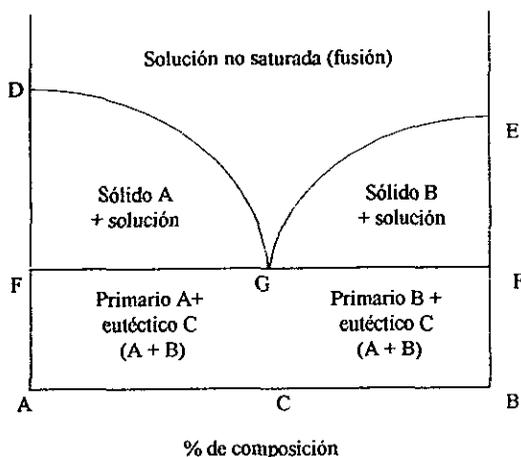


Fig. 1. Diagrama de fase de un eutéctico simple.

Maron y Prutton, 1993 ; Ander y Sonnessa, 1981

En la figura 1 los puntos D y E son los de fusión de A y B puros respectivamente. En G la solución es saturada en A y B, esto es, las tres fases se hallan en equilibrio: A sólido, B sólido y una mezcla en fusión. Se deduce por tanto que las líneas DG y EG representan equilibrios bifásicos monovariantes, mientras que G es un punto invariable en el que hay una temperatura y una concentración de líquido a las que pueden existir tres fases en equilibrio en este tipo de sistema. En otras palabras, en F la solución G debe solidificar completamente, y es por tanto la temperatura mínima en la cual existe una fase líquida en el sistema A-B; debajo de ésta, el sistema es completamente sólido (Maron y Prutton, 1993 ; Ander y Sonnessa, 1981).

Ejemplos de eutécticos son las mezclas paracetamol-fenazona, ibuprofeno con ácido estéarico, alcohol estearílico, estearato de calcio o magnesio; cloranfenicol (76%) - urea, acetaminofén (52%)-urea, paracetamol (52%)-urea y griseofulvina-ácido succínico. El sulfatiazol también forma mezclas eutécticas con urea, ácido l-ascórbico, acetamida, ácido nicotínico, nicotinamida o succinimida. (Sekiguchi, Obi, 1961; Goldberg, *et al.*, 1965; Ford, 1986; Vidal, 1998)

b) Solución sólida.

Comparada con una solución líquida, ésta se forma con un soluto sólido disuelto en un solvente sólido. A veces también se le llama cristal mezclado porque los dos componentes cristalizan juntos en un sistema homogéneo de una fase. Una solución sólida de un fármaco poco soluble en un acarreador rápidamente soluble alcanza una velocidad de disolución más rápida que un eutéctico, porque el tamaño de partícula del fármaco en la solución sólida se reduce a un estado mínimo, p.ej., a tamaño molecular.

Es de hacerse notar que si una solución sólida se expone a un medio con un volumen mucho menor capaz de disolver todo el fármaco, éste puede precipitar.

Entre los ejemplos de soluciones sólidas están los sistemas: clofibrato - PEG, clorpropamida - urea, pentaeritrol - griseofulvina, digitoxina - PEG, naftaleno - aicanfor, antraceno - acenafteno y griseofulvina - PEG. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986; Vidal, 1996)

Gráficamente se representa como sigue, en donde, las regiones α y β muestran las regiones de formación de las soluciones sólidas.

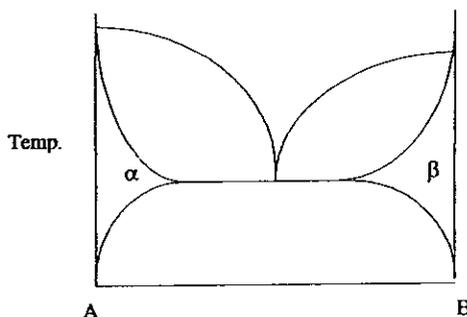


Fig. 2. Diagrama de fase típico de una solución sólida de un sistema binario A y B. α y β son las regiones de formación de la solución sólida.

Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986

Las soluciones sólidas se pueden clasificar de acuerdo a dos métodos :

Basado en su miscibilidad sólida, pueden clasificarse como continuas o discontinuas.

Las *soluciones continuas* requieren que la fuerza de enlace entre los diferentes componentes sea mucho mayor que la fuerza de enlace entre las mismas especies de moléculas y que los componentes sean miscibles a través del rango de composición. Aunque las dispersiones sólidas no pertenezcan a esta categoría. Las *soluciones discontinuas* existen en extremos de composición y, en composición intermedia, los componentes son inmiscibles. Por lo tanto cada componente es capaz de disolver al otro a algún extremo de la temperatura eutéctica, pero conforme la temperatura descende, el grado de solubilidad mutua disminuye. Consecuentemente el grado de solubilidad mutua en la temperatura eutéctica se reduce a temperatura ambiente resultando en una separación de fases y cristalización. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986)

La segunda clasificación se basa en el tamaño molecular de los dos componentes y se les clasifica como soluciones sólidas sustitucionales o intersticiales.

En las *soluciones sólidas sustitucionales*, la molécula de soluto es sustituida por la molécula de solvente en la estructura cristalina del solvente sólido. Puede formar una solución continua o discontinua. El tamaño y los factores estéricos de la molécula de soluto juegan un rol decisivo en la formación de soluciones sólidas. El tamaño de las moléculas de soluto y solvente deben ser lo más cercanas posible; de acuerdo a la regla de Hume-Ruthery: "Una solución sólida puede formarse solo cuando el diámetro efectivo del soluto difiere menos del 15% que la del solvente".

En las *soluciones sólidas intersticiales*, la molécula de soluto (invitada) ocupa el espacio intersticial de la estructura del solvente (huésped). El tamaño del soluto es crítico para lograr llenar los intersticios por lo que el diámetro aparente del átomo de soluto debe ser menor que 0.59 que la del solvente. Los polímeros cristalinos de alto peso molecular son una buena elección para este tipo de solución con fármacos insolubles. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986)

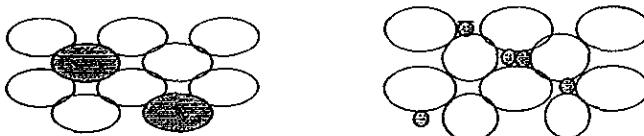


Fig. 3. El diagrama derecho muestra la formación de una solución sólida intersticial, el izquierdo, la formación de una solución sólida sustitucional.

Los círculos oscuros representan átomos o moléculas de soluto, mientras que los blancos indican átomos o moléculas de solvente.

Chiou, Riegelman , 1971; Ford, 1986

c) Soluciones vítreas.

Se refiere a un sistema vítreo homogéneo en el cual un soluto se disuelve en un solvente vítreo. El término vítreo sin embargo, puede usarse para describir ya sea a un químico puro o a una mezcla de químicos en un estado vítreo o vidrioso. Este estado generalmente se obtiene por el enfriamiento brusco de un fundido y se caracteriza por una transparencia y brillo abajo de la temperatura de transición vítreo, T_g . (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986)

La energía de enlace en una solución vítreo es mucho menor que en una solución sólida debido a su similitud con la solución líquida. Por lo tanto, la velocidad de disolución de un fármaco en la solución vítreo es, teóricamente, más rápida que en una solución sólida. (Bloch, Speiser, 1987)

Entre los acarreadores que forman vítreos están: ácido cítrico, sorbitol, dextrosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y ácido succínico. Ejemplos de vítreos son las mezclas: alcohol betametasona-PEG 6000, ácido cítrico-fenobarbitona o griseofulvina, dextrosa-cinarazina e hidrocortizol. El clorhidrato de lidocaína también forma vítreos. (Bloch, Speiser, 1987; Vidal, 1998)

d) Precipitaciones amorfas en un acarreador cristalino.

En lugar de formar una mezcla de un eutéctico simple en la cual tanto el fármaco como el acarreador cristalizan simultáneamente a partir del método de preparación de fusión o solvente, el fármaco también puede precipitar como una forma amorfa en el acarreador cristalino. Dado que la forma amorfa tiene mayor energía que el fármaco cristalino, éste debe, bajo casi todas las condiciones y siempre y cuándo el acarreador sea soluble en agua, producir velocidades de absorción y disolución más rápidas que la forma cristalina no importando si los cristales están o no dispersos en un acarreador.

Ejemplos característicos son: sulfatiazol(52%)-urea, urea-clortalidona, xilitol-famotidina, triamstireno-manitol, oxodipino-PEG 6000 y ácido succínico-griseofulvina o novobiocina. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986; Vidal, 1998)

e) Formación de complejos.

En un sentido estricto, la modificación de una forma de dosificación por un compuesto o formación de complejos (D_nC_m) entre un fármaco (D) y un acarreador soluble inerte (C), no debe clasificarse bajo las aplicaciones de sistemas de dispersión sólida. La disponibilidad del fármaco depende de la solubilidad, la constante de asociación y el grado de absorción intrínseca del complejo.

La formación de complejos se caracteriza porque las moléculas del acarreador atrapan a la molécula del fármaco. Los espacios huecos requeridos pueden formarse por una molécula del acarreador o por la construcción de más de una molécula. También se cree que, en comparación con fármacos sólidos, puros e insolubles, las velocidades de disolución y absorción gastrointestinal pueden incrementarse por la formación de un complejo soluble con una constante de asociación baja. (Chiou, Riegelman, 1971; Shah, 1995)

Complejos conocidos son los sistemas que la urea forma con el ácido salicílico, tolbutamida, fenobarbitona, clorpropamida, clortalidona o hidroclorotiazida y el PEG con el fenobarbital. Además acarreadores tales como ácido cítrico, urea, PEG, polivinilpirrolidona y nicotinamida favorecen la formación de complejos.

3. Métodos de preparación.

a) Método de fusión.

Este método puede llevarse a cabo por dos procesos; uno incluye el calentamiento de una mezcla física del fármaco y el acarreador hasta el estado fundido y su posterior enfriamiento a temperatura ambiente. El otro proceso requiere la fusión de uno de los constituyentes con la disolución posterior del otro componente en el fundido; generalmente se funde el de menor temperatura de fusión para evitar termodescomposición.

Las principales ventajas de este método son su simplicidad (el principio activo y el acarreador son miscibles en estado fundido) y economía. Algunas de sus desventajas son que muchas sustancias, sean fármacos o acarreadores, se pueden descomponer o evaporar durante el proceso de fusión a altas temperaturas, además de que puede ocurrir inmiscibilidad e inestabilidad durante la fusión. Otro problema potencial puede ser la transformación polimórfica; dado que las modificaciones metastables del fármaco pueden formarse y convertirse en formas más estables durante el almacenamiento. También pueden obtenerse pequeños cristalitos por un enfriamiento repentino, pero la temperatura de solidificación afectará las velocidades de cristalización, afectando probablemente tanto al tamaño del cristalito como a la dureza de la dispersión. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986) Otra desventaja es que el fundido se obtiene como una masa compacta y dura que debe molerse o pulverizarse antes de tabletear o encapsular.

b) Método del disolvente.

Este método ha sido usado en la preparación de soluciones sólidas o cristales mezclados de compuestos orgánicos o inorgánicos. Se prepara disolviendo una mezcla física de dos componentes sólidos en un disolvente común seguido por la evaporación de éste. Generalmente se elimina por evaporación bajo presiones reducidas a diferentes temperaturas. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986)

Su principal ventaja es que puede prevenirse la descomposición térmica del fármaco o acarreadores debido a la temperatura tan baja que se requiere para la evaporación de los solventes orgánicos. Sin embargo algunas desventajas asociadas con este método son su alto costo de preparación, la dificultad para retirar totalmente el solvente líquido, volúmenes excesivos de solvente, los posibles efectos adversos del solvente en la estabilidad química del fármaco, la selección de un solvente volátil común y la dificultad de reproducir formas cristalinas. Además, una sobresaturación del soluto en el sistema sólido no puede alcanzarse excepto en un sistema que muestre mayor viscosidad.

La elección del solvente y su velocidad de eliminación son críticas en la calidad de la dispersión. Dado que los acarreadores elegidos son generalmente hidrofílicos y los fármacos son hidrofóbicos, la selección de un solvente común es difícil y su eliminación total, necesaria por su naturaleza tóxica, es obligatoria. Sin embargo la dificultad en la selección de un solvente común puede superarse usando una mezcla azeotrópica del solvente en agua.

c) Método de fusión-solvente.

Con este método es posible preparar dispersiones sólidas disolviendo uno de los componentes en un disolvente donde sea soluble y al otro constituyente fundirlo. Se procede a mezclar a ambos y finalmente se evapora el disolvente hasta sequedad. Posee la ventajas de los dos métodos anteriores aunque se limita sólo a fármacos con bajas dosis terapéuticas. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986)

d) Método de activación mecánica.

La activación mecánica se considera como un método para obtener materiales con una micro estructura controlada. Se lleva a cabo por una fractura periódica y posible fusión por efecto mecánico de dos o más componentes en molinos de alta energía.

Este método ha recibido un amplio uso en la preparación de aleaciones metálicas amorfas metastables, soluciones sólidas anómalas e intermetálidos de estructuras cristalinas.

También puede emplearse en la preparación de dispersiones sólidas de sólidos orgánicos, p. ej., el sistema sulfatiazol - polivinilpirrolidona. En este sistema se encontró que después de la activación mecánica existieron cambios estructurales y químicos de la mezcla debido tal vez a la formación de un producto amorfo o a la interacción química con el acarreador. El tratamiento mecánico originó también un incremento considerable en la solubilidad del principio activo. En este caso, la activación mecánica incluyó tres procesos: (1) fractura del fármaco, (2) formación de amorfos y su conversión a una forma metastable más soluble y (3) la interacción química entre el principio activo y el acarreador. (Boldyrev, *et al.*, 1994)

La preparación de dispersiones sólidas para el sistema PEG - ibuprofeno por este método, resultó en la incorporación del fármaco finamente dividido en el acarreador empleado, por frotamiento mecánico o bien en la interacción de los componentes con la formación de un producto amorfo. El tratamiento mecánico también produjo cambios en el espectro de absorción de la mezcla, probablemente por la interacción molecular del acarreador con el fármaco y no solo por la participación del grupo carboxilo del principio activo y el hidroxilo del polímero sino también por fuerzas de Van der Waals lo que provocó una interacción mayor. Como consecuencia de la interacción de los componentes durante la activación mecánica, se observó un incremento en la velocidad de liberación del fármaco, que dependió tanto del peso molecular del PEG como de la proporción de los constituyentes en la mezcla.

Un comentario importante recae en el hecho de que la velocidad de disolución obtenida para la mezcla preparada por activación mecánica fue mucho mayor que la mezcla hecha por el método de fusión y también aquella de composición eutéctica. (Shakhtshneider, *et al.*, 1996)

Kaneniwa e Ikekawa en 1975 investigaron la influencia del tratamiento mecánico para dispersar sustancias ligeramente solubles (fenotiazina, acridina, cloranil y la vitamina K₃) en partículas sólidas de polivinilpirrolidona -PVP- y su solubilidad en agua destilada. Observaron que la solubilidad de acridina y la vitamina en solución acuosa de PVP incrementó por activación mecánica. Consideraron además que el aumento de solubilidad de fenotiazina y cloranil fue por efecto del tratamiento mecánico en presencia de PVP ya que los espectros de absorción de ambos fármacos se incrementaron y sus partículas sólidas se disolvieron rápidamente.

El espectro de absorción IR de la mezcla fenotiazina con PVP tratada mecánicamente incrementó considerablemente con una disminución del peso molecular de la PVP por efecto mecánico. Para la acridina, observaron que su solubilidad en solución acuosa de PVP aumentó lo que se consideró debido a la interacción entre ambos por tratamiento mecánico, lo que contribuyó a este aumento de solubilidad.

Por espectros de IR consideraron también que la cristalinidad de las sustancias analizadas disminuyó por tratamiento mecánico en presencia de PVP aunque no definieron si esto contribuyó al aumento de solubilidad y velocidad de disolución en agua destilada.

Finalmente concluyen que el aumento en la solubilidad, velocidad de disolución en agua destilada y el cambio de la estructura cristalina de estas sustancias se debe probablemente a su dispersión en PVP como partículas finas por efecto del tratamiento mecánico.

El método de activación mecánica también se ha empleado para preparar dispersiones sólidas de algunos fármacos (sulfatiazol, ibuprofeno, piroxicam) en acarreadores tales como polivinilpirrolidona, polietilenglicol y talco.

Por ejemplo, Shakhshneider, *et al.*, en 1997 reportaron que el tratamiento mecánico del sulfatiazol solo, lo convierte de una forma III a otra forma metaestable I que se confirma por difracción de rayos X y disminución en su intensidad. Sin embargo las mezclas de sulfatiazol con PVP después del tratamiento mecánico, muestran un incremento significativo en la velocidad de disolución y la solubilidad de este fármaco por la formación de un compuesto metaestable.

Con la mezcla ibuprofeno - PEG 4000 se observó por difracción de rayos X que después del tratamiento mecánico, los picos de difracción del fármaco desaparecían, por lo que la activación mecánica pareció conducir a la distribución del fármaco finamente dividido dentro del acarreador o en la interacción del ibuprofeno y el PEG con la formación de un producto amorfo.

Se compararon por pruebas de disolución las mezclas preparadas por tratamiento mecánico y la técnica convencional de fusión, encontrando que la liberación de ibuprofeno a partir de las muestras obtenidas por fusión (incluyendo las de composición eutéctica) fue más baja que la liberación de las muestras activadas mecánicamente.

En el sistema ibuprofeno-talco después del tratamiento mecánico, se observó por análisis térmico diferencial la desaparición del pico de fusión del fármaco, que confirmó su estado amorfo, además de que la solubilidad del fármaco incrementó significativamente debido a la interacción del fármaco con los iones Mg^{++} del excipiente.

Con estos experimentos se confirmó que el tratamiento mecánico conduce a la formación de complejos más solubles.

Fue investigada la influencia del tratamiento mecánico en las propiedades físicas y químicas del amobarbital, observándose por análisis térmico que el punto de fusión del fármaco descendió de 1 a 3 °C por efecto del tratamiento mecánico que se atribuyó a la transformación del cristal (I) a un estado amorfo (III). Disminuyendo el calor de fusión para el polvo I y en menor proporción en el polvo III; debido probablemente a la disminución de cristalinidad del amobarbital por el tratamiento mecánico.

El análisis de IR reveló que las variaciones encontradas en los espectros del amobarbital con activación mecánica son debido al aumento en la fracción de enlaces entre Nitrógeno-Hidrógeno y Carbono-Oxígeno; que se relacionan con la transformación del cristal I al III. Así mismo la solubilidad del fármaco, incrementó por el tratamiento mecánico. (Ikekawa, Hayakawa, 1981)

4. Métodos para estudiar el tipo de dispersión sólida

Existen muchos métodos con los que se puede obtener información acerca de la naturaleza física de una dispersión sólida, aunque para estudiar su esquema completo se requiere la combinación de 2 o más de éstos.

a) Análisis térmico.

Esta es la técnica más común usada para estudiar los cambios de fase en la formación de las dispersiones. (Chiou, Riegelman, 1971) Cuando un material pasa por un cambio de estado físico, p.ej., una fusión o una transición cristalina de una forma a otra, o cuando reacciona químicamente, tiene lugar una absorción o un desprendimiento de calor; y muchos de estos procesos pueden ser iniciados simplemente aumentando la temperatura del material (McNaughton, Mortimer, 1975), así pues, las reacciones de transición de fase, deshidratación, reducción y algunas de descomposición producen efectos endotérmicos, mientras que las reacciones de cristalización, oxidación y algunas de descomposición producen efectos exotérmicos. (Wesley, 1986)

La finalidad de los sistemas térmicos diferenciales es registrar la diferencia del cambio de energía que tiene lugar entre alguna muestra y algún material inerte de referencia cuando ambos son calentados o enfriados a velocidad controlada o se someten bajo condiciones isotérmicas (McNaughton, Mortimer, 1975).

Los sistemas térmicos a su vez pueden dividirse en:

➤ **Análisis térmico diferencial (DTA).**

En el cual la temperatura de la muestra, comparada con la temperatura de un material inerte, se registra como una función de la temperatura o del tiempo. Esto cuando la muestra es calentada o enfriada a una velocidad uniforme, en otras palabras, se registran diferencias de temperatura. (Ford, Timmins, 1989; Charsley, Warrington, 1992)

Es un método muy efectivo para estudiar el equilibrio de fases de un compuesto puro o de una mezcla. Los efectos diferenciales, asociados con cambios físicos o químicos, son registrados automáticamente como una función de la temperatura o del tiempo conforme la sustancia se calienta a una velocidad dada. Las transiciones polimórficas, evaporación, sublimación, desolvatación y otros tipos de descomposición pueden ser detectadas por este método. Su gran ventaja es la construcción de diagramas con alta reproducibilidad, mayor resolución y rangos de temperatura más altos. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986)

➤ **Calorimetría de barrido diferencial (DSC).**

Es considerada como la técnica más cuantitativa ya que al graficar la señal proporcionada por el aparato contra el tiempo, el área bajo la curva, es proporcional al cambio energético. (Charsley, Warrington, 1992)

Es una técnica térmica en la que se miden las diferencias en la cantidad de calor entre una sustancia y una referencia en función de la temperatura cuando las dos están sometidas a un programa de temperatura controlada. (Ford, Timmins, 1989) Es decir, se mide la cantidad de energía aplicada a la muestra o estándar para mantener a ambas a la misma temperatura al ser sometidas a un programa de calentamiento, enfriamiento o bajo condiciones isotérmicas, contra la temperatura o el tiempo. (Vidal, 1996)

Se utilizan dos tipos de métodos para obtener datos en la calorimetría de barrido diferencial; el primero es el de *compensación de poder* en el que la muestra y el material de referencia son calentados por calentadores separados aunque sus temperaturas se mantienen iguales mientras las temperaturas se aumentan o disminuyen linealmente. El segundo es el de *flujo de calor*, en el que se mide la diferencia de cantidad de calor de la muestra y de la referencia cuando la temperatura de la muestra se aumenta o disminuye linealmente. A pesar de que los dos métodos proporcionan la misma información, la instrumentación de ambos es bastante diferente. (Ford, Timmins, 1989)

b) Difracción de Rayos X.

