

17  
m



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

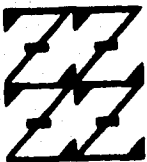
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

"ESTUDIO DE LA CINETICA DE LIBERACION DE  
TEOFILINA A PARTIR DE UNA MATRIZ POLIMERICA  
DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA Y  
EUDRAGIT RSPM"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**  
P R E S E N T A N :  
**ERIKA ESCALANTE ESPINOSA**  
**ILDEFONSO JESUS DIAZ RAMIREZ**

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



LO HEREDADO EN  
SU CONSTITUCION

ASESORES: Q.F.B. CESAR ESCAMILLA FLORES

Q.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**      **TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Este trabajo fué realizado en la Planta Piloto de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza".**

**Agradecemos a Helm de México que amablemente nos proporcionó las materias primas para el proyecto.**

## **DEDICATORIA**

***Porque el haber cumplido nuestro objetivo es resultado de su estímulo incesante e incondicional, éste trabajo también es suyo.***

***A mis padres***

***Silvia y Luis Felipe***

***Adela e Ildfonso***

***A mis queridos hermanos***

***Tania y Sheila***

***José, David y Adelita***

***Al contrario de lo que se pensaba, el progreso científico no consiste simplemente en la observación, la acumulación de datos experimentales y en la formulación de una teoría, deducida de ellos. Comienza con la invención de un mundo posible, que compara después, mediante la experimentación, con el mundo real. Y es éste diálogo constante entre la imaginación y el experimento, lo que permite elaborar una concepción cada vez más finamente granada de lo que se llama realidad.***

***Francois Jacob.***

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Introducción.....</b>	<b>i</b>
<b>I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....</b>	<b>1</b>
<b>1. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>2. SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Consideraciones generales.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Matrices Poliméricas.....</b>	<b>6</b>
2.2.1. <i>Clasificación.....</i>	<i>7</i>
2.2.2. <i>Cinética de liberación.....</i>	<i>9</i>
2.2.3. <i>Factores que afectan la cinética de liberación.....</i>	<i>12</i>
<b>3. DISOLUCIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Aspectos teóricos.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 Factores que influyen en la velocidad de liberación.....</b>	<b>18</b>
<b>4. ASPECTOS GENERALES DE LA TEOFILINA.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Monografía.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2. Farmacocinética.....</b>	<b>21</b>
<b>3.3. Sistemas de liberación controlada de Teofilina.....</b>	<b>22</b>
<b>5. CARACTERÍSTICAS DE LA HPMC.....</b>	<b>24</b>
<b>6. CARACTERÍSTICAS DE LOS EUDRAGIT.....</b>	<b>25</b>
<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>27</b>
<b>III. OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
<b>IV. HIPÓTESIS.....</b>	<b>32</b>

<b>V. METODOLOGÍA.....</b>	<b>34</b>
<b>5.1. Material.....</b>	<b>35</b>
<b>5.2. Métodos.....</b>	<b>39</b>
5.2.1. <i>Preformulación.....</i>	<b>39</b>
5.2.1.1. <i>Caracterización.....</i>	<b>39</b>
5.2.1.2. <i>Compatibilidad.....</i>	<b>46</b>
5.2.2. <i>Formulación.....</i>	<b>47</b>
5.2.2.1. <i>Pruebas preliminares.....</i>	<b>48</b>
5.2.2.2. <i>Diseño experimental.....</i>	<b>49</b>
5.2.3. <i>Cinética de liberación.....</i>	<b>51</b>
5.2.3.1. <i>Prueba de disolución.....</i>	<b>51</b>
<b>VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>53</b>
<b>6.1. Preformulación.....</b>	<b>54</b>
6.1.1. <i>Caracterización.....</i>	<b>54</b>
6.1.2. <i>Compatibilidad.....</i>	<b>56</b>
<b>6.2. Cinética de liberación.....</b>	<b>57</b>
6.2.1. <i>Diseño experimental.....</i>	<b>62</b>
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>69</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>71</b>

## INTRODUCCION

La innovación y el desarrollo tecnológico es sin lugar a duda el quehacer diario de la ciencia. En el área Farmacéutica las investigaciones realizadas están principalmente encaminadas hacia el diseño de medicamentos que satisfagan las necesidades que tiene actualmente el paciente, dentro de las cuales se encuentran: mayor efectividad, reducción de efectos colaterales, disminución en la frecuencia de toma, etc..

Las matrices poliméricas son sistemas en los cuales el fármaco se encuentra disperso en un polímero que controla la liberación de éste, siendo entonces su objetivo primordial mantener la dosis terapéutica por un tiempo prolongado. Estas ofrecen mayores ventajas que otros tipos de Sistemas de Liberación Controlada como: obtención de perfiles de liberación reproducibles, fabricación empleando los métodos comunes para tabletas, se pueden formular gran cantidad de principios activos, etc..

En el presente estudio se evaluó el efecto de la mezcla de dos polímeros con características diferentes: hidrofílico (Hidroxipropilmetilcelulosa) e inerte (Eudragit RSPM) sobre la cinética de liberación de la Teofilina, la cual se empleó como indicador ya que su comportamiento en éste tipo de sistemas es ampliamente conocido. La liberación del fármaco se analizó por medio de los perfiles de disolución para cada formulación propuesta. Los resultados obtenidos muestran que el modelo que mejor describe la cinética de liberación de la Teofilina a partir de matrices compuestas por HPMC (niveles del 2 al 10%) y Eudragit RSPM



(niveles del 20 al 40%) corresponde al modelo propuesto por Higuchi<sup>(14)</sup>. Se demostró que la combinación del polímero inerte y un diluyente insoluble (en este caso Fosfato dicálcico) retarda la liberación. Con respecto al polímero hidrofílico, cuando éste se encuentra en su nivel máximo, provoca la formación de una capa de gel que regula la liberación del principio activo.

# **I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

## **1. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN.**

La preformulación es el primer paso en el desarrollo racional de una forma farmacéutica. Se define como una investigación de propiedades físicas y químicas del principio activo solo y cuando está combinado con excipientes. El principal objetivo de la preformulación es generar información útil para que el formulador desarrolle una forma farmacéutica estable y biodisponible. Obviamente, el tipo de información necesaria depende de la forma farmacéutica a desarrollar.

Un estudio formal de preformulación puede empezar en el punto posterior a la investigación farmacológica y deben considerarse los siguientes aspectos:

- ◆ Datos fisicoquímicos disponibles (incluyendo estructura, diferentes sales, etc.).
- ◆ Dosis.
- ◆ Distribución y desarrollo del programa de preformulación.
- ◆ Naturaleza de la información que el formulador desea obtener<sup>(1)</sup>.

La formulación de formas farmacéuticas sólidas orales, de las tabletas en particular, ha tenido un rápido desarrollo en las últimas décadas con la aparición de la precompresión, sistemas automatizados de control de peso, disponibilidad de nuevos materiales para compresión directa y el control computarizado del proceso de tableteado.

El diseño de una tableta involucra usualmente una serie de responsabilidades de parte del formulador, desde la obtención de las

propiedades deseadas (friabilidad, desintegración rápida y disolución) hasta el logro de la respuesta requerida (seguridad y efectividad).

La formulación puede ser descrita como el proceso por el cual el formulador asegura que la cantidad correcta del principio activo en la forma farmacéutica adecuada se libera en el tiempo y a la velocidad necesarios en el lugar deseado.

Para un formulador de tabletas la información más importante del estudio de preformulación son los datos obtenidos de la compatibilidad (estudio de estabilidad fármaco-excipiente) y de las pruebas reológicas<sup>(1,2)</sup>,

## **2. SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.**

### **2.1. Consideraciones generales.**

Por muchas décadas el tratamiento de enfermedades agudas y/o crónicas se ha realizado con la administración a los pacientes del fármaco en varias formas farmacéuticas como tabletas, cápsulas, supositorios, cremas, aerosoles, suspensiones e inyectables. Este tipo de sistemas de entrega del fármaco provee una liberación rápida del mismo, por lo tanto, para mantener la concentración del fármaco dentro del rango terapéutico efectivo es necesario tomar el medicamento varias veces al día.

Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas capaces de controlar la velocidad de liberación del fármaco, sosteniendo la duración de la actividad terapéutica y/o entregando el mismo en un tejido específico.

El término **liberación sostenida** ha sido constantemente usado para describir una forma farmacéutica formulada para retardar la liberación del agente terapéutico, de tal forma que su aparición en la circulación sistémica es retrasada y/o prolongada y su perfil plasmático se mantiene en un lapso de tiempo. De otra manera, la liberación sostenida significa la liberación de bajos niveles del medicamento por un período extendido de tiempo.

El término **liberación controlada** tiene un significado que va más allá del ámbito de la liberación sostenida. Esto implica la predictibilidad y reproducibilidad de la cinética de liberación del fármaco<sup>(3,4)</sup>.

Basados en su sofisticación tecnológica, los sistemas de liberación controlada pueden ser clasificados de la siguiente manera:

1. Sistemas de Velocidad Preprogramada.
2. Sistemas de Activación Modulada.
3. Sistemas Autorregulados.

En el primer grupo, la liberación de las moléculas del fármaco ha sido preprogramada a un perfil de velocidad específico. Esto se ha llevado a cabo durante el diseño del sistema, el cual controla la difusión molecular del fármaco a través de la barrera del medio dentro o alrededor del sistema. Estos siguen la Ley de Fick de la difusión y pueden ser clasificados como:

- ◆Sistemas de liberación de permeación controlada (membrana polimérica).
- ◆Sistemas de liberación por difusión controlada (matriz polimérica).
- ◆Sistemas de liberación de partición controlada (microreservorio).

En el segundo grupo, la entrega del fármaco se activa por algún proceso fisicoquímico o bioquímico y/o se facilita por energía externa. Estos sistemas se clasifican de acuerdo al tipo de energía aplicada: presión osmótica, presión hidrodinámica, pH activada, por enzimas, etc..

En los sistemas autorregulados la liberación del fármaco del sistema se activa por un agente "disparador", tal como una sustancia bioquímica del cuerpo. La velocidad entonces es regulada por la concentración del agente detectado por un sensor en un mecanismo autorregulado<sup>(5)</sup>.

## 2.2 Matrices Poliméricas.

Una matriz polimérica se define como un sistema en el cual el fármaco se encuentra disperso en un polímero que realmente actúa como una **MATRIZ** física la cual controla la liberación de éste. El polímero es estrictamente un vehículo para liberar el fármaco en el organismo; obviamente la mayor ventaja de éstos sistemas de liberación es que el fármaco en la matriz se encuentra inalterado, por lo tanto, su absorción, distribución, metabolismo y excreción después de ser liberado es la misma que como fármaco original<sup>(6,7)</sup>.

En la figura 1 se muestra la representación esquemática de una matriz polimérica.

