

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DE
DIVERSOS MATERIALES DE RECUBRIMIENTO
SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION DE
CRISTALES DE ACIDO ACETILSALICILICO
EN CAPSULAS DE LIBERACION REGULADA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A
LILLIAN LONDON SHAPIRO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

PRESIDENTE	RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL	EETELVINA MEDRANO DE JAIME
SECRETARIO	ANDRES ZUÑIGA PADILLA
1er. SUPLENTE	MARIO MIRANDA CASTRO
2o. SUPLENTE	IGNACIO NEGRETE REYNOSO

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS SCHERAMEX, S.A. de C.V.

LILLIAN LONDON SHAPIRO
SUSTENTANTE

ANDRES ZUÑIGA PADILLA
ASESOR DEL TEMA

EMILIO SEGOVIA GARCIA
SUPERVISOR TECNICO

LAB. Tesi
AÑO 1974
FECHA _____
PROC. Mt 160 160 165



A MIS PADRES QUIENES CON SU
EJEMPLO Y DEDICACION ME HAN
GUIADO POR EL CAMINO DEL —
BIEN.

A MI ABUELITO, MI
ETERNA ADMIRACION.

A MIRIAM, ANA Y LESLIE POR
SU APOYO, CHERMNSTON Y CA
RINO.

A JAVIER.

AL DR. EMILIO SEGOVIA, CUYA PACIENCIA,
GUIA Y ORIENTACION HAN DESPERTADO EN -
MI LA INQUIETUD DEL CONOCIMIENTO CIEN-
TIFICO.

AL D.F.B. ANDRES ZUÑIGA
MI SINCERA GRATITUD.

AGRADEZCO A LA SRITA. Q.F.B. GRACIELA SALAZAR
ASI COMO AL PERSONAL DEL LABORATORIO DE INVE-
STIGACION Y DESARROLLO FARMACEUTICO DE LOS LABO
RATORIOS SCHERAMEX, S.A. de C.V., SU DESINTERE
SADA COLABORACION SIN LA CUAL HUBIERA SIDO IM-
POSIBLE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

CONTENIDO

- I. Introducción
- II. Consideraciones acerca de la formulación de liberación regulada
 - 1) Métodos usados para alcanzar una liberación regulada
 - Métodos Bioquímicos
 - Métodos Físicos
 - Partículas esféricas recubiertas
 - Recubrimientos lípidos
 - Recubrimientos no lípidos
 - Gránulos recubiertos
 - Recubrimientos lípidos
 - Recubrimientos no lípidos
 - Dispersión del fármaco
 - Matriz lípida
 - Matriz no lípida
 - Métodos Químicos
 - Resinas de intercambio iónico
 - Complejos ó sales ligeramente solubles
 - 2) Deficiencias ó defectos de varios tipos - de productos de liberación regulada
 - Donde la liberación del fármaco es químicamente controlada

Donde la liberación del fármaco es controlada físicamente

Deficiencias de varios materiales usados para controlar la liberación de fármacos

Polimorfismo

Sensibilidad a la temperatura

Destino en el tracto gastrointestinal

Variabilidad de las materias primas

- 3) Criterios de formulación de fármacos de liberación regulada

III. Parte Experimental

- 1) Diseño de los experimentos

Criterio del diseño experimental

- 2) Selección de formulaciones

- 3) Materiales y métodos

Manufactura de gránulos

Pruebas de disolución

Compresión directa de cristales

Manufactura de gránulos recubiertos

Acetato Ftalato de Celulosa

Etilcelulosa

Aceite de Castor Hidrogenado

Técnicas de manufactura de gránulos recubiertos

Llenado de cápsulas
Pruebas de disolución
 Diseño de las pruebas
 Descripción del aparato
 Fluido de disolución
 Procedimiento
 Valoración
 Confiabilidad del método
 Ensayo
 Solución Standard
 Blanco

- IV. Resultados
V . Discusión
VI. Conclusiones
VII. Bibliografía

Apéndice I. Tabulación de los valores de velocidad de disolución correspondientes a las Figuras 3 - 24

Apéndice II. Confiabilidad del método usado para la valoración del principio activo

INTRODUCCION

La Aspirina es usada como un analgésico efectivo y - un antiinflamatorio. Es un agente que produce mínima toxicidad y es el fármaco de elección en el tratamiento de enfermedades reumáticas (1), por lo que en ocasiones es necesario administrarlo por prolongados periodos. En vista de ésto, es evidentemente útil el uso de una forma de dosificación de liberación regulada a base de éste fármaco, para disminuir el número de dosis diarias y los posibles errores de dosificación.

Con éste tipo de formas farmacéuticas se logra obtener niveles sanguíneos uniformes del fármaco, sin necesidad de la administración de repetidas unidades de dosis.

La mayoría de las formas de dosificación de liberación regulada están diseñadas en tal forma que la administración de una sola dosis provee la liberación inmediata de una cantidad de fármaco y rápidamente produce el efecto terapéutico deseado, y una liberación gradual y continua de otras cantidades del fármaco para mantener el nivel terapéutico sobre un extenso período de tiempo, generalmente de 8 a 12 horas (2).

Los productos de liberación regulada han sido definidos por Nelson (3) como aquellos en los cuáles el fármaco

se hace inicialmente disponible al cuerpo en una cantidad suficiente, y no en exceso peligrosa, para causar la respuesta terapéutica deseada. Estos productos también proveen de reemplazamiento del fármaco a una velocidad tal que produce un aumento medible en la longitud del tiempo-activo, comparable a una dosis única usualmente administrada.

Los fármacos que son incorporados dentro de formas de dosificación de liberación regulada son generalmente aquellos cuyas propiedades farmacológicas, estructura química, indicaciones terapéuticas y riesgos han sido evaluados.

La forma de dosificación no cambia el efecto del fármaco, pero está especialmente diseñada para alterar las propiedades de liberación del fármaco hacia los fluidos del tracto gastrointestinal (4).

La ventaja principal de aumentar la duración de acción de un fármaco es prolongar su efecto terapéutico, particularmente en aquellos casos en los cuales una acción continua a un nivel adecuado es esencial para que los síntomas de la enfermedad desaparezcan.

Existen una serie de razones para hacer un estudio de éste tipo usando como el fármaco de elección la Aspiri

na, entre ellas:

1) Una considerable hemorragia gastrointestinal puede ser ocasionalmente causada por partículas sólidas de Aspirina que se adhieren a la mucosa gastrointestinal. Es to ha sido demostrado por varios investigadores (5,6).

Aún y cuando la seguridad general de la Aspirina ha sido demostrada por su amplio y prolongado uso, existe un bajo porcentaje de efectos secundarios que toman considerable importancia al considerar las grandes cantidades de Aspirina que son usadas por la población.

2) El hecho de que es rápidamente absorbida por todas las porciones del tracto gastrointestinal incluyendo el estómago (7). De éste modo, la Aspirina puede servir como un excelente trazador para determinar el efecto de ciertas características de la formulación sobre la velocidad de absorción. Es de comprenderse que otros fármacos pueden producir resultados diferentes con éstas formulaciones.

CONSIDERACIONES ACERCA DE LA FORMULACION DE

LIBERACION REGULADA

Uno de los principales objetivos al preparar un fármaco de liberación regulada es la conveniencia de una menor frecuencia de administración. El producto, por lo tanto, debe contener en una dosis unitaria, suficiente fármaco para mantener un nivel sanguíneo terapéutico por períodos prolongados. Esto generalmente representa 2 ó 3 veces la cantidad de fármaco dado en formas de dosificación convencionales. Ciertos fármacos altamente potentes, que son activos en pequeñas dosis, generalmente no presentan problemas, sin embargo, aquellos que requieren dosis muy altas (arriba de 300 mg por dosis convencional como guía general) pueden presentar serios problemas, y en algunos casos puede ser imposible formularlos dentro de una sola unidad de liberación regulada.

El estado físico de un fármaco es también importante para determinar si puede ó no ser incorporado dentro de una forma de dosificación de liberación regulada. Los fármacos que en su forma natural existen como líquidos, presentan especiales problemas de formulación, pues deben ser convertidos ya sea a derivados sólidos ó adsorbidos en diluyentes farmacológicamente inertes y procesados posteriormente como sólidos.

Hay algunas técnicas disponibles para modificar la liberación de fármacos líquidos pero son generalmente insatisfactorias debido a dificultades de producción y a la baja estabilidad física del producto final.

Algunos fármacos poseen la cualidad intrínseca de acción prolongada. Por ejemplo, algunas de las sulfonamidas son eliminadas del cuerpo tan lentamente que su administración en forma convencional produce niveles terapéuticos por períodos hasta de 24 horas. Obviamente, los fármacos de éste tipo pueden ser administrados una vez al día sin intentos de prolongar su acción a través de la formulación.

Muchos fármacos, sin embargo, son eliminados bastante rápido y pueden ser considerados como candidatos para su incorporación dentro de una forma de dosificación de liberación regulada.

La información concerniente a la velocidad a la cuál un fármaco se elimina del cuerpo es de primordial importancia en el diseño de un producto de liberación regulada. Esta información puede obtenerse ya sea por determinación directa mediante análisis químicos de la concentración del fármaco en sangre contra tiempo ó indirectamente por un punto final clínico. Generalmente el objetivo que se persigue al diseñar una forma de liberación regulada -

es el de proveer una cantidad inicial de fármaco disponible de tal manera que se vuelva efectivo rápidamente y una porción subsecuente de mantenimiento que se hace disponible a una velocidad tal que compensa la pérdida del fármaco activo a través de la excreción y el metabolismo. Por lo tanto, si la velocidad y la ruta del metabolismo y excreción es conocida, se pueden hacer cálculos para predecir la velocidad de liberación necesaria para mantener un nivel sanguíneo uniforme a lo largo de un período prolongado.

Existe un amplio margen de variabilidad con respecto a la facilidad con la cuál los fármacos son absorbidos del tracto gastrointestinal (8). Algunos fármacos no son absorbidos en absoluto y deben, por lo tanto, ser administrados parenteralmente, por inhalación, etc. Otros fármacos son absorbidos solamente en áreas seleccionadas del tracto gastrointestinal. Para fármacos que son selectivamente absorbidos por pequeñas porciones del tracto, la utilidad de una forma de dosificación de liberación regulada es altamente discutible.

Al diseñar un producto de liberación regulada se debe tener en mente toda la serie de fuerzas mecánicas, químicas y bioquímicas a las cuáles la forma de dosificación estará expuesta durante su paso a través del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación residirá por-

algún período indeterminado de tiempo en el medio ácido - del estómago y durante éste período estará sujeta a las - acciones digestivas de las enzimas gástricas. Al pasar a través del intestino delgado la sustancia estará expuesta a un medio ambiente de continuos cambios.

El fármaco y los materiales usados para modificar la velocidad a la cuál el fármaco es absorbido, estarán ex-- puestas a la acción digestiva de las sales biliares, las lipasas, las proteinasas, y las amilasas.

El pH del intestino delgado se sabe que varía desde 4.0 hasta 7.5. La concentración de electrolitos puede ser también una variable. A lo largo de todo el tracto gastro intestinal el fármaco está sujeto a las fuerzas mecánicas de aspereza de los alimentos, ondas peristálticas y movimientos corporales. Algunos de éstos factores son de ma-- yor importancia que otros, pero todos ellos deben de ser considerados en el momento de diseñar una forma de dosifi cación de liberación regulada segura.

Métodos usados para alcanzar una liberación regulada

Han sido empleados una variedad de métodos para obtener un fármaco de liberación regulada. Estos métodos pueden ser ampliamente clasificados como métodos bioquímicos, físicos y químicos (9).

Métodos bioquímicos

Los métodos bioquímicos no involucran el diseño de una forma farmacéutica. No se hace ningún intento para modificar la forma en la cuál el fármaco es absorbido, en éste caso el objetivo es disminuir la velocidad a la cuál el fármaco es eliminado.

Esto puede involucrar la administración simultánea de una segunda sustancia, la cuál interfiere ya sea con el metabolismo normal del fármaco primario ó bien bloquea el mecanismo de excreción para el agente terapéutico y de ésta forma prolonga convenientemente su efecto.

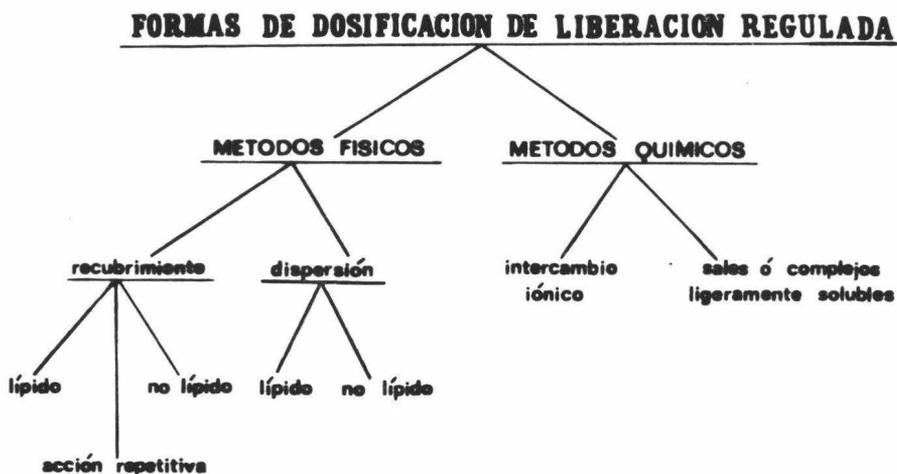
Otros fármacos son reversiblemente enlazados a la sangre y a proteínas tisulares ó a ambas. Mediante ésta unión se protege al fármaco de la degradación y se permite una liberación lenta del fármaco en forma libre.

También se han hecho algunos intentos para modificar químicamente algunos compuestos terapéuticamente activos,

de tal forma que sean eliminados muy lentamente.

Sin embargo, en general, el alcance bioquímico no ha sido del todo fructífero ya que no es posible controlar - la excreción de todos los fármacos por éstos métodos.

El siguiente diagrama de flujo es una clasificación-simplificada de las formulaciones de liberación regulada - más ampliamente reconocidas y los métodos para obtenerlas.



Métodos físicos

La gran mayoría de productos orales de liberación -- regulada disponibles en la actualidad están basados en una modificación física de la liberación del fármaco.

Partículas esféricas recubiertas

Recubrimientos lípidos. Blythe (10) fué el primero en describir la construcción de la forma farmacéutica registrada como spansule que consiste en microesferas recubiertas y encapsuladas con el intento de proveer una liberación regulada del fármaco contenido en ellas.

En la preparación de productos de liberación regulada formados por partículas esféricas, el núcleo de cada esfera es, ya sea una esfera "non pareil" hecha de azúcar granulada - almidón ó bien un gránulo del fármaco y sacarosa formando un pequeño glóbulo. Usando jarabe, las esferas non pareil se recubren con el fármaco en un bombo convencional de grageado. Numerosas capas son aplicadas a -- las esferas hasta que un análisis químico indica que se ha depositado sobre la esfera la cantidad apropiada del fármaco. Las esferas recubiertas de fármaco son entonces separadas en dos ó más grupos. Un grupo de microesferas se deja sin ningún tratamiento posterior para proveer el fármaco inmediatamente, el otro grupo ó grupos son des---

pués recubiertos con una mezcla de sustancias lípidas no digeribles e insolubles en agua (cera carnauba, colesterol y parafina en combinación con alcoholes grasos de alto peso molecular, ácido esteárico y ésteres de ácidos -- grasos de alto peso molecular) y sustancias digeribles y dispersables en agua.

Las esferas sin recubrimiento y las recubiertas se mezclan en la proporción deseada y con ellas se llenan -- cápsulas ó bien se mezclan con diluyentes apropiados y -- posteriormente son comprimidas para formar tabletas. Las esferas sin recubrimiento proveen la dosis inmediata del fármaco y las recubiertas proveen la dosis de mantenimiento.

En la literatura inicial acerca de los spansules se debatía sobre el hecho de que la liberación de la medicación de las esferas recubiertas dependía de la digestión de la capa lípida de recubrimiento. En folletos publicitarios recientes, sin embargo, se debate acerca de que la liberación es un resultado de la penetración de humedad a través del recubrimiento y es controlada por la composición y espesor del recubrimiento, hinchando el almidón -- que existe dentro de la esfera y rompiendo finalmente el recubrimiento, lo cuál ocasiona la liberación del fármaco.

El principio involucrado en dividir la dosis de un -

fármaco en muchos cuerpos pequeños como fué descrita por primera vez por Lipowski (11) tiene teóricamente mucho -- sentido. La absorción gastrointestinal de fármacos es, en general, bastante errática. En muchos casos la absorción errática es debida a variaciones en la liberación del fármaco de la forma de dosificación. La división de la dosis en numerosas pequeñas entidades aumenta la probabilidad de que una dosis efectiva del fármaco esté disponible para la absorción, y de éste modo puede esperarse que los productos de liberación regulada propiamente diseñados hagan la absorción gastrointestinal más regular y predecible.

Recubrimientos no lípidos. El método de preparación para éste tipo de productos es el mismo que el descrito para los recubrimientos lípidos excepto en la selección de los materiales de recubrimiento. Con productos de éste tipo la liberación del fármaco se prolonga mediante el uso de materiales poliméricos de origen natural ó sintético.

Materiales tales como el Shellac (goma laca), las resinas de origen vegetal y los derivados de la celulosa se han usado para éste propósito.

Un ejemplo de éste tipo de productos son los llamados Medules (producto comercial) que son preparados por recubrimiento de las esferas que contienen el fármaco con

un copolímero del ácido poliestirenmaléico. Este material es sensible al pH ó sea que es insoluble en el medio ácido del estómago y soluble en el medio neutro - alcalino - del intestino delgado.

Wagner (12) sugiere que las formas de dosificación - de éste tipo deberían vaciarse gradualmente del estómago - y de ésta forma proveer la liberación regulada del fármaco. Sin embargo, se sabe que la composición y espesor de la capa de recubrimiento determinan directamente la liberación del fármaco de la esfera recubierta.

Otro grupo de productos de éste tipo está preparado mediante el recubrimiento de las esferas que contienen el fármaco con una mezcla de Shellac y etilcelulosa. Entre - los ciclos de recubrimiento, las esferas se espolvorean - con talco. Las esferas recubiertas se mezclan con esferas no recubiertas y con ellas se llenan cápsulas de gelatina dura. Los glóbulos sin recubrir liberan el fármaco rápida - mente para proveer la dosis inicial. Así, el balance de - la medicación es lentamente filtrado hacia el exterior -- del glóbulo recubierto.

Gránulos recubiertos

Recubrimientos lípidos. Los gránulos son preparados ya sea mediante la compresión directa del fármaco sólo ó diluido con un excipiente adecuado. El material compactado-

es después molido a partículas del tamaño deseado. Una -- porción de las partículas se recubre con una sustancia -- grasa ó una cera por la técnica convencional de grageado en bombos, y posteriormente se mezcla en la proporción -- deseada con gránulos no recubiertos y ésta mezcla se colo ca dentro de cápsulas de gelatina ó se mezcla con diluyen tes adecuados y después comprimida en tabletas.

La liberación del fármaco de éstos gránulos recubier tos probablemente ocurre como resultado de varios mecanis mos que operan simultáneamente:

- a) Atrición y digestión del recubrimiento ceroso.
- b) Difusión de humedad a través del recubrimiento ce roso que ocasiona un hinchamiento del gránulo que conduce a su ruptura.
- c) Imperfecciones en el recubrimiento que permiten - que el fármaco se filtre hacia el exterior del gránulo.

Recubrimientos no lípidos. En el presente ya no existen una gran cantidad de productos de liberación regulada que utilicen éste principio. Esto es debido probablemente a - la tremenda dificultad que se presenta para lograr una en capsulación efectiva por medio de técnicas convencionales de grageado en bombos. Los gránulos son mucho más difíci- les de recubrir que las partículas esféricas debido a su forma irregular y a su mayor superficie de contacto, por-

lo tanto es necesario un proceso de recubrimiento más sofisticado para poder efectuar éste trabajo.

Dispersión del fármaco

Los procedimientos de dispersión del fármaco difieren de aquellos usados en el recubrimiento en el hecho de que el fármaco es íntimamente mezclado con ó disuelto en el retardador de la liberación.

Matriz lípida. En la técnica de desgaste ó erosión para obtener una liberación regulada la tableta no se desintegra sino que mantiene su forma geométrica a medida que pasa a lo largo del tracto gastrointestinal. La liberación del fármaco es independiente del pH y depende del desgaste de pequeñas partículas de la superficie de la tableta y de la disolución del fármaco de éstas partículas (13).- El desgaste de la superficie ocurre continuamente y por lo tanto la liberación del fármaco es continua, no obstante la cantidad liberada disminuye a medida que el área de contacto disminuye.

En el proceso de manufactura, el fármaco se dispersa en la grasa ó cera fundida y el producto de la fusión se enfría. El sólido resultante se rompe en pequeños granulos. Una cantidad de la cera conteniendo aproximadamente la mitad del fármaco se comprime directamente en núcleos-

no desintegrables. El resto del fármaco es incorporado a una granulación convencional de tabletas y se comprime -- alrededor del núcleo de cera. El fármaco en el recubri--- miento externo provee la dosis inicial mientras que el -- fármaco disperso en el núcleo de cera es lentamente fil-- trado al exterior proveyendo la dosis de mantenimiento.

También en éste caso es posible colocar los gránulos de cera directamente en cápsulas ó dispersarlos en un --- excipiente adecuado y comprimirlos para formar tabletas.

Esta forma de dosificación puede ser diseñada de tal manera que haya suficiente fármaco disperso cerca de la - superficie de los gránulos para proveer la dosis inicial. El fármaco disperso dentro del gránulo ceroso es gradual- mente filtrado hacia el exterior proveyendo la dosis de - mantenimiento.

No existen en la actualidad muchos productos de libe- ración regulada que utilicen éste principio.

Matriz no lípida. En la técnica de filtrado para obte-- ner liberación regulada, hay una disolución constante --- del fármaco a través de una matriz intacta e insoluble.

Los materiales que constituyen la matriz en éstas -- formas de dosificación de liberación regulada son políme- ros inertes de elevado peso molecular tales como polieti- leno, etilcelulosa y una variedad de copolímeros. La iner

cia de algunas de éstas sustancias requiere de una aproximación diferente para la formulación y tecnología que aquella descrita en el caso de preparaciones conteniendo una matriz lípida. En algunos casos los polímeros se descomponen antes de fundirse ó el fármaco puede sufrir una descomposición debido a las elevadas temperaturas de fusión del polímero. En éstos casos los polímeros pueden mezclarse con el fármaco y por presión ser convertidos en una matriz sólida. Alternativamente, el polímero y el fármaco pueden ser disueltos en algún solvente orgánico el cual es subsecuentemente evaporado dejando el fármaco disperso dentro del polímero.

Los productos de éste tipo pueden consistir de un fármaco ó fármacos dispersos en una matriz plástica porosa. El grado de porosidad se dice que es controlado por la adición de un agente inerte y soluble conocido como agente de encauzamiento (14). Después de que el agente de encauzamiento y el fármaco han sido filtrados de la forma de dosificación, la matriz avanza hacia la parte inferior del tracto gastrointestinal para ser expulsada intacta en las heces.