En este método, la intensidad de la difracción (o reflexión) de rayos X a partir de una muestra, se mide como una función de ángulos de difracción. Es muy útil para estudiar la naturaleza física de las dispersiones sólidas, para detectar la formación de complejos o compuestos aunque no puede diferenciar entre una precipitación amorfa y una dispersión molecular. Se ha empleado para estudiar cuantitativamente la concentración de un componente cristalino en una mezcla. El método de difracción requiere mayor cantidad de muestra, tiene menor confiabilidad y más sensibilidad a la preparación y posición de la muestra. (Chiou, Riegelman, 1971; Ford, 1986)

c) Velocidad de disolución.

Este método involucra la comparación de las velocidades de disolución *in vitro* de tabletas hechas con las dispersiones sólidas a analizar contra una mezcla física de la misma composición en un medio de disolución adecuado. Es fácil de realizar y el muestreo puede ser automatizado o no. Con este método se estudian los cambios que se presentan en el perfil de disolución por la formación de la dispersión sólida.

En los estudios de disolución, el análisis de datos se enfoca a la evaluación de la disponibilidad farmacéutica. Los estándares de las farmacopeas en cada país establecen para estos estudios aplicados a formas farmacéuticas (F.F.) sólidas orales usualmente el por ciento disuelto a un tiempo fijo bajo condiciones preestablecidas.

Entre los métodos de análisis de datos de perfiles de disolución se encuentran los siguientes:

> Área bajo la curva (ABC)

Es un parámetro de medida del perfil de liberación; su ventaja es que reduce a un solo resultado los perfiles, facilitando su análisis e interpretación.

> Eficiencia de disolución (E.D.)

Khan y Rhodes en 1972 definen este parámetro como el área bajo la curva de disolución hasta cierto tiempo t , expresada como el porcentaje del área de un rectángulo descrito por el 100% disuelto en el mismo tiempo. Lo definen como:

$$ED (\%) = \left(\int_0^t y dt / y_{100} t \right) (100\%)$$

donde E.D. es la eficiencia de disolución, y es el por ciento liberado, y_{100} es el cien por ciento liberado y t es el tiempo.

El caso más simple es la fig. 4-A.

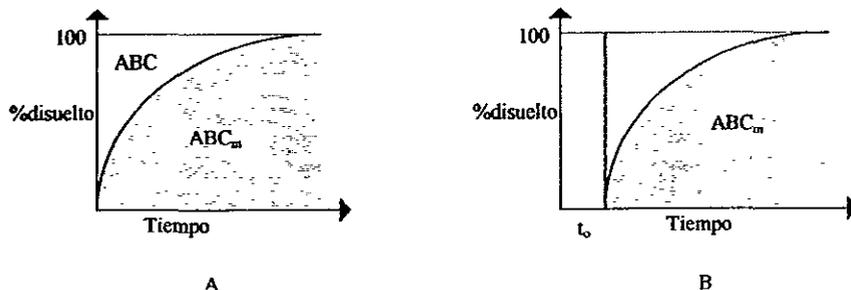


Fig. 4. Representación esquemática de la eficiencia de disolución (ED).
 En la fig. A la E.D.(%) = área sombreada/rectángulo $y_{100} \cdot t_{100}$ (100).
 En la fig. B, t_0 es el tiempo de latencia o de inducción, que representa el tiempo necesario para que la F.F. comience a ceder su p.a.

Khan y Rhodes, 1972.

Antes de mencionar las ventajas de la E.D. es importante señalar que este parámetro puede tener un rango de valores dependiendo de los intervalos de tiempo elegidos. Éste debe ser preferentemente mayor al 90% para asegurar que la mayoría del perfil de disolución se está considerando. Es esencial además establecer que el contenido total del fármaco en la formulación está disponible para ser liberada al medio de disolución y que no se afectará su solubilidad por la interacción con, o absorción con los excipientes de la formulación.

Las principales ventajas del concepto de E.D. son: primera, resume en un solo dato la liberación del p.a., lo que facilita la comparación entre un gran número de formulaciones. Segunda, puede relacionarse teóricamente con los datos obtenidos in vivo; lo que significa que no importa el tipo de cinética que se siga. También puede ser descrita en función de dos variables, la concentración del fármaco en solución y el tiempo en que esta solución está en contacto con una región adecuada en el tracto gastrointestinal. Cuando se presenta una relación entre la disolución y otra variable, p. ej. efecto de la fuerza de compresión, es más adecuado emplear la E.D., que toma en cuenta el perfil de disolución completo, en contraste con el t_{50} o t_{90} que sólo usan un punto de la gráfica. Se ha encontrado que la E.D. es un método preciso, reproducible y conveniente. (Khan y Rhodes, 1972)

➤ Tiempo medio de disolución (TMD) y tiempo medio de residencia (TMR).

El perfil de disolución de una forma farmacéutica puede ser analizado estadísticamente al medir la cantidad de fármaco liberado al medio de disolución. Cada distribución entonces puede describirse matemáticamente por medidas de tendencia central y de dispersión las cuales se basan en momentos estadísticos de primer y segundo grado. Para una distribución normal, el primer momento estadístico es igual a la media aritmética y el segundo momento estadístico es similar a la varianza de la distribución. Sin embargo, la mayoría de los perfiles de disolución no siguen este comportamiento. Se propone por ello emplear un método independiente del tipo de cinética.

El valor aritmético promedio de cualquier perfil de disolución se denomina "tiempo medio de disolución" (TMD). Si el contenido del fármaco se grafica como una función del tiempo, entonces el valor aritmético promedio se denomina "tiempo medio de residencia" (TMR).

Estos parámetros se han empleado para describir perfiles de disolución o de residencia con el fin de simplificar los datos obtenidos pero también para calcular la correlación *in vivo/in vitro* de los perfiles de disolución, para probar la equivalencia de dos perfiles o para comparar varios perfiles estadísticamente.

Para calcular estos parámetros se pueden usar las siguientes ecuaciones:

$$\text{TMR} = \text{ABC}_m / \text{ABC}$$

$$\text{TMD} = \text{ABC}_m / \text{ABC} \quad \text{ó} \quad \int t(dm)/m_{\infty}$$

donde t es el tiempo, ABC_m es el área bajo la curva en el primer momento estadístico y ABC es el área bajo la curva de lo que permanece en la formulación para el caso de TMR y lo que se disuelve en el caso de TMD. (Podczecck, 1993)

Gráficamente el TMD se representaría como se muestra en la siguiente figura:

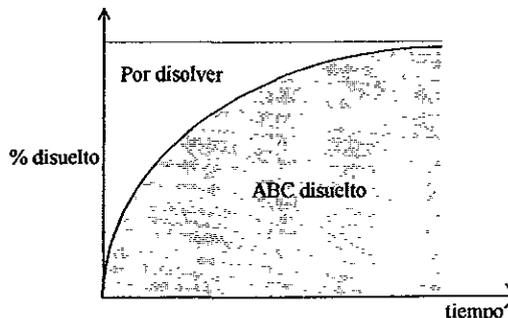


Fig. 5. Representación esquemática del concepto de tiempo medio de disolución.

Puede considerarse como la relación de la cantidad de fármaco por disolver, respecto a la cantidad total disuelta a tiempo infinito.

Block y Bananar. 1988.

5. Microscopía.

La técnica de microscopía electrónica de barrido se ha utilizado para observar la morfología de las dispersiones sólidas y su análisis de superficie. Con ello puede demostrarse si existe diferencia en las formas de las partículas ya sean agregados, estados amorfos, estados cristalinos. (Ozeki, *et al.*, 1995; Kerc, *et al.*, 1991; Sjökvist, Nyström, 1988).

La microscopía confocal de barrido láser (CLSM) es una nueva técnica de la microscopía óptica que ofrece ventajas significativas sobre la microscopía convencional. CLSM es una microscopía de secciones ópticas. La luz, que es emitida a partir no sólo del plano focal sino también de otras regiones, es cortada por la introducción de un diafragma en la dirección del rayo. El resultado es una "rebanada" óptica que muestra más detalles debido a que lo borroso de una imagen producida por el foco desaparece, es decir, la luz fuera de foco es excluida de la imagen final, lo que incrementa enormemente el contraste y por tanto la visibilidad de pequeños detalles en la muestra. (Finke-Puches R, *et al.*, 1995; Murray, 1992)

La CLSM permite formar una imagen a partir de una sección específica de la muestra. Si se almacenan además muchas de estas secciones en forma seriada y con incrementos arbitrarios de profundidad a través del espécimen, se puede obtener su representación tridimensional total que describe al objeto con una alta resolución al tener imágenes estereo izquierdas y derechas. (Fine A, *et al.*, 1988; Wilson T, 1989)

El principio de operación básica usada en microscopios confocales es realmente simple y puede ser apreciada con una representación esquemática de la formación de la imagen en la microscopía de luz. Empezando con un microscopio convencional o de campo claro (Fig. 6, lado izquierdo), se tiene que en la parte inferior del dibujo se encuentra una fuente de luz que, en conjunción con un condensador, distribuye la luz uniformemente a través del área del espécimen bajo observación. Se considera que la luz viene a través de tres puntos en la muestra, pasando por el objetivo y eventualmente (omitiendo algunos lentes intermedios) alcanza al detector, ya sea una película, video cámara o retina. Las líneas oscuras representan los límites de los rayos de luz que contribuyen a la imagen en este punto. De igual forma, las líneas delgadas marcan el camino de los rayos que vienen de otro punto en el mismo plano pero desplazadas horizontalmente con respecto al primer punto.

Finalmente, se tiene luz viniendo a partir de un plano fuera de foco, representado por la línea punteada. Esta es luz que contribuye a un fondo borroso, el cual se desea eliminar de la imagen.

El lado derecho de la fig. 6 muestra como se logra esto. Debajo de los lentes del objetivo, todos los rayos de luz son concentrados en un punto barrera. Normalmente, los oculares del microscopio están concentrados en este plano para formar la imagen final magnificada que observamos. Como se ilustra, una apertura *pinhole* en la altura correcta pasará la luz concentrada a partir del punto en línea pero bloqueará todos los rayos dispersos a partir de cualquier punto que se encuentre por encima o debajo del plano focal (Murray, 1992).

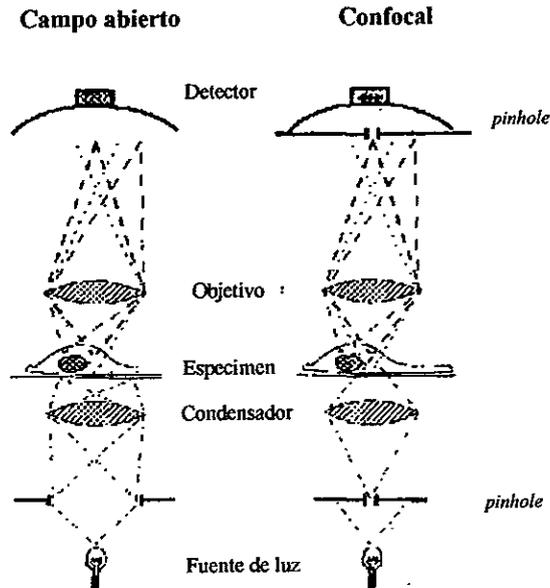


Fig. 6. Representación esquemática del principio de operación del microscopio confocal.

Lado izquierdo - un microscopio convencional de campo abierto. El espécimen está iluminado sobre una región extendida por una fuente de luz y un condensador. Los rayos de luz que emanan en el espécimen desde tres puntos son mostrados. Las líneas punteadas emanan de dos puntos en el plano focal, una localizada centralmente (líneas punteadas oscuras) y otra fuera del eje (líneas punteadas claras). El tercer punto está en eje pero localizada debajo del plano focal, lo que da una imagen borrosa en el detector. Lado derecho - microscopio confocal. Se han añadido los *pinhole*. La apertura superior restringe la iluminación de tal modo que está enfocado en el punto de vista dado por la apertura superior.

Murray, 1992

En esta investigación, dado que el felodipino es fluorescente, se propone el empleo de una técnica de microscopía que permite la detección de fluorescencia sin que exista una contribución de señales no deseadas por estructuras que se encuentren fuera y/o debajo de foco: la microscopía confocal. Ya que esta técnica estudia imágenes que al ser excitadas por un haz de luz, fluorescen en la zona estudiada. (Pawley, J, 1990)

B. TAMAÑO DE PARTÍCULA.

La ciencia y tecnología de las partículas pequeñas recibe el nombre de *micromedición*. La unidad del tamaño de partícula usado generalmente es el micrómetro, μm , también llamado micra, μ , que equivale a 10^{-3} mm.

El tamaño y por tanto, el área superficial de una partícula puede relacionarse de manera significativa a las propiedades físicas, químicas y farmacológicas de un principio activo. Clínicamente el tamaño de partícula de un fármaco puede afectar su liberación desde una forma farmacéutica.

En una colección de partículas de más de un tamaño, dos propiedades son muy importantes, el tamaño y área superficial de las partículas individuales y, el rango de tamaño y número o peso de partículas, es decir, el área de superficie total.

La distribución del tamaño de partícula puede reportarse de varias formas, p. ej., cuando el número de partículas de cierto tamaño se grafica contra la media del tamaño de partícula, se obtiene una curva de distribución de frecuencia. Un método alterno para representar los datos es graficar el por ciento acumulado contra el tamaño de partícula. Esto a veces resulta en una distribución de datos que es simétrica alrededor de la media o dato promedio y se conoce como una distribución normal.

Este tipo de distribución generalmente no se presenta con polvos farmacéuticos que han sido sometidos a tratamientos mecánicos o de precipitación. Tienden a mostrar un comportamiento asimétrico o sesgado; por ello se prefiere graficar la probabilidad contra el logaritmo del tamaño de partícula y obtener así una curva de frecuencia con forma de campana, conocida como distribución normal logarítmica. Este tipo de distribución posee dos parámetros importantes, la pendiente y un punto de referencia equivalente al 50% en la escala de probabilidad conocido como el diámetro geométrico medio, d_g . (Martin, A, 1993) Este parámetro sirve para caracterizar con un solo dato el tamaño de partícula de toda la población.

1. Métodos para determinar el tamaño de partícula.

Existen muchos métodos para determinar el tamaño de partícula aunque ninguno de éstos sea un método directo. Con la *microscopía óptica* es posible realizar mediciones en el rango de $0.2 \mu\text{m}$ a aproximadamente $100 \mu\text{m}$. Se realiza colocando en el ocular del microscopio un micrómetro, con el que se estima el tamaño de las partículas; con los datos obtenidos puede obtenerse una curva de distribución de frecuencias del tamaño de partícula y determinar los diámetros estadísticos de la distribución. La principal desventaja de este método es que el diámetro es obtenido sólo de dos dimensiones de la partícula: largo y ancho. No puede determinarse la profundidad (grosor) de la partícula. Además es un método lento y tedioso.

➤ Método de tamizado

Emplea una serie de tamices estándar calibrados por la "National Bureau of Standards". De acuerdo al método de la Farmacopea de los Estados Unidos para probar la finesa de un polvo, se coloca una muestra en el tamiz colocado en un agitador mecánico. El polvo se agita por un periodo de tiempo definido y, el material que pasa a través de un tamiz y es retenido en el siguiente, se colecta y pesa. A veces, se asigna a las partículas del tamiz inferior, el tamaño de la media geométrica o aritmética de los dos tamices empleados.

➤ Sedimentación

Es otro método para determinar el tamaño de partícula; aplica la ultracentrifugación para la determinación del peso molecular de polímeros grandes y se rige por la ley de gravedad de Stokes. Las partículas a medir no deben ser agregados o estar agrupadas en la suspensión ya que tales pueden caer más rápido que las partículas individuales y podrían obtenerse resultados erróneos. Es por ello que se recomienda emplear un agente defloculante para mantener a las partículas separadas y libres para que sedimenten en el medio. Este método entonces proporciona un tamaño de partícula relativo a la velocidad a la cual caen a través de un medio líquido.

➤ Volumen

Un instrumento popular para determinar el volumen de las partículas es el Coulter counter. Este instrumento opera bajo el principio de que cuando una partícula suspendida en un líquido pasa a través de un pequeño orificio (que tiene electrodos en sus extremos) ocurre un cambio en la resistencia eléctrica. Este método permite calcular un diámetro de volumen equivalente; sin embargo la técnica no proporciona información sobre la forma de las partículas. (Martin, A, 1993)

C. PROPIEDADES DEL PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES.

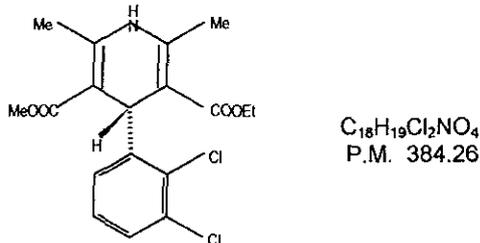


Fig. 7. Estructura del felodipino.

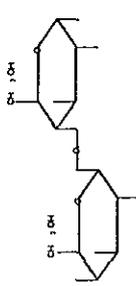
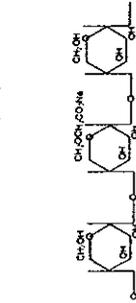
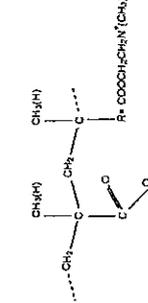
El felodipino es un fármaco cristalino de color blanco o ligeramente amarillo, prácticamente insoluble (0.5 mg/L) en agua, altamente soluble en acetona, etanol, metanol y cloruro de metileno. Posee un rango de fusión de 142-145°C y en almacenamiento debe estar protegido de la luz. (Vademecum, 1995; British Pharmacopoeia, 1993; The Merck Index, 1996; European Pharmacopoeia, 1997; Astra, Certificado de análisis de felodipino)

Es un antagonista del calcio cuyo principal sitio de acción es sobre los canales de calcio de las membranas celulares, donde inhibe la actividad eléctrica y contráctil de las células del músculo liso. Es un derivado de las dihidropiridinas y ejerce una acción más selectiva sobre el músculo liso de las arteriolas que el verapamilo, diltiazem y nifedipina. (Edgar B, *et. al.*, 1987)

La biodisponibilidad sistémica del felodipino administrado oralmente es aproximadamente del 15% y es independiente de la dosis terapéutica. La unión de felodipino a las proteínas plasmáticas es del 99% aproximadamente y se une predominantemente a la fracción de albúmina. Es metabolizado principalmente por el hígado y por la pared intestinal y todos los metabolitos identificados son inactivos. Su depuración sanguínea de 1200 ml/min. y el promedio de vida media en la fase terminal es de 24 horas. Aproximadamente el 70% de la dosis que se administra es excretada como metabolitos por la orina, la fracción restante, por las heces. El felodipino puede ocasionar rubor, cefalea, palpitaciones, mareo y fatiga. (Wingstrand, *et. al.*, 1990; PLM, 1998)

Por su baja solubilidad, la velocidad de disolución puede ser el factor que limita su absorción a partir de una forma farmacéutica sólida lo que podría resultar en problemas de disolución y biodisponibilidad. Además, el felodipino es una sustancia hidrofóbica que requiere detergentes para disolverse en soluciones acuosas. (Kerç, *et. al.*, 1991; Gottfries, *et. al.*, 1994)

PROPIEDADES DE LOS EXCIPIENTES

	Estructura química o fórmula empírica	Descripción	Solubilidad	Rango de fusión
PEG 8000	$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ donde $m = 181$.	Polímero compuesto por óxido de etileno y agua, sólido a temperatura ambiente y de color blanco.	Soluble en agua, acetona, diclorometano, etanol y metanol; ligeramente en hidrocarburos alifáticos y éter; insoluble en aceites minerales o grasas.	60 - 63°C
Lactosa		Polvo o partículas cristalinas de color blanco o crema. Sin olor de sabor agradable. Puede encontrarse como forma hidratada (α) o anhidra (α ó β).	Soluble en amoníaco y ácido acético. Ligeramente soluble en alcoholes diluidos. Insoluble en cloroformo, éter, y alcohol absoluto.	α 202°C α 223°C β 252°C
Talco	$\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_5)_x(\text{OH})_4$	Polvo cristalino muy fino, blanco o grisáceo, impalpable, sin olor, untuoso; se adhiere fácilmente a la piel; suave al tacto sin aspecto arenoso.	Insoluble en agua, solventes orgánicos, ácidos fríos y álcalis diluidos.	---
Primojel		Polvo blanco o blanquizco, sin olor ni sabor. Microscópicamente, gránulos esféricos u ovales con diámetro de 30-100 μ .	Al 2% p/v, se dispersa en agua fría y sedimenta en forma de capa altamente saturada. Insoluble en solventes orgánicos.	---
Eudragit RL-100		Gránulos incoloros, claros o azulosos con un ligero olor a amina. Es copolímero de los ésteres acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos cuaternarios de amonio.	1 g se disuelve en 7 g de metanol acuoso, etanol e isopropanol. Con acetona, acetato de etilo y cloruro de metileno es miscible en proporción 1:1. Prácticamente insoluble en éter de petróleo, hidróxido de sodio 1N y agua. Altamente permeable	---

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El felodipino es un fármaco muy útil en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades cardiovasculares aunque su baja solubilidad en agua (0.5 mg/L) ocasiona problemas de biodisponibilidad al administrarse por vía oral (Wingstrand, *et al.*, 1990; Gottfries, *et al.*, 1994). Es por ello que en este trabajo se propone aumentar la velocidad de disolución y consecuentemente la biodisponibilidad de este principio activo a través de la preparación de una dispersión sólida con un polímero soluble en agua, el polietilenglicol 8000 y con otro permeable al agua, como el Eudragit RL 100 por el método de activación mecánica.