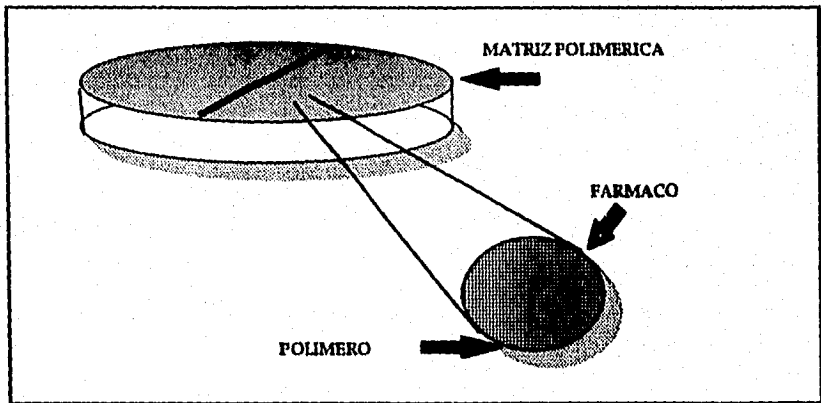


Figura 1. Representación esquemática de una matriz polimérica.

### 2.2.1. Clasificación.

De acuerdo con las características fisicoquímicas de los polímeros que las componen, las matrices se clasifican de la siguiente forma:

- A. Matrices hidrofílicas.
- B. Matrices inertes.
- C. Matrices lipídicas (cerosas).

#### A. Matrices hidrofílicas.

En éstas matrices se emplean típicamente polímeros hidrofílicos, los cuales tienen una alta capacidad gelificante.

El interés creciente por las matrices hidrofílicas en los años recientes está completamente justificado en vista de las mayores ventajas que tienen sobre otras alternativas; algunas de éstas se presentan a continuación:

- ◆ Es posible obtener perfiles de liberación reproducibles.
- ◆ La variabilidad asociada a éste tipo de matrices es menor que la de las formas de liberación recubiertas.
- ◆ Su capacidad para incorporar diferentes principios activos es grande, además de hacerlo en dosis mayores.
- ◆ Los procesos de manufactura son notablemente sencillos pues siguen la ruta usual de formulación y producción de tabletas.

Los polímeros utilizados para éstos sistemas pueden agruparse en cuatro grupos generales:

- \*Polímeros naturales o semisintéticos.
- \*Polímeros de ácido acrílico.
- \*Polímeros solubles o redispersables en agua.
- \*Éteres de celulosa.<sup>(7,8)</sup>



### **B. Matrices inertes.**

En ésta clase de matrices se emplean polímeros inertes e insolubles tales como:

1. Polietileno.
2. Cloruro de polivinilo.
3. Etilcelulosa.
4. Polimetacrilatos (Eudragit).

Las matrices preparadas con éstos materiales se diseñan para ser eliminadas intactas y no romperse en el tracto gastrointestinal. Entre las ventajas que éstos sistemas ofrecen se encuentran el que sus perfiles de liberación son predecibles y comúnmente corresponden a un orden cero<sup>(6,7)</sup>.

### **C. Matrices lipídicas (cerosas).**

En éste tipo de matrices se utilizan sustancias de carácter lipídico como la cera de castor, cera blanca, cera de abeja, gliceril monoestearato, alcohol estearílico, cera de carnauba, etc.. La principal desventaja de éstas matrices radica en que algunos de los métodos de fabricación requieren equipo especial de alto costo, así mismo, en algunos casos no es posible una liberación total del fármaco debido a que cierta fracción de la dosis se encuentra recubierta por una película de cera impermeable<sup>(9)</sup>.

### 2.2.2. Cinética de liberación.

El mecanismo de liberación a partir de una sistema matricial depende principalmente de las características fisicoquímicas del polímero. En el caso de matrices compuestas por polímeros biodegradables (poli-hidroxi-etilmetacrilato) y ceras el mecanismo de liberación es la erosión; para polímeros inertes el fármaco sigue el mecanismo de difusión. Por otra parte en una matriz hidrofílica la liberación se produce por dos mecanismos simultáneos:

1. Erosión o desgaste del exterior, que consiste en una capa de gel.
2. Difusión del principio activo en el medio líquido y su difusión a través de la barrera de gel formada.

Existen tres estados globales en el proceso de liberación por difusión:

A. Al inicio, el agua disuelve el principio activo que se encuentra en la superficie causando su liberación inmediata. El agua penetra en la matriz a través de los poros y dá lugar a la formación de la capa de gel. La velocidad de penetración en éste estado depende de la porosidad del sistema y la formación del gel no constituye necesariamente una capa continua, especialmente cuando las partículas de los polímeros son relativamente largas.

B. En el segundo estado (fase estacionaria), ocupando del 60% al 70% del proceso, el agua penetra continuamente al sistema, al mismo tiempo que el gel se expande. Durante ésta fase la liberación es controlada por el proceso de difusión y no por la disolución del principio activo o la penetración de agua.

C. El período final empieza cuando el agua alcanza el centro del sistema y la concentración del fármaco desciende a un nivel menor al de su valor de solubilidad. Este estado se caracteriza por la reducción de la velocidad de liberación.<sup>(10,11,12)</sup>

#### a. Cinética de Higuchi.

La ecuación que relaciona la cantidad de fármaco total liberado de un sistema matricial fué sugerida por Higuchi en 1961, donde la cantidad de fármaco liberado después de un tiempo  $t$  por unidad de área expuesta es proporcional a la  $\sqrt{t}$ , lo cual se representa en la Ecuación 1:

$$Q = [ D\varepsilon C_s / \tau (2A - \varepsilon C_s)t ]^{1/2} \quad (1)$$

Donde:

- Q :cantidad de fármaco liberada.
- D :coeficiente de disolución del fármaco en el fluido.
- Cs:solubilidad del fármaco en el medio.
- A :concentración del fármaco en la matriz.
- $\tau$  :tortuosidad de la matriz.
- $\varepsilon$  :porosidad de la matriz.
- t :tiempo.

Para el modelo se asume que:

- Se mantiene una condición de estado pseudo estacionario durante el proceso de liberación.
- Las partículas del fármaco son relativamente más pequeñas que la distancia promedio de difusión y están distribuidas uniformemente en la matriz.

- No hay interacción entre el fármaco y la matriz y el coeficiente de difusión permanece constante.

### b. Cinética de orden cero.

El concepto de orden y su aplicación se originó en el estudio de la cinética química. Si la velocidad de desaparición de la concentración,  $C$ , del reactante  $A$  para formar el producto  $B$



puede ser descrita como una función del tiempo  $t$

$$dC/dt = -kC^n \quad (3)$$

entonces la reacción es de orden  $n$  con respecto a la concentración del reactante:

Sustituyendo  $n = 0$  en la Ecuación 3, se obtiene:

$$C = -kt \quad (4)$$

en la cual la concentración del reactante disminuye como una función lineal del tiempo, ésta ecuación representa una cinética de orden cero. Si la velocidad de reacción de la Ecuación 2 corresponde a un orden cero, entonces al graficar  $C$  vs.  $t$  deberá obtenerse una línea recta con pendiente negativa<sup>(16)</sup>.

### 2.2.3. Factores que afectan la cinética de liberación.

Algunos factores que influyen en la cinética de liberación del fármaco a partir de una matriz polimérica son:

1. Forma de la tableta.
2. Condiciones de almacenamiento (Humedad).
3. Solubilidad y concentración del principio activo.
4. Tipo de diluyente.
5. Concentración del polímero.
6. Fuerza de compresión.

#### 1. Efecto de la forma de la tableta.

Las primeras investigaciones sobre la influencia de la forma de la tableta se realizaron en tabletas de HPMC (Hidroxipropilmetilcelulosa) manufacturadas por compresión directa, confirmando que la velocidad de liberación es proporcional al área superficial de la tableta, de tal forma que para producir velocidades de liberación mínimas se debe obtener la forma esférica<sup>(17)</sup>.

Bayomi<sup>(18)</sup> trabajó sobre la geometría de matrices inertes, concluyendo que un sólido (tableta) de forma parabólica proporciona una distancia difusional constante alcanzándose de ésta manera una cinética de orden cero.

## 2. Efecto de la humedad.

Estudios realizados por Moji <sup>(19)</sup> sobre tabletas de Teofilina conteniendo HPMC demostraron que humedades relativas mayores del 52% afectan la cristalinidad del principio activo, obteniéndose resultados inconsistentes de la liberación del fármaco por la formación del monohidrato menos soluble, la hidratación de la celulosa microcristalina y la gelificación de la HPMC.

## 3. Efecto del principio activo.

a. *Solubilidad*: Se ha determinado que para matrices hidrofílicas compuestas por fármacos altamente hidrosolubles la relación de la cantidad liberada con respecto al tiempo es de  $\sqrt{t}$ ; en cambio para fármacos insolubles es cercano a 1, proporcionando así una cinética de orden cero<sup>(17)</sup>.

Mitchel<sup>(10)</sup> estudió la influencia del tipo de fármaco sobre las propiedades de hinchamiento y gelificación de matrices de HPMC demostrando que las sales de propranolol y tetraciclina contribuyen al hinchamiento de la matriz y a la formación de la capa de gel lo cual no sucede para un fármaco insoluble como la indometacina.

b. *Concentración*: Los primeros estudios fueron realizados por Lapidus y Lordi<sup>(20)</sup> encontrando que el coeficiente de difusión es una función de la concentración del fármaco y decrece cuando ésta se incrementa; además la concentración también influye en el volumen y superficie de la tableta.

Recientemente se ha propuesto una ecuación para calcular la velocidad de liberación del fármaco a partir de la densidad de la fase dispersa y la cantidad de fármaco<sup>(20)</sup>.

#### 4. Efecto del diluyente.

Para formulaciones de resinas acrílicas, Cameron y McGinity<sup>(20)</sup> demostraron que en tabletas de Teofilina la velocidad de liberación aumenta cuando se adiciona celulosa microcristalina y disminuye con sulfato de calcio; como consecuencia de que se influye significativamente en la porosidad de la tableta.

#### 5. Efecto de la concentración del polímero.

Shah<sup>(21)</sup> experimentó con matrices de HPMC a diferentes concentraciones, encontrando que para predecir la liberación del fármaco se puede hacer uso de la siguiente ecuación:

$$Q = a\sqrt{t} / C_p \quad (5)$$

donde:

Q :cantidad de fármaco liberada

a :constante cinética

C<sub>p</sub>:concentración del polímero

t :tiempo

Para matrices hidrofílicas de HPMC la viscosidad del medio y el grosor de la capa de gel formada varía directamente con el grado de viscosidad del polímero. Por ejemplo a bajas concentraciones del polímero no se forma

una capa de gel adecuada y la velocidad de liberación aumenta; en cambio a altas concentraciones la capa de gel actúa como una verdadera barrera de difusión, disminuyendo por lo tanto la velocidad de liberación.<sup>(22)</sup>

#### 6. Efecto de la fuerza de compresión.

Las investigaciones realizadas por Sarisuta<sup>(23)</sup> demostraron que para matrices inertes (Eudragit RSPM) de diclofenaco la fuerza de compresión ejerce un mínimo efecto sobre la velocidad de liberación, éstos resultados coinciden con lo reportado previamente por Cameron y McGinity los cuales explican que la fuerza de compactación se incrementó hasta cierto límite crítico, y la masa compacta se deformó elásticamente de tal forma que la porosidad alcanza un valor mínimo y permanece constante.