Otro tipo de productos son las tabletas comprimidas conteniendo gránulos plásticos medicados. Cuando la tableta comprimida alcanza el tracto gastrointestinal, el fár-

maco es rápidamente filtrado de los canales superficiales y poros para proveer el efecto inmediato. A medida que la tableta recorre el tracto gastrointestinal, el fármaco se filtra a través de los poros más profundos. La liberación del fármaco se controla variando la porosidad y la relación entre la superficie expuesta del fármaco en disolución y la matriz insoluble. La concentración enzimática y el pH no afectan la velocidad de liberación del fármaco.

Métodos químicos

Los dos métodos químicos mayormente usados para producir formas de dosificación de liberación regulada involucran el enlace del fármaco a una resina de intercambio iónico (15,16,17) ó la formación de una sal ó complejo momentáneamente soluble (18).

Resinas de intercambio iónico

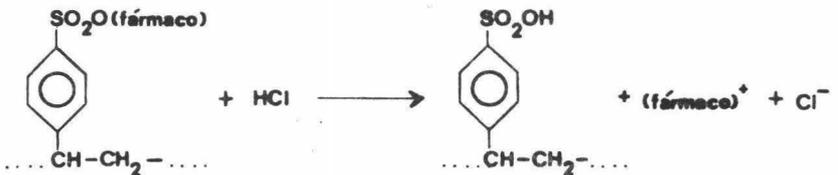
Los fármacos iónicos pueden formar complejos con resinas para originar resinatos insolubles del fármaco, de los cuáles el fármaco es liberado por acción de masas a medida que el complejo resina - fármaco entra en contacto con los fluidos del tracto gastrointestinal y los materiales iónicos disueltos ahí dentro. La rapidez con la cuál se logra usualmente éste tipo de equilibrio sugiere que solamente la falta de agua ó la difusión disminuida del -

lecho del resinato proveerá una liberación regulada (19).

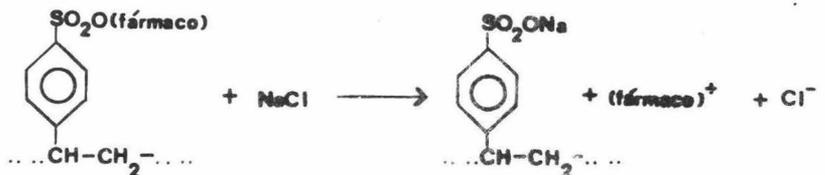
En la mayoría de los productos de éste tipo, una amina ó un fármaco básico, (v.g., anfetamina, efedrina, y fe niltoloxamina) se absorbe sobre una resina de intercambio iónico (catiónico ó aniónico).

Se piensa que la formación ó disociación del resinato se lleva a cabo a una velocidad finita.

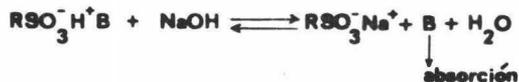
El resinato insoluble del fármaco, libera el fármaco por doble descomposición, en la cuál el fármaco es reem--plazado por un ión hidrógeno en el estómago,



y por un catión en el intestino.



En forma general, el desplazamiento puede ser descrito por las siguientes reacciones de equilibrio donde una resina de intercambio iónico del tipo del catión de Acido sulfónico, combinada con un fármaco básico (B), es puesta en contacto con los fluidos gastrointestinales:



La velocidad de liberación depende de la selección apropiada de la resina y de la concentración de iones presentes en el tracto gastrointestinal.

Si la velocidad de liberación depende solamente de la concentración de iones presentes, que es casi constante en el tracto gastrointestinal, la liberación de un resinato dado debería de ser predecible, continua y contro-

lada.

Si el tamaño del lecho de la resina es pequeño, el fármaco es liberado más rápidamente que en el caso de un lecho grande. El área superficial específica mayor del lecho menor da una elución más rápida ó sea un intercambio iónico más rápido; de éste modo, el lecho menor no da una duración tan prolongada como el lecho mayor. En la preparación del resinato, la cantidad de fármaco renovado durante la elución y el grado de enlace cruzado de la resina afecta la velocidad de liberación.

Las resinas de intercambio iónico se han usado en la formulación de tabletas, cápsulas y líquidos.

Complejos ó sales ligeramente solubles

Un complejo insoluble de tanato puede ser preparado haciendo reaccionar una solución alcohólica de una amina terapéuticamente activa con un exceso de ácido tánico --- (18). A un pH bajo y en presencia de electrolitos el fármaco es liberado del tanato insoluble. En éste caso la liberación puede ser retardada más aún por la adición de ácido galacturónico al producto.

La liberación regulada supuestamente surge del hecho de que los tanatos son fácilmente solubles a valores bajos de pH con disminución de su solubilidad en medios -

neutros y alcalinos (14). Este método ésta restringido a-
aquellos fármacos que forman tanatos insolubles.

Deficiencias ó defectos de varios tipos de productos de liberación regulada

Donde la liberación del fármaco es químicamente controlada

Es de primordial importancia que los productos de liberación regulada funcionen confiable y reproduciblemente (con un cierto margen de seguridad) de un individuo al otro. Algunos productos basados en su mecanismo de liberación parecen ser inadecuados para satisfacer éste criterio. La disponibilidad de un fármaco de un adsorbato intercambiador de iones (adsorbato de intercambio iónico), por ejemplo, es dependiente del pH y de la concentración de electrolitos en el tracto gastrointestinal. Aún cuando supongamos que éstos factores son los mismos en todos los individuos (que por supuesto, no es el caso) entonces por constancia en la liberación, debemos asumir más adelante que el tiempo de exposición a los varios valores de pH del tracto, es el mismo. Por el contrario, es bien sabido que el tiempo de paso desde el medio ácido del estómago al medio alcalino del intestino grueso es altamente variable, aún tratándose del mismo individuo (20). Por lo tanto, de éste modo esperaríamos que los productos de liberación regulada basados en éste principio fuesen altamente-

erráticos al ser usados por los pacientes. Este principio es sostenido por un estudio llevado a cabo por J.A. Campbell y sus asociados en la Canadian Food Drug Administration (21,22).

En adición a la desventaja mayor discutida arriba, - existen también algunas desventajas menores para el diseño de una línea de productos de liberación regulada basados en la modificación química de la liberación de un fármaco. El método es solamente aplicable a fármacos ácidos-ó básicos. Además, puede ser necesaria una gran cantidad de resina ó agente formador de complejos para modificar - la liberación del fármaco. Estos factores ponen severas - limitaciones en los tipos de agentes terapéuticos que pueden ser preparados en ésta forma.

Donde la liberación del fármaco es controlada físicamente

Con el fin de poder determinar los pros y los contras de los productos de liberación regulada preparados - por métodos físicos, se deben de tomar en consideración - los materiales usados y el diseño de la forma farmacéutica de dosificación.

Deficiencias de varios materiales usados para retardar la liberación

Las ceras y las grasas tienen una larga historia de uso en el campo de las formulaciones farmacéuticas. Fueron usadas en la elaboración de cremas y emulsiones aún antes de los días de Galeno y en historia más reciente, han encontrado uso como excipientes y lubricantes en la manufactura de tabletas y como agentes de brillado.

Debido a su previo uso extensivo, el conocimiento generalizado de su falta de toxicidad y su habilidad para retardar la velocidad a la cuál se disuelven las sustancias, las grasas y las ceras encontraron rápidamente un amplio uso en la preparación de formas de dosificación de liberación regulada.

Sin embargo, aunadas a los muchos atributos deseables de éste tipo de materiales usados para retardar la liberación, encontramos una serie de deficiencias con respecto a su uso en la manufactura de productos de liberación regulada.

Polimorfismo. Está bien establecido que muchas grasas y ceras pueden existir en más de una forma cristalina. Esta característica, conocida como polimorfismo, tiene serias implicaciones con respecto al efecto de envejecimiento -- (cambio debido a la acción del tiempo) en un lípido conte

niendo un producto de liberación regulada.

Los cambios en la estructura cristalina de un material usado para retardar la liberación producirán un cambio en la liberación del fármaco, dando como resultado un producto donde el medicamento sea liberado muy rápida ó muy lentamente.

Sensibilidad a la temperatura. La mayoría de los materiales lípidos se reblandecen a temperaturas medianamente elevadas. La exposición a éstas temperaturas puede ó no dar como resultado un cambio en la apariencia y/o comportamiento de liberación del producto. Sin embargo, la exposición a temperaturas extremas producirá muy probablemente cambios tanto en la apariencia como en las características de liberación del producto.

Destino en el tracto gastrointestinal. El organismo tiene la habilidad de romper y digerir materiales lípidos. - Hace ésto por atrición mecánica, emulsificación mediante las secreciones biliares e hidrólisis enzimática (lipasas). Todos éstos procesos varían aún tratándose del mismo individuo dependiendo de la dieta y de un número infinito de otros factores. Ya que la velocidad de digestión de la barrera lípida puede variar, por consiguiente la velocidad de liberación del fármaco también puede ser errática.

Variabilidad de las materias primas. Muchos de los materiales lípidos usados en la preparación de productos de liberación regulada, tales como cera de abejas y parafina, son de origen natural. De éste modo puede haber variaciones significativas en el material crudo, dando ésto como resultado variaciones en el producto final.

Los materiales no lípidos usados como retardadores de la liberación que han entrado en uso en los últimos años, han superado muchas de éstas deficiencias. Sin embargo, los materiales no lípidos deben ser cuidadosamente seleccionados. Algunos de los polímeros sintéticos, tales como el anhídrido maléico copolímero usado en la manufactura de algunos productos de liberación regulada son altamente sensitivos al pH y, por lo tanto, sufren las mismas desventajas que las citadas en el caso de los adsorbatos de intercambio iónico y los complejos de tanato.

Los "shellacs" (goma laca) han sido ampliamente usados en la preparación de productos de liberación regulada. Estos materiales, sin embargo, también sufren algunas marcadas deficiencias. Son obtenidos de fuentes naturales y pueden ser muy variables en sus propiedades. Aún de mayor importancia es el hecho de que se sabe que los shellacs sufren un fenómeno de cambio con respecto al tiempo (cambio por envejecimiento), volviéndose más y más imper-

meables a medida que pasa el tiempo. Este fenómeno se ---
piensa que es causado por la polimerización oxidativa de-
las resinas contenidas en el shellac y puede traer como -
consecuencia un producto del cuál el fármaco sea parcial-
mente disponible, y por lo tanto parcialmente absorbido.

Además se sabe que el shellac no es soluble en un me
dio con un pH ácido. De éste modo y en vista de lo que se
sabe sobre el pH del intestino, es bastante posible que -
la desintegración y liberación del fármaco pueda ser drásg
ticamente retardada.

Criterios de formulación de fármacos de liberación regulada

Una forma de dosificación ideal de liberación regulada puede ser definida como la que cumple con los siguientes criterios (23).

1) Liberación del fármaco provista por muchas partículas pequeñas.

2) Funcionamiento in vivo independiente de variables tales como:

- a) pH
- b) contenido de electrolitos
- c) secreciones biliares
- d) contenido enzimático
- e) movilidad gastrointestinal
- f) desgaste debido a una masa de alimento áspe
ro

3) Invariabilidad de la velocidad de liberación con respecto al tiempo.

4) Baja sensibilidad a cambios de temperatura.

5) La forma de dosificación debe poder acomodar un amplio rango de fármacos a pesar de sus solubilidades, carácter ácido ó básico y, dentro de límites razonables el tamaño de la dosis.

6) La forma de dosificación debe prestarse a cambios ó combinaciones de fármacos con propiedades químicas y físicas iguales ó diferentes.

7) El diseño del producto permita un ajuste preciso de la velocidad de liberación de tal forma que la liberación de cada fármaco puede ser ajustada a los requerimientos clínicos necesarios.

8) El material de recubrimiento no debe afectar adversamente la estabilidad del fármaco.

9) El producto puede ser manufacturado económica y reproduciblemente.

Por lo tanto, una forma de dosificación adecuada debe de ser diseñada con el objeto primario de satisfacer los criterios anteriores y con la meta secundaria, pero importante, de dar al producto una apariencia única y atractiva.

PARTE EXPERIMENTAL

Diseño de los experimentos

Criterio del diseño experimental

Considerando los objetivos mencionados en el capítulo anterior, la forma de dosificación diseñada incluye una multiplicidad de partículas.

Se seleccionaron para éste efecto cristales y gránulos como la unidad básica de la forma de dosificación, ya que con ellos, la unidad básica puede ser preparada generalmente a base del fármaco puro, extendiendo de éste modo grandemente el rango de dosis, el cuál es manejado en formas de liberación regulada.

La forma irregular de los cristales y los gránulos - inhibe el proceso de clasificación (separación en grupos semejantes. Wolkoff (23) ha descrito pruebas en las que - los gránulos y los cristales de forma irregular no han -- mostrado signos de separación después de un manejo normal y técnicas de procesamiento adecuadas; sin embargo, ésta - tendencia se ve aumentada cuando se trabaja con partícu-- las esféricas, y ésto puede dar como resultado productos - con una uniformidad muy pobre de dosis a dosis.

Con el fin de controlar la liberación del medicamen-

to, los gránulos y cristales individuales deben de ser re cubiertos con un material que retarde la liberación. Las propiedades físicas y químicas de éste material son críti cas para los objetivos del producto.

En los últimos años se han desarrollado una serie de técnicas de recubrimiento que utilizan una amplia varie-- dad de materiales como agentes para retardar la libera-- ción. Se han explorado el uso de ceras y lípidos (24), -- Shellac y otras gomas (25) y varios derivados de la Celu-- losa (26). Los últimos 50 años, han visto avances nota--- bles en el desarrollo de resinas sintéticas, proveyendo - en esta forma a la Industria Farmacéutica con una canti--- dad ilimitada de materiales para investigación. De espe--- cial importancia son los polímeros usados en los procesos de recubrimiento. Las características del polímero gene--- ralmente están regidas por la estructura, tamaño y propie-- dades de sus macromoléculas. Aquellos materiales que son-- solubles ó permeables a los jugos gastrointestinales son-- también usados muy extensamente.

Idealmente, un material formador de películas de re-- cubrimiento debe de tener las siguientes cualidades (27):

a) Ser suficientemente soluble en solventes adecuados para la operación de recubrimiento que se efectuará.

b) Ser soluble a cualquier pH ó por lo menos en las condiciones selectivas de pH que se encuentran en el tracto gastrointestinal.

c) Ser capaz de producir una película resistente y continua que tenga a su vez una buena presentación.

d) Ser estable en presencia de calor, luz, humedad, aire y de fármacos a los que va a recubrir.

e) Tener un sabor aceptable ó ser insípido, tener un color aceptable ó ser incoloro y tener un olor aceptable ó ser inodoro.

f) Ser capaz de soportar la adición de pigmentos y otros aditivos.

g) Ser atóxico, inerte, libre de asperezas y que no requiera de procedimientos sofisticados para el recubrimiento.

h) Ser resistente a ruptura y que provea una barrera a la humedad adecuada para el producto.

Selección de formulaciones

El diseño de una forma de dosificación de liberación regulada debe de estar basado principalmente en las calidades particulares del fármaco involucrado y del material usado para retardar la liberación.

Por lo tanto, es importante la selección del mate---rial de recubrimiento ya que sus cualidades determinan el patrón de liberación del fármaco incorporado en la formu---lación.

Debido a ello, se seleccionaron cuatro formulaciones principales y se hicieron variaciones en la concentración del material usado para retardar la liberación.

Las formulaciones seleccionadas fueron las siguien---tes:

a) Gránulos de Acido Acetilsalicílico U.S.P. recu---biertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 10%.

b) Cristales de Acido Acetilsalicílico U.S.P. recu---biertos con cantidades variables de Acetato Ftalato de Ce---lulosa.

c) Cristales de Acido Acetilsalicílico U.S.P. recu---biertos con cantidades variables de Etilcelulosa.

d) Cristales de Acido Acetilsalicílico U.S.P. recu---

biertos con cantidades variables de Aceite de Castor (-- Aceite de Ricino) Hidrogenado.

Con el fin de hacer una comparación entre las formulaciones diseñadas y productos comerciales, se procedió a estudiar tres formas farmacéuticas del mercado.

a) Tabletas convencionales a base de Acido Acetilsalicílico U.S.P. (Producto comercial A).

b) Tabletas a base de partículas de Acido Acetilsalicílico recubiertas con una película delgada y continua de un polímero inerte (Producto comercial B).

c) Cápsulas conteniendo cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con un material retardador de la liberación (Producto comercial C).

En el caso del Producto comercial A, por tratarse de tabletas convencionales, fué necesario medir la velocidad de disolución haciendo uso únicamente de un valor de pH, ya que la disolución de éstas tabletas se lleva a cabo -- instantáneamente y el principio activo pasa a solución durante los primeros minutos de la prueba y después de -- transcurridos los primeros 60 minutos y cambiar de medio de disolución, no habría más principio activo que se disolviera.

Los Productos comerciales B y C fueron sometidos a -

la prueba de disolución en las mismas condiciones que los productos diseñados.

Materiales y métodos

Manufactura de gránulos

Con el fin de poder llevar a cabo la manufactura de los gránulos recubiertos de liberación regulada, se programaron dos métodos a seguir:

a) Haciendo una compresión directa de cristales de Acido Acetilsalicílico U.S.P. para formar tabletas, las cuáles posteriormente se trituraron, y tamizaron para obtener un tamaño de partícula uniforme y adecuado para el proceso posterior. Para éste recubrimiento se utilizó Acetato Ftalato de Celulosa.

b) Recubriendo directamente cristales de Acido Acetilsalicílico de un tamaño de partícula uniforme y adecuado para el proceso. Para éste recubrimiento se utilizaron los tres materiales descritos anteriormente.

Pruebas de disolución

Ya producidos los gránulos recubiertos, surge la necesidad de hacer una comparación entre las diferentes formulaciones seleccionadas con el fin de obtener un producto farmacéutico de comprobada calidad, esto implica llevar a cabo diferentes pruebas fisicoquímicas sobre el mismo.

En el caso de formas farmacéuticas sólidas, además - de las constantes establecidas en los libros oficiales se ha incluido una más que es la llamada prueba de disolu-- ción.

El estudio de la disolución de los principios acti-- vos de las formas farmacéuticas sólidas juega un papel -- muy importante en el diseño y desarrollo de formulaciones ya que de ella depende la disponibilidad biológica del me dicamento, o sea la absorción de éste por el organismo pa ra que ejerza su acción curativa; además, las pruebas de disolución son una medida de la calidad de una formula-- ción.

Por lo tanto, se seleccionó dicha prueba como ayuda- en el desarrollo de nuestras formas farmacéuticas con el fin de determinar la formulación que presenta la máxima - disponibilidad biológica y controlar en esta forma la ca- lidad de los diferentes lotes producidos.

Aún y cuando el uso de métodos in vitro para determi nar la cantidad de fármaco liberado en fluidos artificia- les es de valor discutible para correlacionarlo con el -- funcionamiento en el hombre, los resultados obtenidos pue den ser considerados como un estudio preliminar cuyo va-- lor se ve considerablemente aumentado por estudios in vi-

vo adecuadamente diseñados.

Compresión directa de cristales

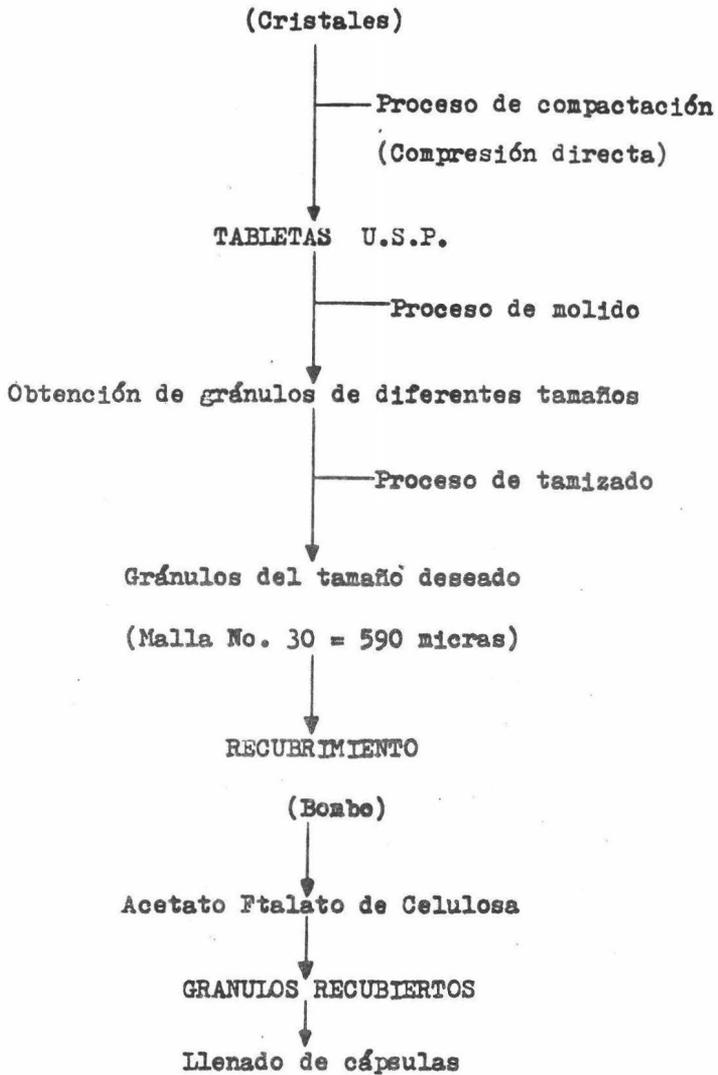
Una carga de 1.0 Kg de cristales de Acido Acetilsalicílico U.S.P. se colocó dentro de la tolva de alimentación de una máquina tableteadora de simple impacto con el fin de obtener tabletas.

Estos discos comprimidos fueron después molidos manualmente y tamizados a través de una malla No. 20 (840 micras = 0.84 mm) para separar aquellas partículas cuyo tamaño fuera adecuado y uniforme para el proceso posterior. Los finos obtenidos fueron nuevamente recirculados y comprimidos.

Las partículas seleccionadas (590 micras = 0.59 mm) fueron separadas en lotes de 100 gramos y fueron recubiertas mediante el procedimiento más común ó sea el recubrimiento en bombos convencionales de grageado.

La secuencia del proceso se observa en el siguiente cuadro.

ACIDO ACETILSALICILICO U.S.P.



Manufactura de gránulos recubiertos

Para llevar a cabo la fabricación de los gránulos de Acido Acetilsalicílico de liberación regulada, se procedió primeramente a seleccionar y preparar las soluciones de recubrimiento.

Por lo tanto, de entre la infinidad de materiales apropiados, se seleccionaron los siguientes:

- 1) Acetato Ftalato de Celulosa (una resina de tipo -entérico).
- 2) Etilcelulosa (una resina insoluble en agua).
- 3) Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado - (cera).

De los tres materiales seleccionados para retardar - la liberación del principio activo de la forma de dosificación, se prepararon tres soluciones de diferente concentración.