La formación de dispersiones sólidas posee un gran potencial para modificar la solubilidad de fármacos prácticamente insolubles y con ello su biodisponibilidad, sin embargo, los métodos para prepararlas ya sea fusión o solvente, son ocasionalmente difíciles de aplicar en algunos principios activos. Esto debido a:

- (1) inestabilidad térmica,
- (2) inmiscibilidad,
- (3) volumen de solvente usado y
- (4) problemas para eliminar el solvente.

(Suzuki, *et al.*, 1996).

Por esta razón se propone el uso de una estrategia económica que permitirá modificar las propiedades fisicoquímicas del felodipino: **desarrollar esta dispersión sólida** a través del empleo de un método de activación mecánica. De esta manera, antes de sugerir la creación de un nuevo fármaco contra la hipertensión se plantea modificar uno ya existente para mejorar sus propiedades biofarmacéuticas.

Pues es bien sabido que en materia económica nuestro país no cuenta con los recursos necesarios para invertir ni tiempo ni dinero en el desarrollo de nuevos fármacos. Así que cada peso ahorrado como resultado de una propuesta en la mejora de calidad de un producto en este caso es la velocidad de disolución del felodipino, tendrá un gran impacto en las utilidades de las empresas farmacéuticas.

IV. HIPÓTESIS.

El polietilenglicol es un polímero que se considera un buen acarreador para la preparación de dispersiones sólidas con fármacos poco solubles, al ser hidrosoluble, incrementa la solubilidad de fármacos con los que forma la dispersión. Además se sabe ya que la activación mecánica es un método alternativo para la preparación de las dispersiones sólidas. Por lo tanto, al desarrollar una dispersión sólida de felodipino con polietilenglicol por el método de activación mecánica, la solubilidad del principio activo se incrementará.

Se espera conseguir un comportamiento similar si se emplea un polímero altamente permeable al agua, como el Eudragit RL 100.

V. OBJETIVOS.

A. GENERAL.

Desarrollar una dispersión sólida de felodipino con un polímero hidrosoluble, el Polietilenglicol 8000 y con un polímero altamente permeable al agua, el Eudragit RL 100, por el método de activación mecánica para mejorar las características de disolución de este principio activo.

B. ESPECÍFICOS.

Llevar a cabo el estudio de compatibilidad de felodipino con los excipientes necesarios en la formulación a través de la técnica de calorimetría de barrido diferencial (DSC).

Seguir la formación de la dispersión sólida por calorimetría de barrido diferencial así como por microscopía confocal y estudios de disolución (perfiles de disolución y eficiencia de disolución).

Llevar a cabo una mezcla del principio activo con lactosa y primojel y comprobar por DSC y/o estudios de disolución, que estos excipientes no forman dispersiones sólidas.

Emplear como método de comparación la velocidad de disolución del fármaco a partir de una dispersión sólida preparada con PEG 8000 por el método del disolvente.

VI. PARTE EXPERIMENTAL.

A. EQUIPO.

- Calorímetro de Barrido Diferencial Perkin-Elmer DSC-7 con procesador 1022.
- Microbalanza Perkin-Elmer AD-4 Autobalance.
- Molino de bolas¹.
- Microscopio con objetivo Ann Arbor. Biological Center USA objetivo de escala de 2 mm. subdividido en unidades de 0.01 mm.
- Balanza analítica Ohaus Explorer E 1240.
- Prensa para Infrarrojo Carver modelo C acoplada a una caja para medición de presión (Digital Pressure Gauge) modelo DGP/10,000 psi. Enerpac.
- Disolutor VanKel automatizado modelo VK7000 acoplado a un espectro Shimadzu UV-1201, programa ADS 2000.
- Potenciómetro Cole Parmer modelo 59003-20.
- Espectrofotómetro UV-VIS Perkin-Elmer 533.
- Microscopio confocal láser Bio-Rad MRC-600, Watford, UK con objetivos de inmersión a 60x en un microscopio Nikon de epifluorescencia.
- Durómetro VanKel modelo VK 2000

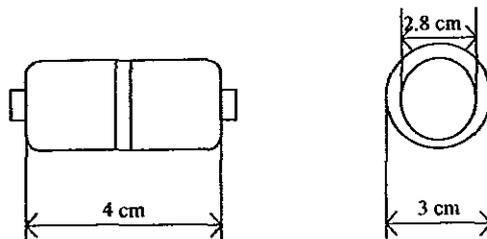


Fig. 8. Molino de bolas.

¹ Este molino fue diseñado en el Laboratorio de Farmacia Molecular de la UAM Xochimilco por la QFB Ma de los Angeles Vidal Millán y Celia Bravo Estudillo. El diseño de este molino consistió en una modificación al "amalgamador" empleado por los odontólogos. Consta de un motor cuyo voltaje requerido para su operación es de $127 \text{ V} \pm 10\%$ a una frecuencia nominal de 60 Hz y de un molino. El molino es de forma cilíndrica con los extremos redondeados, hecho de nylon blanco, con un volumen interno de 24.63 cm^3 . En su interior se colocaban además del polvo (1.25 g), 5 balines de acero inoxidable que pesan 5.74 g y que se encuentran en relación 5:1 con respecto a la carga del molino.

B. MATERIAL.

- 6 vasos Peak ² (VanKel) para la prueba de disolución de 1000 ml
- 6 embudos de plástico de tallo corto.
- 1 gradilla metálica para 40 tubos de ensayo.
- 6 pipetas volumétricas de 4 ml
- Papel Whatman No. 5.
- Tubos de ensayo.
- Matraces aforados de 50 ml
- Matraces aforados de 25 ml
- Matraces Erlenmeyer de 4 l
- Parrilla de calentamiento.
- Vasos de precipitado Nalgene de 15 ml
- Varilla de vidrio.
- Pinzas para depilar.
- Cronómetro.
- Mortero con pistilo.
- Matriz con punzón.

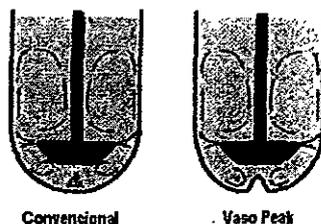


Fig. 9. Vasos Peak™.

Practical Solutions. A Quarterly Publication of The VanKel Technology Group. Volume One, #1.

² Estos vasos fueron diseñados por VanKel y poseen las siguientes características:

- Tienen un pico en el fondo del vaso lo que mejora la hidrodinámica alrededor de la forma farmacéutica y conduce a velocidades de disolución más reproducibles.
- El peak fuerza al material analizado a colocarse en una región con una hidrodinámica apropiada, en donde toda la superficie del producto está expuesta constante y uniformemente al medio en movimiento.
- Los resultados varían poco si se emplean diferentes velocidades de agitación.
- Las velocidades de disolución no se ven influenciadas por la presencia de burbujas de aire, es decir, la disolución es la misma no importando si el medio es o no deareado.

En conclusión, los vasos Peak™ eliminan los problemas hidrodinámicos asociados con los vasos para disolución convencionales al eliminar la región pobremente agitada por debajo de la paleta, que origina la acumulación del polvo y no se agita, como se muestra en la fig. 9.

C. REACTIVOS Y EXCIPIENTES.

- Felodipino grado farmacéutico.
- Tween 80 grado farmacéutico.
- PEG 8000 grado farmacéutico.
- Lactosa grado farmacéutico.
- Talco grado farmacéutico.
- Primojel grado farmacéutico.
- Estearato de magnesio grado farmacéutico.
- Alcohol Etilico Absoluto RA. TECSIQUIM.
- Acetona RA. TECSIQUIM.
- Metanol RA. TECSIQUIM.
- Agua destilada y bidestilada.
- Solución Amortiguadora de fosfatos pH 6.5 con 0.02% p/v de tween 80.

D. METODOLOGÍA.

Se llevo a cabo el **estudio de compatibilidad** del felodipino con los excipientes necesarios en la formulación a través de la técnica de calorimetría de barrido diferencial al obtener los termogramas del p.a. solo, los excipientes solos y sus mezclas en proporción 1:2.

Para tal estudio se utilizó un calorímetro de barrido diferencial PE-DSC7 bajo las siguientes condiciones:

- Calibración: estándar de Indio.
- Tipo de crisol: de aluminio, para muestra no volátil.
- Rango de temperatura: 45-160°C
- Velocidad de calentamiento: 10°C / min.
- Tamaño de muestra del p.a. y excipiente: 2 mg
- Tamaño de muestra de mezclas y dispersiones: 17 mg
- Flujo de nitrógeno: 5 ml / min.

Una vez determinada la compatibilidad, se procedió a la **preparación de las dispersiones sólidas** por el método de activación mecánica y del disolvente, según se describe a continuación.

➤ **Activación mecánica.**

Las dispersiones sólidas de felodipino con PEG 8000 se prepararon colocando a estos dos en un molino de bolas, moliendo en tiempos de 30 y 60 minutos, junto con 5 balines de acero inoxidable. Después de este tiempo, los balines se retiraron y se mezcló con el talco por 5 minutos, para proceder a tabletear posteriormente.

En el caso de la mezcla del felodipino con el Eudragit RL-100, se sometió también a un tratamiento mecánico de 30 y 60 minutos con los balines, mezclando posteriormente con el talco por 5 minutos. Sin embargo para hacer estas mezclas, este polímero se molió previamente con mortero para favorecer la incorporación del principio activo.

A las mezclas de lactosa con felodipino, también se les sometió a activación mecánica de 30 y 60 minutos, junto con el desintegrante (primojel) y los balines.

Para cada lote se hicieron tabletas control (cero minutos de molienda), las cuales sólo se mezclaron con el talco por 5 min. usando el principio activo (p.a.) previamente molido por 30 min.

Cabe aclarar que el empleo del talco fue solo para evitar que la mezcla de los polvos se pegara con los punzones al hacer las tabletas para el estudio de disolución.

➤ **Método del disolvente.**

Se pesó una cantidad de PEG 8000 y se disolvió en 25 ml de etanol absoluto con un poco de calentamiento, aproximadamente 65°C. Ya disuelto se incorporó al p.a. y se retiró del calentamiento hasta su total disolución. La mezcla se colocó en una estufa de vacío por 24 hrs a 40°C para la evaporación del solvente. La mezcla así recuperada se molió por 10 min. en el molino de bolas y después se mezcló con talco antes de tabletear.

Se fabricó otro lote al cual se le incorporó tween en una proporción del 5%, junto con el PEG y el alcohol. Una vez disuelto el PEG 8000 se siguieron los mismos pasos descritos previamente.

En la tabla 1 se muestra la formulación de cada una de las mezclas preparadas por ambos métodos:

Método de activación mecánica

<i>Excipiente</i>	<i>mg / tableta</i>	<i>g / lote</i>
Felodipino	5.0	0.1250
PEG 8000	44.5	1.1125
Talco	0.5	0.0125
TOTAL	50.0	1.2500

Método de activación mecánica

<i>Excipiente</i>	<i>mg / tableta</i>	<i>g / lote</i>
Felodipino	5.0	0.1250
Lactosa	42.5	1.0625
Talco	0.5	0.0125
Primojel	2.0	0.0500
TOTAL	50.0	1.2500

Método del disolvente

<i>Excipiente</i>	<i>mg / tableta</i>	<i>g / lote</i>
Felodipino	5.0	0.250
PEG 8000	42.0	2.100
Talco	0.5	0.025
Tween	2.5	0.125
TOTAL	50.0	2.500

Tabla 1. Proporción de cada uno de los excipientes empleados en la formulación de las mezclas preparadas por el método de activación mecánica y del disolvente.

En el caso del método del disolvente se prefirió preparar mayor cantidad de la mezcla de polvos para obtener una cantidad suficiente para la preparación de las tabletas.

A cada una de las mezclas así preparadas, se les determinó el **tamaño de partícula**, colocando una muestra de cada polvo en un portaobjetos y determinando el tamaño a 60 partículas por duplicado. Para ello se empleó un microscopio de campo claro con un objetivo Ann Arbor que contiene una escala milimétrica. El tamaño se determinó midiendo la longitud mayor de cada partícula que se encontrara sola y no como aglomerado. Posteriormente cada medición se multiplicó por un factor para encontrar su valor en micras. A los datos así obtenidos se les dio un tratamiento estadístico para caracterizar en un solo dato el tamaño de partícula de la población, el diámetro geométrico medio. (Martin, 1993) El factor de medición de micras de la escala ocular se calculó como sigue:

$$\frac{\text{Nº de espacios en la escala micrométrica objetiva X 10}}{\text{Nº de espacios en la escala micrométrica ocular}} = 0.8571$$

Para seguir la formación de las dispersiones sólidas en cada uno de los lotes elaborados por ambos métodos de preparación a través de estudios de disolución, se **fabricaron 25 tabletas planas** pesando 50.2 ± 0.5 mg de la mezcla de polvos. Este polvo se vertió en la matriz, se colocó el punzón y se procedió a comprimir a mano usando una prensa para IR manteniendo una presión constante de 1010 ± 10 psi por 10 segundos.

Cabe señalar que las mezclas que incluyen lactosa se llevaron a un peso final aproximado de 100 ± 0.5 mg por tableta para facilitar su compresión.

Antes de proceder al estudio de disolución, se determinó el **peso promedio** a cada lote de tabletas elaboradas. Para ello se pesaron individualmente de 9 a 12 tabletas, se registró su peso y calculó la sumatoria dividiendo este total se entre la cantidad de tabletas pesadas.

El **contenido de felodipino por tableta** se calculó de la siguiente forma: se pesaron individualmente 5 tabletas de cada lote en un vaso de precipitados. A cada una se añadieron 15 ml de metanol y dejó por 5 min. Posteriormente cada tableta se maceró con una varilla de vidrio, se transfirió cuantitativamente en un matraz aforado de 50 ml y se aforó con metanol. Se mezcló y filtró con papel Whatman No. 5. Del filtrado se tomaron 4 ml y aforó a 25 ml con agua para determinar su absorbancia a 364 nm.

Para la preparación del estándar se pesaron aproximadamente 5 mg del felodipino y se aforó a 50 ml con metanol. Se tomaron 4 ml y aforó a 25 ml con agua determinando su absorbancia a 364 nm.

La determinación de **dureza** se realizó pesando individualmente 5 tabletas de cada lote. Cada tableta se colocó verticalmente en el durómetro con ayuda de unas pinzas. El aparato se encendió previamente y se programó para hacer la determinación manual, por lo que una vez colocada la tableta, el durómetro ejercía la fuerza y registrando tal fuerza en Newtons.

Así pues, la **prueba de disolución** se llevó a cabo con el método de paleta a una velocidad de agitación de 50 r.p.m. y la temperatura del baño se mantuvo a $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

El medio de disolución, 500 ml para cada experimento, fue solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5 con 0.02% p/v de tween 80. Las muestras se tomaron manualmente (4 ml), se filtraron con papel Whatman No. 5 y se determinó su absorbancia a 364 nm en celda de 1 cm. contra un blanco que contenía medio de disolución (Abrahamson, *et al.*, 1994). Se determinó el por ciento disuelto comparando contra un estándar.

Este estándar se preparó disolviendo aproximadamente 5 mg de felodipino en 15 ml de metanol; ya disuelto se aforó a 500 ml con la misma solución amortiguadora de fosfatos y se determinó su absorbancia a 364 nm en celda de 1 cm.

Con los resultados obtenidos en esta prueba, se calculó la **eficiencia de disolución** para cada lote de tabletas.

Finalmente se llevó a cabo el **análisis de superficie** de las mezclas sometidas a tratamiento mecánico de cero y sesenta minutos que por calorimetría de barrido diferencial mostraran la existencia de la dispersión sólida.

Para su comparación, se examinó la mezcla del p.a. con lactosa (que no forma dispersión sólida) y la mezcla con PEG y tween elaborada por el método del disolvente.

El análisis de superficie se realizó con un microscopio confocal colocando la tableta de la mezcla bajo estudio en un portaobjetos y, sin cubreobjetos se observó en total oscuridad.

De cada una de las imágenes obtenidas, se tomaron fotografías y se determinó la **distribución del felodipino en las tabletas** analizadas según la intensidad de fluorescencia emitida.

En ellas se determinó cómo se hallaba distribuido el p.a. dentro de la tableta según la intensidad de fluorescencia mostrada ya que el felodipino puede fluorescer. La distribución de esta fluorescencia se determinó según la intensidad de fluorescencia en cada muestra que, en orden descendente es como sigue: blanco, amarillo, rojo, azul y morado. Así pues, el p.a. muestra un color amarillo y/o rojo y el acarreador empleado un color azul y/o morado.

VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

A. CALORIMETRÍA

A continuación se muestra el termograma de felodipino así como los termogramas de compatibilidad obtenidos para las mezclas físicas del p.a. con lactosa, talco, primojel y PEG 8000.

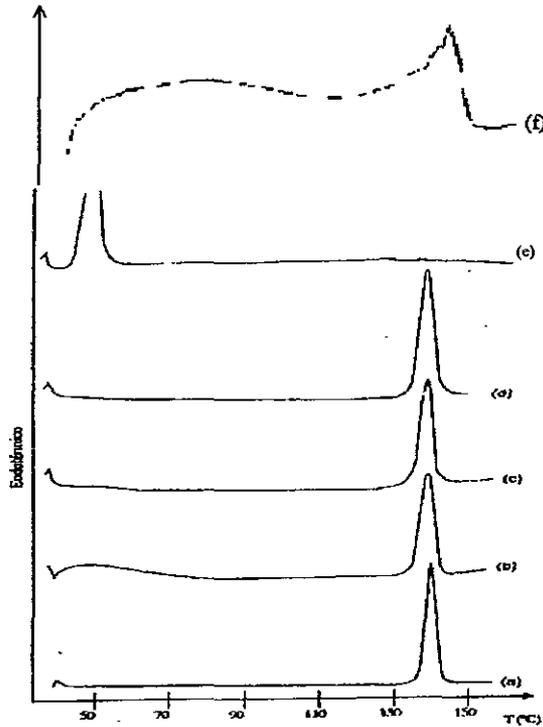


Fig. 10. Termogramas de compatibilidad, calores de fusión y temperatura de picos del (a) felodipino, (b) felodipino-lactosa, (c) felodipino-primojel, (d) felodipino-talco, (e) felodipino-PEG 8000 y (f) felodipino-Eudragit RL 100.

De los termogramas obtenidos en la figura 10 se observa que el felodipino presenta un pico endotérmico a 145.19°C. Las mezclas de felodipino con lactosa, con talco y con primojel también presentan este pico, es decir, el comportamiento térmico del fármaco se mantiene al mezclarlo con estos excipientes. Con el PEG 8000 no se observa endoterma de fusión del felodipino pero sí el del polímero.

Se dice entonces que los excipientes analizados no interaccionan física ni químicamente con el principio activo (p.a.), ya que además no existió cambio de posición, deformación, desaparición o formación de nuevos picos excepto que con el PEG 8000 desaparece el endoterma de fusión del felodipino y sólo se aprecia el de este polímero.

La desaparición del endoterma de fusión del felodipino en la mezcla con PEG 8000 puede deberse a que el p.a. se encuentre disperso, formando un precipitado amorfo en el acarreador cristalino, PEG 8000. Este polímero conserva sus características cristalinas y es por ello que sólo se aprecia la fusión del polímero.

Se determinaron además los calores de fusión (ΔH_f) del fármaco solo y en combinación con cada uno de los excipientes. Tales resultados se presentan en la siguiente tabla:

Mezcla / proporción	ΔH_f (J/gr.)	T _{pico} (°C)
Felodipino	79.59	145.19
Felodipino - lactosa (1:2)	82.89	145.19
Felodipino - primojel (1:2)	82.59	145.73
Felodipino - talco (1:2)	78.28	145.78
Felodipino - PEG 8000 (1:2)	-	-
Felodipino - Eudragit	84.50	141.25

(-) ausencia de endoterma de fusión del felodipino.