### 3. DISOLUCION

Ha sido reconocido que la disponibilidad de un fármaco para su absorción gastrointestinal a partir de una forma farmacéutica sólida se refleja por la velocidad de disolución *in vitro*. También se conoce que un paso determinante en la absorción de fármacos es generalmente la velocidad de disolución del fármaco en el fluido gastrointestinal. Estas observaciones han estimulado la investigación de la velocidad de disolución de los fármacos. Consecuentemente, la prueba de disolución ha dejado de ser solo una herramienta para el control de calidad, transformándose en una parte importante del desarrollo de formas farmacéuticas, en particular de formas farmacéuticas sólidas<sup>(24)</sup>.

#### 3.1. Aspectos teóricos.

La velocidad de disolución es un concepto distinto al de solubilidad de una sustancia. Entendiéndose por **solubilidad** la cantidad de soluto que puede estar molecularmente dispersa en una determinada cantidad de solvente, mientras que la velocidad con la cual un soluto cambia de un estado que puede ser cristalino, polvo o líquido a otro estado en forma de dispersión molecular en el solvente se le conoce como **velocidad de disolución**.

La disolución puede considerarse como el proceso inverso a la cristalización, ambos son tipos específicos de reacciones heterogéneas. En la cristalización se efectúa una transferencia neta de materia y se obtiene como

resultado la liberación de moléculas y su condensación en la superficie de un sólido<sup>(25,26)</sup>.

En 1897 Noyes y Whitney estudiaron la velocidad de disolución del ácido benzoico y del cloruro de plomo, dos sustancias prácticamente insolubles. Con el fin de examinar sus datos desde un punto vista cuantitativo, desarrollaron una ecuación basada en la segunda Ley de Fick, para describir el fenómeno de disolución:

$$dc/dt = K (c_s - c_t) \quad (6)$$

Donde:

$dc/dt$  : velocidad de disolución del fármaco

$K$  : constante de proporcionalidad

$c_s$  : concentración de saturación (solubilidad máxima)

$c_t$  : concentración al tiempo  $t$

$c_s - c_t$  : gradiente de concentración

La constante de proporcionalidad  $K$  se llama también constante de disolución y se demuestra que la ecuación obedece a una cinética de primer orden.

En sus experimentos Noyes y Whitney mantuvieron una superficie constante. No obstante debido a que no siempre se puede aplicar ésta condición Brunner y Tolloczko modificaron la ecuación (6) para incorporar la superficie  $S$  como variable separada:

$$dc/dt = k_1 S (c_s - c_t) \quad (7)$$

Con el fin de explicar el mecanismo de la disolución, Nernst propuso la *teoría del modelo de la película*. Bajo la influencia de ninguna fuerza

reactiva o química una partícula sólida inmersa en un líquido sufre dos pasos consecutivos: primero la disolución del sólido a nivel de la interfase que forma una delgada capa estática o película,  $h$ , alrededor de la partícula y segundo, la difusión desde ésta capa hacia el líquido.

Mediante la utilización de la segunda Ley de Fick de la difusión y la teoría de la película de Nernst, Brunner modificó la ecuación (7), para incluir el coeficiente de difusión  $D$ , el grosor de la capa estática de difusión  $h$  y el volumen del medio de disolución  $v$ , dando como resultado la ecuación (8):

$$dc/dt = k_2 DS/vh (c_s - c_t) \quad (8)$$

La constante de proporcionalidad  $k_2$  se conoce como constante de disolución intrínseca y es característica para cada compuesto. Este parámetro es determinado en compuestos puros, bajo condiciones en las que el medio de disolución se encuentre con un valor de saturación menor al diez por ciento durante la prueba, es decir,  $c_s \gg c_t$  (condiciones sink), durante un procedimiento estandarizado donde la geometría del sistema se mantiene fija y teniendo un área de superficie constante del sólido que se está disolviendo<sup>(27,28,29)</sup>.

### 3.2. Factores que influyen en la velocidad de disolución

Existen varios factores que afectan la velocidad de disolución de una forma farmacéutica sólida. Wagner sugiere que los factores que afectan la velocidad de disolución del fármaco *in vitro* e *in vivo* a partir de tabletas y

cápsulas, son similares a aquellos que afectan el tiempo de desintegración.

Estos se ilustran en la Tabla I<sup>(24)</sup>.

<b>FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN</b>
<b>I. Factores ambientales durante la prueba.</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Velocidad de agitación.</li><li>2. Gradiente de concentración.</li><li>3. Composición del medio de disolución: pH, fuerza iónica, viscosidad, tensión superficial, etc.; los cuales son determinados por la composición del medio.</li><li>4. Temperatura del medio de disolución.</li></ol>
<b>II. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.</b> <ol style="list-style-type: none"><li>a. Factores que afectan la solubilidad.<ol style="list-style-type: none"><li>1. Polimorfismo.</li><li>2. Estado amorfo y solvatación.</li><li>3. Estado químico del fármaco (ácido libre, base libre o sal).</li><li>4. Fenómenos de complejación.</li><li>5. Tamaño de partícula.</li></ol></li><li>b. Factores que afectan el área superficial disponible para la disolución.<ol style="list-style-type: none"><li>1. Tamaño de partícula.</li><li>2. Variables de manufactura.</li></ol></li></ol>
<b>III. Factores relacionados con la composición y el método de manufactura.</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Cantidad y tipo de diluente y otros excipientes.</li><li>2. Método de manufactura empleado (compresión directa o granulación).</li><li>3. Tamaño y distribución del gránulo.</li><li>4. Velocidad de compresión.</li></ol>
<b>IV. Factores ambientales involucrados con la forma farmacéutica.</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Condiciones durante la manufactura (humedad)</li><li>2. Condiciones de almacenamiento.</li></ol>

Tabla I. Principales factores que influyen en la velocidad de disolución<sup>(24)</sup>.

## 4. ASPECTOS GENERALES DE LA TEOFILINA

Probablemente no hay mejor fármaco que epitomice la historia de los productos de liberación controlada que la teofilina.

La primera teofilina de liberación controlada fué fabricada por Fleming y colaboradores en 1972. El producto "Aerolate<sup>®</sup>" es fabricado todavía y se compone de una capa entérica. Posteriormente otra compañía introdujo el primer producto real de liberación sostenida conocido como Slophylline Gyrocaps<sup>®</sup> que consiste en gránulos inertes de azúcar recubiertos con varias combinaciones del fármaco y goma.

En 1977, Key Pharmaceuticals Inc., introdujo TheoDur<sup>®</sup> promoviendo una liberación de orden cero<sup>(30)</sup>.

### 4.1. Monografía.

#### A. Nombre.

Es designada como 1,3-dimetilxantina, también es conocida como Teocina.

#### B. Fórmula y peso molecular.

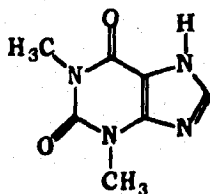


Figura 2. Estructura de la Teofilina

Fórmula:  $C_7H_8N_4O_2$

M.M. 180.17 g/mol.

### **C. Apariencia.**

Polvo cristalino blanco, inodoro con sabor amargo.

### **D. Sales.**

Las sales de sodio y potasio de la Teofilina así como un gran número de sales menos básicas y/o complejas han sido preparadas para incrementar la solubilidad en agua de la Teofilina para la administración parenteral.

### **E. Solubilidad.**

La solubilidad reportada de la Teofilina anhidra es: 8.3 mg/ml en agua, 12.5 mg/ml en etanol, 11.6 mg/ml en cloroformo y ligeramente soluble en éter<sup>(31)</sup>.

### **4.2 *Farmacocinética.***

La Teofilina se absorbe adecuadamente cuando se administra de manera oral y las variaciones en ésta propiedad dependen de la forma farmacéutica, formulación y la sal de que se trate. Las tabletas de Teofilina muestran niveles plasmáticos máximos de 2 a 4 horas después de su administración; las tabletas de liberación sostenida proveen niveles máximos a las 6 horas alcanzando niveles terapéuticos hasta más de 10 horas. Los niveles sanguíneos de Teofilina después de la administración intravenosa son descritos por un modelo abierto de dos compartimentos. La fase  $\alpha_1$  se completa aproximadamente a los 30 minutos, y es relativamente más rápida que la fase  $\alpha_2$ , la cual tiene un promedio de vida media ( $t_{1/2}$ ) de 5 a 6 horas.

En contraste con la eliminación, los parámetros de absorción y distribución son relativamente estables. La Teofilina es rápida y completamente absorbida (>90%) a partir de soluciones y tabletas de liberación rápida. Sólo se une en un 55% a 63% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0.5 L/kg. El metabolismo exacto y las enzimas por medio de las cuales el hígado metaboliza la Teofilina son aún desconocidos. Los productos metabólicos propuestos son la 3-metilxantina (36%), ácido 1,3-dimetilúrico (40%) y ácido 1-metilúrico (17%), el 7% restante se excreta como Teofilina.

Para minimizar la intolerancia de los pacientes se recomienda que la dosis del fármaco se incremente lentamente, con un mínimo de tres días entre cada ajuste. La dosis inicial puede ser de 16 mg/kg de peso por día hasta un máximo de 400 mg/día. Si es tolerada ésta puede incrementarse lentamente arriba del promedio, el cual es de 900 mg/día para adultos; para los niños la dosis promedio depende de la edad<sup>(16,31)</sup>.

#### ***4.3 Sistemas de Liberación Controlada de Teofilina.***

Dentro de la historia de los modernos sistemas de liberación controlada, es la Teofilina seguramente el fármaco más estudiado, siendo indiscutible su importancia en el tratamiento contra el asma.

McGinity y Cameron<sup>(32)</sup>, publicaron en 1983 un trabajo en el cual abordan el desarrollo y evaluación de tabletas de liberación controlada de Teofilina, analizando el efecto retardante de cuatro resinas acrílicas:

Eudragit RSPM, RLPM, S100 y L100; ésta última resina presentó un perfil de liberación de orden cero.

Posteriormente Fassihi y Parker<sup>(33)</sup> discutieron la cinética de liberación de la Teofilina a partir de una matriz polimérica heterogénea, destacando la importancia de la densidad y el grado de porosidad en la manufactura de las matrices.

En 1986, Lagas<sup>(34)</sup> estudió los mecanismos de liberación de la Teofilina a partir de tabletas de Theograd<sup>®</sup> ( una resina acrílica ), concluyendo que la motilidad intestinal causada por la ingestión de alimentos aumenta la erosión de la tableta.