- a) Solución al 8.0% (p/v)
- b) Solución al 10.0% (p/v)
- c) Solución al 12.0% (p/v)

Debido a la baja estabilidad del principio activo se leccionado para llevar a cabo la investigación, se concluyó que los materiales de recubrimiento deberían de disol-

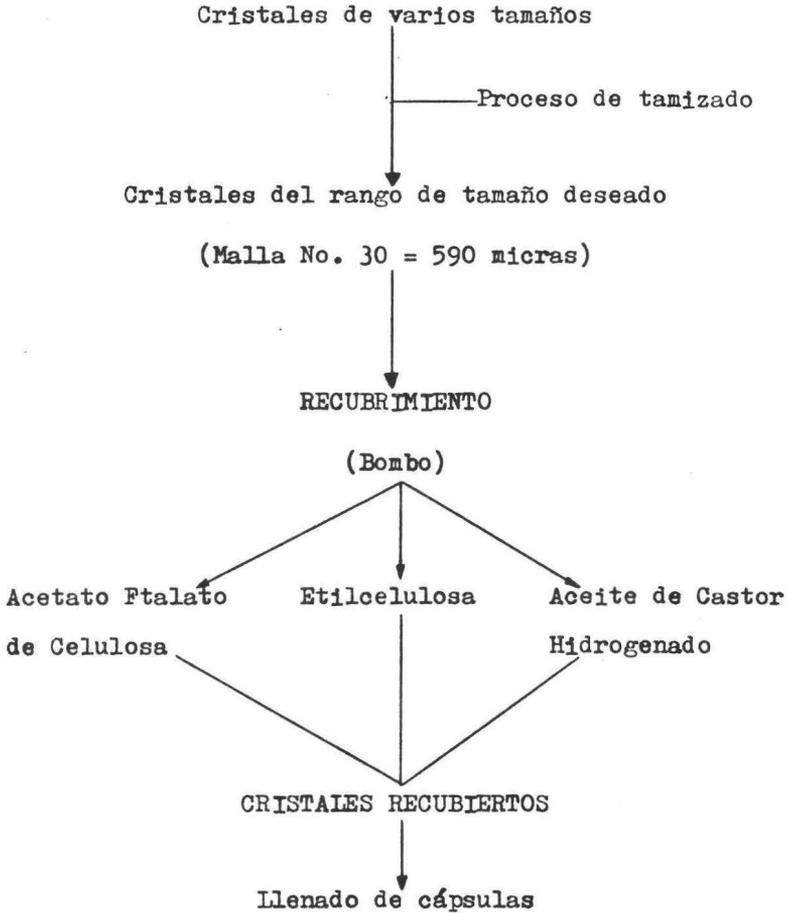
verse en solventes volátiles y anhidros para evitar que - el Acido Acetilsalicílico se hidrolizara durante el proceso de recubrimiento.

Después de llevar a cabo una serie de pruebas de solubilidad en solventes volátiles no acuosos, se seleccionaron los siguientes:

MATERIAL DE RECUBRIMIENTO	SOLVENTE
Acetato Ftalato de Celulosa	Acetona
Etilcelulosa	Alcohol etílico absoluto
Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado	Cloroformo

La secuencia del proceso se aprecia en el diagrama - siguiente:

ACIDO ACETILSALICILICO U.S.P.



Acetato Ftalato de Celulosa. Puede ser considerado como el material de recubrimiento entérico de selección debido a su extendido uso y datos experimentales que muestran -- que se encuentra muy cerca de llenar completamente los requerimientos del material entérico ideal; que de acuerdo con algunos investigadores (28) es necesario que sea:

- a) Impermeable a los jugos gástricos.
- b) Susceptible a la acción de los jugos intestinales.
- c) Estable durante el almacenamiento.
- d) Capaz de formar una película de recubrimiento contínua.
- e) Atóxico.
- f) No reactivo.
- g) Fácil de aplicar con un mínimo de equipo y mediante técnicas convencionales.
- h) Económico.

El Acetato Ftalato de Celulosa es insoluble en agua-- así como en soluciones ácidas, sin embargo en soluciones-- amortiguadoras a un pH aproximado entre 5.8, 6.0 y supe-- riores se disuelve con facilidad (29).

Esto es de suma importancia debido a que se ha demostrado que la porción superior del intestino delgado es ligeramente ácida y no alcalina. Por lo tanto, al seleccio--

nar un material entérico para recubrimiento, debemos considerar como fundamental su solubilidad a valores de pH inferiores a 7.

Investigaciones hechas por Bauer y Masucci (30) muestran que las enzimas pancreáticas promueven la digestión del Acetato Ftalato de Celulosa. Estos y otros datos adicionales dan confianza acerca del hecho de que el Acetato Ftalato de Celulosa es altamente eficiente debido a las condiciones ya mencionadas de la parte superior del intestino delgado (ligeramente ácido más enzimas digestivas) - que hacen que la desintegración del recubrimiento sea segura.

Virtualmente, todos los materiales entéricos comercialmente disponibles presentan una serie de desventajas, así, el Acetato Ftalato de Celulosa presenta dos desventajas menores que deben de ser mencionadas:

1) Es higroscópico y susceptible a rompimiento hidrolítico debido a almacenamiento a temperaturas elevadas y humedad. Sin embargo, es sabido que un almacenamiento bajo condiciones adecuadas, atenúa éste problema.

2) Además, las películas de recubrimiento hechas a base de Acetato Ftalato de Celulosa, mientras sean continuas, pueden ser permeables a soluciones iónicas y actúan

como una membrana difusora (28). Sin embargo, las formulaciones con un subrecubrimiento menos permeable ó empleando una combinación de Acetato Ftalato de Celulosa con una variedad de materiales de recubrimiento más hidrofóbicos puede servir para reducir éste problema sin destruir las propiedades del compuesto primario.

Se ha reportado que el talco reduce permeabilidad, susceptibilidad a rupturas y otras desventajas menores de los materiales de recubrimiento (31).

Etilcelulosa (Etocel). Es un excelente material para formar películas delgadas, y está singularmente bien calificado como material de recubrimiento para productos de liberación regulada. No es digerible y es atóxico.

Tiene la propiedad de formar películas fuertes, resistentes y flexibles que muestran una estabilidad excelente bajo una variedad de condiciones. Las películas son claras, incoloras, inodoras e insípidas. Se presenta como un polvo blanco, que fluye libremente. Forma películas que tienen un índice de refracción de aproximadamente 1.47. Sus suspensiones acuosas son neutras al tornasol (32).

La Etilcelulosa es libremente soluble en Metanol, Tolueno, Cloroforno, Acetato de etilo y Alcohol. Es insoluble

en agua, glicerina y propilenglicol.

Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado (Cera de Castor). Es un compuesto sintético de apariencia cerosa, obtenido por la hidrogenación controlada del Aceite de Castor (aceite obtenido de la semilla de *Ricinus communis*. Linné.). Su principal constituyente es el glicérido del ácido 12 - hidroxisteárico, y también están presentes mezclas de glicéridos de éste ácido y los ácidos dihidroxisteárico y esteárico en menor cantidad.

Se presenta en forma de hojuelas blancas, de flujo libre, prácticamente inodoras e insípidas. Es extremadamente insoluble en agua y en los solventes orgánicos más comunes. Es soluble en cloroformo caliente. Su punto de fusión es de 85 - 89°C (33).

Técnica de manufactura de gránulos recubiertos

El recubrimiento se hizo usando técnicas convencionales de *grageado* para lo cual se uso un Bombo marca Stokes de acero inoxidable de 12 pulgadas de diámetro y 12 - pulgadas de profundidad, el cual se hizo girar a una velocidad de 28 - 30 r.p.m.

Se usó además inyección de aire caliente para acelerar la evaporación de los solventes utilizados.

Una carga de 100 gramos del material seleccionado -- fué colocada dentro del bombo, el cuál se hizo girar a la velocidad especificada. Un volúmen de 10 ml de la solu--- ción de recubrimiento fué entonces adicionado sobre los - gránulos (ó cristales según el caso), los cuáles se in--- pregnaron con la solución; entonces se inyectó aire ca--- liente para secarlos. Con el fin de evitar la aglomera--- ción de los gránulos, éstos fueron separados manualmente durante la inyección de aire caliente.

Esta misma operación fué repetida 10 veces hasta que se aplicaron 10 cargas de solución de recubrimiento.

Terminado éste proceso, los gránulos obtenidos se -- colocaron en pequeñas charolas y fueron secados a 35°C du rante toda la noche.

La cantidad de recubrimiento aplicado se determinó - posteriormente por medio de la diferencia de peso de los- gránulos antes y después de aplicado el recubrimiento.

Los gránulos ya secos fueron guardados en recipien-- tes de plástico perfectamente cerrados para evitar el con tacto con la humedad del medio ambiente y proteger así al Acido Acetilsalicílico.

Esta misma operación fué repetida con todos los lo-- tes de partículas seleccionadas.

Las partículas, antes y después de aplicado el recubrimiento, fueron observadas al microscopio con el fin de poder ver las diferencias en apariencia entre ellas.

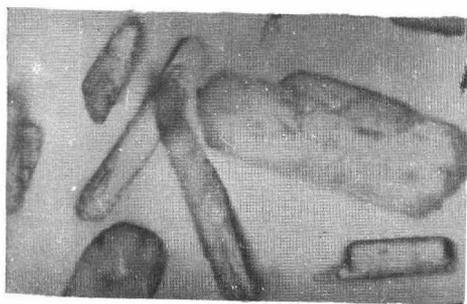
Para tal efecto se utilizó un Microscopio Wild modelo M 20, el cuál tiene adaptada una cámara de fotomicrografía MKa 2 (versión triocular) con celda incorporada.

Después de observadas las partículas se procedió a tomar fotografías utilizando una película blanco y negro con una sensibilidad de 22 DIN (Ver Fig. 1).

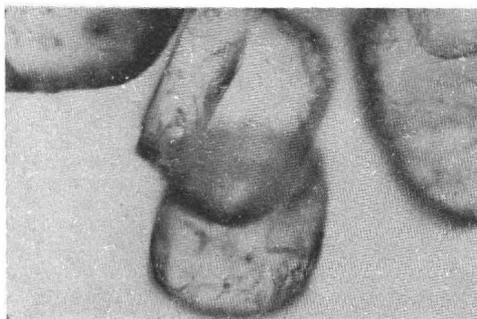
Llenado de cápsulas

Para efectuar ésta operación se hicieron los cálculos necesarios para determinar el volúmen de partículas recubiertas equivalente a 500 mg de Acido Acetilsalicílico.

Ya hechos los cálculos, se procedió a llenar las cápsulas manualmente y el control de peso de las mismas se hizo en forma individual haciendo uso de una balanza analítica.



(A)



(B)



(C)

FIG. 1

(A) y (B)

Cristales de Acido Acetilsalicílico.

(C)

Cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con un material retardador de la liberación.

(x 200)

Las cápsulas fueron entonces almacenadas en envases perfectamente cerrados.

Pruebas de disolución

Diseño de las pruebas. Tanto en el desarrollo de preparaciones de liberación regulada como en el control de producción de tales productos, es necesario controlar la liberación del fármaco en una forma significativa.

En vista de los diferentes mecanismos por los cuáles la liberación regulada está acompañada, ningún artificio-mecánico único ó fluido de elución puede ser apropiado en todos los casos. Por lo tanto, el método de prueba debe de ser seleccionado para adaptarse al fármaco particular y a su mecanismo de liberación.

Un método de control in vitro para un cierto producto de liberación regulada debe de dar resultados reproducibles y éstos deberán de ser correlacionados a la liberación in vivo, aún y cuando la liberación in vitro no necesariamente es la misma que in vivo.

Una prueba in vitro es usada con el fin de demostrar posibles diferencias en las propiedades intrínsecas de disolución entre diferentes lotes y es por lo tanto necesario, diseñar la prueba de disolución en tal forma que és-

ta no esté limitada por factores desatinados (v.g. temperatura, agitación, concentración del fármaco en el medio de disolución, tec.).

El carácter distintivo común de los métodos *in vitro* es que el producto se eluye en una fase acuosa a una temperatura constante, generalmente 37°C, y que algún tipo de agitación es aplicada. El muestreo para ensayo químico se lleva a cabo a intervalos adecuados. La composición -- del fluido de elución varía de agua pura hasta fluidos digestivos simulados. Con el fin de facilitar el ensayo químico, las enzimas generalmente se omiten.

Sin embargo, aquellos sistemas de liberación regulada que se espera dependan del pH ó del contenido enzimático para controlar la liberación de la forma de dosificación deben de ser agitados en jugo gástrico ó intestinal simulado para obtener un perfil más exacto del tiempo de disponibilidad. Tal evaluación requiere de un cambio de disolvente a un tiempo adecuado para simular el vaciado gástrico. Esta es una simulación difícil de hacer y que podría producir grandes errores en los resultados.

Para diseñar el método de prueba *in vitro* se tomaron en consideración los requerimientos que se consideran generales para dichas pruebas, con los cuáles se trata de -

simular los parámetros físicos de interés (34).

Por lo tanto el método debe:

a) Permitir el uso de una amplia variedad de disolventes, ya sea ópticamente claros ó turbios; así como de un amplio rango de pH que depende del sitio de absorción al cuál la forma farmacéutica está destinada.

b) Permitir la remoción de muestras ya sea de la forma de dosificación ó del disolvente para análisis.

c) Mantener una temperatura constante, generalmente 37°C (temperatura corporal normal).

d) Permitir el uso de un sistema de agitación mecánica adecuado.

e) Ser capaz de aceptar todas las formas de dosificación de liberación regulada generalmente disponibles.

f) Ser capaz de operar sólo por prolongados períodos de tiempo.

(Por consiguiente, la finalidad principal de una prueba de disolución es encontrar la formulación ideal que -- proporcione el mayor porcentaje de disolución in vitro para posteriormente comprobar in vivo si existe una correlación entre ambas pruebas. Además se considera que éste tipo de pruebas son una medida de la calidad de una formulación.)

Descripción del aparato. El dispositivo diseñado para valorar la disolución consiste de una canastilla fabricada de acero inoxidable, un matraz de fondo redondo de --- 1 000 ml de capacidad con 3 bocas y el aparato para desintegración de tabletas U.S.P.. El matraz se sumerge en un baño de agua que se mantiene a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

La canastilla es un cilindro de 3.6 cm de altura y 2.5 cm de diámetro, cuyos lados y base están contruidos de malla No. 40 (420 micras = 0.42 mm) de acero inoxidable, sujetos por medio de anillos de acero inoxidable en ambos extremos.

La canastilla está suspendida por medio de un alambre de acero inoxidable del aparato de desintegración de tabletas U.S.P., el cuál mueve la canastilla hacia arriba y hacia abajo en el fluido de disolución con una frecuencia aproximada de 23 a 25 veces/minuto. Además se hace uso de una agitación suave del medio de disolución mediante un agitador magnético colocado en el fondo del matraz.

La canastilla se sumerge en el medio de disolución haciéndola pasar por la boca central del matraz y se inserta un termómetro en otra de las bocas para tener un control exacto de la temperatura durante el transcurso de

toda la prueba ya que la temperatura tiene un efecto determinante tanto sobre la difusión del fármaco de la forma de dosificación como sobre los parámetros físicos que producen la liberación regulada.

La tercera boca del matraz es usada para extraer --- muestras del medio de disolución y al mismo tiempo reemplazar el volumen extraído para mantener un volumen constante a lo largo de toda la prueba (Ver Fig. 2).

Fluido de disolución. Se utiliza HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora después de la cuál el fluido es --- reemplazado por una solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) y la disponibilidad en éste medio es medida por seis horas más.

Procedimiento. Se vertieron 1 000 ml del medio de disolución en el matraz de prueba, el cuál fué sumergido en un baño a temperatura constante y se permite que el fluido alcance una temperatura de 37°C. Poco después, se colocó una cápsula conteniendo los cristales recubiertos dentro de la canastilla la cual fué sumergida en el medio de disolución y se empezó la agitación a la velocidad antes especificada.

En el método utilizado, la liberación del fármaco de la forma de dosificación es medida como el incremento de-

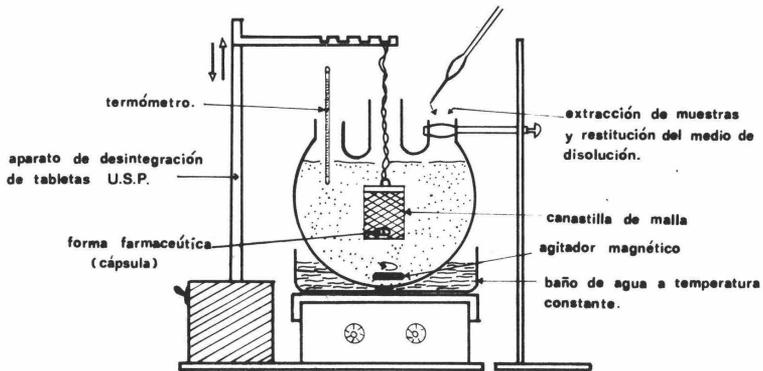


FIG. 2 Diagrama del aparato usado para llevar a cabo la prueba de velocidad de disolución.

la concentración de fármaco en el disolvente.

Al cambiar de medio de disolución es necesario hacer una corrección de concentraciones, tomando como blanco la lectura final en el disolvente anterior.

De acuerdo con el procedimiento analítico utilizado, el disolvente fué analizado a intervalos predeterminados--tomando muestras a 0.5 y 1.0 horas en el caso del HCl --- 0.1N (pH 1.2) y a las 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 y 7.0 horas cuando se usa como medio de disolución una solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5).

En cada caso se extrajeron 5 ml de medio de disolu---ción los cuáles fueron reemplazados por medio a la misma--temperatura.

En una segunda serie de experimentos se procedió a --medir la velocidad de disolución de las cápsulas conte---niendo los cristales recubiertos con cada uno de los tres materiales corriendo la prueba a un sólo valor de pH para poder observar la influencia del pH sobre la liberación --del fármaco de los gránulos recubiertos.

En éste caso se utilizaron como fluidos de disolu---ción: HCl 0.1N (pH 1.2), solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) y solución amortiguadora a base de bora--tos (pH 9.0) midiendo la disponibilidad durante 7 horas.

Valoración. Para llevar a cabo la valoración del principio activo disuelto, se uso un método de absorción ultravioleta, haciendo uso de un Espectrofotómetro Beckman --- ACTA III.

Confiabilidad del método. Estadísticamente el método analítico empleado para la valoración del principio activo resultó ser confiable en un 95%.

La determinación de la confiabilidad del método se hizo tomando como standard de referencia Acido Acetilsalicílico U.S.P. y como muestras para análisis, cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos -- con Acetato Ftalato de Celulosa al 8% en Acetona.

Los cálculos correspondientes se muestran en el Apéndice II de éste trabajo.

Ensayo. (35) Cada una de las muestras tomadas del medio de disolución, fué tratada en la siguiente forma:

La muestra tomada (5 ml) se filtró a través de papel filtro Wattman No. 4 grado cualitativo, y el filtrado se extrajo con tres porciones de 10 ml cada una, de una mezcla ácida preparada con 99 ml de Cloroformo recién saturado con agua y 1 ml de Acido Acético Glacial para asegurar una extracción completa del Acido Acetilsalicílico que se encuentra en solución.

Las porciones clorofórmicas correspondientes a una muestra fueron transferidas a un matraz volumétrico de 50 ml conteniendo 0.5 ml de Acido Acético Glacial y se llevó a volúmen con la misma solución ácida.

Las muestras así preparadas fueron leídas en el espectrofotómetro a longitudes de onda máximas de 280 y 310 nanómetros (nm).

Solución Standard. La solución standard fué preparada en la siguiente forma:

50 mg exactamente pesados de Acido Acetilsalicílico-puro fueron transferidos a un matraz volumétrico de 50 ml y se agregaron entonces 0.5 ml de Acido Acético Glacial y el matraz fué aforado con la mezcla ácida Cloroformo - Acido Acético. Se tomaron 5 ml de ésta solución y se transfirieron a un natraz volumétrico de 100 ml el cuál fué aforado nuevamente con la solución clorofórmica. La concentración final del standard así preparado fué de 50-mcg/ml.

Blanco. Como blanco se usó la mezcla ácida de Cloroformo recién saturado con agua y Acido Acético Glacial.

RESULTADOS

Los resultados de éste trabajo se agruparon en tres secciones:

Para los experimentos de la primera sección se partió de cristales de Acido Acetilsalicílico los cuáles se comprimieron para obtener tabletas las cuáles se pulverizaron y tamizaron y las partículas seleccionadas (590 micras = 0.59 mm) se recubrieron con Acetato Ftalato de Celulosa al 10%, obteniéndose granulos de liberación controlada los cuáles se sometieron a la prueba de disolución.

El medio de disolución utilizado fué tratando de imitar el proceso biológico: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Fig. 3).

Para los experimentos de la segunda sección se seleccionó una fracción de cristales de Acido Acetilsalicílico malla 30 (590 micras = 0.59 mm) y las pruebas realizadas se dividieron en tres series de experimentos de acuerdo con el material de recubrimiento utilizado (Acetato Ftalato de Celulosa, Etilcelulosa ó Aceite de Castor Hidrogenado). Cada una de éstas series se dividió a su vez en tres experimentos considerando las tres concentraciones para cada uno de los materiales (8, 10 y 12% p/v).

✓ Los nueve lotes de gránulos obtenidos se llenaron en cápsulas, las cuáles se sometieron a la prueba de velocidad de disolución utilizando como en el caso anterior un pH de 1.2 durante la primera hora y un pH 7.5 durante las seis horas siguientes (Fig. 4 a 12).

Las nueve curvas obtenidas se rearreglaron para establecer una comparación entre las tres concentraciones utilizadas de cada material (Fig. 13, 14 y 15).

✓ A continuación se tomaron los experimentos de las -- concentraciones medias (10%) para cada material (Fig. 5, 8 y 11) y se determinó nuevamente la velocidad de disolución de las cápsulas conteniendo cristales recubiertos, - sometiendo a la prueba de disolución a tres valores de pH distintos (1.2, 7.5 y 9.0); pero en éste caso manteniendo el mismo pH durante toda la prueba (es decir de 0 a 7 horas) (Fig. 16, 17 y 18).

Estas gráficas se rearreglaron para establecer una - comparación del efecto del pH sobre la liberación del fármaco ó sea, se agruparon las curvas de pH 1.2 (Fig. 19), - las tres curvas de pH 7.5 (Fig. 20) y las tres de pH 9.0- (Fig. 21).

✓ Finalmente, la tercera sección involucra el estudio- y comparación de tres productos comerciales a base de Aci

do Acetilsalicílico los cuáles fueron sometidos a la prueba de disolución bajo las mismas condiciones que las formulaciones diseñadas.

Producto A.- Tabletillas convencionales a base de Acido Acetilsalicílico (Fig. 22).

Producto B.- Tabletillas de liberación controlada conteniendo partículas de Acido Acetilsalicílico (Fig. 23).

Producto C.- Cápsulas de liberación controlada conteniendo cristales de Acido Acetilsalicílico (Fig. 24).

Los puntos de las curvas de las gráficas siguientes están desglosados en forma de tablas en el Apéndice I, en cuya primera página se presenta una relación de correspondencia entre gráficas y tablas.