Tabla 2. Temperaturas de fusión del felodipino y calores de fusión obtenidos en cada mezcla analizada.

De la figura 11 a la 16 se presentan los termogramas obtenidos de cada una de las posibles dispersiones sólidas formadas entre el felodipino y los excipientes empleados preparados por el método de activación mecánica. La figura 17 presenta el termograma de la mezcla preparada por el método del disolvente.

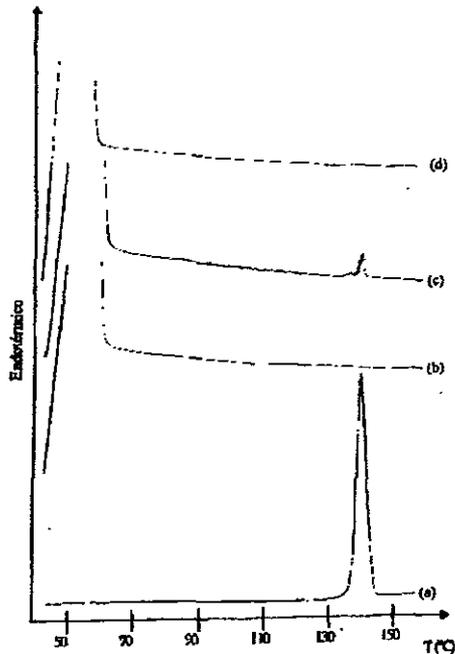


Fig. 11. Termogramas obtenidos de: (a) felodipino y las mezclas felodipino - PEG 8000 sometidas a activación mecánica de (b) 0 min., (c) 30 min. y (d) 60 min.

Los termogramas obtenidos en esta figura muestran que en las mezclas PEG 8000 - p.a. tratadas mecánicamente, el pico de fusión del felodipino desaparece. Esto indica la formación de la dispersión sólida, ya sea por una distribución del p.a. finamente dividido en el acarreador o por una interacción de los componentes que haya permitido la formación de un producto amorfo o bien hacer que el p.a. haya perdido su forma cristalina.

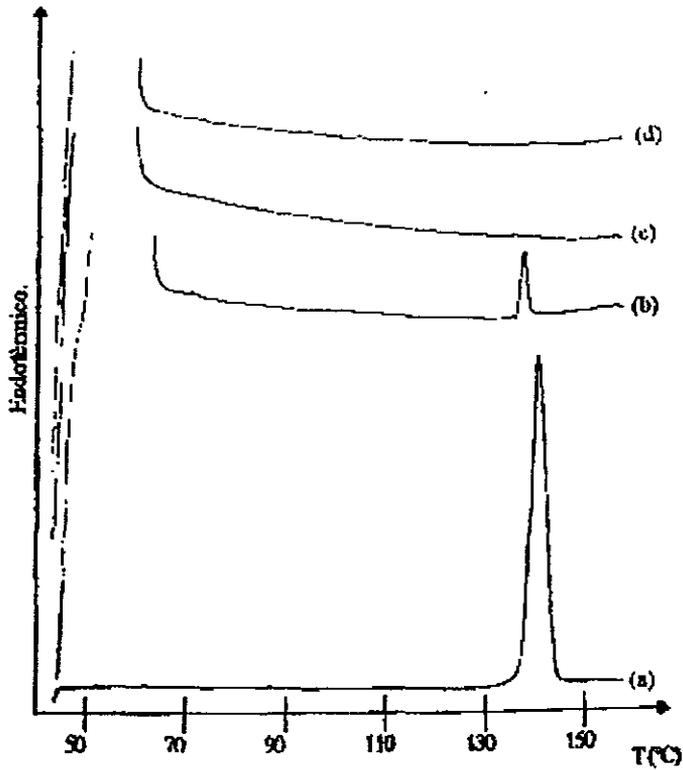


Fig. 12. Termogramas obtenidos de (a) felodipino y las mezclas felodipino - PEG 8000 - tween sometidas a activación mecánica de (b) 0 min., (c) 30 min. y (d) 60 min.

Esta figura muestra los termogramas de la mezcla PEG 8000 - tween - p.a. sometidas a diferentes tiempos de molienda. En éstos se presenta nuevamente la formación de la dispersión sólida sin que el tensoactivo haya interferido de algún modo.

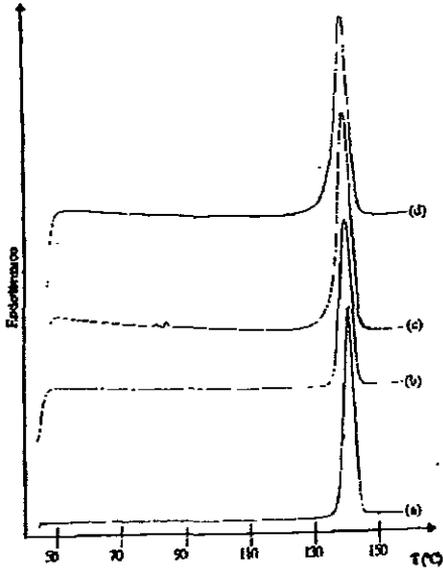


Fig. 13. Termogramas obtenidos de: (a) felodipino y las mezclas felodipino - lactosa sometidas a activación mecánica de (b) 0 min., (c) 30 min. y (d) 60 min.

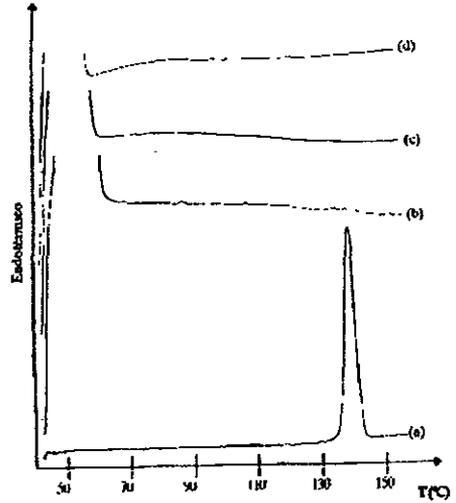


Fig. 14. Termogramas obtenidos de (a) felodipino y las mezclas felodipino - PEG 8000 - lactosa sometidas a activación mecánica de (b) 0 min., (c) 30 min. y (d) 60 min.

En la fig. 13, se observa que el endoterma de fusión del fármaco permanece aún después del tratamiento mecánico de 60 min., por lo que se dice que con la lactosa no se forma la dispersión sólida. Sin embargo al combinar este excipiente con PEG 8000, los termogramas muestran que con este último sí se forma la dispersión y la lactosa no muestra interacción en esta mezcla (fig. 14).

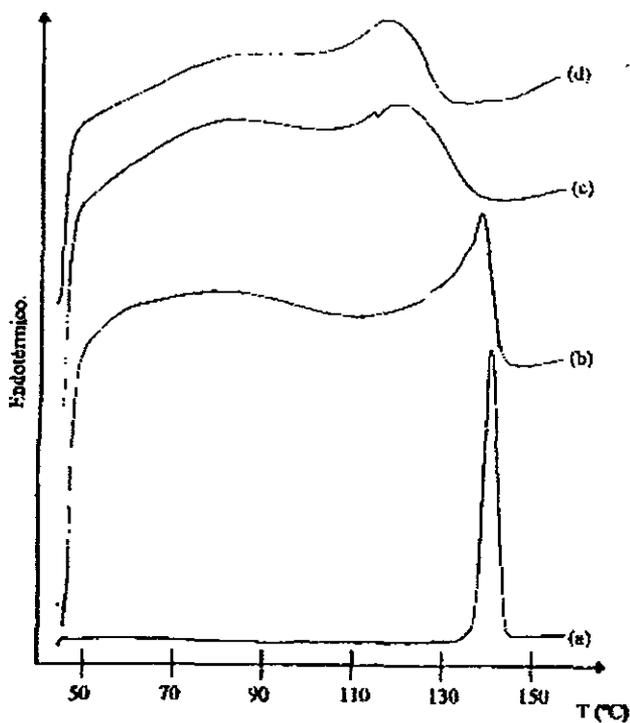


Fig. 15. Termogramas obtenidos de (a) felodipino y las mezclas felodipino - Eudragit sometidas a activación mecánica de (b) 0 min., (c) 30 min. y (d) 60 min.

En estos termogramas se observa que el pico de fusión del felodipino se deforma y desplaza aproximadamente 15°C a la izquierda. Este desplazamiento hacia temperaturas inferiores de fusión aumenta conforme el tiempo de molienda de la mezcla lo que indica una interacción: la formación de la dispersión sólida.

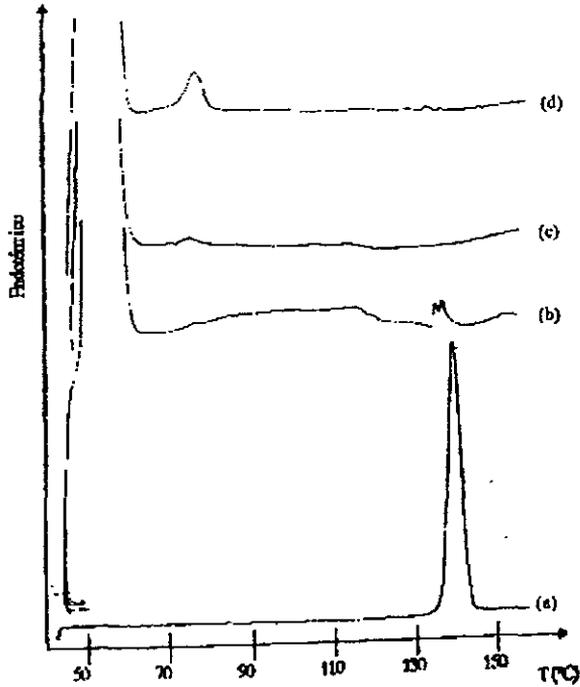


Fig. 16. Termogramas obtenidos de (a) felodipino y las mezclas felodipino - Eudragit - PEG 8000 sometidas a activación mecánica de (b) 0 min., (c) 30 min. y (d) 60 min.

La fig. 16 indica la formación de la dispersión sólida entre el p.a. y el PEG 8000, aunque la mezcla presenta un pico aproximadamente a los 76°C que aumenta conforme el tiempo de molienda se incrementa, lo que probablemente indique algún tipo de interacción con el Eudragit y/o descomposición.

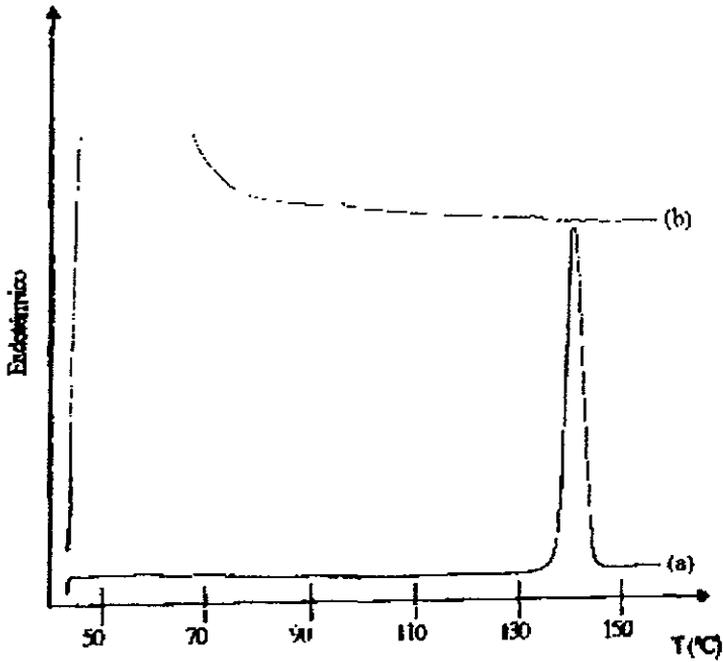


Fig. 17. Termogramas obtenidos de (a) felodipino y la mezcla felodipino - PEG 8000 preparada por el método del disolvente.

Finalmente se confirma por medio de este termograma que el felodipino es capaz de formar la dispersión sólida con el PEG 8000 ya sea por un tratamiento mecánico o por el método del disolvente, ya que en estos termogramas sólo se aprecia la fusión del polímero y no la del p.a.

B. DIÁMETRO GEOMÉTRICO MEDIO.

Mezcla felodipino con:	Diámetro geométrico medio, d_g (micras)			
	Tratamiento mecánico			Disolvente
	0	30	60	
PEG	6.049	6.998	8.340	6.038
	9.504	5.320	7.486	5.228
Lactosa	5.739	4.657	7.445	-
	5.838	6.410	3.767	-
PEG - Lactosa	5.263	5.825	5.959	4.821
	4.808	3.408	4.030	5.074
PEG - tween	14.042	17.112	11.330	8.822
	17.357	15.398	10.299	7.165
Eudragit	7.525	7.353	5.360	-
	4.283	9.103	4.993	-
Eudragit - PEG	11.397	7.667	7.319	-
	9.510	10.140	5.559	-

Tabla 3. *Diámetro geométrico medio, d_g (μ) calculado para las mezclas preparadas por el método de activación mecánica y del disolvente.*

En el anexo A se muestran las tablas de frecuencia del tamaño de partícula (micras) obtenido para cada lote de tabletas.

C. PESO PROMEDIO.

Mezcla felodipino con:	Tiempo de molienda (min.)	Media	Coefficiente de variación
PEG	0	47.433	3.853
	30	48.225	2.468
	60	48.458	2.710
Lactosa	0	48.258	2.262
	30	48.392	2.198
	60	48.892	1.849
PEG - tween	0	48.567	4.063
	30	48.008	3.426
	60	49.758	5.648
PEG - Lactosa	0	97.567	1.537
	30	97.568	3.680
	60	95.975	2.444
Eudragit	0	48.025	2.435
	30	48.550	1.903
	60	49.067	1.777
Eudragit - PEG	0	49.008	2.466
	30	49.767	1.462
	60	48.983	3.619
PEG	por el método de disolvente	45.733	6.006
PEG - tween	por el método de disolvente	47.800	2.879
PEG - Lactosa	por el método de disolvente	97.975	1.416

Tabla 4. *Peso promedio (mg/tab.) calculado para las mezclas preparadas por el método de activación mecánica y del disolvente.*

En el anexo B se muestran los pesos individuales obtenidos para cada lote de tabletas.

D. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

Mezcla felodipino con:	Tiempo de molienda (min.)	Media	Desviación estándar	Coficiente de variación
PEG	0	4.348	0.252	5.804
	30	5.020	0.474	9.437
	60	5.117	0.302	5.896
Lactosa	0	5.526	0.529	9.587
	30	5.343	0.231	4.323
	60	5.749	0.281	4.887
PEG - tween	0	4.455	0.380	8.550
	30	4.603	0.095	2.060
	60	3.382	0.291	8.595
PEG - Lactosa	0	4.712	0.114	2.417
	30	4.686	0.157	3.352
	60	4.684	0.391	8.342
Eudragit	0	4.593	0.660	14.361
	30	4.185	0.385	9.196
	60	4.485	0.154	3.423
Eudragit - PEG	0	4.721	0.439	9.300
	30	4.714	0.368	7.804
	60	4.764	0.203	4.257
PEG	por el método de disolvente	4.611	0.166	3.591
PEG - tween	por el método de disolvente	4.669	0.179	3.839

Tabla 5. Uniformidad de contenido (mg de felodipino/tab.) obtenido para las mezclas preparadas por el método de activación mecánica y del disolvente.

En el anexo C se muestran la uniformidad de contenido obtenida para cada lote de tabletas

E. DUREZA.

Mezcla felodipino con:	Tiempo de molienda (min.)	Media	Desviación estándar
PEG	0	15.040	2.359
	30	19.360	6.070
	60	19.780	10.966
Lactosa	0	9.780	4.250
	30	13.880	5.614
	60	12.680	5.934
PEG - tween	0	-	-
	30	4.900	0.000
	60	-	-
PEG - Lactosa	0	55.260	3.923
	30	54.460	4.251
	60	51.500	0.548
Eudragit	0	9.380	4.903
	30	14.460	5.248
	60	23.780	8.502
Eudragit - PEG	0	5.080	0.402
	30	12.100	2.812
	60	17.820	2.010
PEG	por el método de disolvente	44.800	4.679
PEG - tween	por el método de disolvente	18.420	2.092
PEG - Lactosa	por el método de disolvente	51.700	0.477

(-) no se logró determinar porque las tabletas se desmoronaban al realizar la prueba con el durómetro

Tabla 6. Dureza promedio (Newtons) obtenida para las mezclas preparadas por el método de activación mecánica y del disolvente.

En el anexo D se muestran los resultados de dureza obtenidos para cada lote de tabletas.

F. PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

De la figura 18 a la 23 se muestran los perfiles de disolución, por duplicado, de cada una de las mezclas elaboradas con felodipino por tratamiento mecánico.

En estos perfiles se observa que en general el efecto del tratamiento mecánico está bien definido por duplicado a los tiempos de cero, 30 y 60 minutos de molienda, lo que indica que la cantidad de felodipino disuelto es directamente proporcional al tiempo de molienda.

En los perfiles obtenidos para la mezcla fabricada con PEG 8000 (fig. 18) sometida a cero min. de activación mecánica se observó que la cantidad liberada de felodipino después de 8 hr. no llega a los 2.5 mg de p.a. liberado. Sin embargo la mezcla tratada mecánicamente por 30 min., en promedio libera hasta 4.4 mg de felodipino mientras que la sometida a 60 min., alcanza una liberación total del fármaco.

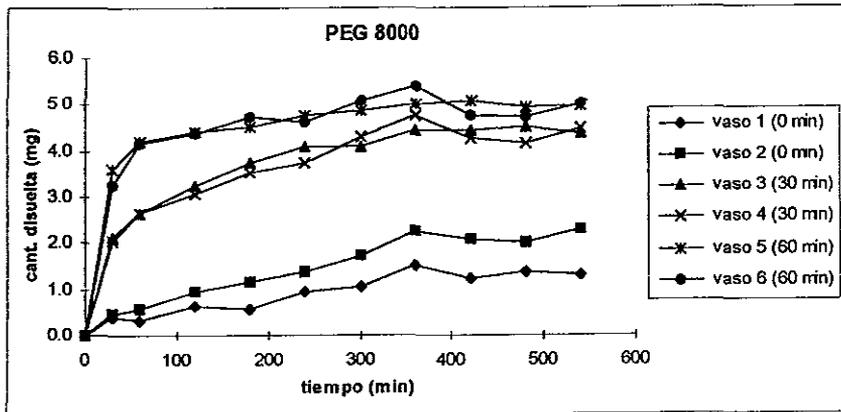


Fig. 18. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino - PEG 8000

En la mezcla fabricada con lactosa se observó que aunque el efecto está bien definido por el tratamiento mecánico, la cantidad de felodipino liberado siempre fue menor comparada con la mezcla elaborada con PEG.

Esto comprobó que la lactosa no forma dispersión sólida con el felodipino.

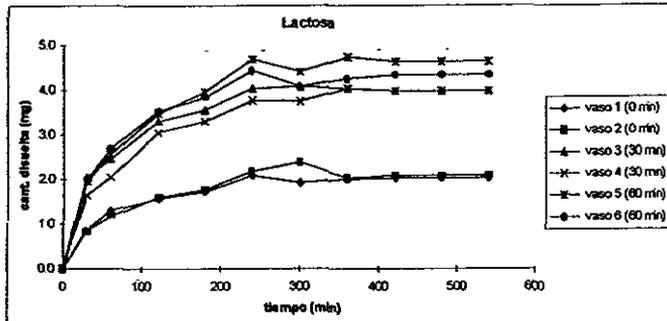


Fig. 19. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino - lactosa.

La mezcla de felodipino con PEG y lactosa mostró una liberación muy similar con tratamientos mecánicos de cero y 30 min., lo cual podría atribuirse a la presencia conjunta del desintegrante y la formación de la dispersión sólida ya que como se ha reportado (Cid E, 1981), el primojel posee buenas propiedades desintegrantes que favorecen un incremento en las velocidades de disolución.

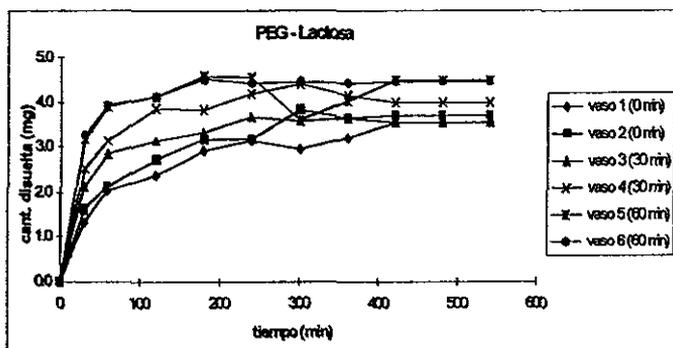


Fig. 20. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino - PEG 8000 - lactosa.