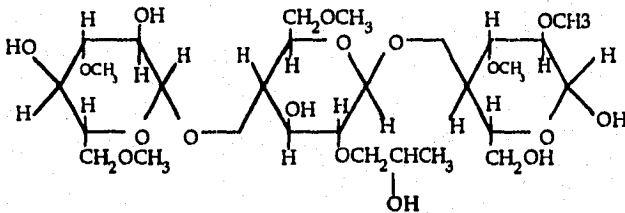
Como una continuación de sus estudios, Cameron y McGinity<sup>(35)</sup> formularon tabletas de Teofilina conteniendo una combinación de resinas acrílicas: catiónica (Eudragit RSPM) y aniónica (Eudragit L100), encontrando que las tabletas conteniendo la combinación de resinas muestra una liberación lenta en un medio ácido, siendo ésta mucho más rápida en un medio amortiguador de fosfatos pH 7.4, debido a la alta solubilidad del Eudragit L100 a éste pH. Además éstos autores demostraron que el diluyente ejerce un efecto significativo sobre las propiedades de liberación de la Teofilina a partir de tabletas de Eudragit S100, observando una liberación lenta al emplear sulfato de calcio en comparación con celulosa microcristalina, ya que la porosidad de las tabletas se ve influenciada por el tipo de diluyente<sup>(36)</sup>.



## 5. CARACTERISTICAS DE LA HIDROXIPROPILMETIL- CELULOSA (HPMC).

La Hidroxipropilmetilcelulosa es una fibra de celulosa obtenida por tratamiento de la pulpa de papel con hidróxido de sodio y posteriormente con cloruro de metilo y óxido de propileno.

Existen en varios grados de viscosidad; las de baja viscosidad se emplean como recubrimientos acuosos y las de alta viscosidad se emplean para recubrimiento no acuoso y en matrices como agentes retardantes de la liberación<sup>(37)</sup>.



**Figura 3. Estructura de la Hidroxipropilmetilcelulosa.**

**Fórmula:**  $C_8H_{15}O_6-(C_{10}H_{18}O_6)_n-C_8H_{15}O_5$     **M.M. Aprox. 86,000 g/mol**

## 6. CARACTERISTICAS DE LOS EUDRAGIT.

Son polímeros sintéticos catiónicos y aniónicos de dimetilamonio etilmetacrilatos, ácido metacrílico y ésteres del ácido metacrílico en varias proporciones.

El Eudragit RS es una resina acrílica formada por copolímeros de ésteres del ácido acrílico y metacrílico con bajo contenido de grupos de amonio cuaternarios. Estos grupos de amonio cuaternario están presentes en forma de sales y proporcionan el nivel de permeabilidad del compuesto. Por lo que el Eudragit RSPM (Podwer masses) es de baja permeabilidad e independiente del pH.

La estructura del Eudragit RSPM es la siguiente:

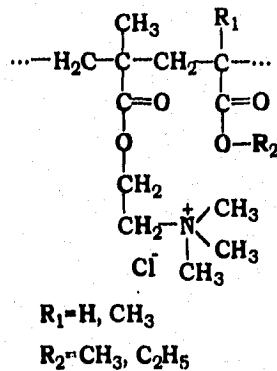


Figura 4. Estructura del Eudragit RSPM.

La clasificación de los Eudragits se muestra en la Tabla II<sup>(37)</sup>.

	COMPOSICIÓN	USO
E	Polímero catiónico basado en dimetil aminoetil metacrilato.	Aglobulante en concentraciones entre 5%-20%.
L	Polímero aniónico. Fácilmente soluble en fluido gástrico. Posee 50% de ácido metacrílico.	Como recubrimiento.
S	Polímero aniónico. Apenas soluble en el fluido intestinal, posee 30% de ácido metacrílico.	Como recubrimiento.
RS	Polímero del ácido acrílico y ésteres del ácido metacrílico, contiene grupos cuaternario de amonio.	Como recubrimiento y en matrices.
RL	Polímero aniónico. Apenas soluble en el fluido intestinal, posee 30% de ácido metacrílico. Contiene 10% de cloruro de trimetil amonio metacrilato.	Como recubrimiento y en matrices.

Tabla II. Clasificación de los Eudragit.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hoy en día una de las premisas en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, es la de obtener un producto que disminuya los efectos tóxicos del fármaco, y a la vez logre mantener la dosis adecuada por un tiempo prolongado.

Dentro de éste concepto los Sistemas de Liberación Controlada han tenido recientemente gran auge; éstos comprenden sistemas tan diversos como microcápsulas, tabletas recubiertas, liposomas y las matrices poliméricas, éstas últimas ofrecen mayores ventajas sobre los otros sistemas como:

- Obtención de perfiles de liberación reproducibles.
- Pueden formularse gran cantidad de principios activos.
- En su fabricación se emplean los métodos comunes para tabletas.

Las investigaciones realizadas se han enfocado principalmente al estudio de la cinética de liberación del fármaco a partir de matrices compuestas por polímeros hidrofílicos (HPMC, CMC, HPC) y en menor grado de polímeros inertes (Polietileno, Etilcelulosa, Cloruro de polivinilo y Eudragit); de igual manera, se han estudiado formulaciones en las cuales se combinan ambas clases de polímeros (hidrofílico e inerte). Dentro de los polímeros hidrofílicos la HPMC es la más utilizada debido a que se conocen ampliamente, sus características fisicoquímicas, e influencia sobre la liberación. Por otra parte, recientemente se ha avanzado en el desarrollo de resinas acrílicas (Eudragit), las cuales se emplean tanto en recubrimientos como en la composición de las matrices.

Es claro, que nuestro país atraviesa por una severa crisis la cual, en consecuencia, influye de manera notable en el desarrollo científico y tecnológico; por tanto se considera importante la realización de investigaciones enfocadas al mejoramiento de la tecnología y el desarrollo de nuevos productos que satisfagan las necesidades de la población.

Ante éste panorama en el presente estudio se pretende evaluar el efecto de la mezcla de dos polímeros con características diferentes: hidrofílico (HPMC) e inerte (Eudragit RSPM) sobre la cinética de liberación de Teofilina, éste principio activo será utilizado como indicador, ya que su comportamiento en sistemas de liberación controlada es ampliamente conocido.

### **III. OBJETIVOS**

**Objetivo General:**

Establecer la cinética de liberación de la Teofilina a partir de una matriz elaborada con la mezcla de dos polímeros: hidrofílico (Hidroxipropilmetilcelulosa) e inerte (Eudragit RSPM).

**Objetivos Específicos:**

1.1. Realizar los estudios de preformulación para el principio activo, los polímeros (HPMC y Eudragit RSPM) y excipientes.

1.2. Desarrollar la formulación óptima para los sistemas obtenidos de la mezcla de los polímeros a diferentes proporciones.

1.3. Realizar un estudio comparativo de la cinética de liberación para cada sistema.



## **IV. HIPÓTESIS**

Dado que la cinética de liberación de un fármaco a partir de una matriz se ve influenciada por factores como la solubilidad de éste, medio de disolución, concentración del principio activo y características fisicoquímicas del polímero; al modificar las proporciones de una mezcla de polímeros (HPMC y Eudragit RSPM) se obtendrá un comportamiento cinético el cual pueda ser descrito mediante el análisis matemático correspondiente a la cinética de Higuchi o de orden cero.

## **V. METODOLOGÍA**

### **5.1. Material.**

#### **EQUIPO**

- ◆ Tableteadora rotativa Modelo CY-RT-11.
- ◆ Tamizador Ro-Tap Modelo B.
- ◆ Disolutor ELECSA.

#### **INSTRUMENTAL**

- ◆ Viscosímetro Brookfield Modelo LV.
- ◆ Espectrofotómetro UV/VIS Lambda 2, Perkin Elmer.
- ◆ Balanza Analítica Boeckel S2000.
- ◆ Balanza Semianalítica Mettler PC 2000.
- ◆ Durómetro Manual Stokes.
- ◆ Fluómetro Erweka GDT.
- ◆ Microscopio Rossbach.
- ◆ Lámpara U.V. CAMAG UV-Betrachter.
- ◆ Lámpara I.R. AND AD-4714.
- ◆ Equipo para determinar el punto de fusión Fisher Jones.

#### **MATERIAL**

- ◆ Frascos Vial ámbar 5 ml
- ◆ Tubos capilares
- ◆ Portaobjetos 2x5 cm
- ◆ Cámara de elución
- ◆ Cromatofolios Merck 20x20 cm

- ◆ Bureta Pyrex 50 ml
- ◆ Probeta Pyrex 1000 ml
- ◆ Tubos de ensaye Pyrex 13x100 mm
- ◆ Tubos de ensaye Pyrex 15x150 mm
- ◆ Matraces volumétricos Pyrex 2000,10,25,50 ml
- ◆ Pipetas volumétricas Pyrex 1,2,3 ml
- ◆ Vaso de precipitados Pyrex 400,600,1000 ml
- ◆ Mechero bunsen.
- ◆ Tripié
- ◆ Tela de asbesto.
- ◆ Parrilla de agitación y calentamiento.

## REACTIVOS

- ◆ Hidróxido de sodio (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Fosfato monobásico de potasio (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Sulfato de magnesio (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Acido sulfúrico (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Acido clorhídrico (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Acido acético glacial (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Silica gel GF 254 (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Tioacetamida (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Carbonato de amonio (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Nitrato de plata (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Rojo de metilo (J.T. Baker Analyzed).

- ◆ Fenolftaleína (J.T. Baker Analyzed).
- ◆ Azul de bromotimol (J.T. Baker Analyzed).

## **DISOLVENTES**

- ◆ Hidróxido de amonio (J. T. Baker Analyzed)
- ◆ Metanol (J. T. Baker Analyzed)
- ◆ Cloroformo (J. T. Baker Analyzed)
- ◆ Acetona (J. T. Baker Analyzed)
- ◆ Agua destilada
- ◆ Butanol (J.T. Baker Analyzed).

## **MATERIAS PRIMAS**

- ◆ Teofilina Anhidra (Química Knoll).
- ◆ Eudragit RSPM (Helm).
- ◆ HPMC (Helm).
- ◆ Fosfato de calcio dibásico anhidro (CEDROSA).
- ◆ Lactosa Spray Dried (Helm).
- ◆ Estearato de magnesio (Química del Centro).
- ◆ Talco (Química Valchem).
- ◆ Avicel pH 101 (FMC).
- ◆ Ludipress (BASF).
- ◆ Carbonato de Calcio (CEDROSA).
- ◆ Etilcelulosa (CEDROSA).



Figura 5. Diagrama de flujo de la metodología empleada.

## **5.2. Métodos.**

### **5.2.1. Preformulación.**

#### **5.2.1.1. Caracterización.**

##### **A. Teofilina**

♦ **Apariencia:** Se realizó por la observación directa de la muestra.

Especificación: Polvo blanco, cristalino, inodoro.

♦ **Solubilidad:** Esta prueba se realizó considerando la tabla correspondiente de la FEUM 5<sup>ta</sup> ed., colocando las partes del solvente (de acuerdo con ésta), en tubos de ensaye adicionando la cantidad proporcional de Teofilina y agitando en un vórtex.

Especificación: Ligeramente soluble en agua y cloroformo; soluble en 80 partes de alcohol etílico (96%); muy ligeramente soluble en éter. Se disuelve en soluciones de álcali y en ácidos minerales.