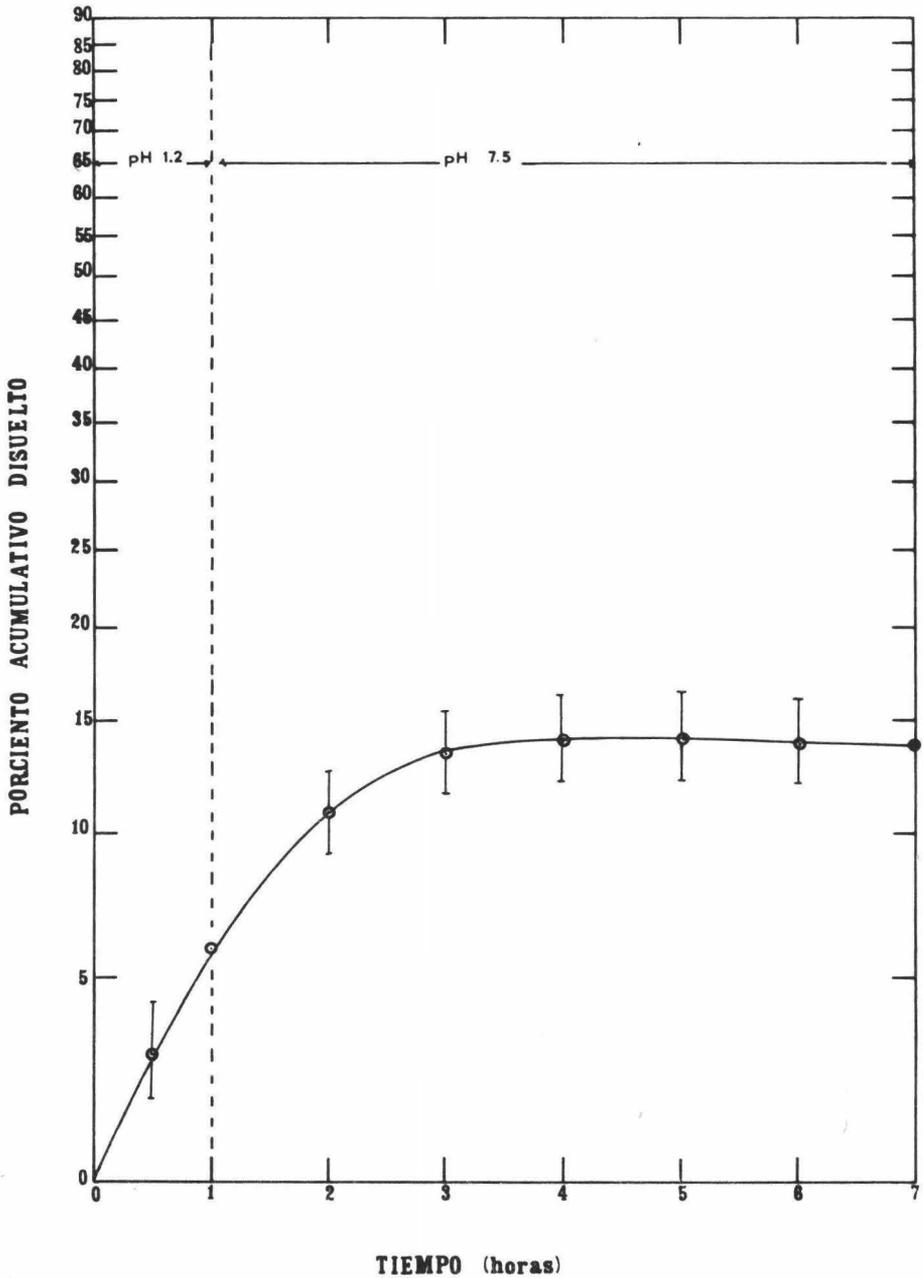


FIG. 3 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de gránulos de Ácido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 10% en Acetona.

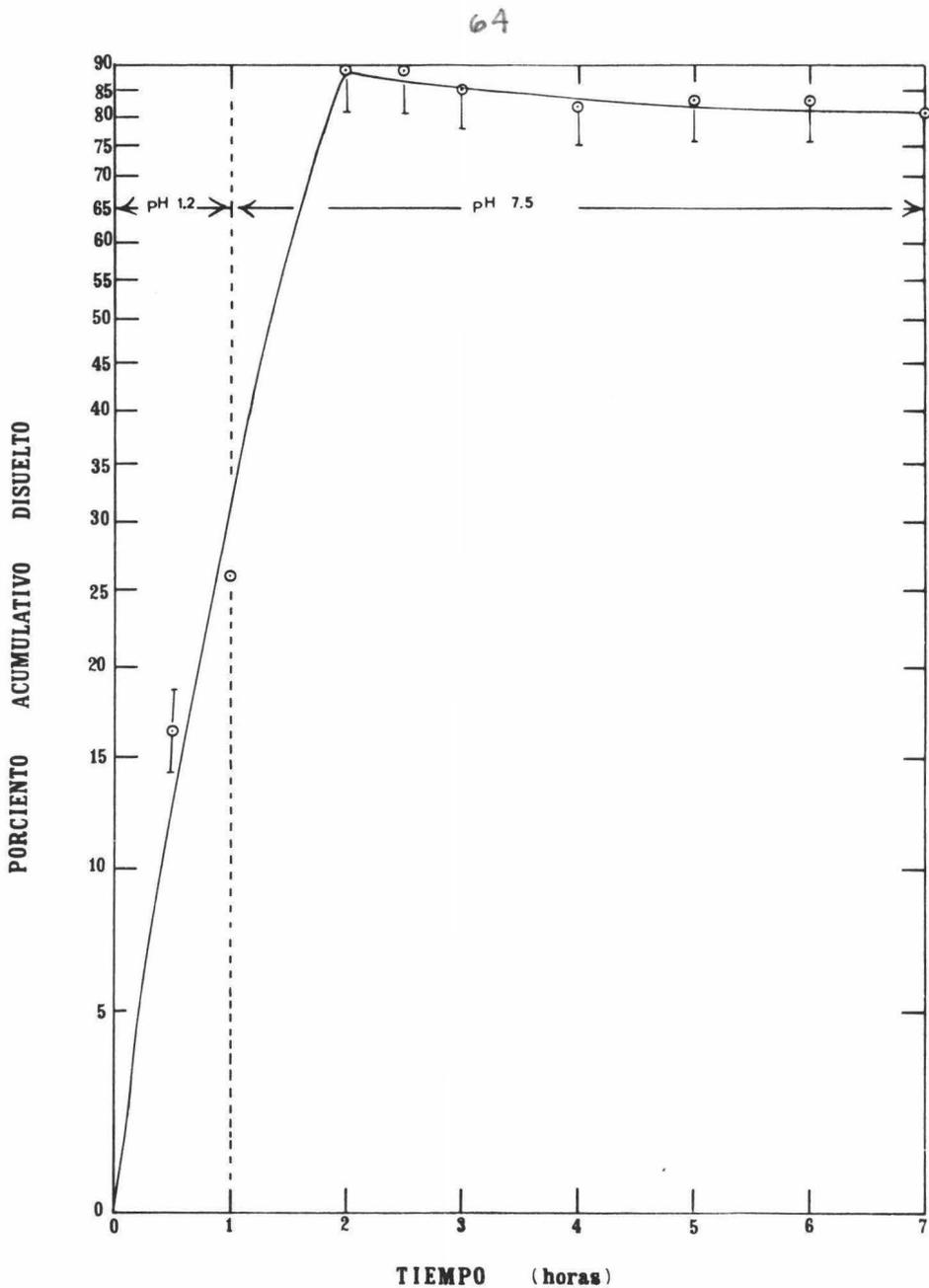


FIG. 4 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 8% en Acetona.

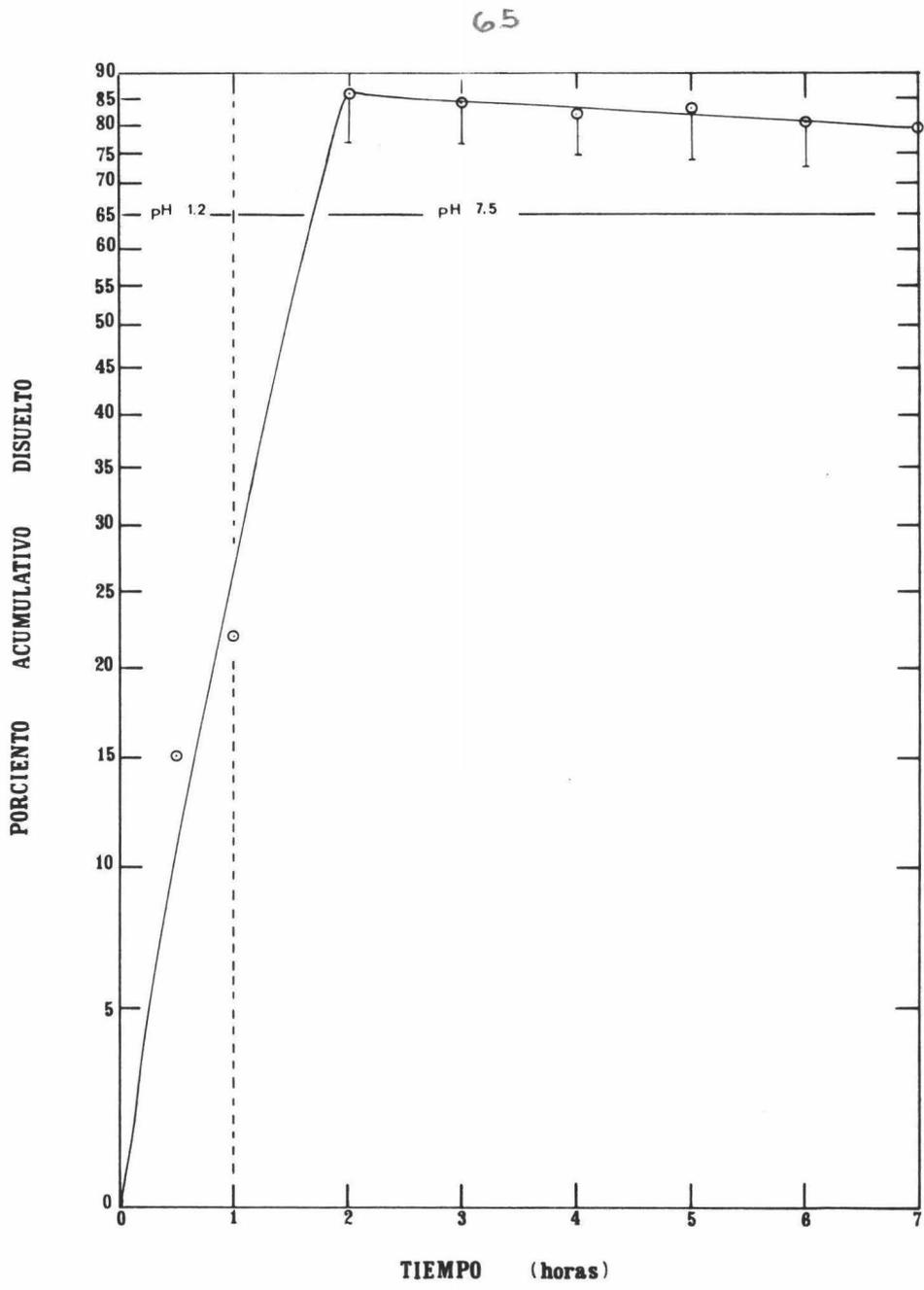


FIG. 5 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 10% en Acetona.

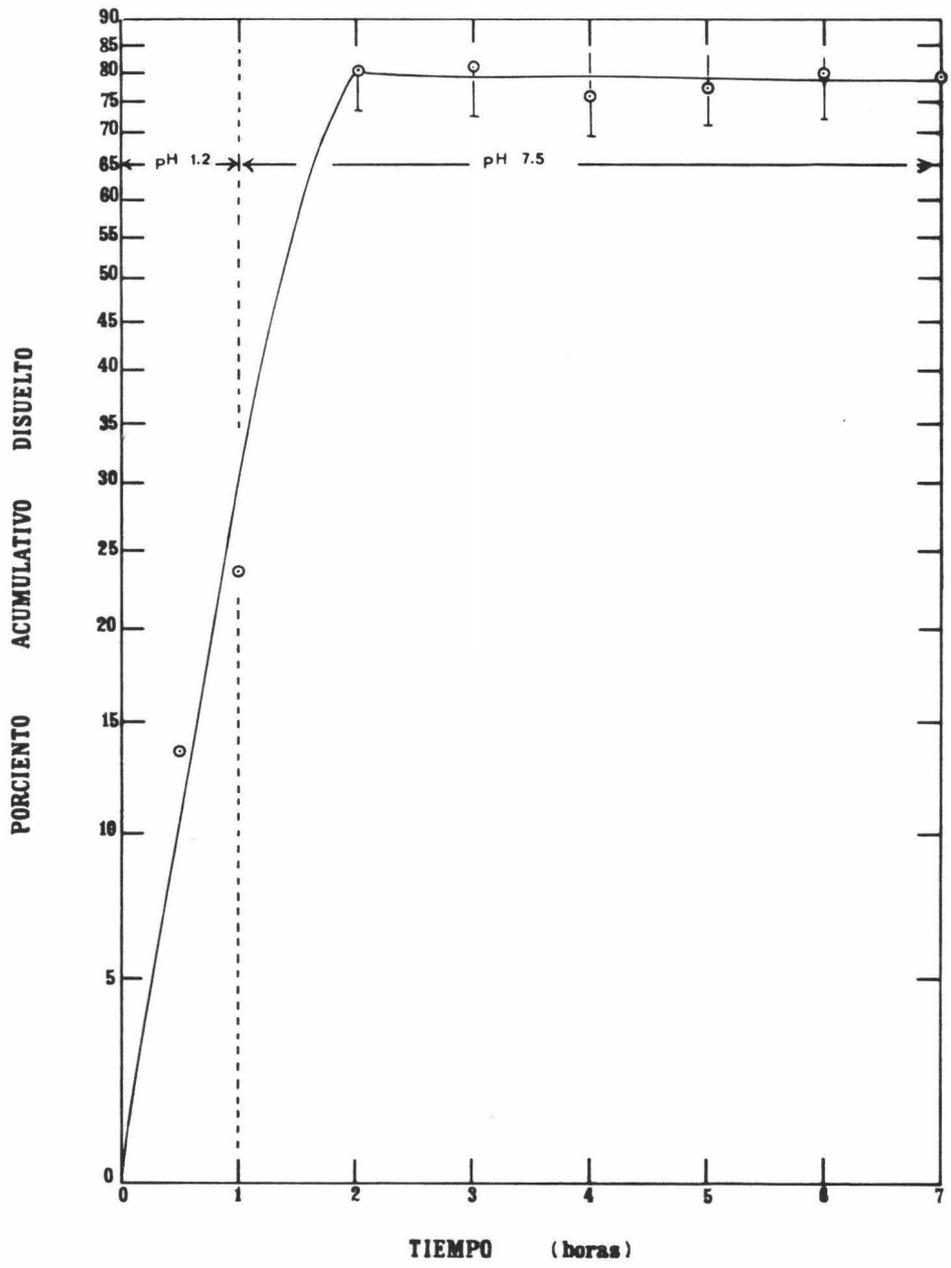


FIG. 6 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 12% en Acetona.

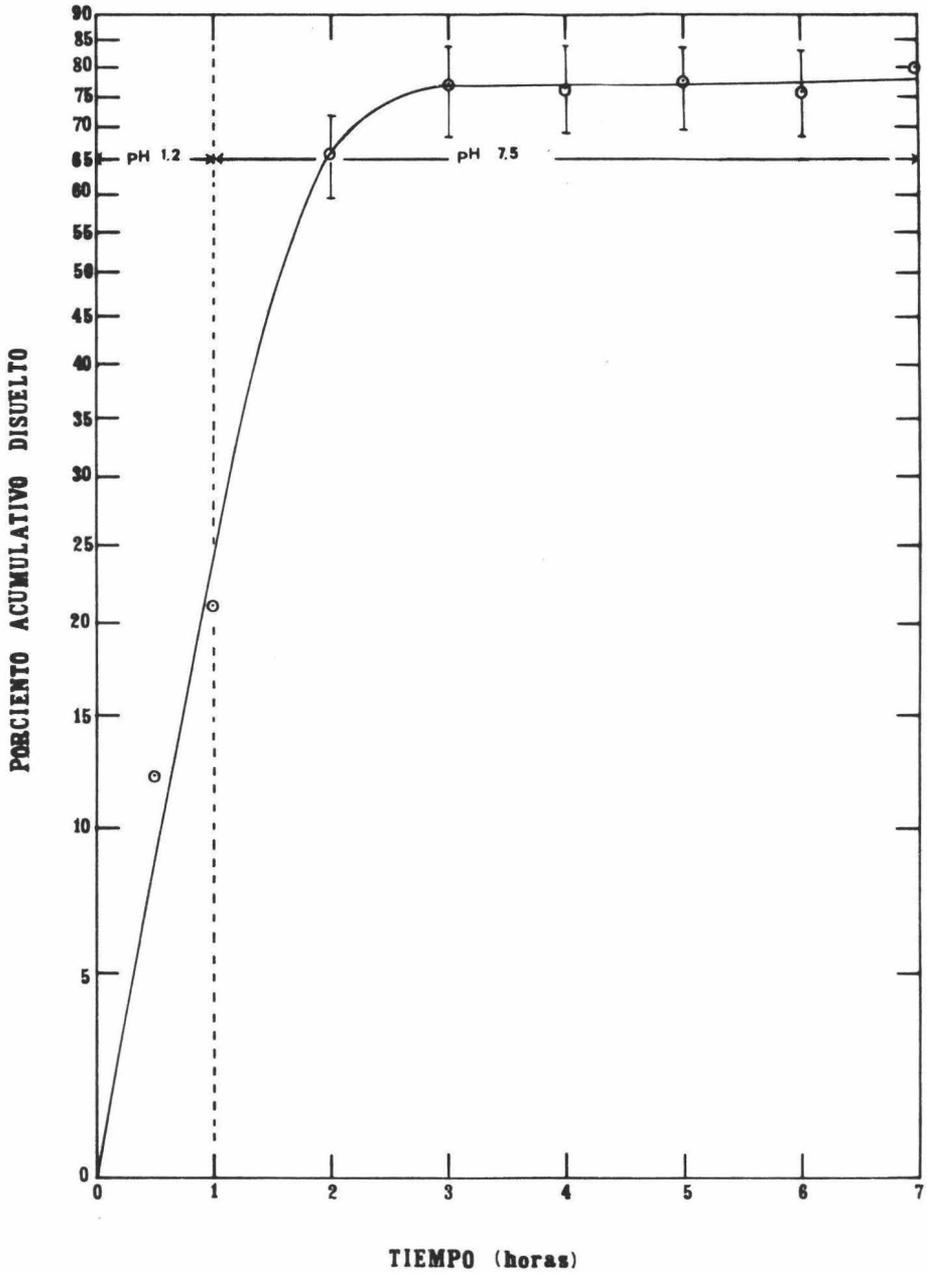


FIG. 7 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Etilcelulosa al 8% en Alcohol Etílico Absoluto.

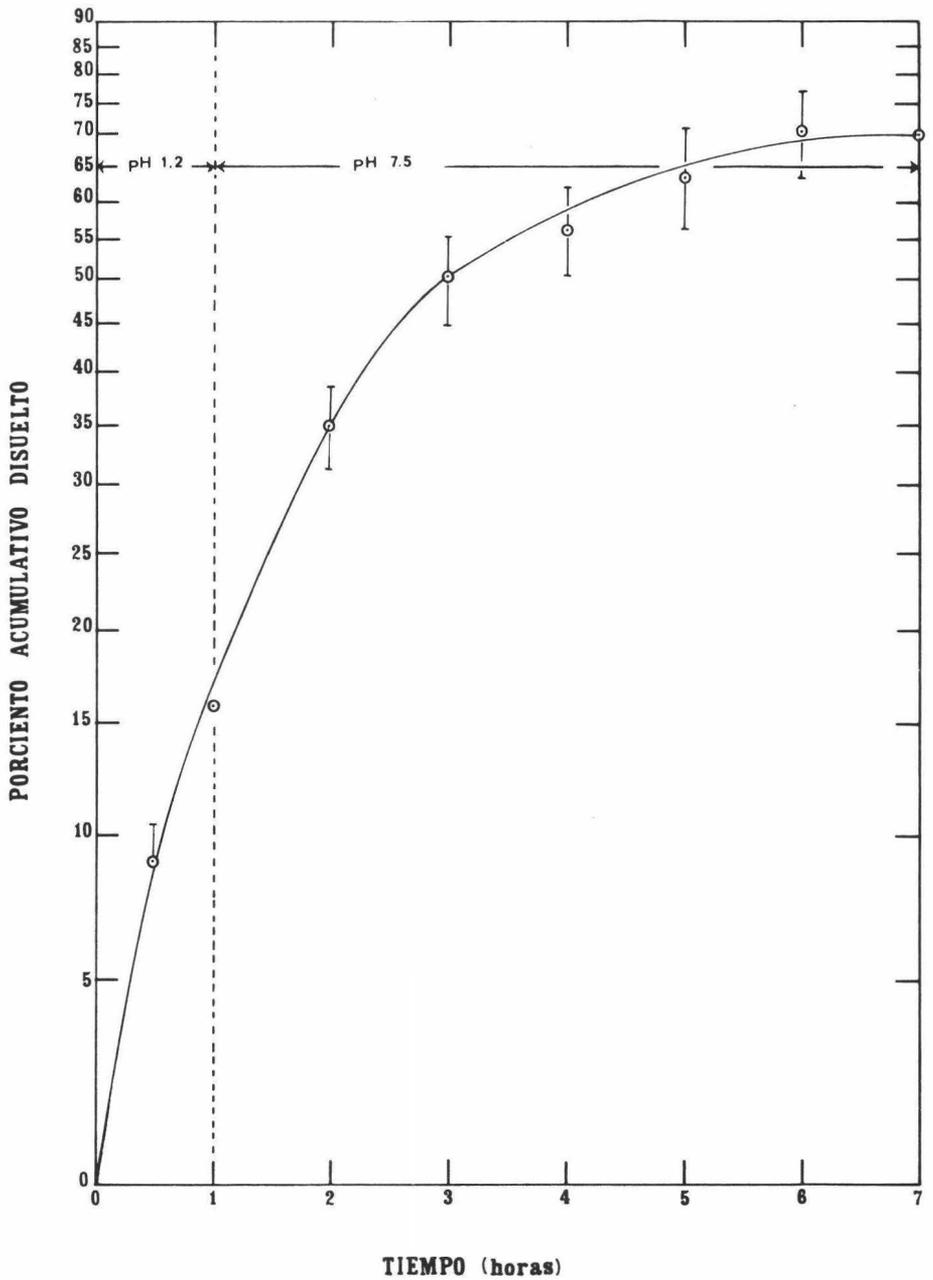


FIG. 8 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Etilcelulosa al 10% en Alcohol Etílico Absoluto.

