



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

**DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS:
FACTORES QUE AFECTAN LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE
BOLOS DE SULFAMETAZINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.**

INFORME DE SERVICIO SOCIAL
TITULACION

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A

SANDRA PATRICIA TECOCUATZI IBARRA

ASESORES: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO
Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ
DRA. ALMA LUISA REVILLA VAZQUEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO DE MEXICO

2002

**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.

PAGINACIÓN

DISCONTINUA

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos:

El Informe de Servicio Social: Desarrollo y validación de procesos farmacéuticos:

"Factores que afectan los perfiles de disolución de Bolos de Sulfametazina de liberación prolongada".

que presenta la pasante: Sandra Patricia Tecocuatzi Ibarra

con número de cuenta: 9309513-8 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de Enero de 2002

PRESIDENTE D.E. S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL Dr. David Quintanar Guerrero

SECRETARIO Q.F.B. Enrique Amador González

PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Héctor Coss Garduño

SEGUNDO SUPLENTE M. en C. Eva Ma. Molina Trinidad

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres:

Marta Ibarra y Mario Tecocuatzi por confiar en mí, espero que éste pequeño logro también los haga felices.

A mis hermanos:

Ana Rut, Ruben y Gerardo.

A mis tías:

Ana, Estela, Concha, Rosa y Silvia por alentarme en mi formación universitaria.

A mi abuelita:

Irene por su cariño y apoyo en todos los sentidos posibles.

A mis amigas del LEM-Farmacia:

Karys, Chío, Gris, Cristy, Lupita y Adriana por brindarme su amistad, por todo el tiempo que pasamos juntas, a todas las quiero mucho.

A Chío:

De manera especial, te agradezco tu ayuda en todo momento y sobre todo en momentos en los que más lo necesite, por tu tolerancia, por tu gran paciencia y por saber que decirme para evitar mi desesperación.

A la Dra. Raquel López:

Por su confianza y por todo su apoyo en la realización de ésta tesis.

A Enrique Amador:

Por su tiempo, paciencia, por sus comentarios y sugerencias que enriquecieron
la tesis y sobre todo por su amistad.

Al profesor Juan José

Por permitir mi estancia en el LEM durante un cierto periodo de tiempo, por
regañarme y por hacerme reír.

A Tere

Por su apoyo y amistad.

Al profesor Rodolfo Cruz

Por sus aportaciones y sugerencias para el mejoramiento de ésta tesis.

A mis compañeras y amigas de generación:

Liztli , Bety , Nuria, Mimis y Miriam por adoptarme académicamente en varios
semestres durante la carrera.

A Alex Mc Klein:

Por tu comprensión, paciencia y por quererme tanto como yo a ti.

A los laboratoristas:

Clark, Don Juan y Carmen por su disposición en cualquier momento para el
préstamo de material

A Raquel:

Por ser mi amiga y gracias por tus palabras siempre tan acertadas.

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Por la apertura hacia una nueva posibilidad de vida ,
por el espíritu que de ella
hablará en mí

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL.....	i
INDICE DE FIGURAS.....	iv
INDICE DE TABLAS.....	vii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
III. OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo General.....	3
2.2 Objetivos Particulares.....	3
III. MARCO TEORICO.....	4
1. CARACTERÍSTICAS DE EXCIPIENTES DE LA FORMULACION DE BOLOS DE SULFAMETAZINA.....	4
1.1 Características Generales de la Sulfametazina Sódica	4
1.1.1 Nombre Químico.....	4
1.1.2 Nombre Común y Sinónimos.....	4
1.1.3 Estructura Química.....	5
1.1.4 Solubilidad.....	5
1.1.5 Descripción.....	5
1.1.6 Generalidades de la Sulfametazina.....	5
1.2 Características Generales de Aceite de Castor Hidrogenado.....	5
1.2.1 Nombre Químico.....	5
1.2.2 Nombre Común.....	5
1.2.3 Fórmula Química.....	5
1.2.4 Color y Aspecto.....	5
1.2.5 Solubilidad.....	5
1.2.6 Aplicaciones.....	6
1.3 Características Generales de Estearato de Magnesio	6
1.2.1 Nombre Químico.....	6
1.2.2 Nombre Común.....	6
1.2.3 Fórmula Química.....	6
1.2.4 Color y Aspecto.....	6
1.2.5 Solubilidad.....	6
1.2.6 Aplicaciones.....	6