♦ **Identificación:** Se determinó el punto de fusión utilizando el aparato Fisher Jones.

Especificación: 270°C a 274 °C.

♦ **Acidez:** Se disolvieron 0.5 g de Teofilina en agua caliente libre de dióxido de carbono y se permitió enfriar. Se diluyó a 75 ml con agua. A 50 ml de ésta solución se adicionaron 0.1 ml de solución de rojo de metilo.



**Especificación:** La solución es roja y no se requiere mas de 1.0 ml de NaOH solución valorada (SV) 0.01M para que la solución cambie a amarillo.

◆ **Claridad y color de la solución:** Se comparó una alícuota de dos mililitros de una solución al 2% de la muestra contra una solución de referencia preparada de la misma manera, en tubos de vidrio transparentes de iguales dimensiones.

**Especificación:** La solución anteriormente preparada debe ser transparente e incolora.

◆ **Metales pesados:** Se pesó aproximadamente 1 g de Teofilina anhidra en un crisol y se adicionaron 4 ml de una solución 25% p/v de sulfato de magnesio en ácido sulfúrico 1M. Se mezcló y calentó cuidadosamente hasta la ignición (producción de un residuo blanco o grisáceo). Se permitió enfriar y se humedeció el residuo con 0.2 ml de ácido sulfúrico 1M repitiéndose el calentamiento hasta ignición. Se disolvió el residuo usando HCl 2M (10 ml) y se adicionó 0.1 ml de fenolftaleína e hidróxido de amonio (gota a gota) hasta la producción de una color rosa . Se dejó enfriar y se agregó ácido acético glacial hasta decoloración, diluyéndose a 20 ml. A 12 ml de ésta solución se adicionaron 2 ml de solución amortiguadora de acetatos pH 3.5 y 1.2 ml de reactivo de tioacetamida, dejando reposar por 2 minutos.

**Especificación:** Cualquier color café producido no es más intenso que el obtenido por tratamiento similar a una mezcla de 2 ml de la solución testigo obtenida por repetición del procedimiento usando el volumen de solución de plomo estándar (10 ppm) en lugar de la sustancia problema.

♦ **Sustancias relacionadas:** Se realizó Cromatografía de Capa Fina (CCF) usando sílica gel GF254 y una mezcla de 40 volúmenes de butanol, 30 volúmenes de acetona, 30 volúmenes de cloroformo y 10 partes de hidróxido de amonio como fase móvil. Se aplicaron separadamente a la placa 10 µl de dos soluciones conteniendo una mezcla de 6 partes de cloroformo y 4 de metanol, la solución (1), con 2% p/v y la (2) con 0.01% p/v de Teofilina. La placa se observó con luz ultravioleta (254 nm).

**Especificación:** Cualquier mancha en el cromatograma de la solución (1) no debe ser más intenso que el obtenido en la solución (2).

♦ **Pérdida por secado:** En un pesafiltros tarado se pesó 1 g de Teofilina dejándose secar a 105 C° en estufa por 4 horas.

**Especificación:** No se pierde mas del 0.5 % de su peso.

♦ **Cenizas sulfatadas:** En un crisol puesto previamente a peso constante se pesó 1 g de Teofilina, posteriormente se adicionaron 2 ml de ácido sulfúrico 1M y se calentó cuidadosamente a la flama, aumentándose la temperatura gradualmente, la incineración se siguió hasta desaparición de todos los puntos negros, permitiendo su enfriamiento. A éste residuo se

le adicionaron unas gotas de ácido sulfúrico 1M se incineró de nuevo y se enfrió. Una vez realizado ésto se adicionaron unas gotas de una solución al 15.8% (p/v) de carbonato de amonio, se evaporó hasta sequedad incinerando una vez más, se permitió enfriar, y se pesó, sometiéndose de nuevo a incineración, hasta peso constante.

**Especificación:** No más del 0.1%.

♦ **Contenido:** Se disolvieron 0.15 g de Teofilina en 100 ml de agua, adicionando 20 ml de solución 0.1M de nitrato de plata, agitando cuidadosamente.

Se tituló con NaOH SV 0.1M hasta la obtención de un color azul usando como indicador 0.1 ml de azul de bromotimol.

**Especificación:** 99.0%-100.5%.

♦ **Tamaño de partícula:** Se realizó por el método de microscopía, midiendo aproximadamente 100 cristales <sup>(1)</sup>.

♦ **Densidad aparente:** Se utilizó una probeta de 100 ml en la cual se pesó la cantidad de Teofilina correspondiente a dicho volumen <sup>(1)</sup>.

♦ **Densidad compactada:** La probeta llena con el polvo utilizada en la prueba de densidad aparente se dejó caer desde una altura de 10 cm realizando ésto hasta que no variara el volumen <sup>(1)</sup>.

◆ **Humedad:** Se pesó 1 g de Teofilina y se determinó usando la lámpara IR<sup>(1)</sup>.

◆ **Velocidad de flujo:** Se utilizó el flujómetro empleando la cantidad suficiente para la determinación<sup>(1)</sup>.

◆ **Ángulo de reposo:** Se determinó midiendo el diámetro y la altura del cono formado en la prueba de velocidad de flujo<sup>(1)</sup>.

## **B. Eudragit RSPM**

◆ **Apariencia:** Se realizó por observación directa de la muestra.

Especificación: Cristales blancos, prácticamente inodoros.

◆ **Solubilidad\***

Especificación: Soluble en isopropanol y etanol en combinación con acetona o cloruro de metileno. Soluble en metanol, cloroformo, y acetato de etilo.

◆ **Densidad aparente\***

◆ **Densidad compactada\***

◆ **Tamaño de partícula:** Se determinó con el método de tamizado empleando el equipo Ro-Tap y usando mallas de números: 40, 60, 80, 100, 120, 200, 220.

◆ **Humedad\***

Especificación: No más del 2%.

◆ **Velocidad de flujo\***

◆ **Ángulo de reposo\***

\* Se siguió el mismo procedimiento empleado para la Teofilina.

### **C. Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).**

♦ **Apariencia:** Se realizó mediante la observación directa de la muestra.

Especificación: Polvo granular o fibroso blanco o ligeramente amarillento, inodoro.

♦ **Tamaño de partícula\*\***

♦ **Densidad aparente\***

♦ **Densidad compactada\***

♦ **Humedad\***

♦ **Velocidad de flujo\***

♦ **Angulo de reposo\***

♦ **Viscosidad:** Se preparó una solución al 10% p/v, dejándose en refrigeración durante 24 horas, posteriormente la determinación se realizó en el viscosímetro Brookfield con la aguja número 3 y 30 rpm durante 1 minuto.

\* Se siguió el mismo procedimiento empleado para la Teofilina.

\*\* Se siguió el procedimiento empleado para el Eudragit.

### **5.2.1.2. Compatibilidad.**

Se pesaron cantidades equivalentes (1:1) de Teofilina, Eudragit RSPM y HPMC mezclándose con cada uno de los excipientes propuestos:

- ◆ Lactosa
- ◆ Avicel pH 101
- ◆ Ludipress (Lactosa anhidra + PVP30)
- ◆ Emcompress (Fosfato de calcio dibásico)
- ◆ Carbonato de calcio
- ◆ Etilcelulosa
- ◆ Estearato de magnesio
- ◆ Talco

Se colocaron en frascos vial ámbar sometiéndose a diferentes condiciones de temperatura: ambiente, 40°C y 50°C durante 20 días. Al finalizar éste período se observó la apariencia de las mezclas, y en el caso de las compuestas por Teofilina se analizaron por Cromatografía de Capa Fina (CCF), con la finalidad de determinar la posible incompatibilidad química. La CCF se efectuó bajo las mismas condiciones que la prueba de sustancias relacionadas.

### 5.2.2. Formulación.

Habiéndose obtenido los resultados del estudio de compatibilidad, se procedió a manufacturar los lotes conforme al siguiente diagrama:

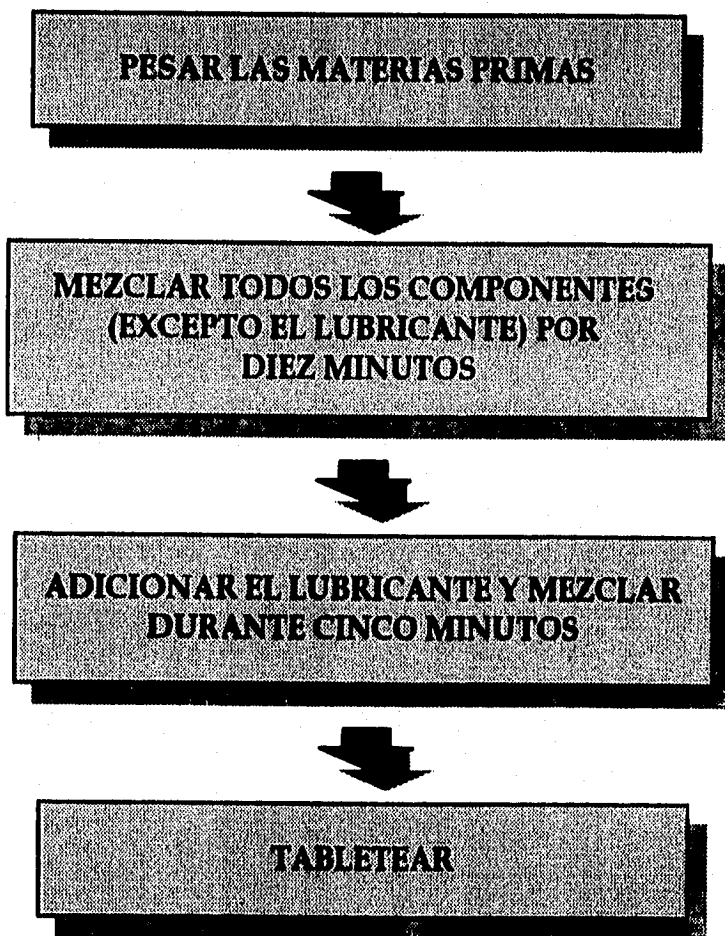


Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de tableteado



### 5.2.2.1. Pruebas preliminares.

Con el objetivo de establecer el comportamiento de liberación de la Teofilina se propusieron tres lotes preliminares. La formulación de cada lote es la siguiente:

	LOTE M1	LOTE M2*	LOTE M3
<b>Teofilina</b>	<b>60%</b>	<b>60%</b>	<b>60%</b>
<b>Eudragit RSPM</b>	<b>39.5%</b>	<b>19.75%</b>	<b>29.7%</b>
<b>HPMC</b>	<b>0%</b>	<b>19.75%</b>	<b>9.8%</b>
<b>Estearato de magnesio</b>	<b>0.5%</b>	<b>0.5%</b>	<b>0.5%</b>

El tamaño del lote fué de 50 g y se comprimieron empleando el método de compresión directa, con una tableteadora rotativa (punzones Ø 11mm). El peso de las tabletas fue de  $400 \pm 20$ mg y dureza de 11-12 Kg.