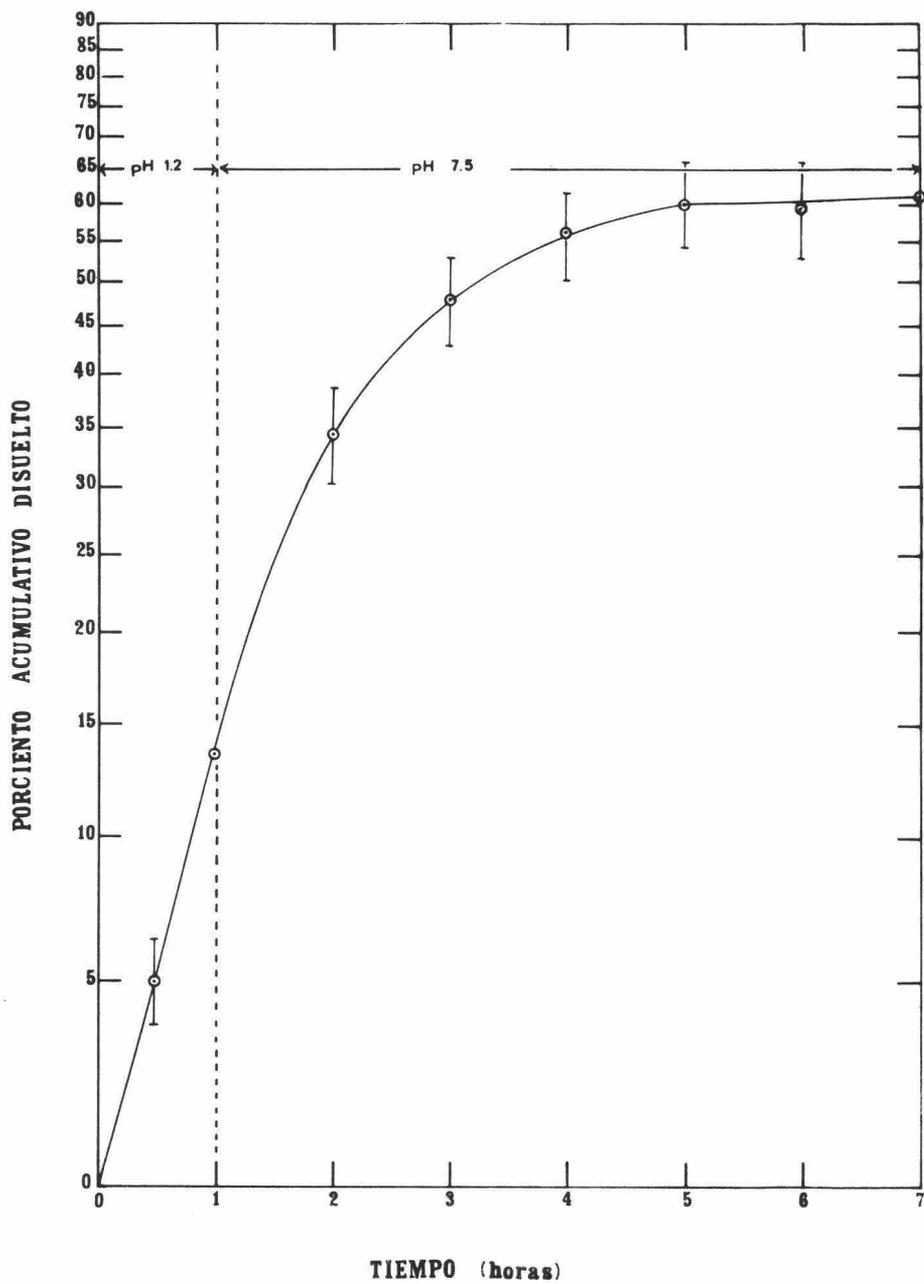


FIG. 9 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Etilcelulosa al 12% en Alcohol Etilico Absoluto.

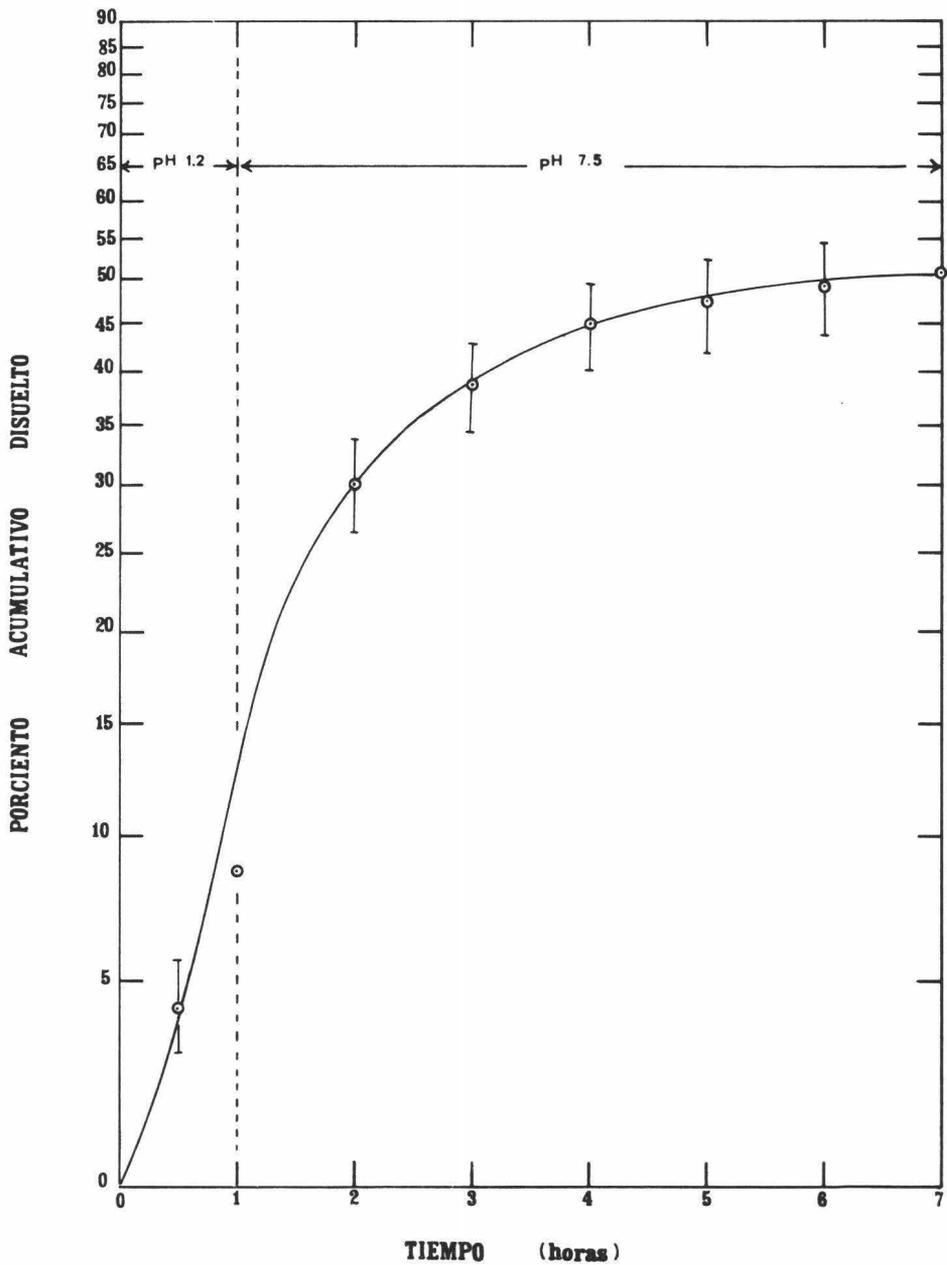


FIG. 10 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Aceite de Castor Hidrogenado al 8% en Cloroformo.

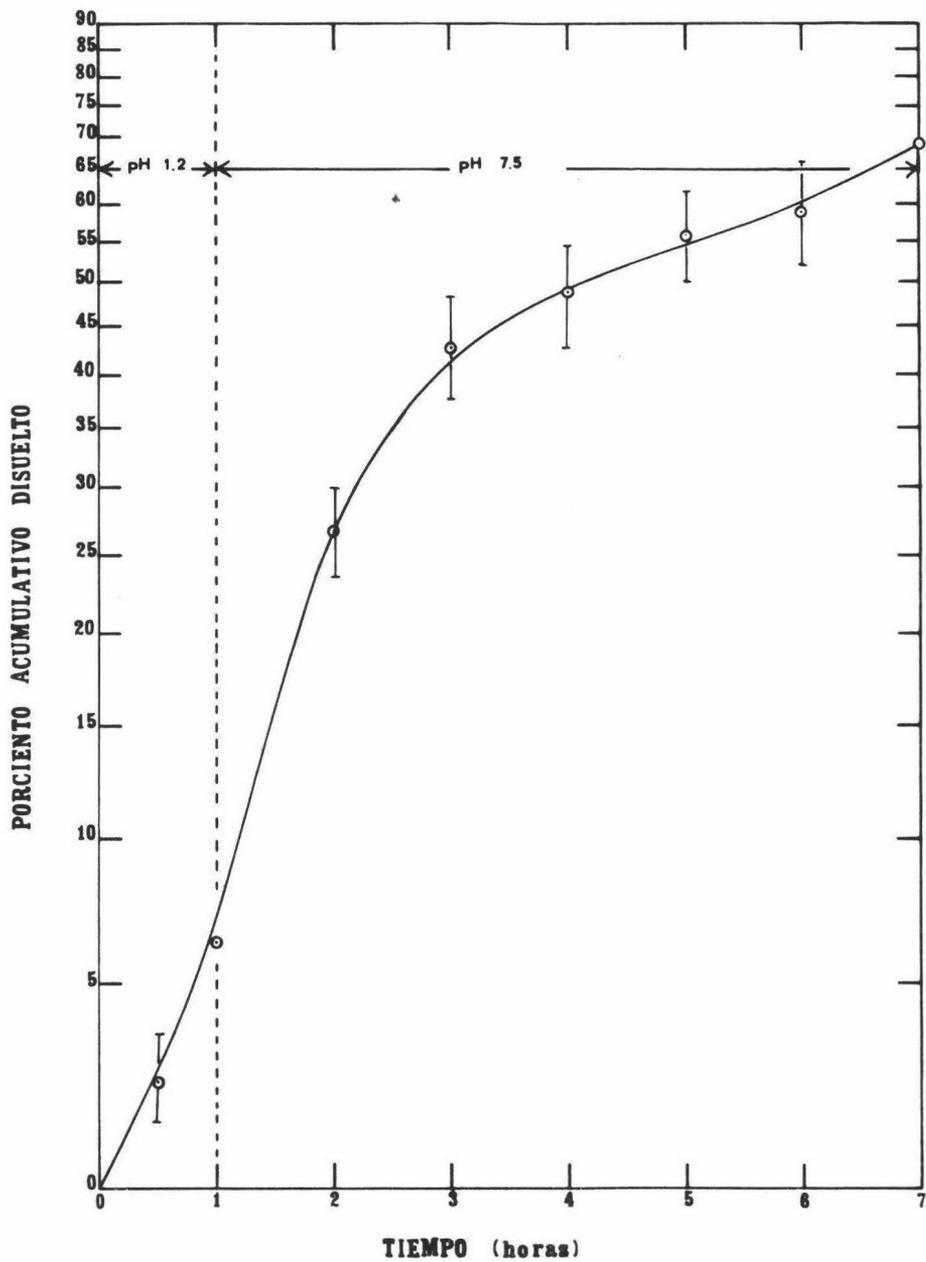


FIG. 11 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Aceite de Castor Hidrogenado al 10% en Cloroformo.

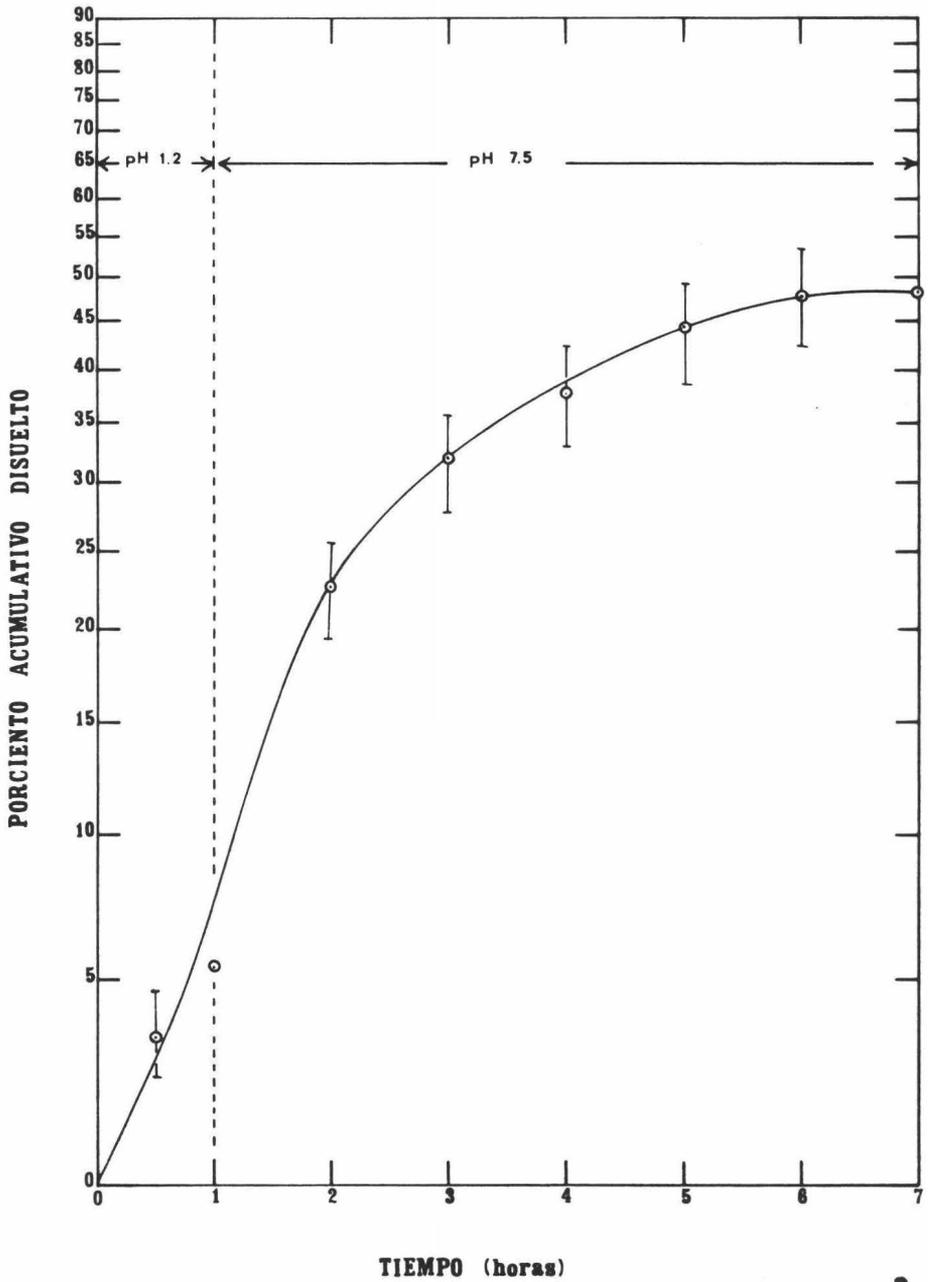


FIG. 12 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Aceite de Castor Hidrogenado al 12% en Cloroformo.

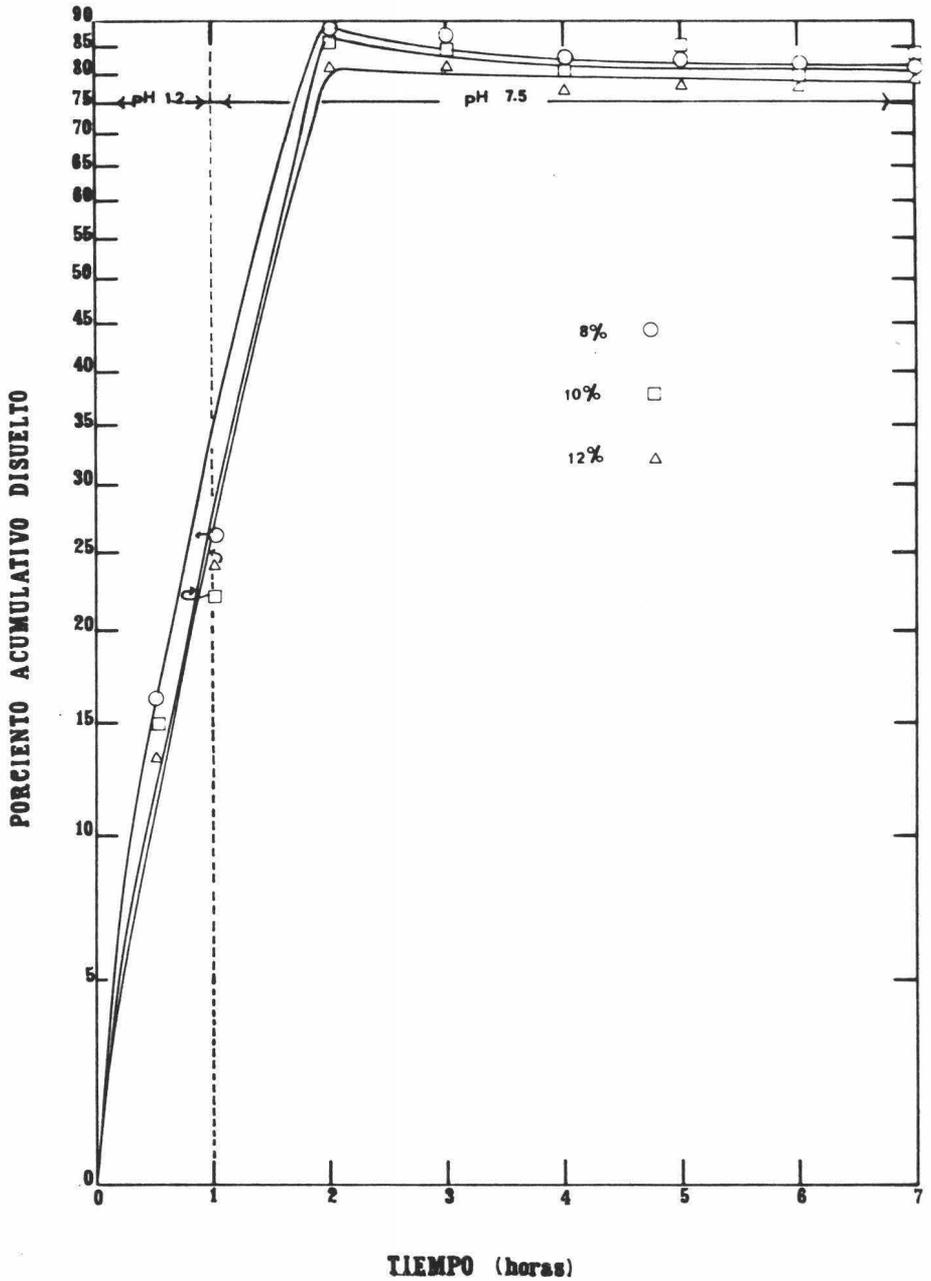


FIG. 13 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con concentraciones variables de Acetato Ftalato de Celulosa en Acetona.

7A

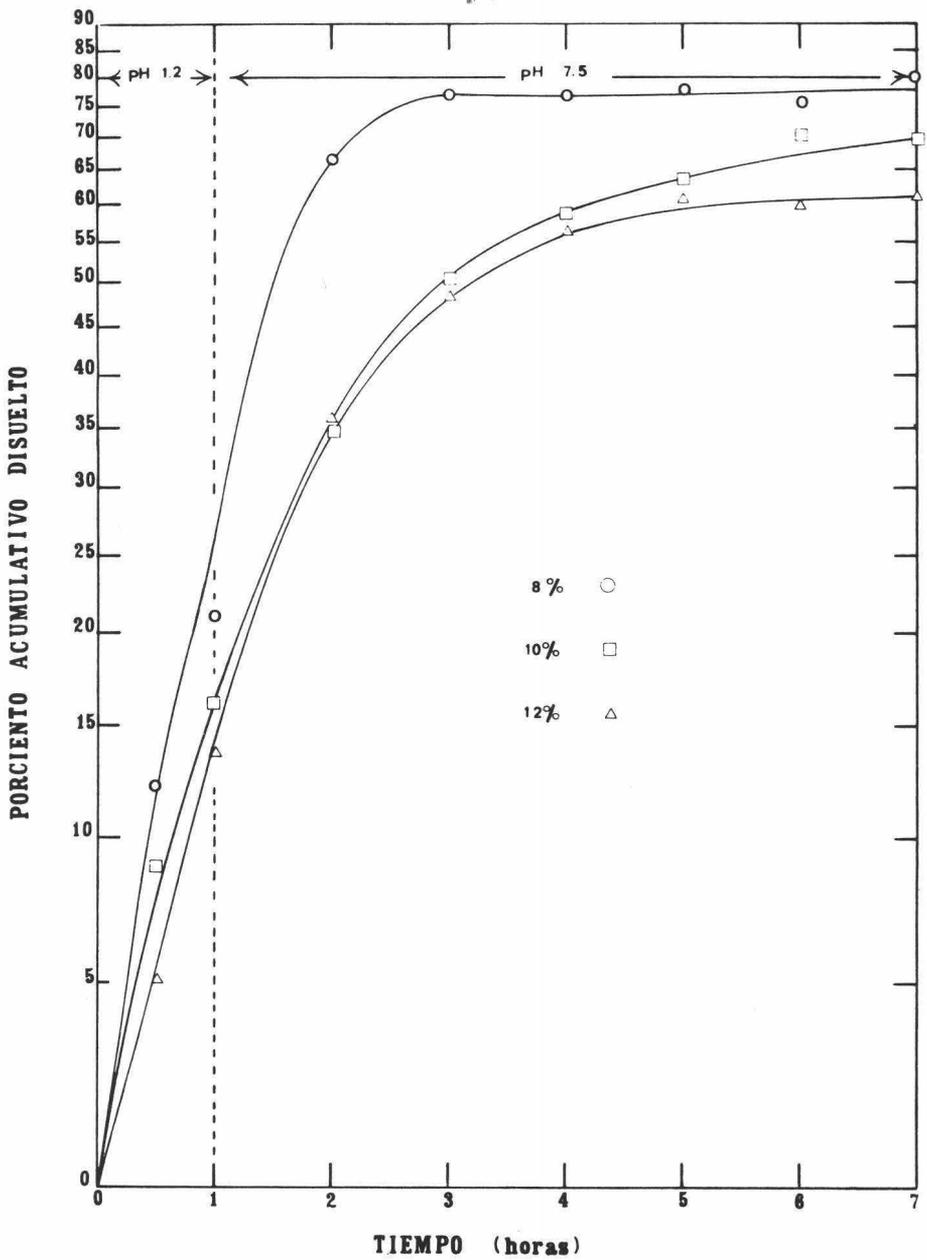


FIG. 14 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con concentraciones variables de Etilcelulosa en Alcohol Etílico Absoluto.