Comparando las mezclas de PEG (fig. 18) y PEG - tween (fig. 21) se observó que con un tratamiento mecánico de cero min., la cantidad de felodipino liberado rebasa el 50%. Además de esto, se aprecia que en la mezcla PEG - tween, después de 60 min. de molienda, el 100% disuelto se alcanzó en menor tiempo. Lo anterior es debido probablemente a que el polisorbato mejora la humectación del felodipino, favoreciendo el contacto entre este último y el medio, lo que finalmente provoca un aumento en la velocidad de disolución al existir un mayor gradiente de concentración.

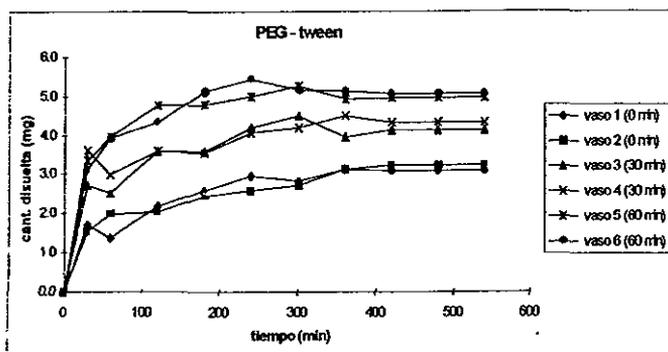


Fig. 21. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino - PEG 8000 - tween.

Los tratamientos mecánicos realizados a la mezcla felodipino - Eudragit RL 100 no mostraron un efecto bien definido sin que tampoco se observaran velocidades de disolución mayores comparadas con las demás mezclas. Además, fue con este excipiente con el que se obtuvieron menores eficiencias de disolución en todo el trabajo. Esto se puede atribuir a que el Eudragit RL 100 es un polímero insoluble aunque altamente permeable, es duro y requiere la presencia de un plastificante.

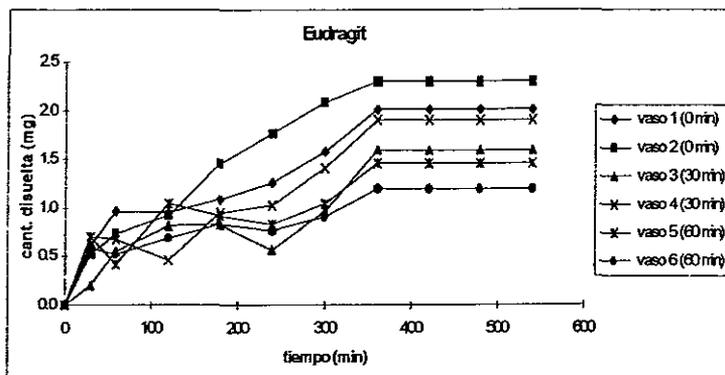


Fig. 22. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino - Eudragit.

Un hecho importante fue el que resultó de la combinación PEG - Eudragit ya que el 100% disuelto se alcanzó en menos tiempo (3 hr.) que en la mezcla sólo con PEG (5 hr.). Esto se atribuyó no sólo a la formación de la dispersión sólida con el PEG sino también a las características de permeabilidad que posee el Eudragit.

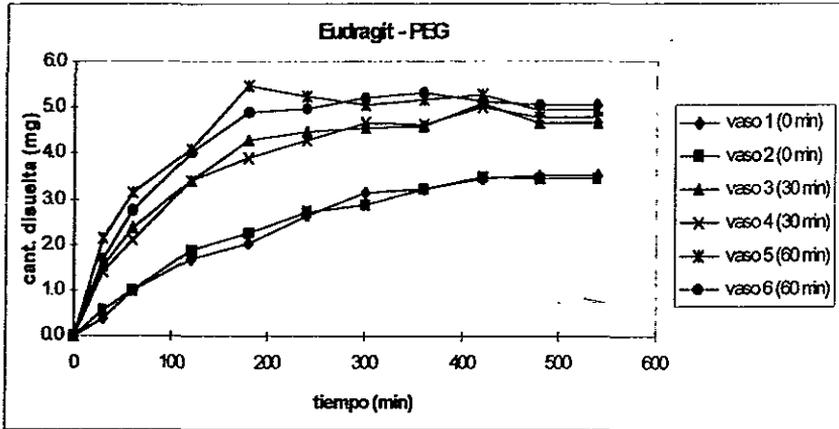


Fig. 23. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino - Eudragit - PEG 8000.

Los perfiles de disolución obtenidos para las mezclas preparadas por el método del disolvente mostraron las eficiencias de disolución más altas que todas las muestras sometidas a tratamiento mecánico. Esto comprueba porque tal método se prefiere para la preparación de dispersiones sólidas aunque posea muchas desventajas.

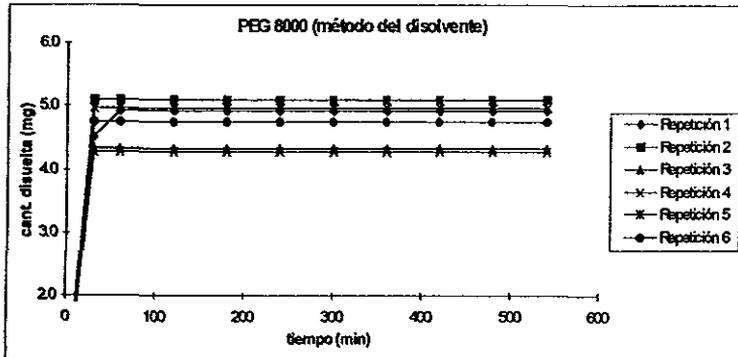


Fig. 24. Perfil de disolución obtenido para las tabletas de felodipino - PEG 8000 por el método del disolvente.

Se observó que las dispersiones preparadas sólo con PEG (fig. 24) presentan una liberación del felodipino ligeramente menor que la preparada con PEG – lactosa (fig. 25). Este hecho se atribuye no solo a la formación de la dispersión sólida sino también a la presencia del desintegrante primojel.

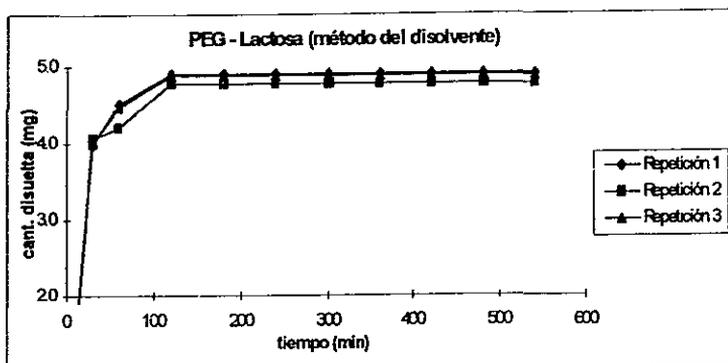


Fig. 25. Perfil de disolución obtenido para las tabletas de felodipino - lactosa por el método del disolvente.

Finalmente la incorporación de tween a la dispersión sólida de felodipino – PEG (fig. 26) presentó mayores valores de cantidad disuelta en el menor tiempo, comparado con todas las mezclas preparadas por ambos métodos. Lo que se debe a la mejor incorporación del felodipino dentro del acarreador así como a la presencia del polisorbato, que favoreció la disolución del fármaco en solución acuosa; ya que se sabe que este tensoactivo incrementa la solubilidad de fármacos poco solubles.

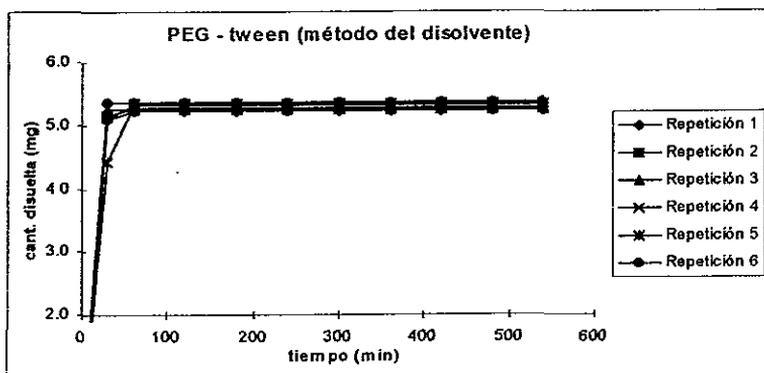


Fig. 26. Perfil de disolución obtenido para las tabletas felodipino - PEG 8000 - tween por el método del disolvente.

Con los resultados obtenidos en la prueba de disolución, se procedió a calcular la eficiencia de disolución de las tabletas fabricadas por el método de activación mecánica por duplicado y, por el método del disolvente con 3 ó 6 repeticiones.

En el anexo E se muestran los valores individuales calculados.

Mezcla felodipino con:	Eficiencia de disolución, E.D. (%)			
	Activación mecánica (min.)			Disolvente
	0	30	60	
PEG 8000	21.449	75.115	89.472	103.198 90.812
	32.994	72.648	88.515	107.223 90.221
				104.682 100.178
Lactosa	31.739	66.167	69.223	-
	33.197	62.891	65.633	
PEG - lactosa	60.369	69.583	89.460	107.515
	66.442	80.644	89.566	104.311
			106.907	
Eudragit RL 100	31.605	24.702	24.263	-
	36.792	30.267	20.043	
PEG - Eudragit RL 100	52.690	84.701	95.860	-
	53.301	84.086	93.166	
PEG - tween	58.238	80.354	83.588	108.861 109.491
	58.247	83.904	84.724	110.486 110.218
			109.333 111.625	

(-) no se determinó

Tabla 7. Eficiencia de disolución obtenida para cada lote de tabletas preparadas por el método de activación mecánica y del disolvente.

Los promedios de las determinaciones de las tabletas sometidas a los diferentes tratamientos mecánicos se muestran en la siguiente tabla.

Formulación	Tiempo de molienda (min.)		
	Promedio de E.D. (%)		
	0	30	60
PEG 8000	27.2215	73.8815	88.9935
Lactosa	32.4680	64.5290	67.4280
Eudragit RL 100	34.1985	27.4845	22.1530
PEG - lactosa	63.4055	75.1135	89.5130
PEG - Eudragit	52.9955	84.3935	94.5130
PEG - Tween	58.2425	82.1290	84.1560

Tabla 8. Promedio de la eficiencia de disolución obtenida para cada lote de tabletas elaboradas por activación mecánica.

Para determinar si existía una interacción, se graficó el promedio de la E.D. contra el tiempo de *tratamiento mecánico*. En tal gráfica (fig. 27) se observó que ninguna de las líneas es paralela entre sí, lo que demuestra que existe interacción entre el tipo de formulación y el tiempo de molienda.

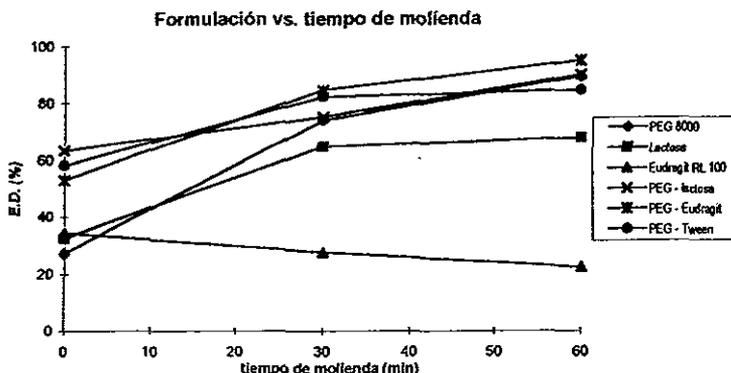


Fig. 27. Gráfica de la relación del tiempo de molienda con respecto a la media de eficiencia de disolución, % E.D. obtenida para cada lote de tabletas preparadas por activación mecánica.

Esta interacción se corroboró al determinar que existe efecto estadísticamente significativo entre el tiempo de molienda y el tipo de formulación a través del análisis presentado en la siguiente tabla.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Razón de F	Prob >F
Tiempo de molienda	2	6430.353	3215.177	218.552	< 0.0001
Formulación	5	10505.693	2101.139	142.825	< 0.0001
Tiempo de molienda * formulación	10	3435.8	343.580	23.355	< 0.0001

$\alpha = 0.05\%$

Tabla 9. Análisis de varianza realizado a las dispersiones sometidas a diferentes tiempos de molienda (cero, 30 y 60 min.) con un nivel de significancia del 0.05%.

Debido a esta interacción, se procedió a analizar de manera individual el factor cuantitativo (tiempo) en cada una de las dispersiones elaboradas por el método de activación mecánica. Con ello se determinó si existe o no, efecto lineal y/o cuadrático.

Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

<i>Mezcla felodipino con:</i>	<i>Razón de F</i>	<i>Prob > F</i>
PEG	• 44.4102	• 0.0069
	◊ 11.4324	◊ 0.0431
Lactosa	• 142.5681	• 0.0013
	◊ 60.4719	◊ 0.0044
Eudragit	• 1.7152	• 0.2816
	◊ 0.1669	◊ 0.7103
PEG - lactosa	• 1.5803	• 0.2977
	◊ 0.0283	◊ 0.8772
PEG - Eudragit	• 47.6178	• 0.0062
	◊ 13.8814	◊ 0.0337
PEG- tween	• 137.3435	• 0.0013
	◊ 57.5777	◊ 0.0047

- tiempo de molienda (efecto lineal)
- ◊ tiempo * tiempo (efecto cuadrático)

Tabla 10. Resultados del análisis de varianza para determinar efecto lineal y/o cuadrático.

Con estos análisis se encontró que existe tanto el efecto lineal como el cuadrático en las mezclas de felodipino con los siguientes excipientes: PEG, lactosa, PEG - tween y PEG - Eudragit siendo en todos los casos más significativo el efecto lineal

Para las mezclas preparadas con Eudragit y PEG - lactosa no se observó ninguno de los dos efectos.

Se llevó a cabo también un análisis de varianza para determinar si existía o no diferencia estadísticamente significativa en las eficiencias de disolución obtenidas por los dos métodos de preparación de las dispersiones sólidas, es decir, comparando el promedio del por ciento de eficiencia de disolución calculado para las mezclas elaboradas por el método del disolvente contra las mismas mezclas pero tratadas mecánicamente por 60 min.

Tal análisis es el siguiente:

Formulación	Promedio de la E.D. (%)	
	Método de fabricación	
	Disolvente	Activación mecánica
PEG 8000	99.419	88.994
PEG - lactosa	106.244	89.513
PEG - Tween	110.002	84.156

Tabla 11. Promedio de la eficiencia de disolución, % E.D. (cantidad acumulada vs. tiempo) obtenida para las tabletas fabricadas por el método del disolvente y por tratamiento mecánico de 60 min.

Gráficamente la comparación de la eficiencia de disolución entre ambos métodos de preparación se presenta en la fig. 28, donde cada punto representa el promedio de la E.D. obtenida para 2 ó 6 determinaciones según sea por activación mecánica o por disolvente, respectivamente.

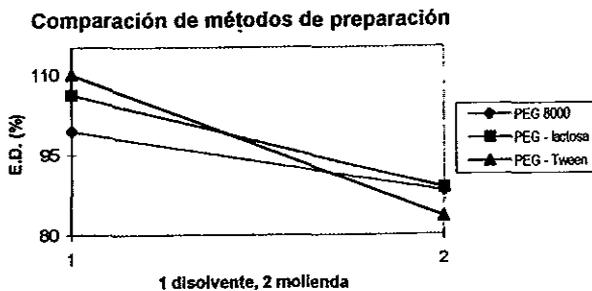


Figura 28. Gráfica de comparación del promedio de la E.D. de tabletas fabricadas por el método del disolvente y por un tratamiento mecánico de 60 min.

Para determinar si existía o no efecto en el incremento de la eficiencia de disolución debido al proceso y/o al método de preparación de las dispersiones sólidas se realizó el análisis estadístico. Tal análisis se muestra a continuación:

Fuente de variación	Razón de F	Prob >F
Formulación	1.728	0.2326
Proceso	65.947	< 0.0001
Formulación * Proceso	6.643	0.0169

Tabla 12. *Análisis de varianza para determinar efecto por proceso y/o formulación en el incremento de la eficiencia de disolución en todas las mezclas preparadas con felodipino.*

Este análisis mostró que ninguna de las formulaciones tuvieron efecto en la eficiencia de disolución aunque si hubo efecto por el tipo de método empleado en la preparación de la dispersión sólida. Se observó además que existe interacción entre el tipo de mezcla hecha y el método de preparación de la dispersión así como un efecto estadísticamente significativo debido al proceso de fabricación y no al tipo de formulación.

Para determinar si existía correlación entre el diámetro geométrico medio y el tratamiento mecánico en la eficiencia de disolución, se procedió a realizar un análisis de regresión.

Los datos empleados para tal análisis son:

	Diámetro geométrico medio (d_g)	Eficiencia de disolución (%)
PEG 8000 - 0 min	6.049	21.449
	9.504	32.994
PEG 8000 - 30 min	6.998	75.115
	5.320	72.648
PEG 8000 - 60 min	8.340	89.472
	7.486	88.515
Lactosa - 0 min	5.739	31.739
	5.838	33.197
Lactosa- 30 min	4.657	66.167
	6.410	62.891
Lactosa - 60 min	7.445	69.223
	3.767	65.633
Eudragit - 0 min	7.525	31.605
	4.283	36.792
Eudragit - 30 min	7.353	24.702
	9.103	30.267
Eudragit - 60 min	5.360	24.263
	4.993	20.043
Peg-lact - 0 min	5.283	60.369
	4.808	66.442
Peg-lact - 30 min	5.825	69.583
	3.408	80.644
Peg-lact - 60 min	5.959	89.460
	4.030	89.566
Eudragit-PEG - 0 min	11.397	52.690
	9.510	53.301
Eudragit-PEG - 30 min	7.667	84.701
	10.140	84.086
Eudragit-PEG - 60 min	7.319	95.860
	5.559	93.166
PEG-tween - 0 min	14.042	58.238
	17.357	58.247
PEG-tween - 30 min	17.112	80.354
	15.398	83.904
PEG-tween - 60 min	11.330	83.588
	10.299	84.724

Tabla 13. Diámetro geométrico medio (d_g) y eficiencia de disolución (%)

En la figura 29 se presentan gráficamente los datos de la tabla 13. En ella se observa que el grado de dispersión entre las variables es muy grande, es decir, no existe relación alguna entre el tratamiento mecánico y el diámetro geométrico medio.

Esto indica que la eficiencia de disolución mejoró por la formación de la dispersión sólida y no por una disminución en el tamaño de partícula (d_g) que se comprueba por el coeficiente de correlación ($r^2=0.00717$) tan bajo.

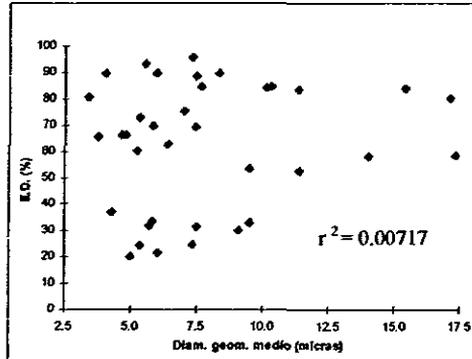


Figura 29. Gráfica de comparación de la E.D. y el diámetro geométrico medio de tabletas preparadas por el método de activación mecánica.

Se determinó también el coeficiente de correlación entre ambos métodos de preparación de las dispersiones sólidas (comparando por activación mecánica sólo las mezclas sometidas a 60 min. de molienda) y el diámetro geométrico medio en la eficiencia de disolución.

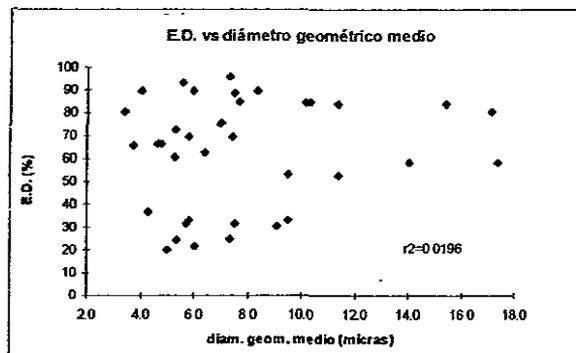


Figura 30. Gráfica de comparación de la E.D. y el diámetro geométrico medio de tabletas preparadas por el método de activación mecánica (sólo 60 min.) y del disolvente.

Determinado el grado de variación entre ambas variables, se procedió a comprobar estos resultados a través de un análisis de varianza.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Prob >F
Modelo	3	295.369	98.456	0.755
Error	8	1043.743	130.468	Prob > F
Total	11	1339.112		0.550

Tabla 14. *Análisis de varianza para determinar efecto por eficiencia de disolución y diámetro geométrico medio en las mezclas hechas con felodipino por el método de activación mecánica (60 min.) y del disolvente.*

Con estos resultados se observa que no hay relación estadísticamente significativa entre el método de preparación de las dispersiones y el diámetro promedio.

G. MICROFOTOGRAFÍAS DEL CONFOCAL.

En las microfotografías tomadas a cada una de las tabletas fabricadas con las mezclas sometidas a tratamiento mecánico de cero y 60 min. se observó lo siguiente:

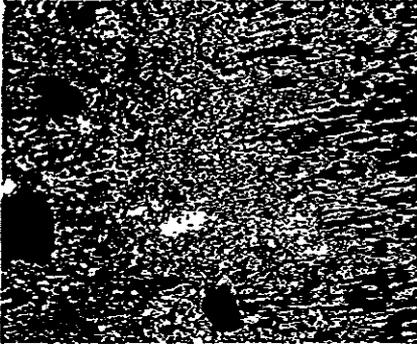


Fig. 31. Mezcla felodipino - PEG 8000, 0 min.