A éstos lotes se les realizó la prueba de disolución para obtener la cinética de liberación del principio activo.

\* Debido a que el lote M2 desintegró en 40 minutos se descartó para el diseño experimental

### 5.2.2.2. *Diseño experimental.*

En base a los resultados obtenidos de las pruebas preliminares se propuso el diseño experimental que se presenta a continuación:

		<b>EUDRAGIT RSPM</b>	
		<b>(%)</b>	
		<b>20</b>	<b>30</b>
<b>HPMC(%)</b>	<b>5</b>	<b>LOTE M4</b>	<b>LOTE M6</b>
	<b>10</b>	<b>LOTE M5</b>	<b>LOTE M3</b>

Como diluyente se adicionó Fosfato de calcio dibásico anhidro (Emcompres), el cual se seleccionó por sus características de solubilidad.

Las formulaciones de éstos lotes son las siguientes:

	<b>LOTE M4</b>	<b>LOTE M5</b>	<b>LOTE M6</b>
<b>Teofilina</b>	<b>60%</b>	<b>60%</b>	<b>60%</b>
<b>Eudragit RSPM</b>	<b>20%</b>	<b>20%</b>	<b>30%</b>
<b>HPMC</b>	<b>5%</b>	<b>10%</b>	<b>5%</b>
<b>Emcompres</b>	<b>14.5%</b>	<b>9.5%</b>	<b>4.5%</b>
<b>Estearato de magnesio</b>	<b>0.5%</b>	<b>0.5%</b>	<b>0.5%</b>

En éste estudio se consideró como *variable de respuesta* el porcentaje de fármaco disuelto.

Los resultados del lote M6 mostraron una liberación rápida de la Teofilina, siendo así necesario evaluar el efecto de la concentración de HPMC a niveles menores al 5%. Los lotes propuestos son:

	<b>LOTE M7</b>	<b>LOTE M8</b>
<b>Teofilina</b>	<b>60%</b>	<b>60%</b>
<b>Eudragit RSPM</b>	<b>30%</b>	<b>30%</b>
<b>HPMC</b>	<b>2%</b>	<b>4%</b>
<b>Emcompres</b>	<b>7.5%</b>	<b>5.5%</b>
<b>Estearato de magnesio</b>	<b>0.5%</b>	<b>0.5%</b>

Las tabletas de la marca comercial UNIDUR®(Shering Plough) se tomaron como referencia para compararse con los lotes fabricados, éstas son tabletas de liberación controlada conteniendo Teofilina anhidra como principio activo.

### 5.2.3. Cinética de liberación.

La cinética de liberación para cada uno de los lotes probados se determinó utilizando el porcentaje disuelto (Q) de principio activo obtenido por medio de la prueba de disolución

#### 5.2.3.1. Prueba de disolución.

Las condiciones bajo las que se llevó a cabo la prueba fueron las siguientes:

- ◆ Método No 2: Paletas (USP XXIII)
- ◆ Medio de disolución: amortiguador de fosfatos pH  $7.2 \pm 0.01$
- ◆ Velocidad de agitación:  $68 \pm 2$  rpm.
- ◆ Temperatura del medio:  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$
- ◆ Tiempo de muestreo: 8 horas.
- ◆ Filtros: Tamaño de poro  $0.2 \mu$  (Sartorius)
- ◆ Disolutor ELECSA

El método de detección fué espectrofotométrico (comparación con un estándar) a una longitud de onda de 270.8 nm., siendo lineal en el rango de  $2\mu\text{g/ml}$  a  $20\mu\text{g/ml}$ . Las diluciones utilizadas se eligieron de acuerdo al tiempo de muestreo.

Habiendo obtenido los datos de por ciento disuelto se calcularon los parámetros: coeficiente de correlación ( $r$ ), coeficiente de determinación ( $r^2$ ), pendiente ( $m$ ), ordenada al origen ( $b$ ), y Área Bajo la Curva (ABC) de cada lote para establecer los modelos de cinética de liberación

## **VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## 6.1. Preformulación

### 6.1.1. Caracterización

#### A. Teofilina anhidra.

DETERMINACIÓN	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Densidad	Corresponde	Corresponde
Punto de fusión	271.5°C	271.5°C
Acidez	Corresponde	No muestra reacción con NaOH para dar lugar a un cambio a amarillo
Claroza y color de la solución	Transparente e incolora	Transparente e incolora
Metales pesados (calculado como Pb)	Corresponde	Máximo 10 ppm
Sustancias relacionadas	Pasa la prueba	Pasa la prueba
Pérdida por secado	0.05%	Máximo 0.5%
Cenizas sulfatadas	0.0199%	Máximo 0.1%
Tamaño de partícula	1.46μ	
Densidad aparente	0.239 g/cm <sup>3</sup>	
Densidad compactada	0.302 g/cm <sup>3</sup>	
Humedad	0.5%	No más de 2%
Velocidad de flujo	0.2095 g/s	
Ángulo de reposo	30.54°	20° a 40°
Contenido	99.75%	99% - 100.5%

Tabla III. Resultados de la caracterización para el principio activo (Teofilina anhidra)<sup>(38)</sup>.

## B. Eudragit RSPM

DETERMINACION	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Apariencia	Corresponde	Cristales blancos prácticamente inodoros
Solubilidad	Corresponde	Soluble en metanol, cloroformo y acetato de etilo
Tamaño de partícula	149 $\mu$	
Densidad aparente	0.565 g/cm <sup>3</sup>	
Densidad compactada	0.707 g/cm <sup>3</sup>	
Humedad	0.7 %	No más del 2%
Velocidad de flujo	9.3 g/s	
Ángulo de reposo	26.35°	20° a 40°

Tabla IV. Resultados de la caracterización para el polímero inerte (Eudragit RSPM).

## C. HPMC

DETERMINACION	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Apariencia	Corresponde	Polvo granular o fibroso blanco o ligeramente ama- rillento
Tamaño de partícula	60 $\mu$	
Densidad aparente	0.4227g/ml	
Densidad compactada	0.5765g/ml	
Humedad	1.8%	No más del 2%
Velocidad de flujo	0.52g/s	
Ángulo de reposo	37.73°	20° a 40°

Tabla V. Resultados de la caracterización para el polímero hidrofílico (HPMC).



### 6.1.2. Compatibilidad.

	TEOFILINA		HPMC
TEOFILINA	*		—
Eudragit (L)	*		—
Eudragit (S)	*		—
Eudragit (M)	*		—
Eudragit (R)	*		—
Eudragit (E)	*		—
Eudragit (NE)	*		—
Eudragit (Mg)	*		—
Talcó	*		—
Teofilina		*	*

\* No hay interacción química ni cambio físico  
 — No hay cambio físico.

Tabla VI. Resultados de la compatibilidad entre el principio activo, polímero inerte y polímero hidrofílico con los diferentes excipientes propuestos (condiciones: 40°C, 50°C y temperatura ambiente).

De acuerdo con los resultados de preformulación (caracterización y compatibilidad) se confirmó el uso de los polímeros propuestos: Eudragit RSPM e Hidroxipropilmetilcelulosa, puesto que no existe incompatibilidad entre éstos así como entre cada uno de ellos y el principio activo. Del mismo modo no se encontró incompatibilidad con los demás excipientes.

Los valores de las propiedades reológicas determinadas para el principio activo y el polímero hidrofílico nos indican que su empleo en la fabricación de tabletas por el método de compresión directa no es apropiado. Al fabricar lotes a mediana ó gran escala (por éste método) lo

anterior podría ocasionar problemas de mayor índole. En éste caso, ya que el objetivo principal es determinar la cinética de liberación de la Teofilina y dado el tamaño de los lotes fué posible manejar las mezclas sin necesidad de modificar sus propiedades.

### 6.2. Cinética de liberación

En la siguiente tabla se muestra el coeficiente de variación entre los vasos usados en la prueba de disolución (obtenido a partir de los coeficientes de correlación de los lotes M4 y M5).

	C.V.: 0.377%
	C.V.: 0.749%
	X <sub>C.V.</sub> : 0.563%

Tabla VII. Coeficientes de variación entre los vasos del disolutor obtenidos en una determinación para los lotes M4 y M5.

El coeficiente de variación encontrado entre los vasos del disolutor (C.V.< 2%) demuestra que la variación en los resultados de la prueba debida al equipo no es significativa (figura 7 y 8)

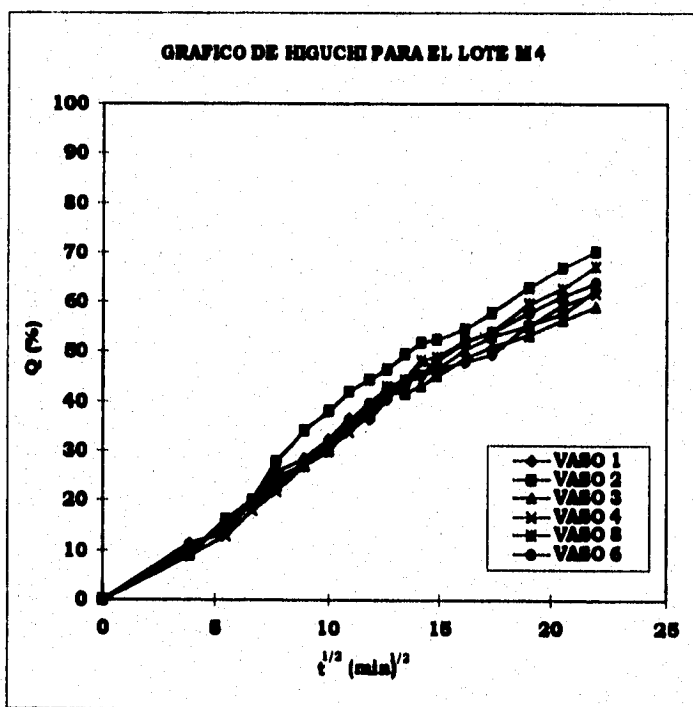
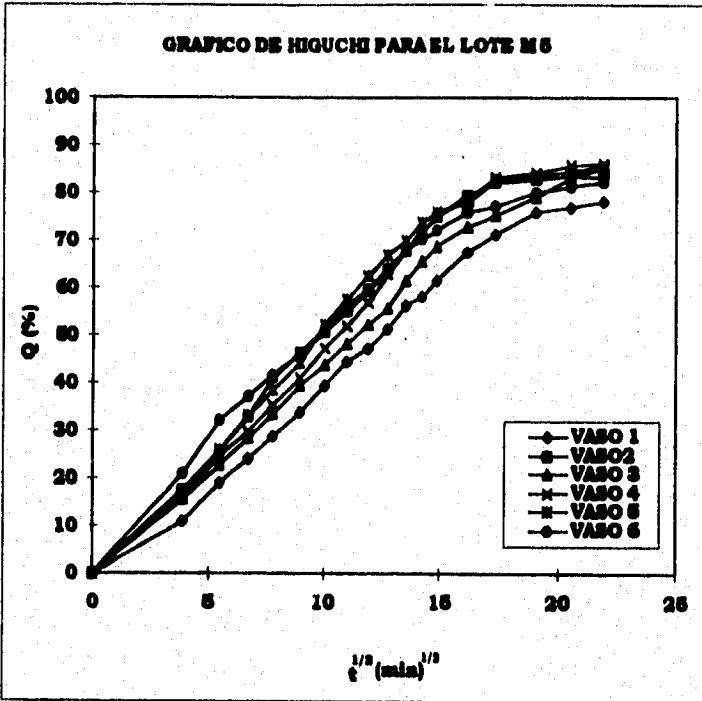


Figura 7. Gráfico de Higuchi para el lote M4. Se muestra el comportamiento de cada vaso en la prueba de disolución.