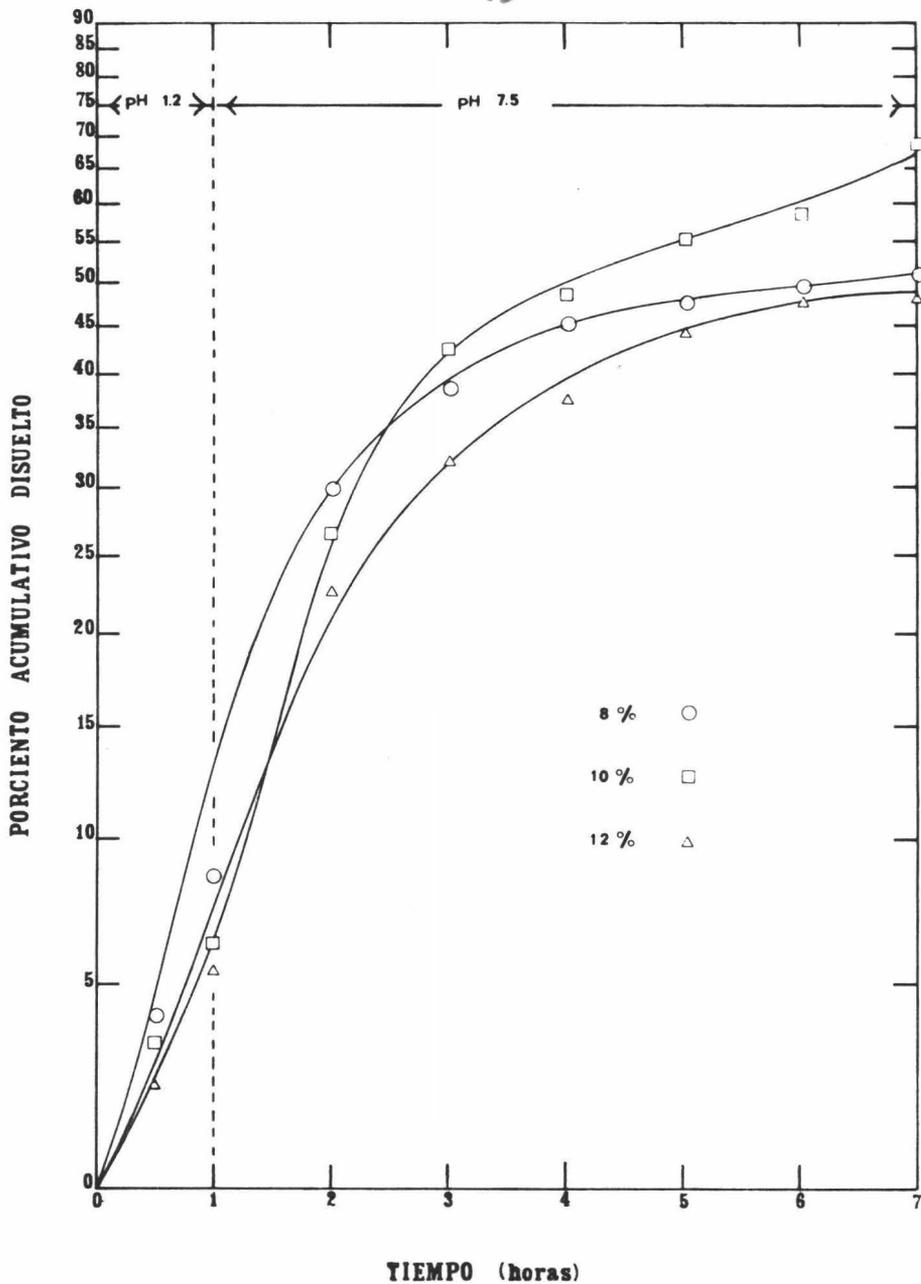


FIG. 15 Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con concentraciones variables de Aceite de Castor Hidrogenado en Cloroformo.

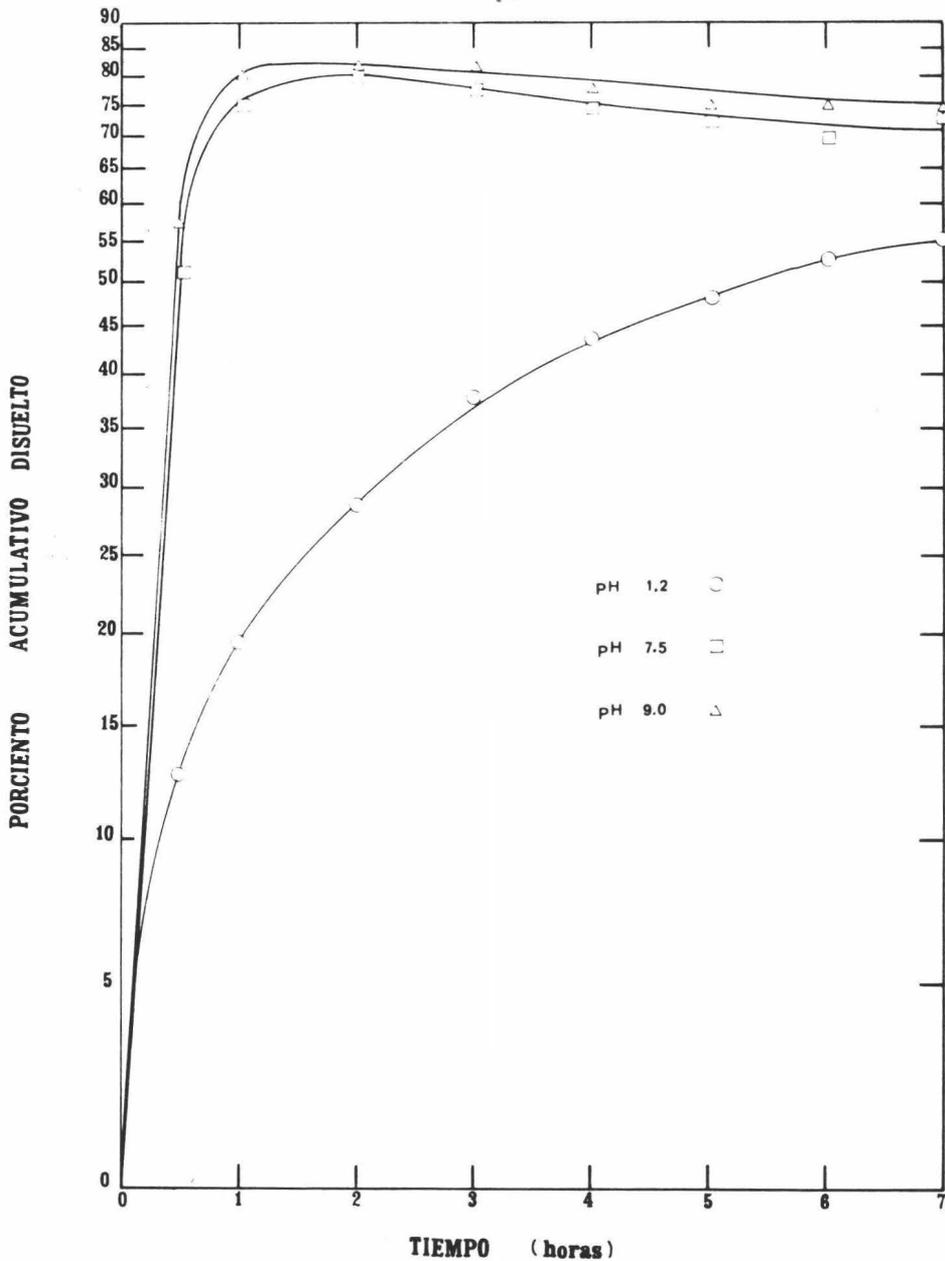


FIG. 16 Prueba comparativa de velocidad de disolución a tres valores de pH de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 10 % en Acetona.

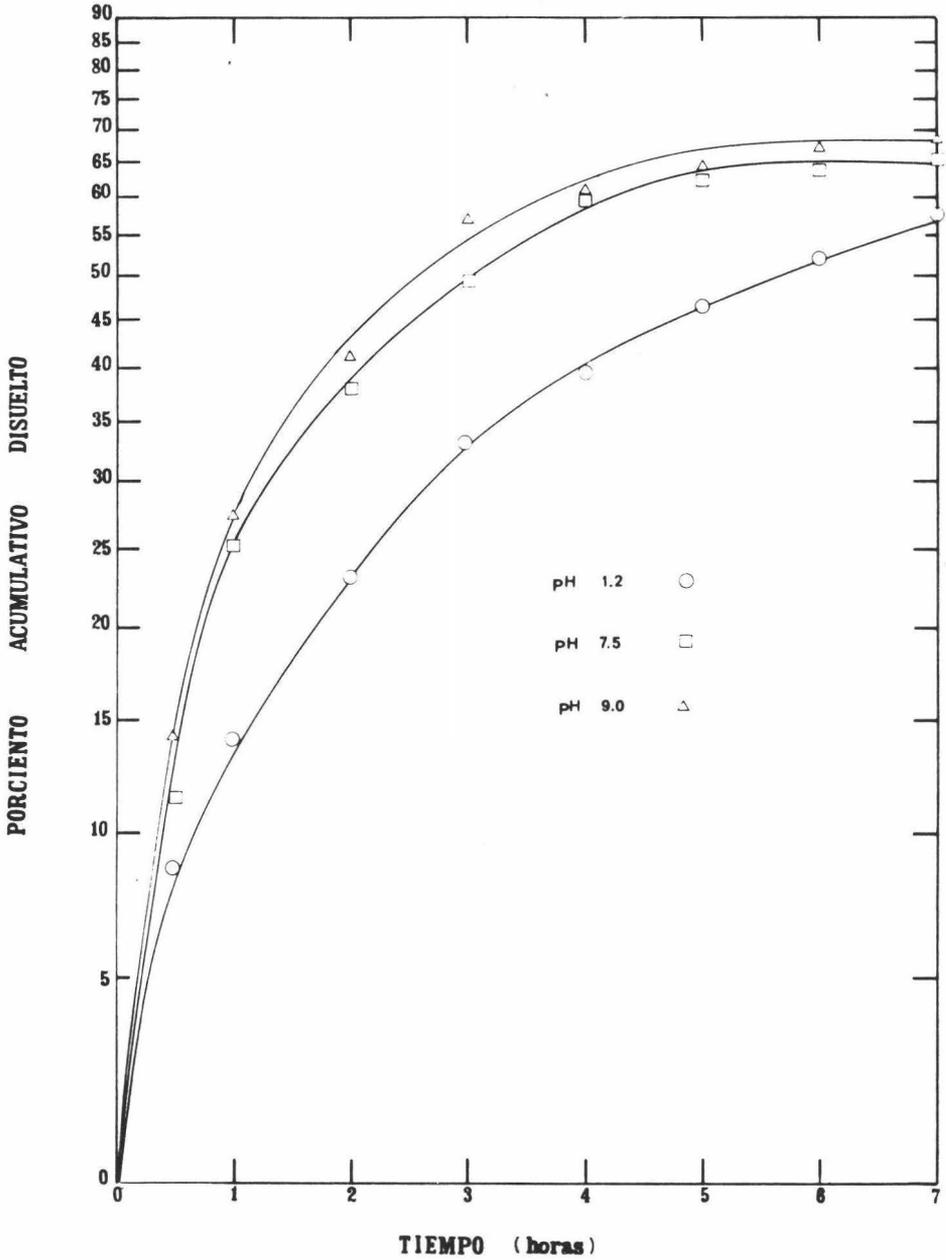


FIG. 17 Prueba comparativa de velocidad de disolución a tres valores de pH de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Etilcelulosa al 10% en Alcohol Etílico Absoluto.

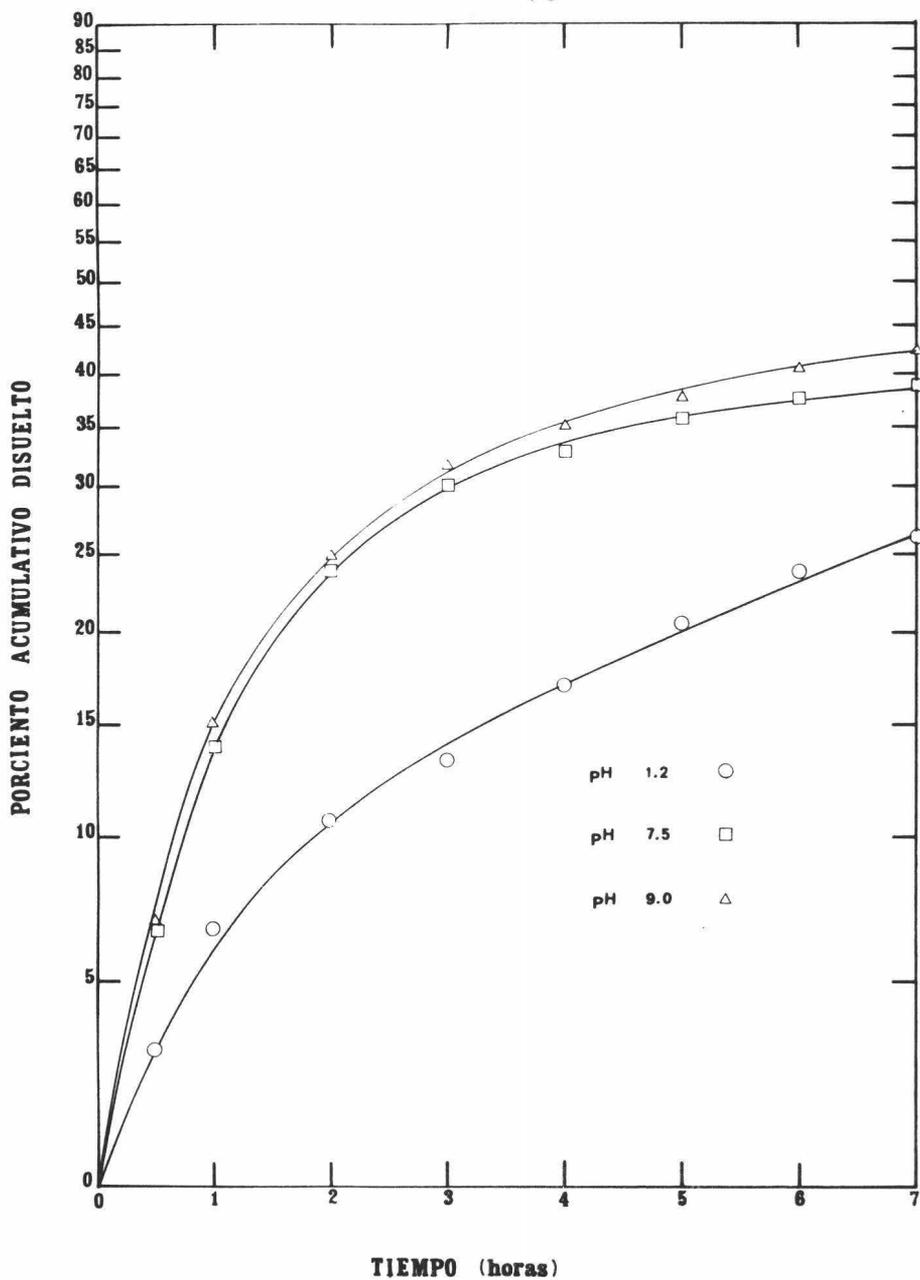


FIG. 18 Prueba comparativa de velocidad de disolución a tres valores de pH de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Aceite de Castor Hidrogenado al 10% en Cloroformo.

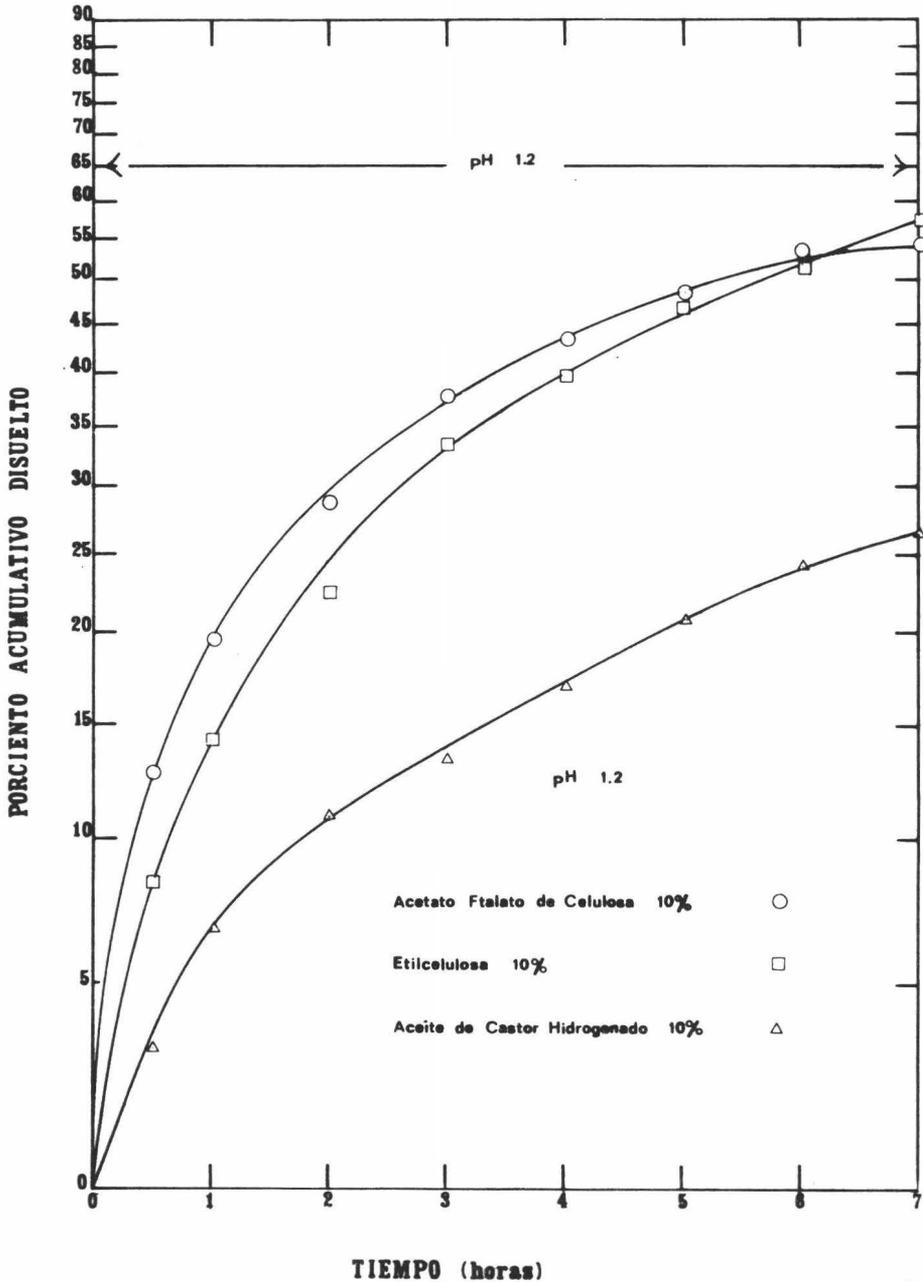


FIG. 19 Velocidad de disolución comparativa de tres formulaciones de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertas con tres materiales diferentes.



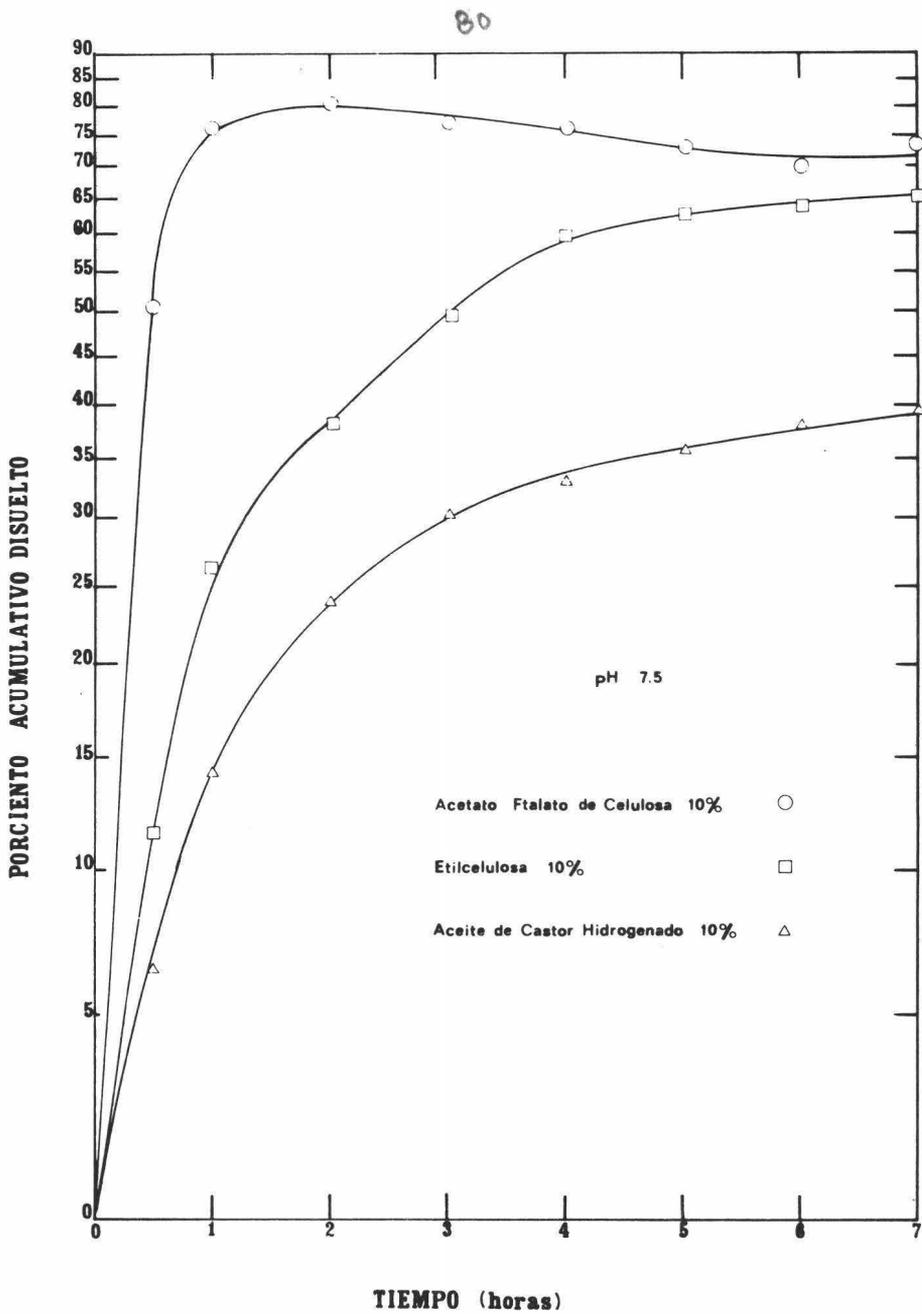


FIG. 20 Velocidad de disolución comparativa de tres formulaciones de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con tres materiales diferentes.