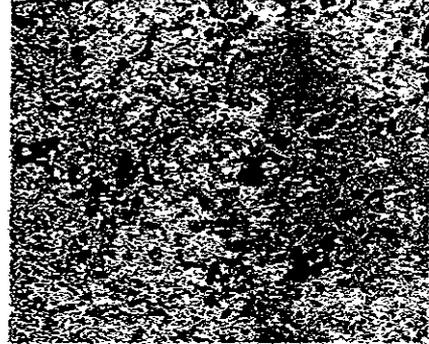


Fig. 32. Mezcla felodipino - PEG 8000, 60 min.

La distribución del felodipino en las tabletas con PEG, es mucho más homogénea con 60 min. de molienda (fig. 32), que la de cero min. (fig. 31). Esta fotografía (60 min.) no varía demasiado de la tomada de la mezcla PEG 8000 - p.a. elaborada por el método del solvente (fig. 41), pues se observa el mismo tipo de distribución del felodipino.

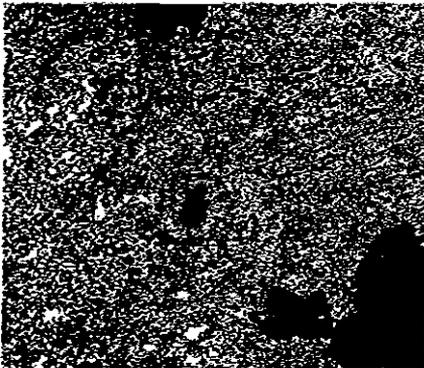


Fig. 33. Mezcla felodipino - lactosa, 0 min.

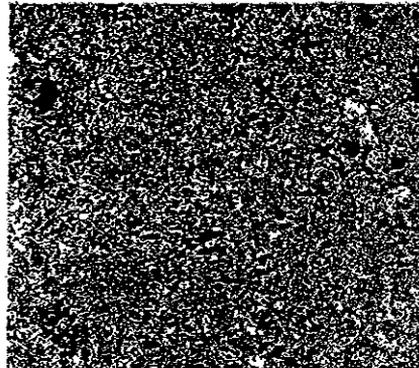


Fig. 34. Mezcla felodipino - lactosa, 60 min.

Las tabletas preparadas con lactosa (fig. 33 y 34) muestran una distribución homogénea del fármaco, que también se presenta al preparar la mezcla por el método del disolvente (fig. 37).

Las tabletas que incluyen tween en la formulación muestran un aspecto filamentososo en comparación con las que no lo tienen. En esta mezcla se observa también que a los 60 min. de molienda (fig. 36), la fluorescencia del felodipino es más uniforme que a los cero min.. (fig. 35), por lo que al irse disolviendo el PEG 8000 el p.a. también se libera al medio de disolución.

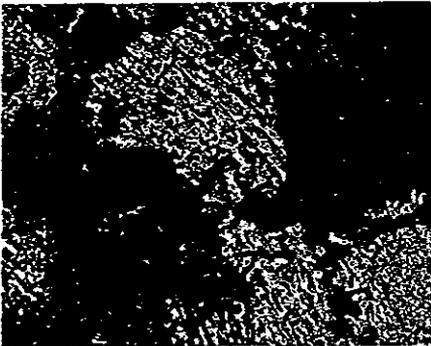


Fig. 35. Mezcla felodipino-PEG-tween, 0 min.

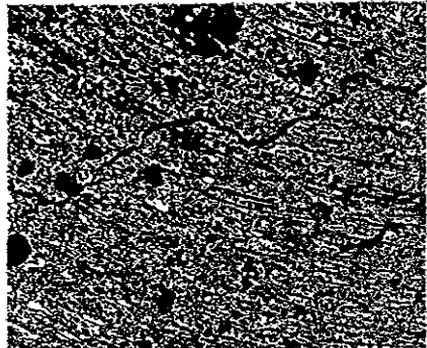


Fig. 36. Mezcla felodipino-PEG-tween, 60 min.

Además, comparando la fig. 36 con la mezcla PEG - tween - p.a. elaborada por el método del solvente (fig. 38), se observa que en ésta la distribución del fármaco es casi total y el aspecto filamentososo también se presenta. Esto comprueba el porque esta última mezcla presentó los valores de E.D. más altos obtenidos, ya que si el fármaco está tan bien "repartido" en la tableta, al disolverse cualquier parte de ésta, el felodipino también se libera de forma constante y abundante.

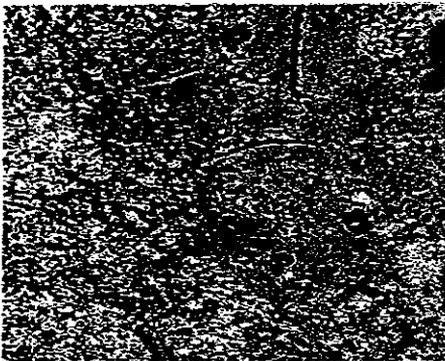


Fig. 37. Mezcla felodipino-PEG (disolvente)

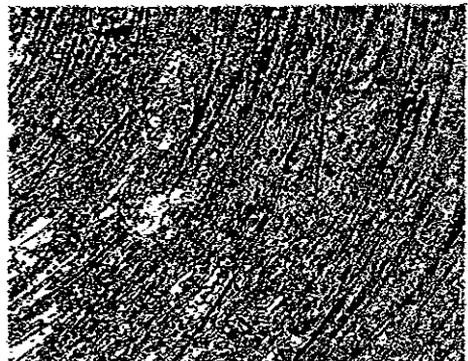


Fig. 38. Mezcla felodipino-PEG-tween (disolvente)

La distribución del felodipino es muy semejante en las microfotografías tomadas de la mezcla Eudragit - p.a. sometidas a cero y 60 min. de molienda (fig. 39 y 40). Y se observó que al someter al Eudragit a los diferentes tratamientos mecánicos, el polímero se electriza por lo que esta puede ser la razón de la presencia de aglomerados.

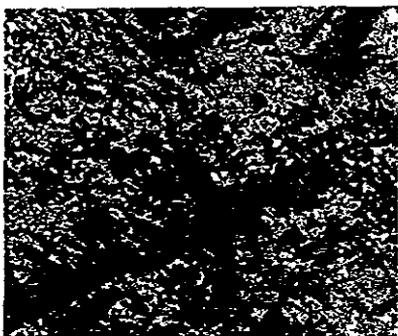


Fig.39. Mezcla felodipino-Eudragit, 0 min.



Fig.40. Mezcla felodipino-Eudragit, 60 min.

En la mezcla Eudragit - PEG 8000 - p.a. de los cero min.. (fig. 41), se observa una incorporación muy homogénea entre los polímeros además de que la fluorescencia del felodipino está presente. Esto podría explicar el porque al formarse la dispersión sólida, la presencia de Eudragit favorece la disolución del p.a. En la mezcla de los 60 min. (fig. 42)

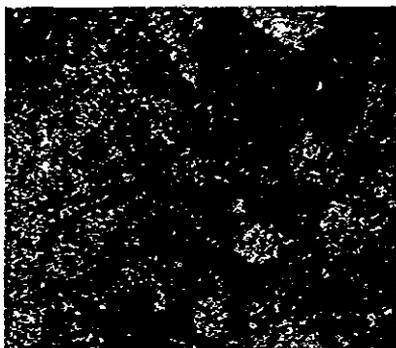


Fig.41. Mezcla felodipino-Eudragit-PEG, 0 min.

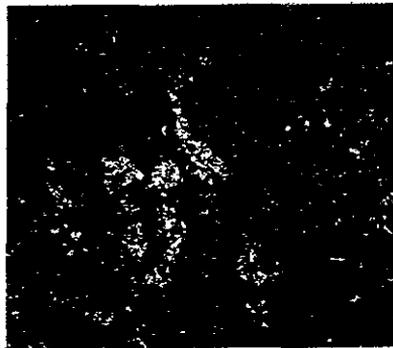


Fig.42. Mezcla felodipino-Eudragit-PEG, 60 min.

VIII. CONCLUSIONES

1. Se logró formar una dispersión sólida de felodipino con un polímero hidrosoluble, PEG 8000, por el método de activación mecánica que se confirmó por calorimetría de barrido diferencial, perfiles de disolución (eficiencia de disolución) y microscopía confocal.
2. La lactosa, el primojel y el talco empleados en combinación con el felodipino, no mostraron incompatibilidad lo que se demostró por calorimetría de barrido diferencial. El Eudragit RL 100 y el PEG 8000 sí muestran interacción con este principio activo.
3. La lactosa no forma dispersión sólida con el felodipino.
4. La eficiencia de disolución (E.D.) en las dispersiones de felodipino con PEG 8000. PEG-Lactosa, PEG-Eudragit y PEG-tween, es directamente proporcional al tiempo de molienda, es decir, aumenta al ir de cero a 60 minutos.
5. La preparación de la dispersión sólida de felodipino por la técnica tradicional del disolvente, dio eficiencias de disolución más altas que el método de activación mecánica.
6. La eficiencia de disolución mejora con el tratamiento mecánico por la formación de la dispersión sólida y no por una disminución en el tamaño de partícula.
7. La eficiencia de disolución de las mezclas de felodipino con Eudragit (polímero permeable al agua) obtenidas por tratamiento mecánico, fueron las más bajas en todo el trabajo experimental.
8. La eficiencia de disolución de las mezclas PEG - Eudragit y PEG - Lactosa son mayores comparadas con las mezclas de Eudragit y Lactosa que no incluyen PEG.
9. Con esta gama de perfiles de disolución se puede elegir aquella que proporcione el perfil de liberación deseado.
10. Para el felodipino se recomienda una forma farmacéutica de liberación prolongada. Con este trabajo se recomiendan las mezclas PEG - Eudragit y PEG - Lactosa para dar el perfil de liberación del fármaco de forma prolongada.
11. La microscopía confocal se presenta como un método alternativo para el análisis de superficie.

IX. SUGERENCIAS

1. Llevar a cabo estudios de estabilidad física y química de cada una de las muestras.
2. Proponer y estudiar diferentes proporciones de PEG 8000, Eudragit RL 100 y lactosa al elaborar las dispersiones sólidas con felodipino para dar una gama más amplia de perfiles de disolución.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Abrahamson B, Johanson D, Torstensson A y Wingstrand K. 1994. *Evaluation of solubilizers in the drug release testing of hydrophilic matrix extended-release tablets of felodipine*. Pharm Res 11:1093-1097.
2. Aldén M, Tegenfeldt J y Sjökvist E. 1993. *Structures formed by interactions in solid dispersions of the system polyethylene glycol-griseofulvin with charged and non charged surfactants added*. Int J Pharm 94:31-38.
3. Anguiano S, Otero F, Vila J y Blanco J. 1995. *The properties of solid dispersions of clofibrate in polyethylene glycols*. Pharm Acta Helv 70:57-66.
4. ASTRA CHEMICALS, S.A. Certificado de análisis de felodipino. Referencia 22-165-39/2-1/1990. Astra Suecia.
5. Block L H y Banakar U V. 1988. *Further considerations in correlation in vitro in vivo data employing mean time, concept based and statical moments*. Drug Dev Ind Pharm 14: 2143:2150.
6. Bloch D y Speiser P. 1987. *Solid Dispersions - Fundamentals and Examples*. Pharm Acta Helv 62:23-27.
7. Bogner , et. al., 1997. *Experimental evidence for the development of a microviscous layer near the surface of dissolving polyethylene glycol*. Int J Pharm 151:155-164.
8. Boldyrev V, Shakhshneider T, Burteva L y Severtsev V. 1994. *Preparation of the disperse systems of sulfathiazole-polyvinylpyrrolidone by mechanical activation*. Drug Devel Ind Pharm 20:1103-1114.
9. British Pharmacopoeia 1993. Addendum 1996. Efective: 1st may 1996. United Kingdom, pp. 11774-1775.
10. Cid E. 1981. *Cinética de disolución de medicamentos*. Secretaría General de la organización de los Estados Americanos. Washington, 16-18, 45-53.
11. Craig D. 1990. *Polyethylene glycols and drug release*. Drug Devel Ind Pharm 16:2501-2526.
12. Charsley L y Warrington S. 1992. *Thermal Analysis - Techniques and Applications*. Royal Society of Chemistry 1-14.

13. Chiou WL y Riegelman S. 1971. *Pharmaceutical Applications of Solid Dispersions Systems*. J Pharm Sci 60:1281-1301. Review
14. Chowdary K. y Sankar G. 1997. *Eudragit microcapsules of nifedipine and its dispersions in HPMC-MCC: Physicochemical characterization and drug release studies*. Drug Devel Ind Pharm 23:325-330.
15. Chowdary K. y Venkateswara P. 1994. *Biopharmaceutical studies on solid dispersions of nalidixic acid in modified starches*. Drug Devel Ind Pharm 20:3015-3022.
16. *Diccionario de especialidades farmacéuticas-PLM. Edición 44, México, 1998. Ediciones PLM, S.A. de C.V.*
17. Edgar B, Regardh C, Lundborg P, Romare S, Nyberg G y Rönn O. 1987. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of felodipine in healthy subjects after various single, oral and intravenous doses. *Bioph. & Drug Disp.* 8 : 235-248.
18. *European Pharmacopoeia 1997*, p. 847-848.
19. Fine A, Amos W, Durbin R y McNaughton P. 1988. *Confocal microscopy: applications in neurobiology*. TINS 11:346-351.
20. Fink-Puches R, Hofmann R, Smolle J y Kerl H. 1995. *Confocal laser scanning microscopy: a new optical microscopic technique for applications in pathology and dermatology*. J Cutan Pathol 22:252-259.
21. Ford JL y Timmins P. 1989. *Pharmaceutical thermal analysis. Techniques and applications*. John Wiley & Sons 9-68.
22. Ford JL. 1986. *The Current Status of Solid Dispersions*. Pharm Acta Helv 61:69-88. Review.
23. Goldberg A, Gibaldi M y Kanig J. 1965. *Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I*. J Pharm Sci 54:1145-1148.
24. Gottfries J, Ahlborn J, Harang V, Johansson E, Josefson M, Morsing T, Petterson A y Torstensson A. 1994. *Validation of an extended release tablet dissolution testing system using design and multivariate analysis*. Int J Pharm 106:141-148.
25. *Handbook of pharmaceutical excipients* Published by American Pharmaceutical Association, USA, 1986.

26. Ikekawa A y Hayakawa S. 1981. *Mechanochemical change in the solid state and the solubility of amobarbital*. Bull Chem Soc Jpn 54:2587-2591.
27. Jafari M, et al. 1988. *Comparison of polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone and urea as excipients for solid dispersion systems of miconazole nitrate*. Int J Pharm 48:207-215.
28. Kaneniwa N e Ikekawa A. 1975. *Solubilization of water-insoluble organic powders by ball-milling in the presence of polyvinylpyrrolidone*. Chem Pharm Bull 23:2973-2986.
29. Kerç J, Srçiç S, Mohar M y Smid J. 1991. *Some physicochemical properties of glassy felodipine*. Int J Pharm 68:25-33.
30. Khan K, Rhodes C.T. 1975. *The concept of dissolution efficiency*. J Pharm Pharmac 27:48-49.
31. Law S, Lo W, Lin F y Chaing C. 1992. *Dissolution and absorption of nifedipine in polyethylene glycol solid dispersion containig phosphatidylcholine*. Int J Pharm 84:161-166.
32. Loftsson T, et al. 1996. *The effect of water-soluble polymers on aqueous solubility of drugs*. Int J Pharm 127:293-296.
33. Martin A. 1993. *Physical pharmacy*. 4th edition, Lea & Febiger, USA.
34. McNaughton JL y Mortimer CT. *Calorimetría Diferencial de Barrido*. Perkin-Elmer 1975; 3-6.
35. Morris K, Knipp G y Serajuddin A. 1992. *Structural Properties Of Polyethylene Glycol-Polysorbate 80 Mixture, A Solid Dispersion Vehicle*. J Pharm Sci 81:1185-1188.
36. Murray JM. *Neurophatology in depht: The role of confocal microscopy*. J Neuropathol Exp Neurol Sept; 51:475-487.
37. Ozeki T, Yuasa H, Kanaya Y y Oishi K. 1995. *Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. VII. Release mechanism of a highly water-soluble medicine in solid dispersion with different molecular weights of polymer*. Chem Phar
38. Pawley J. 1990. *Handbook of biological confocal microscopy*. Plenum Press, New York, 4, 27.
39. Podczeczek F. 1993. *Comparison of in vitro dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT)*. Int J Pharm 97: 93-100.
40. Rahman A, Aboutaleb A, Mulley B y Ahmed S. 1992. *Interaction of temazepam with hydrophilic macromolecules: VIII-Effect of polyethylene glycols molecular weight and polysorbate 80 on temazepam dissolution from solid dispersions*. J Pharm Belg 47:141-149.

41. Sekiguchi K y Obi N. 1961. *Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man.* Chem Pharm Bull 9:866-872.
42. Serajuddin A, et. al., 1990. *Improved dissolution of a poorly water-soluble drug from solid dispersions in polyethylene glycol: polysorbate 80 mixtures.* J Pharm Sci 79:463-464.
43. Shah J, Chen J y Chow D. 1995. *Preformulation study of etoposide : II. Increased solubility and dissolution rate by solid-solid dispersions.* Int J Pharm 113:103-111.
44. Shakhtshneider T, Vasilchenko M, Politov A y Boldyrev V. 1996. *The mechanochemical preparation of solid disperse systems of ibuprofen-polyethylene glycol.* Int J Pharm 130:25-32.
45. Shakhtshneider T, Vasilchenko M, Politov A y Boldyrev V. 1997. *Mechanochemical preparation of drug-carrier solid dispersions* J Thermal Anal 48:491-501.
46. Sjökvist E y Nyström C. 1988. *Physicochemical aspects of drug release. VI. Drug dissolution rate from solid particulate dispersions and the importance of carrier and drug particle properties.* Int J Pharm 47:51-66.
47. Suzuki H, et. al., 1996. *Solid dispersions of benindipine hydrochloride. I. Preparations using different solvent systems and dissolution properties.* Chem Pharm Bull 44:364-371.
48. The Merck Index 1996, 12th edition, Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, N.J.
49. Vademecum Farmacéutico 1995, 4ª edición, Rezza Editores S.A.
50. Veiga M y Español O. 1995. *Characterization and dissolution study of oxodipine from solid binary systems.* Drug Dev Ind Pharm 21:301-313.
51. Vidal M. *Aplicación de la calorimetría de barrido diferencial en la Industria Farmacéutica.* Curso de actualización FES-Zaragoza, Jun. 1998.
52. Wilson T. 1989. *Trends in confocal microscopy.* TINS 12:486-493.
53. Wingstrand K, Abrahamsson B y Edgar B. 1990. *Bioavailability from felodipine extended-release tablets with different dissolution properties.* Int J Pharm 60:151-156.
54. Yuasa H, Takashi H, Ozeki T, Kanaya Y y Ueno M. 1993. *Application Of The Solid Dispersion Method To The Controlled Release Of Medicine. III. Control Of The Release Rate Of Slightly Water Soluble Medicine From Solid Dispersion Granules.* Chem Pharm Bull 4
55. Yuasa H, Ozeki T, Takahashi H y Ueno M. 1994. *Application Of The Solid Dispersion Method To The Controlled Release Of Medicine. VI. Release Mechanism of a Slightly Water Soluble Medicine and Interaction between Flurbiprofen and Hidroxipropylcellulose.* Chem Pharm Bull 42:354-358.