**Figura 8. Gráfico de Higuchi para el lote M5. Se muestra el comportamiento de cada vaso en la prueba de disolución.**

Con la finalidad de establecer el comportamiento de liberación de la Teofilina se propusieron dos lotes preliminares. El primero, M1, el cual consistió en una matriz de tipo inerte, es decir, sólo contiene Eudragit RSPM; y el lote M3 el cual se compuso de una mezcla de polímero inerte e hidrofílico en una proporción 3:1 respectivamente.

A continuación se muestran los valores de  $r$  y  $r^2$  correspondientes a los lotes realizados para determinar el modelo que mejor describe la cinética de liberación del fármaco. Estos resultados fueron obtenidos mediante el manejo de los datos en la hoja de cálculo Excel 5.0.

	ORDEN CERO	PRIMER ORDEN	HIGUCHI
	$r = 0.974040972$	0.972979	0.995061554
	$r^2 = 0.948755816$	0.946699	0.990147496
	$r = 0.921703523$	0.920722	0.980404415
	$r^2 = 0.849537384$	0.847725	0.961192817
	$r = 0.960163019$	0.959301	0.995905472
	$r^2 = 0.921913023$	0.919251	0.991827709
	$r = 0.907544236$	0.903621	0.972367826
	$r^2 = 0.823636540$	0.816527	0.945499789
	$r = 0.875144162$	0.873901	0.918136959
	$r^2 = 0.765877304$	0.772521	0.842975476
	$r = 0.962560318$	0.955001	0.993885809
	$r^2 = 0.926522367$	0.912021	0.987809001
	$r = 0.973539325$	0.971001	0.994884622
	$r^2 = 0.947778170$	0.943801	0.980179541
	$r = 0.972547049$	0.970001	0.995966779
	$r^2 = 0.945847762$	0.940001	0.991949825

**Tabla VII.** Coeficientes de correlación y determinación encontrados para los modelos cinéticos: Orden cero, Primer orden y Higuchi.

De acuerdo a la tabla anterior el modelo que mejor describe el comportamiento cinético de la liberación de la Teofilina es el propuesto por Higuchi.

Los parámetros obtenidos del estudio cinético de cada lote para el modelo de Higuchi se presentan a continuación:

	<i>K<sub>átol</sub></i>	<i>Q<sub>∞</sub></i>	<i>Q(%)</i>
	1.415464771	10745.1827	34.50
	2.896329409	10745.1827	62.98
	3.683642680	10745.1827	83.26
	3.800184427	10745.1827	81.38
	4.583362092	28077.1000	87.45
	4.980002605	28159.9033	88.69
	6.704461065	2147.81	92.72
UNIDUR	1.353889632	10745.1827	30.71

Tabla VIII. Parámetros cinéticos correspondientes al modelo de Higuchi para los lotes analizados.

### 6.2.1 .Diseño experimental

Para realizar el análisis estadístico de la matriz de tratamientos propuesta se emplearon las constantes de disolución ( $K_{dis}$ ) presentadas a continuación:

		EUDRAGIT RSPM (%)	
		20	30
5	HPMC(%)	2.96032495	9.28073233
		2.67764275	4.05729336
		2.79811160	8.94047347
10	HPMC(%)	3.80954239	4.11055183
		3.84467309	4.08377892
		3.87577938	4.30817784

El modelo correspondiente al diseño experimental es:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ij} + \epsilon_k(ij)$$

Donde:

$Y_{ijk}$  = Variable de respuesta

$\mu$  = Media general

$\alpha_i$  = Factor A a nivel i-ésimo

$\beta_j$  = Factor B a nivel j-ésimo

$\alpha\beta_{ij}$  = Interacción de los dos factores.

$\epsilon_k(ij)$  = Error experimental

En la Figura 9 se observan los perfiles de disolución correspondientes al diseño experimental (Lotes M3, M4, M5 y M6). El comportamiento cinético para los lotes conteniendo 10% de HPMC (M3 y M5) es similar, así

como para el lote M4 el cual contiene solo 5% de HPMC con la diferencia de que la constante de disolución es menor. En el caso del lote M6 se obtuvo una disolución completa de las tabletas a los 40 minutos y por tanto una constante de liberación alta.

Estos comportamientos pueden explicarse de la siguiente forma:

Para los lotes M3 y M5 (se mantiene constante la concentración del polímero hidrofílico) la concentración del polímero inerte se encuentra en el nivel alto y bajo respectivamente; para éste último se adicionó el diluyente, compensándose de ésta manera el efecto de la cantidad de Eudragit RSPM faltante.

Con respecto al lote M4 la concentración de los dos polímeros está en su nivel bajo (5% de HPMC y 20% de Eudragit RSPM) por lo que la concentración del diluyente es mucho mayor que en los lotes anteriores, es decir, la mezcla retardante de la liberación: Eudragit RSPM/Fosfato de calcio está presente en mayor proporción, reflejándose en el decremento tanto de la constante de disolución como de la cantidad de principio activo liberado.

En relación al lote M6 podría esperarse un comportamiento similar al lote M4 (ambos con 5% de HPMC), sin embargo, la concentración del diluyente en éste es mucho menor por lo que predomina un efecto desintegrante producido por el polímero hidrofílico.

En los lotes M5 y M3 (ambos con 10% de HPMC) existe la formación de una capa de gel la cual aumenta la liberación del principio activo con respecto al lote M4.



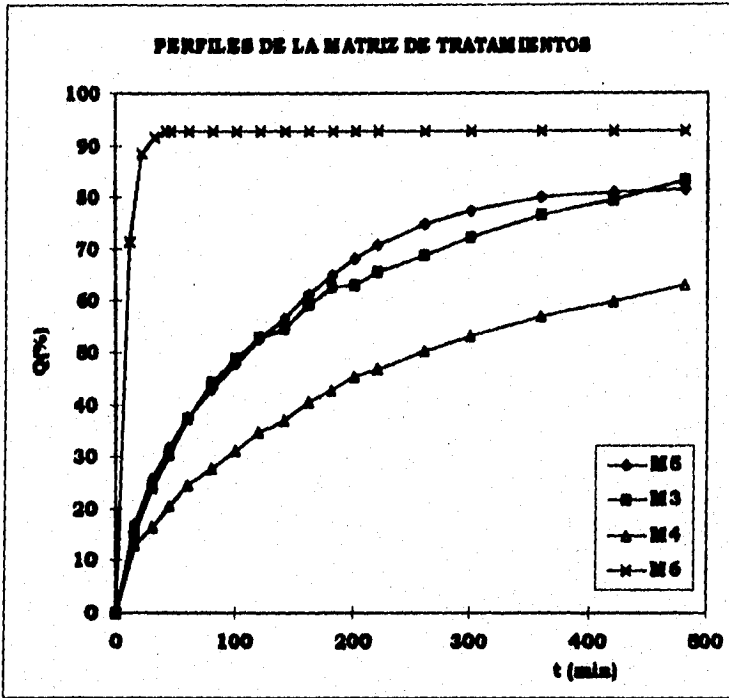


Figura 9. Perfiles de disolución correspondientes a los lotes M3, M4, M5 y M6.

El análisis anterior es apoyado por el análisis estadístico (Tabla IX) de las constantes de disolución de dichos lotes, comprobándose por éste medio que entre éstos lotes existe efecto de la concentración de Eudragit RSPM pero no así de la HPMC.

El cambio en la concentración de Eudragit RSPM entre los lotes no representa un efecto significativo aislado sobre la velocidad de liberación, ya que en ésta también influye la cantidad de diluyente, en otras palabras, la

concentración total de mezcla retardante presente en la formulación es determinante en la liberación del principio activo.

**Tabla de ANDEVA**

	Grados de libertad		Media de cuadrados	Ftebrica
Factor A	1		$S^2_A=3.72084389$	7.57
Factor B	1		$S^2_B=18.2901880$	7.57
Factor AB	1		$S^2_{AB}=13.8028736$	7.57
Error	3		$S^2_{Error}=2.14414719$	
Total	8			
Total	11		$S^2_{Total}=2.9670632$	

**Tabla IX.** Análisis de varianza de las constantes de disolución para los lotes M3, M4, M5 y M6.

**A:**

**Ho=** No hay efecto de la concentración de HPMC.

**Ha=** Hay efecto de la concentración de HPMC.

**B:**

**Ho=** No hay efecto de la concentración de Eudragit RSPM.

**Ha=** Hay efecto de la concentración de Eudragit RSPM.

**AB:**

**Ho=** No hay efecto de la interacción HPMC/Eudragit RSPM.

**Ha=** Hay efecto de la interacción HPMC/Eudragit RSPM.

**Para A:** Se acepta Ho (No hay efecto de HPMC).

**Para B:** Se rechaza Ho (Hay efecto de Eudragit RSPM).

**Para AB:** Se acepta Ho (No hay efecto de la interacción HPMC/Eudragit RSPM).

Con el objetivo de evaluar el efecto del polímero hidrofílico se formularon los lotes M7 y M8 en los cuales se incluyó el 4% y 2% de HPMC respectivamente, los perfiles resultantes se muestran en la Figura 10.

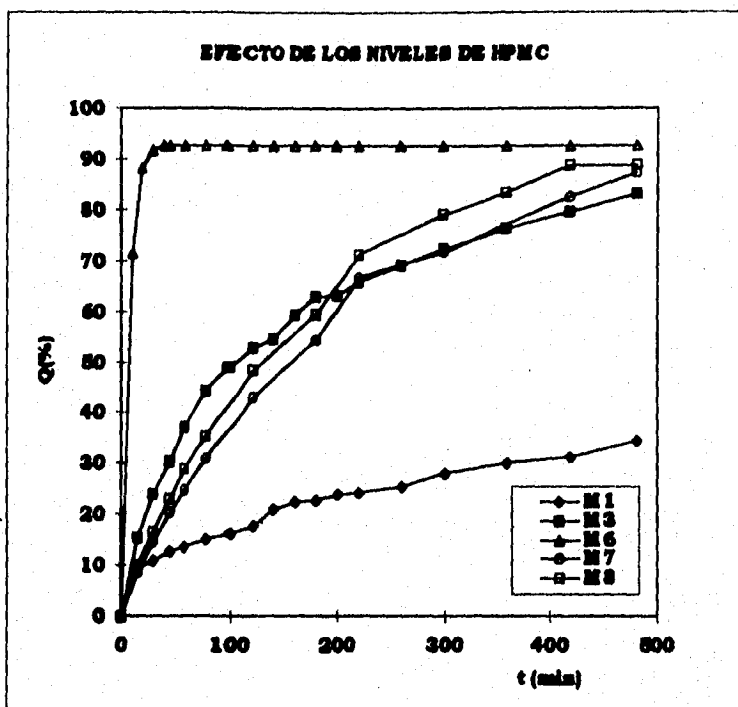


Figura 10. Perfiles de disolución obtenidos para la evaluación del efecto de la HPMC (lotes M1, M3, M6, M7 y M8).