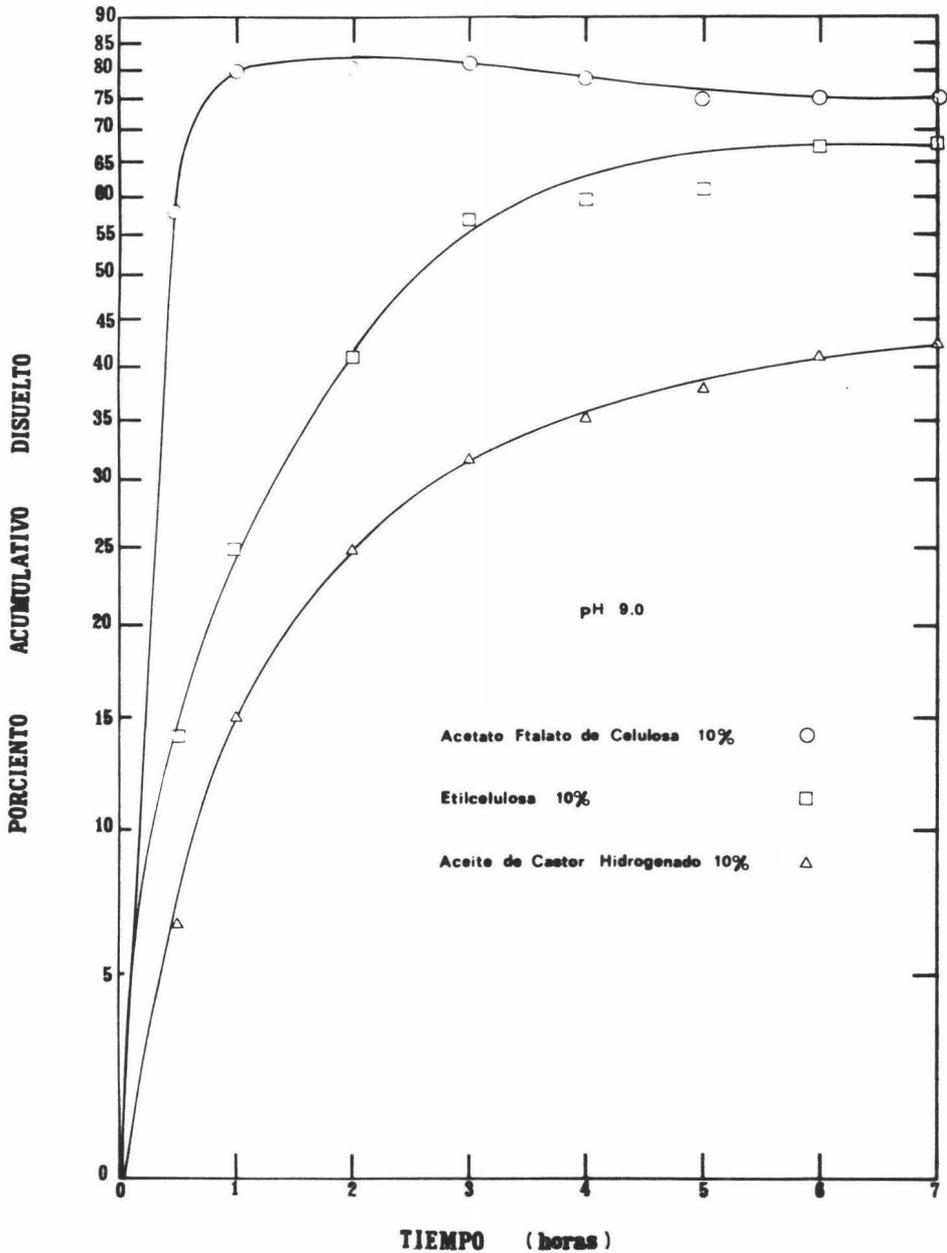


FIG. 21 Velocidad de disolución comparativa de tres formulaciones de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con tres materiales diferentes.

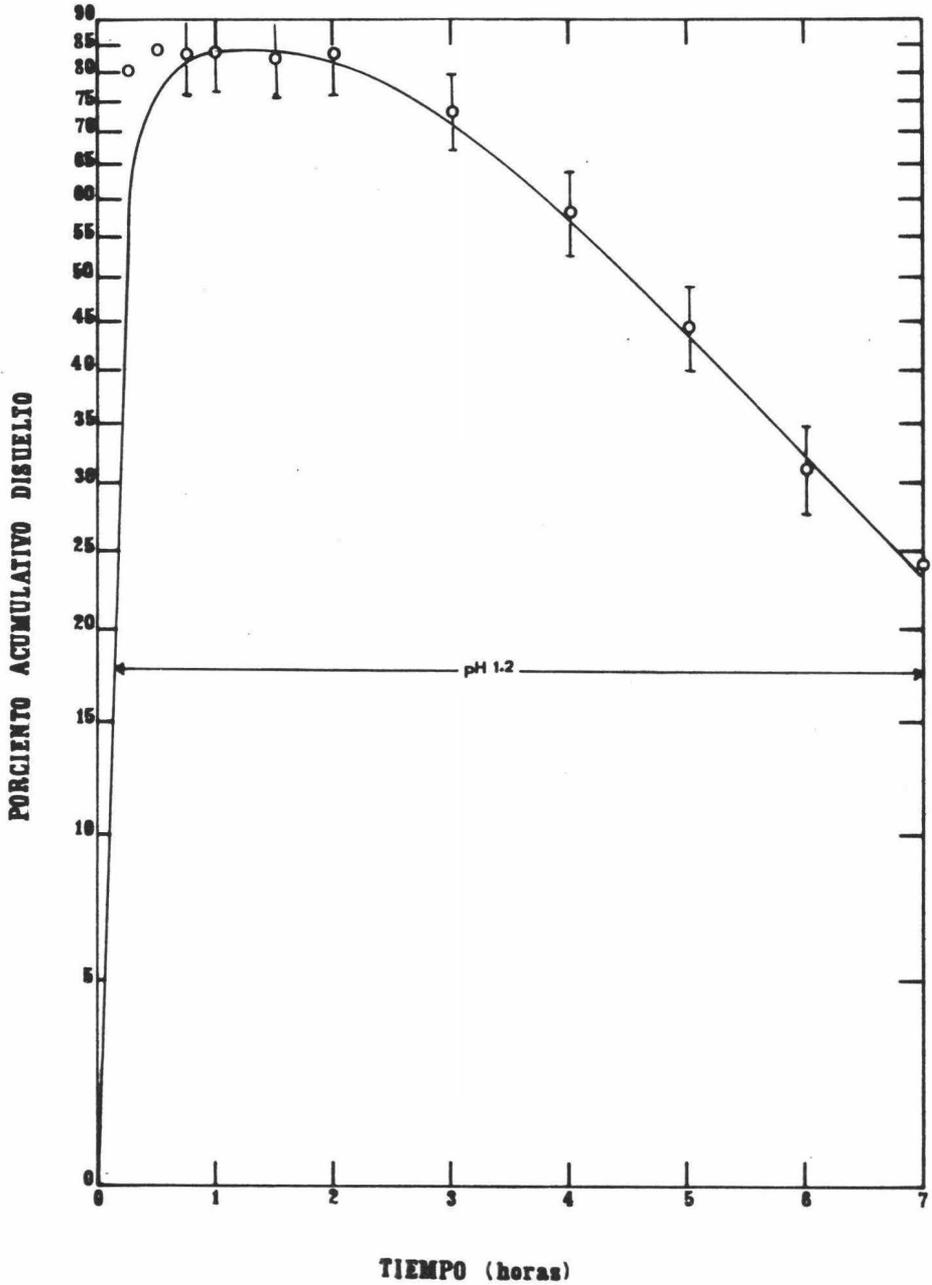


FIG. 22 Velocidad de disolución de Acido Acetilsalicílico en tabletas convencionales. (Producto comercial A).

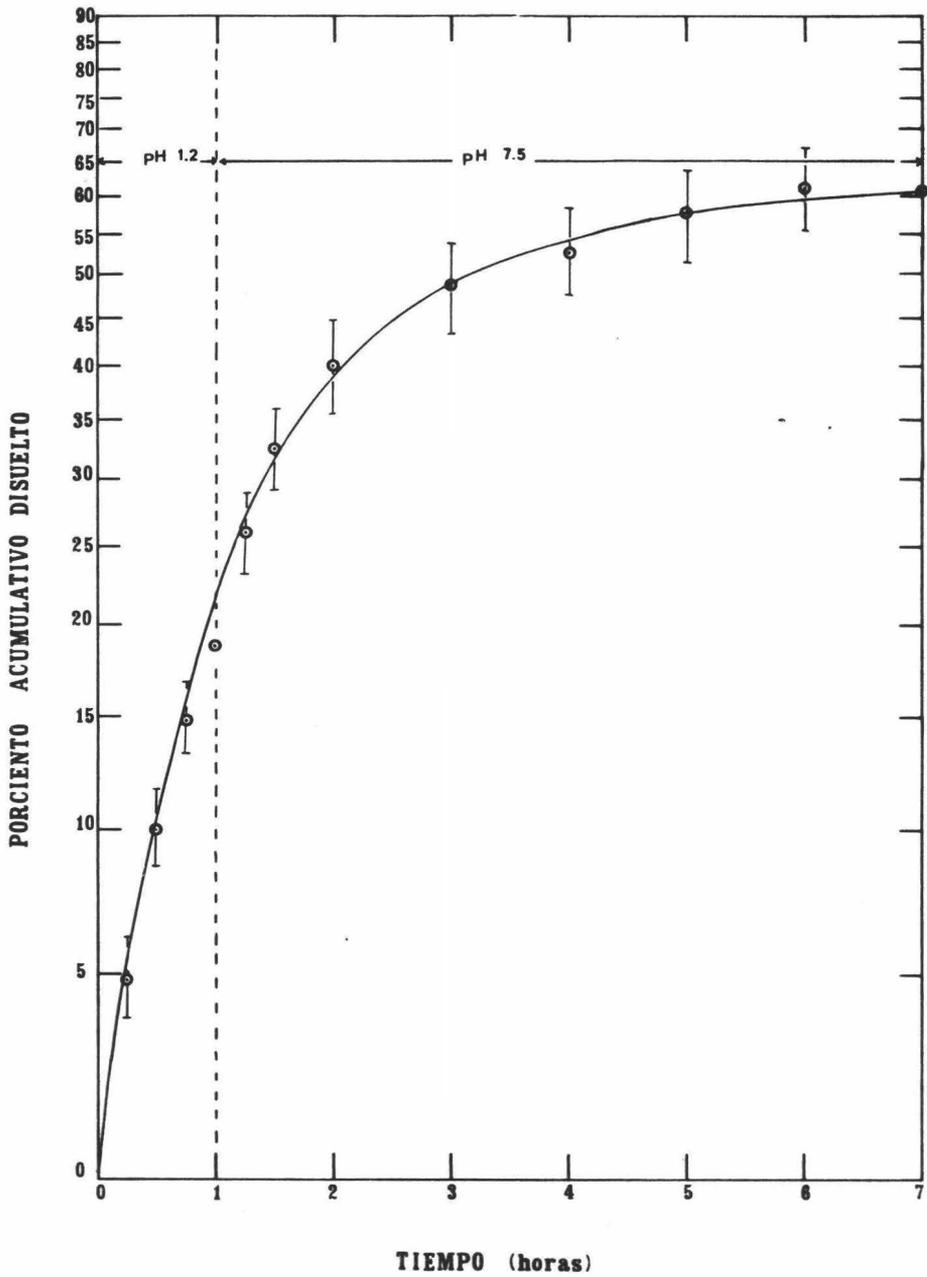


FIG. 23 Velocidad de disolución de Acido Acetilsalicílico en tabletas de liberación controlada. (Producto comercial B).

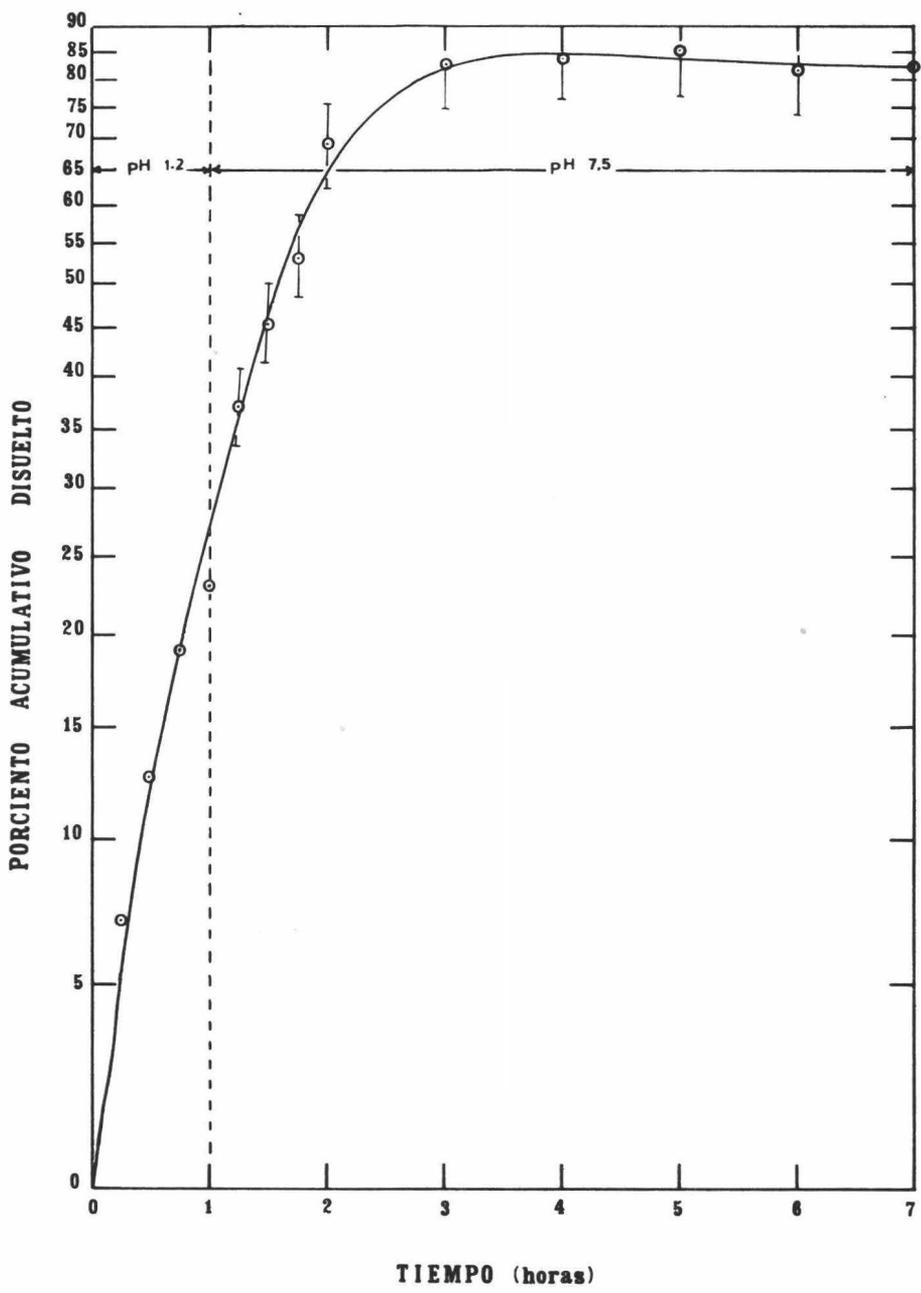


FIG. 24 Velocidad de disolución de Acido Acetilsalicílico en cápsulas de liberación controlada. (Producto comercial C).

DISCUSION

Para llegar a la producción de una forma farmacéutica de liberación controlada a base de Acido Acetilsalicílico se utilizaron una serie de parámetros básicos. Ellos fueron: la selección del material de recubrimiento y selección de la concentración, con objeto de ver que combinación es la que ofrece las mejores condiciones.

Las dos alternativas existentes eran partir de una tableta pulverizada, es decir, partir de aglomerados de cristales y recubrirlos con una película plástica y la otra alternativa era partir directamente de cristales de Acido Acetilsalicílico, recubrirlos individualmente con la película plástica y formar aglomerados. En el primer caso tenemos poca superficie de contacto entre las partículas y el medio de disolución y en el segundo caso la superficie es relativamente mayor.

La Figura 3 muestra que con gránulos formados por recubrimiento de los aglomerados de las tabletas (provenientes de la pulverización de las mismas), la curva alcanza un nivel constante a concentraciones relativamente bajas y se convierte en asíntota a valores de disolución sumamente bajos, lo cual indica una biodisponibilidad baja de Acido Acetilsalicílico. Si éste se compara con las curvas

obtenidas en la segunda serie de experimentos (Figuras 4- a 12) ésta diferencia es notoria.

La curva de la Figura 3 muestra que la concentración máxima de aproximadamente un 13% se alcanza en un período de tres horas. No obstante que el lapso de alcance de ésta concentración es largo comparado con los experimentos de la segunda serie, la concentración permanece constante por cuatro horas adicionales. En ésta gráfica es interesante notar que podría ser de aplicación práctica el conocer el efecto terapéutico que podría tener una concentración baja pero constante de Acido Acetilsalicílico en el intestino y hacer una correlación con la absorción para poder hablar de niveles sanguíneos.

Por lo que respecta a las curvas de la segunda serie, en donde encontramos nueve curvas, éstas se combinaron en grupos de tres de acuerdo con el material utilizado para recubrir los cristales. Así tenemos la combinación de las curvas de las Figuras 4, 5 y 6 para ver el efecto de las tres concentraciones (8, 10 y 12% respectivamente). En éste caso, prácticamente no hay una diferencia significativa entre las tres concentraciones de Acetato Ftalato de Celulosa.

Una diferencia notoria se observa en la combinación de las gráficas de las Figuras 7, 8 y 9, en las que se --

utilizó Etilcelulosa como material de recubrimiento. La concentración que se alcanza más rápidamente en un tiempo más corto es cuando los cristales se tratan con una solución de Etilcelulosa al 8%. Mucho más abajo se encuentra el 10% y con valores muy similares el 12%.

Por lo que respecta al tercer ingrediente de recubrimiento, el Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado, se agruparon las curvas de las Figuras 10, 11 y 12, que representan las tres concentraciones 8, 10 y 12% respectivamente. Esta serie de gráficas muestra que no es posible obtener datos conclusivos que permitan determinar cuál de las tres concentraciones es la mejor.

Haciendo una evaluación entre los tres grupos de curvas, tenemos que sin ningún lugar a dudas, la mejor concentración, ó sea las condiciones ideales para recubrir cristales de Acido Acetilsalicílico las encontramos en una solución al 8% de Acetato Ftalato de Celulosa.

Las curvas de las Figuras 16, 17 y 18 muestran las concentraciones intermedias de cada uno de los tres materiales de recubrimiento cuyos gránulos han sido sometidos a la disolución en un medio a tres valores distintos de pH, es decir: 1.2, 7.5 y 9.0. Este experimento se llevó a cabo con objeto de ver la influencia del pH sobre la liberación, es decir, si el pH no era un obstáculo para la-

disponibilidad biológica de Acido Acetilsalicílico en el intestino.

Se aprecia en dichas gráficas que la diferencia en concentraciones alcanzadas y tiempo en el que se alcanzan es prácticamente no significativa para medios de disolución a un pH de 7.5 y 9.0, mientras que los valores alcanzados a pH 1.2 son mucho más bajos. Esto es un hecho afortunado ya que permite pasar al Acido Acetilsalicílico inalterado por el estómago y empezar a liberarse en el intestino, lo cual evita problemas de irritación estomacal que son importantes especialmente en el caso de úlceras gástricas y otras enfermedades relacionadas con la mucosa del estómago.

Si se establece una comparación en la velocidad de disolución entre cristales recubiertos con los tres materiales de recubrimiento en cuestión a valores de pH constantes podrá observarse (Figuras 19, 20 y 21) en todos ellos una superioridad en el Acetato Ftalato de Celulosa como material de recubrimiento que se incrementa conforme aumenta el valor del pH. Así mismo, mientras el Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado resultó ser el peor material de recubrimiento, la Etilcelulosa ocupó una posición intermedia.

Como era de esperarse las curvas obtenidas en la región básica de pH (7.5 y 9.0) son muy similares y la dife

rencia entre éstas y la obtenida a pH 1.2 es notoria.

Al comparar la velocidad de disolución de tres productos comerciales: tabletas convencionales (Figura 22), tabletas de liberación controlada (Figura 23) y cápsulas de liberación controlada (Figura 24) se aprecia una superioridad en orden creciente en las tres formulaciones anteriores.

Es interesante discutir un poco mas a fondo las curvas de las Figuras 23 y 24. La curva de la Figura 23 empieza a cambiar su pendiente prácticamente al cambiar el medio de disolución, cuando la velocidad de liberación empieza a ser menos intensa. Los valores constantes en la velocidad de liberación no se alcanzan sino hasta las 7 horas.

En contraste con lo anterior, cuando se trata de cápsulas de liberación controlada (Figura 24), la velocidad de liberación es uniforme hasta 2 horas después de iniciada la prueba y de la tercera hora en adelante el Acido Acetilsalicílico se libera a una velocidad constante.

Si se compara esta última curva con la que corresponde a la que se considera la mejor formulación que se obtuvo en la serie de experimentos de éste trabajo, cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con solución al 8% de Acetato Ftalato de Celulosa (Figura

4) se podrán ver las ventajas de ésta formulación con respecto a la mejor de las formulaciones comerciales estudiadas (Figura 24). En éste caso, la velocidad de disolución está representada por una línea recta que va desde tiempo 0 hasta las 2 horas. De ahí en adelante, el porcentaje disuelto es el mismo durante las 5 horas subsecuentes (Figura 4).

Los datos obtenidos de la disolución *in vitro* determinan el patrón de liberación de un fármaco contenido en una forma farmacéutica para poder establecer más adelante una correlación entre la disolución y la función *in vivo*.

Aún cuando en la literatura encontramos frecuentes referencias (36) al hecho de que ninguna prueba *in vitro* puede por sí misma predecir directamente una liberación *in vivo* precisa, considerando los resultados obtenidos de los experimentos realizados y el hecho de que es un requisito importante para una rápida absorción del fármaco - una disolución rápida del medicamento sólido, podríamos suponer que con una formulación de éste tipo se tendría una rápida absorción del fármaco con lo cuál se obtendría una respuesta terapéutica más consistente y se disminuiría la influencia de variables biológicas tales como contenido gástrico, vaciado gástrico, motilidad intestinal, etc., sobre el proceso de absorción.

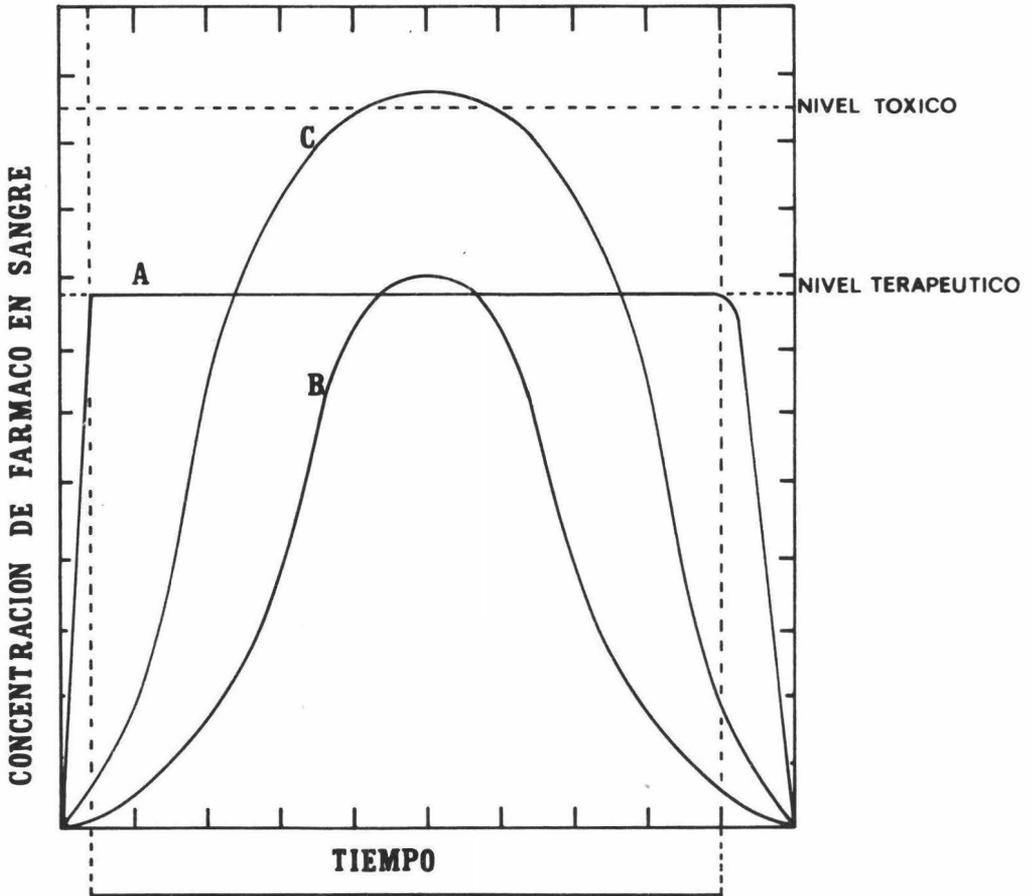
Además, el mantenimiento de una concentración relati

vamente constante de fármaco en el cuerpo produce una respuesta farmacológica más uniforme y reduce la frecuencia de efectos secundarios.