2. DISOLUCIÓN IN-VITRO.....	6
2.1 Definición de disolución.....	6
2.2 La disolución y su relación con la velocidad de absorción de un principio activo.....	7
2.3 Mecanismos de Disolución.....	8
2.3.1 Modelo de la Capa de Difusión (Teoría de la Película).....	8
2.3.2 Ecuaciones relacionadas con el modelo de la Capa de Difusión.....	9
2.3.2.1 Ecuación de Noyes Whitney.....	9
2.3.2.2 Nernst y Brunner.....	10
2.3.3 Otros modelos teóricos.....	12
2.3.3.1 Ley de la Raíz Cuadrada de Higuchi.....	12
2.4 Determinación de la Velocidad de Disolución.....	15
2.4.1 Métodos de Superficie Constante.....	15
2.4.1.1 Disolución Intrínseca.....	15
2.4.1.2 Métodos para la determinación de velocidad de Disolución Intrínseca.....	16
2.4.2 Métodos de Superficie no constante.....	22
3. FACTORES QUE DETERMINAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.....	22
3.1 Factores que Dependen del Sistema.....	22
3.1.1 Medio de Disolución.....	22
3.1.2 Temperatura.....	24
3.1.3 Recipiente de Disolución.....	24
3.1.3.1 Tamaño.....	24
3.1.3.2 Tipo.....	24
3.1.3.3 Forma.....	25
3.1.4 Sistema de agitación.....	25
3.1.4.1 Agitador rotatorio.....	26
3.1.4.2 Reciproc.....	26
3.1.4.3 Movimiento Fluido.....	26
3.1.5 Gases Disueltos.....	27
3.2 Factores Asociados al Proceso Tecnológico.....	28
3.2.1 Tamaño de partícula.....	28
3.2.2 Fuerza de compresión.....	30
3.2.1 Fuerza de compresión y la porosidad.....	30
3.2.2 Fuerza de compresión y la elevación de la temperatura.....	31
3.2.3 Tipo de máquina para la compresión.....	32
3.2.4 Método de fabricación.....	32

3.2.4.1 Compresión Directa.....	32
3.2.4.2 Granulación.....	33
3.2.4.2.1 Granulación en seco.....	33
3.2.4.2.2 Granulación húmeda.....	34
4. PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	35
4.1 Definición de Perfil de Disolución.....	35
4.1.1 Clasificación de los Perfiles de Disolución.....	36
4.1.1.1 Un solo punto.....	36
4.1.1.2 Múltiples puntos en un tipo de medio de disolución....	36
4.1.1.3 Múltiples puntos en cinco tipos diferentes de medio de disolución.....	36
4.2 Cinética de Disolución.....	37
4.3 Expresión Matemática de la Cinética de Disolución.....	38
4.4 Análisis de Perfiles de Disolución.....	39
4.4.1 Métodos dependientes del modelo.....	39
4.4.2 Métodos independientes.....	40
4.4.2.1 Método Multivariado.....	40
4.4.2.2 Método de Análisis de Varianza.....	41
4.4.2.3 Método de factores de diferencia y similitud.....	42
IV. PARTE EXPERIMENTAL.....	45
1. Materiales y Reactivos.....	45
2. Instrumentos y Equipo.....	45
3. Plan Experimental.....	46
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	49
VI. CONCLUSIONES.....	63
VII. ANEXOS.....	64
VIII. REFERENCIAS.....	66