Observando los perfiles correspondientes a los lotes M8, M7, y M6 es notorio que el incremento en la concentración de HPMC hasta un 5% se manifiesta en un aumento de la constante de disolución y la liberación del principio activo transcurre en un lapso de tiempo menor, lo cual también está relacionado con el decremento de la cantidad de diluyente. Comparando el lote M6 con el M3 (10% de HPMC), en éste último la constante de

disolución disminuye debido a que el polímero hidrofílico a éste nivel forma una capa de gel que retarda la liberación.

En otro sentido, la presencia de HPMC en la formulación hasta un nivel del 10% aumenta considerablemente la liberación del principio activo con respecto a una matriz de tipo inerte (Lote M1).

### ANALISIS DE MEDIAS PARA EL EFECTO DE LA HPMC.

M1	M3, M6, M7	M6, M7, M8
1.45337705	4.665397099	7.526066391
1.57614515	4.445808739	6.922485775
1.41545771	4.581843373	6.110810858

Tabla X. Analisis de medias de las constantes de disolución para los lotes M1, M3, M6, M7 y M8.

$$\mu = 1.41566699$$

$$\bar{x} = 4.56434957$$

$$t = \frac{\bar{X} - \mu_0}{s/\sqrt{n}} \quad \text{g.l. } n-1$$

**H<sub>0</sub>: No hay diferencia significativa entre los lotes.**

**H<sub>a</sub>: Hay diferencia significativa entre los lotes.**

$$t_{\text{calc}} = \frac{4.56434957 - 1.41566699}{0.110810858/\sqrt{3}}$$

$$t_{\text{calc}} = 49.21609912$$

$t_{(2)} = 2.92$  **Por lo tanto se rechaza H<sub>0</sub>.**

$$t_{\text{calc}} = \frac{7.526066391 - 1.415666995}{2.922485775/\sqrt{3}}$$

$$t_{\text{calc}} = 3.621411026$$

$t_{(2)} = 2.92$  **Por lo tanto se rechaza H<sub>0</sub>.**

En la anterior (Tabla X) se muestra el análisis de medias de las constantes de disolución de los lotes M1, M3, M6, M7 y M8, encontrando que existe una diferencia significativa entre dichos lotes.

Cabe mencionar que el estudio de disolución de la marca comercial (UNIDUR®) resultó similar a la obtenida con el lote M1, lo cual se esperaba ya que corresponde a una matriz de tipo inerte.(Figura 11).

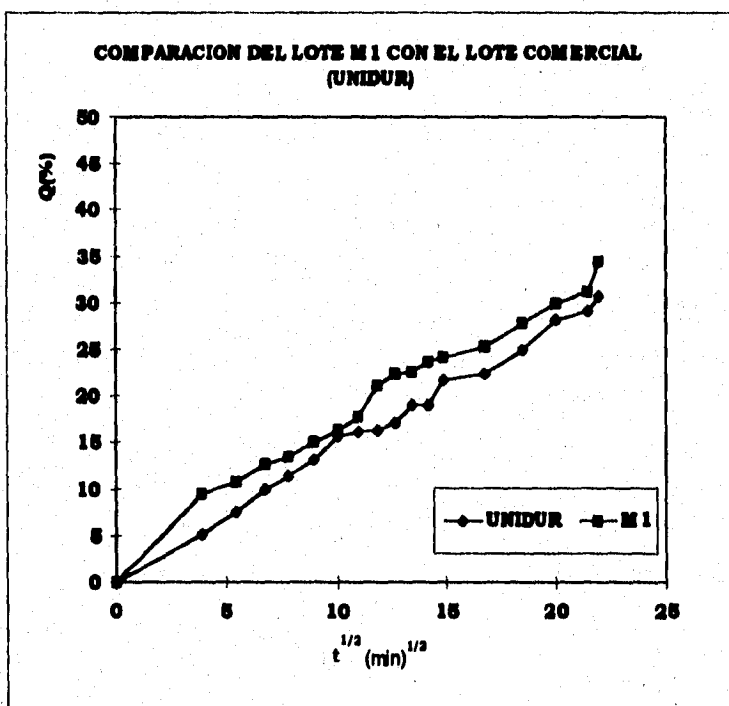


Figura 11. Gráfico de Higuchi para los lotes M1 y marca comercial (UNIDUR). Ambas formulaciones corresponden a una matriz inerte.

## VII. CONCLUSIONES

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1. Los estudios de preformulación indican que no existe incompatibilidad entre los polímeros y el principio activo, sin embargo, las propiedades reológicas de la Teofilina y el polímero hidrofílico no son adecuadas para que sean utilizados en la fabricación de matrices por compresión directa.

2. La cinética de liberación de la Teofilina a partir de una matriz elaborada con la mezcla de dos polímeros: hidrofílico (HPMC) e inerte (Eudragit RSPM) corresponde al modelo propuesto por Higuchi.

3. La presencia de HPMC en un nivel del 10% provoca la formación de una capa de gel la cual regula la liberación del principio activo. A una concentración del 5% ésta tiene un efecto desintegrante; en cambio para niveles de 4% y 2% cualquier efecto atribuible es despreciable y por lo tanto predomina el efecto de la mezcla de Eudragit RSPM/Fosfato de calcio.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lieberman, H., Lachman, L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol.1, 2da.ed., Ed. Marcel Dekker, U.S.A., 1990, pp.1-15, 47-56.
2. Lieberman, H., Lachman, L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol.2, 2da.ed., Ed. Marcel Dekker, U.S.A., 1990, pp.298-302.
3. Robinson, J., Controlled Drug Delivery, 2da.ed., Ed. Marcel Dekker, U.S.A., 1987, pp.373-405.
4. Tyle, P., Drug Delivery Devices of Drugs and Pharmaceutical Sciences, Ed. Marcel Dekker, 1988, U.S.A., pp.430, 431, 452-455.
5. Chien, Y., Novel Drug Delivery Systems, Ed. Marcel Dekker, U.S.A., 1992, pp.1-12.
6. Lachman, L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ra.ed., Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, pp.430-454.
7. Dunn, R., Polimeric Drug and Drug Delivery Systems, Ed. American Chemical Society, U.S.A., 1991, pp.12-23.
8. Vázquez, M.J., "Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices", *Drug.Dev.Ind.Pharm.*, 1992, 18:11&12
9. Draper, E., "Some wax formulations of sulfaethylthiadiazole produced by aqueous dispersion for prolonged-release medication", *J.Pharm.Sci.*, 1966, 55:4.
10. Mitchell, K., "The influence of drugs on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing MC and HPMC", *Int.J.Pharm.*, 1993, 100.



11. Vergnaud, J.M., "Liquid transport controlled release processes in polymeric materials: Applications to oral dosage forms", *Int.J.Pharm.*, 1993,90.
12. Thu Pham, A., "Probing the mechanism of drug release from HPMC matrices", *Pharm.Res.*, 1994, 11:10.
13. Higuchi, T., "Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension", *J.Pharm.Sci.*, 1962, 50.
14. Higuchi, W.I., "Mechanism of sustained-action medication", *J.Pharm.Sci.*, 1963, 53:11.
15. Higuchi, T., "Analysis of data on the medicament release for ointments", *J.Pharm.Sci.*, 1962, 51:8.
16. Notari, R., Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, 4ta.ed., Ed. Marcel Dekker, U.S.A., 1987, pp.6, 13, 387-391.
17. Ford, J., "Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from HPMC matrix tablets"; *Int.J.Pharm.*, 40, 1987, 223-224.
18. Bayomi, M., "Geometric Approach for zero-order release of drugs dispersed in an inert matrix", *Pharm.Res.*, 11, (6), 1994, 914-916.
19. Moji, A., *Pharm.Res.*, 10, (10), 1993.
20. Capan, Y., "Influence of technological factors on formulation of sustained release tablets", *Drug.Dev.Ind.Pharm.*, 15(6&7), 1989, 927-956.
21. Shah, N., "Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of polymer concentration", *Pharm.Res.*, 10(11), 1993, 1693-1695.

22. Wan Sai, L., "Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system", *Pharm. Res.*, 9, (11), 1992, 1510-1514.
23. Sarisuta, N., "Effects of compression force and type of fillers, on release of diclofenac sodium from matrix tablets", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 20, (6), 1994, 1049-1061.
24. Banakar, Pharmaceutical Dissolution Testing, Ed. Marcel Dekker, U.S.A., 1992, pp.133-189.
25. Román, F., Disolución, 1era. parte, *Rev. Soc. Quim. Mex.*, 25, (3), 1981, 447-452.
26. Román, F., Disolución, 2da. parte, *Rev. Soc. Quim. Mex.*, 26, (2), 1982, 73-78.
27. Nedich, R., "Mechanism of dissolution I: Matemathical interpretation of concentration gradients developed during dissolution of a solid", *J. Pharm. Sci.*, 61, (2), 1972, 214-218.
28. Hanson, Handbook of dissolution testing, Pharmaceutical Technology Publications, U.S.A., 1982, pp.23-35.
29. USP XXIII/NF 18, United State Pharmacopeial Convention, Inc., U.S.A., 1994, pp.1791-1796.
30. Shangraw, R., "Design and formulation of sustained release theophylline dosage forms", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1988, 14:2&3.
31. Florey, R., Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 3, U.S.A., pp.468-487.
32. McGinity, J., "Controlled-release theophylline tablet formulations containing acrylic resins. I. Dissolution properties of tablets", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1983, 9:1&2.
33. Jonkman, J., "Studies on the delivery mechanism of theophylline from a sustained release tablets", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1986, 12:4.

34. Fassihi, A., "Controlled drug release from a compressed heterogeneous polymeric matrix: kinetics of release", *Drug.Dev.Ind.Pharm.*, 1986, 12.
35. Cameron, C., "Controlled-release theophylline tablet formulations containing acrylic resins. II. Combination resin formulations", *Drug.Dev.Ind.Pharm.*, 1987, 13:8.
36. Cameron, C., "Controlled-release theophylline tablet formulations containing acrylic resins. III. Influence of filler excipient", *Drug.Dev.Ind.Pharm.*, 1987, 13:2.
37. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ed. American Pharmaceutical Association, U.S.A., 1986.
38. *British Pharmacopoeia*, V.I, United Kingdom, 1993.
39. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 5ta.ed., Secretaría de Salud, 1988.
40. Marqués de Cantú, M.J., Probabilidad y Estadística, Ed. McGraw Hill, México, 1990, pp.242-261, 394-402.