Es de considerarse que la formulación adecuada de -- una preparación de liberación regulada nos da un patrón-- considerablemente más invariable de la concentración de fármaco que los productos convencionales (Figura 22).

La curva A de la Figura 25 muestra una imagen idealizada de lo que se espera de una forma de dosificación de liberación regulada, en la cuál el nivel sanguíneo del fármaco se eleva rápidamente hasta alcanzar el nivel terapéutico deseado manteniendo una liberación constante y uniforme durante un período prolongado; después, cuando todo el fármaco ha sido liberado, el nivel sanguíneo cae rápidamente. Con éste tipo de formas de dosificación se eliminan los picos en las curvas que se producen cuando se administran dosis convencionales, reduciendo en esta forma la incidencia de efectos secundarios.

La curva B de la Figura 25 nos muestra el caso contrario, en el cuál el fármaco es lentamente liberado (y por lo tanto absorbido) de la forma de dosificación produciendo una concentración máxima en sangre arriba del nivel mínimo efectivo (nivel terapéutico) largo tiempo después de la administración. A medida que el fármaco es eli



Tiempo necesario para que el fármaco produzca una acción terapéutica definida

FIG. 25 Representación gráfica idealizada de tres formulaciones farmacéuticas: Formulación ideal (curva **A**), donde el nivel terapéutico en sangre se alcanza rápidamente y se mantiene constante. Formulación ordinaria (curva **B**), donde el nivel terapéutico se alcanza muy lentamente y se mantiene por un tiempo muy corto. Formulación indeseable (curva **C**), donde el nivel terapéutico también se alcanza con mucha lentitud pero además se alcanzan niveles tóxicos.

minado lentamente del organismo se observa una caída de la concentración de fármaco por debajo del nivel terapéutico. Con una forma de dosificación de éste tipo además de aumentar la incidencia de efectos secundarios indeseables, el paciente recibirá la cantidad terapéuticamente adecuada de fármaco por un tiempo muy corto.

Finalmente encontramos el caso extremo (Figura 25, curva C) cuando se administra una dosis masiva de un fármaco produciendo una concentración sanguínea que rebasa el nivel mínimo efectivo y alcanza la dosis tóxica. En este caso aún y cuando el nivel terapéutico se alcanza más rápidamente que en el caso anterior, la concentración de fármaco en sangre aumenta marcadamente los efectos secundarios y podría llegar a causar graves trastornos. Este tipo de formulación se considera indeseable.

Estos problemas y muchos otros más se pueden disminuir mediante el diseño y selección apropiada de formulaciones, teniendo siempre a obtener una forma farmacéutica con características semejantes a las ideales.

Debemos resaltar el hecho de que los resultados obtenidos en éste trabajo fueron usados únicamente con el fin de determinar el patrón de liberación in vitro de diferentes formulaciones de un mismo fármaco para poder establecer las posibles diferencias en las propiedades intrínsecas de disolución y seleccionar aquella formulación que -

ofrece las mejores condiciones. La evaluación final de una forma de dosificación de liberación regulada debe de hacerse mediante estudios clínicos adecuadamente diseñados.

CONCLUSIONES

El objetivo de este trabajo fue diseñar una forma -- farmacéutica de liberación regulada a base de Acido Ace-- tilsalicílico recubierto con un material que retarda su - liberación.

Para efectuar el recubrimiento de los cristales de - Acido Acetilsalicílico se empleó un método novedoso no -- muy extendido comercialmente.

Se emplearon Acetato Ftalato de Celulosa, Etilcelulo -- sa y Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado en - tres distintas concentraciones (8, 10 y 12%).

De los tres materiales empleados para recubrir los - cristales de Acido Acetilsalicílico y así retardar la li- beración del principio activo, el Acetato Ftalato de Celu -- losa en una concentración al 8% p/v ofrece las mejores -- condiciones produciendo resultados que van más de acuerdo con lo que se ha definido como un producto de liberación- regulada ideal.

Se comprobó que el método utilizado para hacer la va -- loración del principio activo tiene una confiabilidad del 95%.

Al hacer el estudio comparativo entre los tres pro--

ductos comerciales, se pueden observar claramente las ventajas que el producto comercial C (Acido Acetilsalicílico en cápsulas de liberación controlada) ofrece sobre los -- productos A y B (tabletas convencionales y tabletas de liberación controlada a base de Acido Acetilsalicílico respectivamente).

De las formulaciones diseñadas, aquella constituida por cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con - Acetato Ftalato de Celulosa al 8% fué mejor que el producto comercial C arriba mencionado.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gotoff, S.P., Cue, S.A., y Wendell, P.W. - J. Pediat., 73, 127-131 (1968)
- (2) Ansel C. Howard. - "Introduction to Pharmaceutical-Dosage Forms". - Lea and Febiger.- Philadelphia, Pa; Pag. 274 (1969)
- (3) Nelson Eino. - "Sustained Action Medication" .-Capítulo 38 en "Remington's Practice of Pharmacy". 12a. Ed; (Editores: Martin, E.W. y Cook, S.F.). The Mack - Publishing Co. Easton, Pa; Pags. 495-511 (1961)
- (4) Levy Gerhard. - J. Pharm. Sci., 50, 388-392 (1961)
- (5) Stubbe, L.T.F.L. - Brit. Med. J., 2, 1062 (1958)
- (6) Alvarez, A.S. y Summerskill, W.L. - Lancet., 2, 920 - (1958)
- (7) Levy Gerhard. - Op. cit., 50, 388 (1961)
- (8) Schanker, L.S. - J. Med. and Pharm. Chem., 2, 343 -- (1960)
- (9) Wurster, D.E. - J. Pharm. Sci., 49, 82 (1960)
- (10) Blythe, R.H. - Patente Brit. 742,097; 765,086 [A -- través de Ref. (3)] y Quinto Congreso Panamericano de Farmacia y Bioquímica. Santiago de Chile, Noviembre 12-16 (1960)

- (11) Lipowski . - Patente Brit. 523,594; patente Aus. - 109,438 [A través de Ref. (3)]
- (12) Wagner, J.G. - J. Pharm. Sci., 50, 359-337 (1961), - 50, 359 (1960)
- (13) Desai, S.J., Simonelli, A.P., y Hiyuchi, W.I. - Ibid., 54, 1459-1464 (1965)
- (14) Peters, M. - The Australasian J. Pharm., 44, (513) - 14-21 (1963)
- (15) Brudney, N. - Can. Pharm. J., 92, 245-248 (1959)
- (16) Chaudbry, N.C. y Saunders, L. - J. Pharm. Pharmacol., 8, 975-983 (1956)
- (17) Hirsch, D.A. y Miller, D.H. - J. Am. Pharm. Assoc. -- NS2: 105-106, 108 (1962)
- (18) Cavallito, C.J. y Jewell, R. - J. Pharm. Sci., 47, -- 165 (1958)
- (19) Chaudbry, N.C., y Saunders, L. - Op. cit., 8, 975-986 (1956)
- (20) Texter, Jr. E.C. - J. Am. Med. Assoc., 184, 640-647, (1963)
- (21) Shenoy, K.G., Chapman, D.G., y Campbell, J.A. - Drug - Std., 27, 77-84 (1959)

- (22) Chapman, D.G., Shenoy, K.G., y Campbell, J.A. - Can. - Med. Assoc. J., 81, 470-477 (1959)
- (23) Wolkoff Hal N. - Trabajo no publicado. - Mayo 12, - 1964
- (24) Chavkin, L. y Gans, E.H. - J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.) 43, 483 (1954)
- (25) Wruble, M.S. - Am. J. Pharm., 102, 318 (1930)
- (26) Deardorff, D.L., Doerr, D.W., y Serles, E.R. - J. Am.- Pharm. Assoc. (Sci. Ed.) 43, 433 (1954)
- (27) Ellis, J.R., Prillig, E.B., y Endicott, C.J. - "Tablet Coating".- Capítulo 10 en "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". 1a. Ed; (Lachman, L., Lieberman, A.H., y Kanig, J.L.). Lea and Febiger. Philadelphia, Pa; Pags. 197-225 (1970)
- (28) Kanig, J.L. - Drug Std., 22, 113 (1954)
- (29) Malm, C.J., et. al. - J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.) 40, 1520 (1951)
- (30) Bauer, C.W. y Masucci, P.E. - Ibid; 37, 124 (1948)
- (31) Abbott Laboratories: Patente Brit. 760,403 (1956) - [A través de Ref. (27)]
- (32) The National Formulary. XIII edición. - Am. Pharm.- Assoc., U.S.A. Pág. (1970)

- (33) The United States Pharmacopeia. XVIII Revisión. --
The Mack Publishing Co. Easton, Pa; Pag. 102 (1970)
- (34) Ericksen Stuart. - "Sustained Action Dosage Forms".
Capítulo 14 en "The Theory and Practice of Industri
al Pharmacy". 1a. Ed., (Lachman, L., Lieberman, A.H.,
y Kanig, J.L.) Lea and Febiger. Philadelphia, Pa; ---
Pags. 408-436 (1970)
- (35) The National Formulary. XIII edición. - Am. Pharm.-
Assoc., U.S.A., Pag. 65 (1970)
- (36) Iazarus, J., y Cooper, J. - J. Pharm. Pharmacol., 11,
257 (1959)

ANENDICE I

TABULACION DE LOS VALORES DE VELOCIDAD DE DISOLUCION
CORRESPONDIENTES A LAS FIGURAS 3 a 24

Correspondencia entre tablas y figuras.

Tabla I	Fig. 3
Tabla II	Fig. 4 y 13
Tabla III	Fig. 5 y 13
Tabla IV	Fig. 6 y 13
Tabla V	Fig. 7 y 14
Tabla VI	Fig. 8 y 14
Tabla VII	Fig. 9 y 14
Tabla VIII	Fig. 10 y 15
Tabla IX	Fig. 11 y 15
Tabla X	Fig. 12 y 15
Tabla XI	Fig. 16 y 19
Tabla XII	Fig. 16 y 20
Tabla XIII	Fig. 16 y 21
Tabla XIV	Fig. 17 y 19
Tabla XV	Fig. 17 y 20
Tabla XVI	Fig. 17 y 21
Tabla XVII	Fig. 18 y 19
Tabla XVIII	Fig. 18 y 20

Tabla XIX	Fig. 18 y 21
Tabla XX	Fig. 22
Tabla XXI	Fig. 23
Tabla XXII	Fig. 24

TABLA I . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de gránulos de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 10% en Acetona.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 3)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	2.81	13.95
1.0	5.79	28.92
2.0	10.83	53.84
3.0	13.42	66.81
4.0	14.03	69.83
5.0	14.15	70.34
6.0	13.93	69.32
7.0	13.71	68.37

TABLA II . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 8% en Acetona.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 4 y 13)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	16.27	81.36
1.0	25.99	129.96
2.0	88.82	444.11
3.0	88.82	444.11
4.0	84.75	423.77
5.0	81.82	409.08
6.0	82.95	414.73
7.0	80.46	402.27

TABLA III . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 10% en Acetona.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 5 y 13)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	15.56	77.82
1.0	21.97	109.87
2.0	85.61	428.04
3.0	85.61	428.04
4.0	83.32	416.59
5.0	83.78	418.88
6.0	81.94	409.72
7.0	82.17	410.87

TABLA IV . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 12% en Acetona.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 6 y 13)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	13.48	67.42
1.0	23.53	117.67
2.0	80.65	403.26
3.0	80.90	404.49
4.0	76.73	383.65
5.0	77.22	386.10
6.0	79.92	399.59
7.0	79.31	396.50

TABLA V . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Etilcelulosa al 8% en Alco--hol etílico absoluto.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 7 y 14)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTAS	
	Por ciento	mg
0.5	12.21	61.06
1.0	20.97	104.84
2.0	66.36	331.80
3.0	76.96	384.79
4.0	76.25	382.49
5.0	77.65	388.25
6.0	75.81	379.03
7.0	80.18	400.92

TABLA VI . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Etilcelulosa al 10% en Alcohol etílico absoluto.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 8 y 14)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Porcentaje	mg
0.5	8.90	44.52
1.0	15.75	78.77
2.0	34.70	173.52
3.0	48.17	240.87
4.0	56.16	280.82
5.0	63.47	317.35
6.0	70.32	351.60
7.0	70.10	350.46

TABLA VII . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido acetilsalicílico recubiertos con Etilcelulosa al 12% en Alcohol etílico absoluto.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 9 y 14)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	5.08	25.39
1.0	13.54	67.71
2.0	35.80	178.95
3.0	50.30	251.50
4.0	59.01	295.03
5.0	60.21	301.07
6.0	59.73	298.66
7.0	61.18	305.91

TABLA VIII . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de ácido Acetilsalicílico recubiertos con Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado al 8% en Cloroformo.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 10 y 15)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	4.19	20.93
1.0	8.60	43.02
2.0	30.00	150.00
3.0	38.84	194.19
4.0	45.35	226.74
5.0	47.67	238.37
6.0	49.30	246.51
7.0	50.93	254.65

TABLA IX . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado al 10% en Cloroformo.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 11 y 15)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	2.32	11.62
1.0	6.28	31.39
2.0	26.74	133.68
3.0	42.78	213.89
4.0	48.82	244.12
5.0	55.80	279.00
6.0	59.05	295.27
7.0	69.28	346.42

TABLA X . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado al 12% en Cloroformo. Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 12 y 15)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Porcentaje	mg
0.5	3.39	11.69
1.0	5.42	27.09
2.0	22.57	112.87
3.0	32.05	160.27
4.0	37.70	188.49
5.0	44.47	222.35
6.0	48.08	240.41
7.0	48.31	241.53

TABLA XI . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 10% en Acetona.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante 7 horas (Ver Fig. 16 y 19)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	12.67	63.36
1.0	19.35	96.77
2.0	28.57	142.86
3.0	37.79	188.94
4.0	43.32	216.59
5.0	48.39	241.94
6.0	53.23	266.13
7.0	54.61	273.04

TABLA XII . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 10% en Acetona.

Medio de disolución: Solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante 7 - horas (Ver Fig. 16 y 20)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Porcentaje	mg
0.5	51.48	257.49
1.0	76.38	382.19
2.0	80.09	400.48
3.0	77.49	387.10
4.0	75.81	379.06
5.0	73.12	365.61
6.0	69.89	349.58
7.0	73.49	367.44

TABLA XIII . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Acetato Ftalato de Celulosa al 10% en Acetona.

Medio de disolución: Solución amortiguadora a base de boratos (pH 9.0) durante 7 horas . (Ver Fig. 16 y 21)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	57.90	287.89
1.0	80.19	398.51
2.0	80.68	401.02
3.0	81.70	406.21
4.0	78.39	389.70
5.0	75.09	373.29
6.0	75.81	376.61
7.0	75.69	376.09

TABLA XIV . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Etilcelulosa al 10% en Alcohol etílico absoluto.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante 7 horas (Ver Fig. 17 y 19)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	8.33	41.64
1.0	14.11	70.56
2.0	22.44	112.20
3.0	33.31	166.56
4.0	39.56	197.79
5.0	46.50	232.50
6.0	52.28	261.41
7.0	57.83	289.20

TABLA XV . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Etilcelulosa al 10% en Alcohol etílico absoluto.

Medio de disolución: Solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante 7 - horas (Ver Fig. 17 y 20)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	11.49	57.47
1.0	26.21	131.03
2.0	37.93	189.66
3.0	49.66	248.28
4.0	59.54	297.70
5.0	62.76	313.79
6.0	63.91	319.54
7.0	65.29	326.44

TABLA XVI . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Etilcelulosa al 10% en Alcohol etílico absoluto.

Medio de disolución: Solución amortiguadora a base de boratos (pH 9.0) durante 7 horas (Ver Fig. 17 y 21)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTAS	
	Porcentaje	mg
0.5	14.10	70.45
1.0	24.77	123.86
2.0	40.91	204.55
3.0	57.05	285.23
4.0	59.77	298.86
5.0	60.23	301.14
6.0	67.27	336.36
7.0	68.64	343.18

TABLA XVII . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado al 10% en Cloroformo. Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante 7 horas (Ver Fig. 18 y 19)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	3.23	16.13
1.0	6.68	33.41
2.0	10.83	54.15
3.0	13.36	66.82
4.0	17.05	85.25
5.0	20.74	103.69
6.0	23.96	119.82
7.0	26.50	132.49

TABLA XVIII. Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado al 10% en Cloroformo.

Medio de disolución: Solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante 7 - horas (Ver Fig. 18 y 20)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTAS	
	Porcentaje	mg
0.5	6.43	31.77
1.0	14.01	70.03
2.0	23.88	119.40
3.0	30.31	151.54
4.0	33.06	165.32
5.0	35.82	179.10
6.0	37.89	189.43
7.0	39.03	195.17

TABLA XIX . Velocidad de disolución de cápsulas llenas de cristales de Acido Acetilsalicílico recubiertos con Aceite de Castor (Aceite de Ricino) Hidrogenado al 10% en Clorotorno.
Medio de disolución: Solución amortiguadora a base de boratos (pH 9.0) durante 7 horas (Ver Fig. 18 y 21)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.5	6.58	32.90
1.0	15.04	75.19
2.0	24.91	124.53
3.0	31.72	158.60
4.0	35.24	176.22
5.0	38.06	190.32
6.0	41.12	205.59
7.0	42.53	212.64

TABLA XX . Velocidad de disolución de una formulación comercial a base de Acido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tabletas convencionales a base de Acido Acetilsalicílico U.S.P.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante 7 horas (Ver Fig. 22)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Porcentaje	mg
0.25	80.67	282.33
0.5	84.86	297.00
0.75	82.76	289.67
1.0	84.86	297.00
1.5	82.41	288.44
2.0	83.81	293.33
3.0	73.28	256.49
4.0	58.07	203.25
5.0	44.32	155.12
6.0	31.09	108.82
7.0	24.32	85.12

TABLA XXI . Velocidad de disolución de una formulación comercial a base de Acido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tabletetas de liberación controlada a base de gránulos de Acido Acetilsalicílico recubiertos con un material-retardador de la liberación.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 23)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Por ciento	mg
0.25	4.72	28.33
0.5	10.06	60.35
0.75	14.78	88.68
1.0	18.68	112.09
1.25	26.10	156.43
1.5	32.85	197.07
1.75	34.70	208.16
2.0	40.24	241.41
3.0	48.65	291.91
4.0	52.55	315.32
5.0	57.90	347.34
6.0	60.97	365.82
7.0	60.56	363.35

TABLA XXII . Velocidad de disolución de una formulación comercial a base de Acido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación controlada llenas de cristales de Acido -- Acetilsalicílico recubiertos con un material retardador de la liberación.

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2) durante la primera hora y solución amortiguadora a base de fosfatos (pH 7.5) durante las 6 horas siguientes (Ver Fig. 24)

TIEMPO (horas)	CANTIDAD DISUELTA	
	Porcentaje	mg
0.25	7.18	35.89
0.5	12.62	63.12
0.75	19.05	95.30
1.0	23.02	116.34
1.25	37.13	186.88
1.5	45.30	227.72
1.75	52.97	266.09
2.0	69.06	346.53
3.0	82.92	415.84
4.0	83.66	419.55
5.0	85.15	426.98
6.0	81.68	409.95
7.0	82.43	413.37

APENDICE IICONFIABILIDAD DEL METODO USADO PARA LA VALORACIONDEL PRINCIPIO ACTIVO

Cálculo estadístico de media y desviación standard

MEDIA ó TENDENCIA CENTRAL

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + X_4 + \dots + X_n}{n} = \frac{\sum X}{n}$$

DESVIACION STANDARD

$$\begin{aligned} \sigma &= \sqrt{\frac{(X_1 - \bar{X})^2 + (X_2 - \bar{X})^2 + (X_3 - \bar{X})^2 + \dots + (X_n - \bar{X})^2}{n}} \\ &= \sqrt{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}} \end{aligned}$$

X	X ²
496.40285	246 415.78
498.80095	248 802.38
501.19900	251 200.43
508.39325	258 463.69
503.59710	253 610.03
495.20380	245 226.80
459.23260	210 894.58
526.37885	277 074.69
494.00475	244 040.69
478.41725	228 883.06
497.60190	247 607.65
502.39805	252 403.80
491.60670	241 677.14
505.99520	256 031.14
489.20860	239 325.05
498.80095	248 802.38
502.39805	252 403.80
496.40285	246 415.78
495.20380	245 226.80
497.60190	247 607.65

$$\sum X = 9\ 938.84800$$

$$\sum X^2 = 4942\ 113.32$$

$$\text{MEDIA} = \bar{X} = \frac{9\ 938.84800}{20} = 496.9424$$

$$\text{DESVIACION STANDARD} = \sigma = \sqrt{\frac{4\ 942\ 113.32 - \frac{(9\ 938.848)^2}{20}}{20}}$$

$$= \sqrt{\frac{4\ 942\ 113.32 - \frac{98\ 780\ 699.567104}{20}}{20}} =$$

$$= \sqrt{4\ 942\ 113.32 - 4\ 939\ 034.978355} =$$

$$= \sqrt{3078.35} = 55.483$$

$$\bar{X} = 496.9424$$

$$\sigma = 55.483$$

Cálculo del error

$$e = \frac{\sigma}{\sqrt{n-1}} = \frac{55.483}{\sqrt{19}} =$$

$$= \frac{55.483}{4.3589} = 12.729358$$

$$e = 12.729358$$

Cálculo de los límites de confiabilidad

$$M = \bar{X} \pm t (e)$$

Para una confiabilidad del 95% las tablas nos dan para 19 grados de libertad un valor de $t = \pm 2.09$

$$M = 496.9424 \pm 2.09 (12.729358)$$

$$\mu = 496.9424 \pm 26.604358$$

$$\mu = 496.9424 + 26.604358 = 523.546758$$

$$\mu = 496.9424 - 26.604358 = 470.338042$$

De los resultados obtenidos deducimos que el método empleado para la valoración del principio activo resultó ser confiable en un 95%.