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

Felodipino sin moler

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.301	2.000	6.000	0.023	8.000	0.057
0.778	6.000	20.000	2.093	20.000	3.893
1.000	10.000	9.000	6.405	17.000	18.987
1.146	14.000	13.000	23.496	11.000	45.788
1.255	18.000	5.000	37.466	1.000	50.966
1.342	22.000	3.000	52.771	1.000	60.421
1.415	26.000	1.000	61.192	1.000	76.026
1.477	30.000	3.000	100.000	1.000	100.000
			50%= 19.486	50%= 14.367	

Diámetro geométrico medio de felodipino (determinación por duplicado)

Felodipino 1 molido

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.301	0.500	32.000	4.061	0.500	0.039
0.176	1.500	28.000	100.000	29.000	61.044
0.398	2.500	0.000	100.000	4.000	100.000
			50%= 0.931	50%= 1.161	

Diámetro geométrico medio de felodipino molido por 30 min. (determinación por duplicado)

Felodipino 2 molido

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.301	0.500	30.000	2.896	41.000	7.401
0.176	1.500	28.000	75.869	19.000	100.000
0.398	2.500	2.000	100.000	0.000	100.000
			50%= 1.055	50%= 0.905	

Diámetro geométrico medio de felodipino molido por 30 min. (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

PEG 8000 - 0 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.097	1.250	12.000	0.177	8.000	0.057
0.574	3.750	28.000	11.341	20.000	3.873
0.796	6.250	12.000	33.491	17.000	18.893
0.942	8.750	5.000	58.816	11.000	45.561
1.051	11.250	2.000	80.346	2.000	55.867
1.138	13.750	1.000	100.000	1.000	65.274
1.211	16.250	0.000	100.000	0.000	65.274
1.273	18.750	0.000	100.000	0.000	65.274
1.327	21.250	0.000	100.000	1.000	100.000
			50%= 6.049	50%= 9.504	

Diámetro geométrico medio de PEG-p.a. molido cero min. (determinación por duplicado)

PEG 8000 - 30 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.187	0.650	4.000	0.012	3.000	0.008
0.290	1.950	21.000	1.676	15.000	1.048
0.512	3.250	9.000	4.979	7.000	3.297
0.658	4.550	12.000	17.064	14.000	15.636
0.767	5.850	5.000	27.766	3.000	21.256
0.854	7.150	3.000	39.489	13.000	65.718
0.927	8.450	1.000	45.940	3.000	82.655
0.989	9.750	4.000	85.575	2.000	100.000
1.043	11.050	1.000	100.000	0.000	100.000
			50%= 6.998	50%= 5.320	

Diámetro geométrico medio de PEG-p.a. molido 30 min. (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

PEG 8000 - 60 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.046	0.900	6.000	0.018	7.000	0.030
0.431	2.700	8.000	0.664	19.000	2.196
0.653	4.500	21.000	8.510	14.000	9.588
0.799	6.300	5.000	13.636	7.000	19.729
0.908	8.100	11.000	37.605	6.000	38.203
0.996	9.900	5.000	57.496	4.000	60.690
1.068	11.700	2.000	70.630	2.000	79.249
1.130	13.500	0.000	70.630	0.000	79.249
1.185	15.300	2.000	100.000	1.000	100.000
			50%= 8.340	50%= 7.486	

Diámetro geométrico medio de PEG-p.a. molido 60 min. (determinación por duplicado)

lactosa - 0 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.255	1.800	4.000	0.227	10.000	0.669
0.477	3.000	21.000	5.749	24.000	8.107
0.623	4.200	6.000	10.078	5.000	12.359
0.732	5.400	15.000	33.081	9.000	28.625
0.820	6.600	6.000	49.880	4.000	41.824
0.892	7.800	4.000	68.366	3.000	58.164
0.954	9.000	3.000	89.665	5.000	100.000
1.009	10.200	1.000	100.000	0.000	100.000
			50%= 5.739	50%= 5.838	

Diámetro geométrico medio de lactosa-p.a. molido cero min. (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

lactosa- 30 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.071	0.850	1.000	0.008	0.000	0.000
0.407	2.550	13.000	2.719	19.000	3.623
0.628	4.250	18.000	20.099	16.000	17.750
0.775	5.950	11.000	49.243	9.000	39.554
0.884	7.650	6.000	83.030	5.000	65.299
0.971	9.350	0.000	83.030	0.000	65.299
1.043	11.050	1.000	100.000	0.000	65.299
1.106	12.750	0.000	100.000	0.000	65.299
1.160	14.450	0.000	100.000	1.000	100.000
		50%= 4.657		50%= 6.410	

Diámetro geométrico medio de lactosa-p.a. molido 30 min (determinación por duplicado)

lactosa - 60 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.000	1.000	7.000	0.052	9.000	0.126
0.477	3.000	15.000	3.083	19.000	7.288
0.699	5.000	16.000	18.048	14.000	31.723
0.845	7.000	8.000	38.581	4.000	50.880
0.954	9.000	2.000	49.491	3.000	81.416
1.041	11.000	0.000	49.491	1.000	100.000
1.114	13.000	0.000	49.491	0.000	100.000
1.176	15.000	2.000	100.000	0.000	100.000
		50%= 7.445		50%= 3.767	

Diámetro geométrico medio de lactosa-p.a. molido 60 min (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

PEG-tween - 0 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.653	4.500	1.000	0.043	1.000	0.031
0.875	7.500	9.000	1.835	3.000	0.461
1.021	10.500	13.000	8.937	13.000	5.571
1.130	13.500	11.000	21.709	17.000	19.776
1.217	16.500	16.000	55.627	13.000	39.608
1.290	19.500	5.000	73.123	4.000	49.680
1.352	22.500	5.000	100.000	4.000	65.153
1.407	25.500	0.000	100.000	2.000	76.416
1.455	28.500	0.000	100.000	3.000	100.000
			50%= 14.042	50%= 17.357	

Diámetro geométrico medio dePEG-tween-p.a. molido cero min. (determinación por duplicado)

PEG-tween - 30 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.176091259	-1.5	8	0.029312619	7	0.031100053
0.653212514	4.5	27	2.700425033	23	2.790119069
0.875061263	7.5	6	5.448483072	12	9.454416208
1.021189299	10.5	5	11.73237579	8	21.64563711
1.130333768	13.5	4	22.41682544	3	31.36218234
1.217483944	16.5	5	46.80126044	4	55.01599431
1.290034611	19.5	2	62.90121647	0	55.01599431
1.352182518	22.5	3	100.000	3	100
			50%= 17.112	50%= 15.398	

Diámetro geométrico medio dePEG-tween-p.a. molido 30 min (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

PEG-tween - 60 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.097	1.250	0.000	0.000	1.000	0.003
0.574	3.750	16.000	1.146	10.000	0.739
0.796	6.250	13.000	5.458	15.000	5.853
0.942	8.750	8.000	12.739	15.000	19.886
1.051	11.250	11.000	34.016	4.000	27.839
1.138	13.750	8.000	62.269	12.000	71.402
1.211	16.250	2.000	73.928	1.000	77.395
1.273	18.750	0.000	73.928	1.000	86.600
1.327	21.250	2.000	100.000	1.000	100.000
			50%= 11.330		
				50%= 10.299	

Diámetro geométrico medio de PEG-tween-p.a. molido 60 min. (determinación por duplicado)

solv-tween - 0 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.000	1.000	1.000	0.003	4.000	0.013
0.477	3.000	12.000	1.010	11.000	0.982
0.699	5.000	19.000	8.392	11.000	5.465
0.845	7.000	11.000	20.119	10.000	16.650
0.954	9.000	6.000	33.714	14.000	49.932
1.041	11.000	6.000	58.535	9.000	88.994
1.114	13.000	3.000	79.020	0.000	88.994
1.176	15.000	2.000	100.000	1.000	100.000
			50%= 8.822		
				50%= 7.165	

Diámetro geométrico medio de PEG-tween-p.a. por el método del disolvente (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

solv sin tween

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.125	0.750	2.000	0.009	10.000	0.095
0.352	2.250	25.000	3.047	25.000	6.484
0.574	3.750	12.000	9.798	16.000	25.417
0.720	5.250	10.000	25.236	5.000	41.651
0.829	6.750	3.000	35.080	2.000	55.452
0.916	8.250	5.000	65.033	1.000	68.052
0.989	9.750	2.000	84.810	0.000	68.052
1.051	11.250	1.000	100.000	1.000	100.000
			50%= 6.038	50%= 5.228	

Diámetro geométrico medio de PEG-p.a. por el método del disolvente (determinación por duplicado)

Peg-lact-solv

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.125	0.750	5.000	0.031	0.000	0.000
0.352	2.250	16.000	2.694	30.000	5.796
0.574	3.750	19.000	17.332	11.000	15.636
0.720	5.250	13.000	44.816	16.000	54.909
0.829	6.750	4.000	62.790	1.000	60.126
0.916	8.250	2.000	79.197	0.000	60.126
0.989	9.750	0.000	79.197	1.000	75.848
1.051	11.250	1.000	100.000	1.000	100.000
			50%= 4.821	50%= 5.074	

Diámetro geométrico medio de PEG-lactosa-p.a. por el método del disolvente (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

Peg-lact - 0 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.187	0.650	3.000	0.008	6.000	0.023
0.290	1.950	12.000	0.876	17.000	1.793
0.512	3.250	4.000	2.216	7.000	5.166
0.658	4.550	23.000	23.360	16.000	26.324
0.767	5.850	4.000	31.175	6.000	43.188
0.854	7.150	9.000	63.280	6.000	73.976
0.927	8.450	4.000	86.833	0.000	73.976
0.989	9.750	0.000	86.833	2.000	100.000
1.043	11.050	1.000	100.000	0.000	100.000
			50%= 5.263		
				50%= 4.808	

Diámetro geométrico medio de PEG-lactosa-p.a. molido cero min. (determinación por duplicado)

Peg-lact - 30 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.187	0.650	4.000	0.012	6.000	0.049
0.290	1.950	11.000	0.879	22.000	4.893
0.512	3.250	12.000	5.260	13.000	18.145
0.658	4.550	15.000	20.285	13.000	54.510
0.767	5.850	7.000	35.188	4.000	78.291
0.854	7.150	5.000	54.623	2.000	100.000
0.927	8.450	4.000	80.287	0.000	100.000
0.989	9.750	2.000	100.000	0.000	100.000
			50%= 5.825		
				50%= 3.408	

Diámetro geométrico medio de PEG-lactosa-p.a. molido 30 min. (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

Peg-lact - 60 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.187	0.650	5.000	0.019	12.000	0.078
0.290	1.950	24.000	2.515	19.000	3.414
0.512	3.250	8.000	6.367	11.000	12.357
0.658	4.550	12.000	22.221	10.000	34.664
0.767	5.850	3.000	30.645	1.000	39.406
0.854	7.150	4.000	51.152	7.000	100.000
0.927	8.450	2.000	68.076	0.000	100.000
0.989	9.750	1.000	81.076	0.000	100.000
1.043	11.050	1.000	100.000	0.000	100.000
		50%= 5.959		50%= 4.030	

Diámetro geométrico medio de PEG-lactosa-p.a. molido 60 min. (determinación por duplicado)

Eudragit - 0 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.097	0.800	1.000	0.002	2.000	0.016
0.380	2.400	9.000	0.505	20.000	4.290
0.602	4.000	10.000	3.092	25.000	29.025
0.748	5.600	14.000	13.029	6.000	45.314
0.857	7.200	11.000	29.623	4.000	68.395
0.944	8.800	6.000	46.149	3.000	100.000
1.017	10.400	5.000	68.881	0.000	100.000
1.079	12.000	3.000	89.833	0.000	100.000
1.134	13.600	1.000	100.000	0.000	100.000
		50%= 7.525		50%= 4.283	

Diámetro geométrico medio de Eudragit-p a. molido cero min. (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

Eudragit - 30 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.380	2.400	9.000	0.502	9.000	0.406
0.602	4.000	10.000	3.084	14.000	3.331
0.748	5.600	12.000	11.587	11.000	9.636
0.857	7.200	11.000	28.152	8.000	19.382
0.944	8.800	10.000	55.648	7.000	34.953
1.017	10.400	6.000	82.879	7.000	60.654
1.079	12.000	1.000	89.851	0.000	60.654
1.134	13.600	1.000	100.000	2.000	77.075
1.182	15.200	0.000	100.000	2.000	100.000
			50%= 7.353		
				50%= 9.103	

Diámetro geométrico medio de Eudragit-p.a. molido 30 min. (determinación por duplicado)

Eudragit - 60 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.222	0.600	4.000	0.013	8.000	0.025
0.255	1.800	7.000	0.631	3.000	0.274
0.477	3.000	22.000	9.624	24.000	9.518
0.623	4.200	10.000	20.840	5.000	14.802
0.732	5.400	9.000	42.296	6.000	28.280
0.820	6.600	4.000	59.706	10.000	69.292
0.892	7.800	1.000	66.890	3.000	89.601
0.954	9.000	3.000	100.000	1.000	100.000
			50%= 5.360		
				50%= 4.994	

Diámetro geométrico medio de Eudragit-p.a. molido 60 min. (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

Eudragit-PEG - 0 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.477	3.000	8.000	0.332	12.000	0.805
0.699	5.000	10.000	2.252	14.000	5.156
0.845	7.000	10.000	7.521	12.000	15.389
0.954	9.000	10.000	18.719	9.000	31.700
1.041	11.000	14.000	47.344	8.000	58.172
1.114	13.000	4.000	60.844	3.000	74.557
1.176	15.000	0.000	60.844	1.000	82.948
1.230	17.000	1.000	68.391	0.000	82.948
1.279	19.000	3.000	100.000	1.000	100.000
			50%= 11.396	50%= 9.510	

Diámetro geométrico medio de PEG-Eudragit-p.a. molido cero min. (determinación por duplicado)

Eudragit-PEG - 30 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
0.079	1.200	6.000	0.036	1.000	0.005
0.556	3.600	15.000	2.439	23.000	3.255
0.778	6.000	16.000	14.307	18.000	15.029
0.924	8.400	16.000	46.873	11.000	34.772
1.033	10.800	4.000	64.176	3.000	46.217
1.121	13.200	2.000	79.973	1.000	53.182
1.193	15.600	0.000	79.973	1.000	64.678
1.255	18.000	1.000	100.000	2.000	100.000
			50%= 7.667	50%= 10.140	

Diámetro geométrico medio de PEG-Eudragit-p.a. molido 30 min. (determinación por duplicado)

Anexo A. Resultados del diámetro geométrico medio (micras) obtenido para cada tableta preparada por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

Eudragit-PEG - 60 min

log media del tamaño (d) en micras	media del tamaño (d) en micras	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)	No. de part. en cada rango (n)	% de frec acum reducida (Peso)
-0.155	0.700	3.000	0.008	6.000	0.023
0.322	2.100	17.000	1.186	21.000	2.212
0.544	3.500	9.000	4.076	5.000	4.625
0.690	4.900	16.000	18.169	12.000	20.514
0.799	6.300	5.000	27.530	10.000	48.657
0.886	7.700	0.000	27.530	3.000	64.071
0.959	9.100	6.000	61.382	2.000	81.034
1.021	10.500	3.000	87.383	0.000	81.034
1.076	11.900	1.000	100.000	1.000	100.000
		50%= 7.319		50%= 5.559	

Diámetro geométrico medio de PEG-Eudragit-p.a. molido 60 min. (determinación por duplicado)



Anexo B. Peso (mg) obtenido para cada una de las tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

		PEG-8000			
tiempo (min)		0	30	60	
peso (mg)		49.7	49.3	49.8	
		46.8	47.0	47.4	
		45.8	47.7	50.3	
		49.9	47.4	49.0	
		47.9	47.7	49.3	
		49.8	47.6	49.2	
		46.7	50.7	45.7	
		47.4	46.9	47.6	
		46.7	48.1	48.0	
		47.7	47.8	49.7	
		43.5	50.0	47.8	
		47.3	48.5	47.7	
	MEDIA		47.433	48.225	48.458
	DESV STD		1.828	1.190	1.313
	C.V.		3.853	2.468	2.710

Peso (mg) de tabletas preparadas con PEG
por el método de activación mecánica

		LACTOSA			
tiempo (min)		0	30	60	
peso (mg)		48.1	48.3	49.4	
		46.0	47.5	49.2	
		48.0	46.1	49.3	
		48.9	48.3	48.4	
		49.3	47.7	46.3	
		47.5	48.3	49.4	
		48.9	48.3	49.6	
		48.5	50.3	48.5	
		47.0	48.4	48.9	
		48.3	49.7	49.6	
		50.2	48.8	49.2	
		48.4	49.0	48.9	
	MEDIA		48.258	48.392	48.892
	DESV STD		1.092	1.064	0.904
	C.V.		2.262	2.198	1.849

Peso (mg) de tabletas preparadas con lactosa
por el método de activación mecánica

		Eudragit RL 100			
tiempo (min)		0	30	60	
peso (mg)		48.2	48.3	47.3	
		47.6	49.7	48.6	
		45.8	46.7	48.7	
		46.8	48.1	49.0	
		48.5	48.0	49.4	
		49.5	48.2	48.5	
		48.5	48.5	48.7	
		48.6	49.7	49.5	
		46.6	48.4	48.6	
		49.8	50.0	50.6	
		47.9	48.0	50.0	
		48.5	49.0	49.9	
	MEDIA		48.025	48.550	49.067
	DESV STD		1.169	0.924	0.872
	C.V.		2.435	1.903	1.777

Peso (mg) de tabletas preparadas con Eudragit
por el método de activación mecánica

		PEG-Lactosa			
tiempo (min)		0	30	60	
peso (mg)		98.4	87.0	98.8	
		98.8	98.2	97.7	
		95.7	97.5	96.4	
		97.8	99.6	98.2	
		96.3	99.7	93.4	
		94.8	99.9	91.3	
		99.2	100.1	96.9	
		99.1	98.4	98.7	
		97.3	99.7	94.6	
		96.1	96.8	95.8	
		98.9	98.9	93.6	
		98.4	99.7	96.3	
	MEDIA		97.567	97.958	95.975
	DESV STD		1.499	3.605	2.346
	C.V.		1.537	3.680	2.444

Peso (mg) de tabletas preparadas con PEG-lactosa
por el método de activación mecánica

Anexo B. Peso (mg) obtenido para cada una de las tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

tiempo (min) peso (mg)	EUDRAGIT-PEG			PEG-Tween		
	0	30	60	0	30	60
	49.6	49.2	49.8	48.0	47.4	52.7
	50.3	50.2	50.3	50.2	48.2	57.2
	49.6	49.8	47.1	45.1	48.4	49.7
	49.3	49.4	50.1	52.1	48.0	48.4
	48.1	49.0	49.8	48.9	46.9	47.2
	49.9	50.7	50.8	46.0	49.0	47.4
	48.0	48.6	49.5	49.5	49.7	47.9
	49.1	50.9	49.6	49.7	49.8	49.9
	50.3	50.2	49.4	49.5	46.0	47.8
	46.0	49.0	45.1	48.3	50.8	48.9
	49.3	49.9	49.9	49.2	45.4	50.6
	48.6	50.3	46.4	46.3	46.5	49.4
MEDIA	49.008	49.767	48.983	48.567	48.008	49.758
DESV STD	1.209	0.728	1.773	1.973	1.645	2.810
C.V.	2.466	1.462	3.619	4.063	3.426	5.648

Peso (mg) de tabletas preparadas con Eudragit-PEG
por el método de activación mecánica

Peso (mg) de tabletas preparadas con PEG-tween
por el método de activación mecánica.

	PEG 8000	PEG-Tween	PEG-Lactosa
peso (mg)	40.2	47.4	96.6
	48.0	49.8	96.8
	45.3	46.6	98.7
	44.8	49.9	97.6
	48.0	46.7	99.3
	44.3	47.8	97.0
	47.8	45.6	100.5
	48.9	47.8	97.3
	44.3	49.4	-
	-	47.4	-
	-	47.4	-
MEDIA	45.733	47.800	97.975
DESV STI	2.747	1.376	1.387
C.V.	6.006	2.879	1.416

Peso (mg) de tabletas preparadas con PEG, PEG-tween y PEG-lactosa
por el método del disolvente

Anexo C. Uniformidad de contenido (mg de felodipino/tab) para cada una de las tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

PEG 8000				
	0	30	60	DISOLVENTE
conc (mg/tab)	4.27	4.561	5.135	4.711
	4.632	4.632	5.206	4.702
	4.473	4.897	5.488	4.420
	4.403	5.347	5.108	-
	3.962	5.664	4.650	-
MEDIA	4.348	5.020	5.117	4.611
DESV STD	0.252	0.474	0.302	0.166
C.V.	5.804	9.437	5.896	3.591

Uniformidad de cont (mg de felodipino/tab)
para tabletas de PEG preparadas por el método
de activación mecánica y del disolvente

LACTOSA			
	0	30	60
conc (mg/tab)	4.622	5.354	6.087
	5.523	5.664	5.974
	5.904	5.129	5.425
	5.890	5.115	5.537
	5.692	5.453	5.721
MEDIA	5.526	5.343	5.749
DESV STD	0.529	0.231	0.281
C.V.	9.578	4.323	4.887

Uniformidad de cont (mg de felodipino/tab)
para tabletas de lactosa preparadas por el método
de activación mecánica

EUDRAGIT			
	0	30	60
conc (mg/tab)	4.032	3.626	4.517
	4.464	3.996	4.667
	3.952	4.587	4.261
	5.496	4.252	4.561
	5.02	4.464	4.42
MEDIA	4.593	4.185	4.485
DESV STD	0.66	0.385	0.154
C.V.	14.361	9.196	3.423

Uniformidad de cont (mg de felodipino/tab)
para tabletas de Eudragit preparadas por el método
de activación mecánica

PEG-LACT			
	0	30	60
conc (mg/tab)	4.72	4.777	5.157
	4.819	4.523	5.016
	4.537	4.833	4.227
	4.678	4.791	4.565
	4.805	4.509	4.452
MEDIA	4.712	4.69	4.684
DESV STD	0.114	0.16	0.391
C.V.	2.417	3.35	8.342

Uniformidad de cont (mg de felodipino/tab)
para tabletas de PEG-lactosa preparadas por el método
de activación mecánica

EUDRAGIT-PEG			
	0	30	60
conc (mg/tab)	4.376	4.976	4.737
	4.781	4.164	5.117
	5.046	4.517	4.664
	4.182	4.878	4.605
	5.223	5.037	4.676
MEDIA	4.721	4.714	4.764
DESV STD	0.439	0.368	0.203
C.V.	9.3	7.804	4.257

Uniformidad de cont (mg de felodipino/tab)
para tabletas de Eudragit-PEG preparadas por el método
de activación mecánica.

PEG-TWEEN				
	0	30	60	DISOLVENTE
conc (mg/tab)	4.236	4.459	3.843	4.402
	4.784	4.596	3.145	4.623
	4.793	4.621	3.047	4.870
	4.510	4.613	3.303	4.658
	3.903	4.724	3.303	4.790
MEDIA	4.445	4.603	3.382	4.669
DESV STD	0.380	0.095	0.291	0.179
C.V.	8.550	2.060	8.595	3.839

Uniformidad de cont (mg de felodipino/tab)
para tabletas de PEG-tween preparadas por el método
de activación mecánica y del disolvente.

Anexo D. Dureza (Newtons) obtenida para cada una de las tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

tiempo (min)	PEG 8000		
	0	30	60
dureza (N)	11.7	11.7	14.7
	13.7	27.4	39.2
	17.6	15.6	14.7
	15.6	22.5	17.6
	16.6	19.6	12.7
MEDIA	15.040	19.360	19.780
DESV STD	2.359	6.070	10.996
C.V.	15.682	31.352	55.590

tiempo (min)	Lactosa		
	0	30	60
dureza (N)	16.6	21.5	15.6
	9.8	14.7	5.8
	8.8	14.7	6.8
	4.9	12.7	16.6
	8.8	5.8	18.6
MEDIA	9.780	13.880	12.680
DESV STD	4.250	5.614	5.934
C.V.	43.455	40.450	46.798

Dureza (Newtons) de tabletas preparadas con PEG por el método de activación mecánica.

Dureza (Newtons) de tabletas preparadas con lactosa por el método de activación mecánica.

tiempo (min)	EUDRAGIT		
	0	30	60
dureza (N)	4.9	9.8	14.7
	5.8	10.7	14.7
	14.7	11.7	27.4
	6.8	21.5	32.7
	14.7	18.6	29.4
MEDIA	9.380	14.460	23.780
DESV STD	4.903	5.248	8.502
C.V.	52.268	36.294	35.753

tiempo (min)	PEG-LACT		
	0	30	60
dureza (N)	51.9	54.9	51.9
	53.9	51.9	50.9
	60.8	61.7	51.9
	57.8	51.9	51.9
	51.9	51.9	50.9
MEDIA	55.260	54.460	51.500
DESV STD	3.923	4.251	0.548
C.V.	7.100	7.805	1.064

Dureza (Newtons) de tabletas preparadas con Eudragit por el método de activación mecánica.

Dureza (Newtons) de tabletas preparadas con PEG-lactosa por el método de activación mecánica.

Anexo D. Dureza (Newtons) obtenida para cada una de las tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

EUDRAGIT-PEG			
tiempo (min)	0	30	60
dureza (N)	4.9	7.8	19.6
	5.8	12.7	17.6
	4.9	12.7	14.7
	4.9	11.7	17.6
	4.9	15.6	19.6
MEDIA	5.080	12.100	17.820
DESV STD	0.402	2.812	2.010
C.V.	7.923	23.236	11.282

Dureza (Newtons) de tabletas preparadas con Eudragit-PEG por el método de activación mecánica.

PEG-TWEEN			
	0	30	60
	0.0	0.0	4.9
	0.0	0.0	4.9
	0.0	0.0	4.9
	0.0	0.0	4.9
	0.0	0.0	4.9
	-	-	4.900
	-	-	0.000
	-	-	0.000

Dureza (Newtons) de tabletas preparadas con PEG-tween por el método de activación mecánica.

	PEG 8000	PEG-Tween	PEG-Lactosa
dureza (N)	43.5	22.0	51.9
	39.8	16.5	50.9
	48.2	17.7	51.9
	51.0	18.1	51.9
	41.5	17.8	51.9
MEDIA	44.800	18.420	51.700
DESV STD	4.679	2.092	0.447
C.V.	10.445	11.358	0.865

Dureza (Newtons) de tabletas preparadas con PEG, PEG-tween y PEG-lactosa por el método del disolvente.

Anexo E. Resultados de disolución (en peso) obtenido para cada una de las tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

Mezcla PEG 8000 - felodipino

	Resultados en peso (mg)										
	tiempo (min)										
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	480	540
vaso 1 (0 min)	0.00	0.375	0.315	0.653	0.563	0.941	1.043	1.510	1.252	1.376	1.311
vaso 2 (0 min)	0.00	0.461	0.572	0.965	1.182	1.384	1.729	2.251	2.069	1.997	2.301
vaso 3 (30 min)	0.00	2.105	2.660	3.234	3.748	4.097	4.090	4.447	4.464	4.507	4.361
vaso 4 (30 min)	0.00	2.047	2.660	3.064	3.518	3.737	4.310	4.776	4.273	4.156	4.468
vaso 5 (60 min)	0.00	3.604	4.205	4.398	4.527	4.761	4.859	5.023	5.090	4.939	4.977
vaso 6 (60 min)	0.00	3.258	4.176	4.369	4.729	4.623	5.078	5.408	4.763	4.723	5.004

Cantidad de felodipino disuelta a partir de las mezclas con PEG 8000 sometidas a tratamiento mecánico de cero, 30 y 60 min.

Mezcla lactosa - felodipino

	Resultados en peso (mg)										
	tiempo (min)										
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	480	540
vaso 1 (0 min)	0.00	0.854	1.300	1.569	1.723	2.068	1.914	2.006	2.017	2.017	2.017
vaso 2 (0 min)	0.00	0.826	1.187	1.597	1.779	2.178	2.379	2.034	2.070	2.070	2.070
vaso 3 (30 min)	0.00	2.051	2.458	3.307	3.558	4.025	4.074	4.013	3.979	3.979	3.979
vaso 4 (30 min)	0.00	1.652	2.063	3.055	3.308	3.777	3.746	4.013	3.979	3.979	3.979
vaso 5 (60 min)	0.00	1.937	2.571	3.475	3.947	4.687	4.402	4.745	4.651	4.651	4.651
vaso 6 (60 min)	0.00	1.965	2.684	3.531	3.808	4.439	4.074	4.257	4.329	4.329	4.329

Cantidad de felodipino disuelta a partir de las mezclas con lactosa sometidas a tratamiento mecánico de cero, 30 y 60 min.

Anexo E. Resultados de disolución (en peso) obtenido para cada una de las tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

Mezcla Eudragit - PEG - felodipino

	Resultados en peso (mg)										
	tiempo (min)										
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	480	540
vaso 1 (0 min)	0.00	0.386	1.003	1.667	2.031	2.648	3.139	3.198	3.424	3.506	3.506
vaso 2 (0 min)	0.00	0.565	1.003	1.872	2.263	2.705	2.883	3.198	3.480	3.423	3.423
vaso 3 (30 min)	0.00	1.516	2.359	3.393	4.265	4.461	4.566	4.585	5.080	4.647	4.647
vaso 4 (30 min)	0.00	1.427	2.094	3.393	3.888	4.288	4.681	4.642	5.024	4.786	4.786
vaso 5 (60 min)	0.00	2.141	3.126	4.096	5.455	5.238	5.052	5.151	5.276	4.925	4.925
vaso 6 (60 min)	0.00	1.695	2.743	4.008	4.875	4.950	5.194	5.321	5.108	5.037	5.037

Cantidad de felodipino disuelta a partir de las mezclas con Eudragit RL 100 y PEG 8000 sometidas a tratamiento mecánico de cero, 30 y 60 min.

Mezcla PEG - tween - felodipino

	Resultados en peso (mg)										
	tiempo (min)										
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	480	540
vaso 1 (0 min)	0.00	1.710	1.369	2.184	2.577	2.933	2.822	3.113	3.087	3.087	3.087
vaso 2 (0 min)	0.00	1.530	1.994	2.037	2.460	2.585	2.707	3.113	3.228	3.228	3.228
vaso 3 (30 min)	0.00	2.700	2.500	3.572	3.572	4.182	4.493	3.970	4.106	4.106	4.106
vaso 4 (30 min)	0.00	3.630	2.976	3.572	3.543	4.066	4.205	4.484	4.333	4.333	4.333
vaso 5 (60 min)	0.00	3.360	3.958	4.753	4.802	4.995	5.270	4.912	4.956	4.956	4.956
vaso 6 (60 min)	0.00	3.120	3.928	4.339	5.124	5.430	5.155	5.112	5.069	5.069	5.069

Cantidad de felodipino disuelta a partir de las mezclas con PEG 8000 y tween sometidas a tratamiento mecánico de cero, 30 y 60 min.

Anexo E. Resultados de disolución (en peso) obtenido para cada una de las tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

Mezcla Eudragit RL 100 - felodipino

	Resultados en peso (mg)										
	tiempo (min)										
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	480	540
vaso 1 (0 min)	0.00	0.617	0.962	0.954	1.090	1.252	1.580	2.015	2.015	2.015	2.015
vaso 2 (0 min)	0.00	0.529	0.729	0.926	1.463	1.764	2.088	2.295	2.295	2.295	2.295
vaso 3 (30 min)	0.00	0.206	0.554	0.810	0.832	0.569	0.959	1.595	1.595	1.595	1.595
vaso 4 (30 min)	0.00	0.705	0.671	0.463	0.947	1.024	1.411	1.903	1.903	1.903	1.903
vaso 5 (60 min)	0.00	0.705	0.408	1.041	0.918	0.825	1.044	1.455	1.455	1.455	1.455
vaso 6 (60 min)	0.00	0.588	0.525	0.694	0.832	0.768	0.903	1.203	1.203	1.203	1.203

Cantidad de felodipino disuelta a partir de las mezclas con Eudragit RL 100 sometidas a tratamiento mecánico de cero, 30 y 60 min.

Mezcla PEG - lactosa - felodipino

	Resultados en peso (mg)										
	tiempo (min)										
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	480	540
vaso 1 (0 min)	0.00	1.342	2.012	2.389	2.927	3.124	2.934	3.209	3.532	3.532	3.532
vaso 2 (0 min)	0.00	1.600	2.125	2.726	3.150	3.180	3.839	3.644	3.694	3.694	3.694
vaso 3 (30 min)	0.00	2.114	2.833	3.120	3.317	3.677	3.565	3.644	3.532	3.532	3.532
vaso 4 (30 min)	0.00	2.542	3.145	3.850	3.819	4.175	4.387	4.160	3.991	3.991	3.991
vaso 5 (60 min)	0.00	3.170	3.882	4.103	4.600	4.562	3.619	4.024	4.503	4.503	4.503
vaso 6 (60 min)	0.00	3.256	3.938	4.103	4.516	4.424	4.470	4.432	4.449	4.449	4.449

Cantidad de felodipino disuelta a partir de las mezclas con PEG 8000 y lactosa sometidas a tratamiento mecánico de cero, 30 y 60 min.

Anexo E. Resultados de disolución (en peso) obtenido para cada una de las tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

Mezcla PEG 8000 - felodipino por el método del disolvente

	Resultados en peso (mg)										
	tiempo (min)										
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	480	540
Repetición 1	0.00	4.499	4.916	4.916	4.916	4.916	4.916	4.916	4.916	4.916	4.916
Repetición 2	0.00	5.083	5.083	5.083	5.083	5.083	5.083	5.083	5.083	5.083	5.083
Repetición 3	0.00	4.305	4.305	4.305	4.305	4.305	4.305	4.305	4.305	4.305	4.305
Repetición 4	0.00	4.277	4.277	4.277	4.277	4.277	4.277	4.277	4.277	4.277	4.277
Repetición 5	0.00	4.972	4.972	4.972	4.972	4.972	4.972	4.972	4.972	4.972	4.972
Repetición 6	0.00	4.749	4.749	4.749	4.749	4.749	4.749	4.749	4.749	4.749	4.749

Cantidad de felodipino disuelta a partir de la mezcla con PEG 8000 hecha por el método del disolvente.

Mezcla PEG 8000 - lactosa - felodipino por el método del disolvente

	Resultados en peso (mg)										
	tiempo (min)										
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	480	540
Repetición 1	0.00	4.296	5.349	5.362	5.362	5.362	5.362	5.362	5.362	5.362	5.362
Repetición 2	0.00	5.017	5.663	5.674	5.674	5.674	5.674	5.674	5.674	5.674	5.674
Repetición 3	0.00	4.296	5.063	5.079	5.079	5.079	5.079	5.079	5.079	5.079	5.079

Cantidad de felodipino disuelta a partir de las mezclas con PEG 8000 y lactosa hecha por el método del disolvente.

Mezcla PEG 8000 - tween - felodipino por el método del disolvente

	Resultados en peso (mg)										
	tiempo (min)										
	0	30	60	120	180	240	300	360	420	480	540
Repetición 1	5.247	5.832	6.569	7.106	7.340	7.648	6.878	6.878	6.878	6.878	6.878
Repetición 2	5.110	6.132	6.623	7.106	6.994	7.147	7.218	7.218	7.218	7.218	7.218
Repetición 3	5.247	6.350	6.677	7.159	7.393	7.042	7.035	7.035	7.035	7.035	7.035
Repetición 4	5.577	6.677	7.191	7.347	6.994	7.306	7.349	7.349	7.349	7.349	7.349
Repetición 5	4.423	5.859	6.326	6.650	6.702	6.778	7.009	7.009	7.009	7.009	7.009
Repetición 6	5.357	6.895	6.515	7.454	7.287	7.543	7.245	7.245	7.245	7.245	7.245

Cantidad de felodipino disuelta a partir de las mezclas con PEG 8000 y tween hecha por el método del disolvente.

Anexo F. Eficiencia de disolución (%) obtenida para cada lote de tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

PEG 8000		%D				
tiempo(min)	vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	vaso 6
30	8.64	10.62	42.08	41.12	70.53	63.76
60	7.25	13.17	53.17	53.17	82.29	81.72
120	15.04	22.22	64.65	61.25	86.07	85.5
180	12.76	26.14	71.92	67.5	85.05	88.85
240	21.86	32.15	82.85	75.32	93.95	91.21
300	24.23	40.17	82.44	86.87	95.87	100.22
360	34.78	51.84	88.89	85.41	98.3	105.83
420	28.83	47.65	89.23	83.08	99.61	93.21
480	30.19	45.99	90.09	89.31	99.61	92.43
540	31.19	31.19	90.09	89.31	99.61	92.43
%E.D.	21.449	32.994	75.115	72.648	89.472	88.515

E.D. (%) de tabletas preparadas con PEG por el método de activación mecánica

LACTOSA		%D				
tiempo(min)	vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	vaso 6
30	15.52	15.01	38.42	30.94	33.73	34.21
60	23.62	21.56	46.04	38.64	44.77	46.73
120	28.5	29.01	61.94	57.22	60.51	61.48
180	31.3	32.32	66.64	61.96	68.72	66.30
240	37.57	39.57	75.39	70.74	81.61	77.29
300	34.77	43.22	76.31	70.16	76.65	70.93
360	36.44	36.95	75.16	75.16	82.62	74.12
420	36.64	37.61	74.53	74.53	80.98	75.37
480	36.64	37.61	74.53	74.53	80.98	75.37
540	36.64	37.61	74.53	74.53	80.98	75.37
%E.D.	31.739	33.197	66.167	62.891	69.223	65.633

E.D. (%) de tabletas preparadas con lactosa por el método de activación mecánica.

Eudragit RL 100		%D				
tiempo(min)	vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	vaso 6
30	13.54	11.61	4.94	16.90	15.71	13.10
60	21.12	16.00	13.28	16.09	15.71	11.70
120	20.94	20.33	19.42	11.10	23.20	15.46
180	23.93	32.11	19.95	22.70	20.46	18.54
240	27.48	38.72	13.64	24.55	18.38	17.11
300	34.68	45.83	23.00	33.83	23.26	20.12
360	44.23	50.38	38.25	45.63	32.41	26.81
420	44.23	50.38	38.25	45.63	32.41	26.81
480	44.23	50.38	38.25	45.63	32.41	26.81
540	44.23	50.38	38.25	45.63	32.41	26.81
%E.D.	31.605	36.792	24.702	30.267	24.263	20.043

E.D. (%) de tabletas preparadas con Eudragit RL 100 por el método de activación mecánica

Anexo F. Eficiencia de disolución (%) obtenida para cada lote de tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

PEG - Lactosa		%D				
tiempo(min)	vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	vaso 6
30	28.49	33.97	45.13	54.27	67.87	69.71
60	42.71	45.11	60.48	67.14	83.12	84.31
120	50.72	57.87	66.61	82.19	87.85	87.85
180	62.14	68.87	70.81	81.53	98.49	96.69
240	66.32	67.51	78.50	89.13	97.67	94.72
300	62.29	81.50	76.11	93.65	97.67	95.71
360	68.12	77.36	77.79	88.81	86.16	94.89
420	74.98	78.42	75.40	85.20	96.41	95.26
480	74.98	78.42	75.40	85.20	96.41	95.26
540	74.98	78.42	75.40	85.20	96.41	95.26
%E.D.	60.369	66.442	69.583	80.644	89.460	89.566

E D (%) de tabletas preparadas con PEG - lactosa por el método de activación mecánica

Eudragit - PEG		%D				
tiempo(min)	vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	vaso 6
30	8.20	12.01	32.24	30.35	44.97	35.61
60	21.32	21.32	50.16	44.53	65.67	57.62
120	35.43	39.79	72.15	72.15	86.04	84.19
180	43.17	48.10	90.70	82.68	114.59	102.41
240	56.28	57.49	94.86	91.19	110.03	103.98
300	66.72	61.28	97.10	99.54	106.12	109.11
360	67.97	67.97	97.50	98.71	108.20	111.77
420	72.77	73.96	108.03	106.84	110.83	107.30
480	74.52	72.75	98.82	104.73	103.46	105.81
540	74.52	72.75	98.82	104.73	103.46	105.81
%E.D.	52.690	53.301	84.701	84.086	95.860	93.166

E D (%) de tabletas preparadas con PEG - Eudragit por el método de activación mecánica

PEG 8000 - TWEEN		%D				
tiempo(min)	vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	vaso 6
30	38.58	34.52	58.67	78.88	60.51	56.19
60	30.89	44.99	54.33	64.67	71.28	70.74
120	49.28	45.96	77.62	77.62	85.60	78.15
180	58.15	55.51	77.62	76.99	86.49	92.28
240	66.18	58.33	90.88	88.36	89.96	97.80
300	63.68	61.08	97.64	91.38	94.91	92.84
360	70.24	70.24	86.27	97.44	88.47	92.07
420	69.66	72.84	89.23	94.16	89.26	91.29
480	69.66	72.84	89.23	94.16	89.26	91.29
540	69.66	72.84	89.23	94.16	89.26	91.29
%E.D.	58.238	58.247	80.354	83.904	83.588	84.724

E D (%) de tabletas preparadas con PEG - tween por el método de activación mecánica

Anexo F. Eficiencia de disolución (%) obtenida para cada lote de tabletas preparadas por el método de activación mecánica y por el método del disolvente.

PEG (disolvente)		%D				
tiempo(min)	vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	vaso 6
30	97.615	110.287	93.406	92.799	107.878	103.040
60	106.663	110.287	93.406	92.799	107.878	103.040
120	106.663	110.287	93.406	92.799	107.878	103.040
180	106.663	110.287	93.406	92.799	107.878	103.040
240	106.663	110.287	93.406	92.799	107.878	103.040
300	106.663	110.287	93.406	92.799	107.878	103.040
360	106.663	110.287	93.406	92.799	107.878	103.040
420	106.663	110.287	93.406	92.799	107.878	103.040
480	106.663	110.287	93.406	92.799	107.878	103.040
540	106.663	110.287	93.406	92.799	107.878	103.040
%E.D.	103.20	107.22	90.81	90.22	104.88	100.18

E.D. (%) de tabletas preparadas con PEG 8000 por el método del disolvente

PEG - Lactosa (disolvente)		%D		
tiempo(min)	vaso 1	vaso 2	vaso 3	
30	91.3	93.3	91.9	
60	103.6	96.4	102.3	
120	112.6	109.3	111.9	
180	112.6	109.3	111.9	
240	112.6	109.3	111.9	
300	112.6	109.3	111.9	
360	112.6	109.3	111.9	
420	112.6	109.3	111.9	
480	112.6	109.3	111.9	
540	112.6	109.3	111.9	
%E.D.	107.5	104.3	106.9	

E.D. (%) de tabletas preparadas con PEG - lactosa por el método del disolvente.

PEG 8000 - Tween (disolvente)		%D				
tiempo(min)	vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	vaso 6
30	108.9	109.5	112.5	110.7	94.8	114.8
60	112.2	113.9	112.5	112.7	114.5	114.8
120	112.2	113.9	112.5	112.7	114.5	114.8
180	112.2	113.9	112.5	112.7	114.5	114.8
240	112.2	113.9	112.5	112.7	114.5	114.8
300	112.2	113.9	112.5	112.7	114.5	114.8
360	112.2	113.9	112.5	112.7	114.5	114.8
420	112.2	113.9	112.5	112.7	114.5	114.8
480	112.2	113.9	112.5	112.7	114.5	114.8
540	112.2	113.9	112.5	112.7	114.5	114.8
%E.D.	108.86	110.49	109.33	109.49	110.22	111.62

E.D. (%) de tabletas preparadas con PEG - tween por el método del disolvente