LISTA DE FIGURAS

	Página
<i>Figura1. Estructura Química de la Sulfametazina Sódica</i>	4
<i>Figura2. Etapas de la absorción de un fármaco</i>	7
<i>Figura3. Modelo de la capa de difusión</i>	9
<i>Figura4. Disolución de un fármaco de acuerdo a la Ley de la Raíz cuadrada</i>	15
<i>Figura5. Componentes del "Aparato de Wood"</i>	16
<i>Figura6. Atornillamiento de la plato metálico a la base de la matriz</i>	17
<i>Figura7. Adición del polvo a la cavidad de la matriz</i>	17
<i>Figura8. Insertar el punzón a la cavidad de la matriz</i>	17
<i>Figura9. Compresión del polvo</i>	18
<i>Figura10. Compacto formado expuesto a un área superficial constante</i>	18
<i>Figura11. Varilla metálica con la matriz lista para montar al aparato de disolución</i>	19

<i>Figura12.</i>	<i>Relación lineal de la concentración de fármaco liberado y el tiempo.</i>	22
<i>Figura13.</i>	<i>Diagrama del plan general de trabajo</i>	46
<i>Figura14.</i>	<i>Intervalos de confianza de las medias de la constante de velocidad de disolución intrínseca al 95%</i>	52
<i>Figura15.</i>	<i>Fotografía de polvo de Sulfametazina Sódica (Helm)</i>	53
<i>Figura16.</i>	<i>Fotografía de polvo de Sulfametazina Sódica (Astroquim)</i>	53
<i>Figura17.</i>	<i>Perfiles de Disolución de Sulfametazina a partir de bolos</i>	55
<i>Figura18.</i>	<i>Liberación de Sulfametazina a partir de bolos de acuerdo a la Ley de la Raíz Cuadrada de Higuchi</i>	57
<i>Figura19.</i>	<i>Perfiles de Disolución estimados por el Modelo en función de las observaciones</i>	59
<i>Figura20.</i>	<i>Prueba de Ajuste a los residuales</i>	61

<i>Figura 21. Efecto de los factores implicados en el modelo determinado para explicar la variabilidad de los perfiles de disolución</i>	62
--	----

LISTA DE TABLAS

	Página
<i>Tabla1. Formulación de bolos de sulfametazina sódica</i>	47
<i>Tabla2. Tabla de medias de la constante de disolución Intrínseca con intervalos de confianza de 95.0%</i>	51
<i>Tabla 3. Condiciones de fabricación de lotes de bolos de Sulfametazina sódica</i>	54
<i>Tabla4. Análisis de Regresión Múltiple</i>	58
<i>Tabla 5. Análisis de Anova</i>	60

I. INTRODUCCIÓN.

El desarrollo de nuevas rutas de administración en medicina veterinaria o los nuevos sistemas de liberación, que son capaces de controlar la liberación son de gran interés. Sobre todo los que se aplican en rumiantes que incluyen vacas, borregos y cabras cuyas características fisiológicas dan la oportunidad para la administración de éste tipo de formas farmacéuticas. Las razones de importancia para el desarrollo de éste tipo de sistemas son: 1) reducir el estrés al animal 2) reducción de costos, en términos de dinero y tiempo. Además resulta interesante estudiar si el fármaco contenido en la forma farmacéutica es liberado y posteriormente absorbido, esto es posible mediante diversas pruebas, desarrolladas in-vitro, una de las más características es la de disolución, la que puede proveer información necesaria de la liberación de un fármaco a partir de un sistema así como las interacciones del fármaco con el resto de los componentes de la formulación.

En la parte experimental de éste trabajo, considerando la importancia de las pruebas de disolución como una prueba de control de calidad, de guía en el desarrollo y optimización del proceso como medio de obtención de la aprobación reglamentaria de formas sólidas orales, se realizaron dichas pruebas a bolos de sulfametazina fabricados bajo diferentes condiciones. Además, se determinó la constante de velocidad de disolución intrínseca para la materia prima (sulfametazina sódica) y se evaluó el efecto del tipo de proveedor sobre la constante

El trabajo consta de cuatro capítulos, en los que se abordan entre otros temas, los relacionados al proceso de disolución. En el primer capítulo se presentan las características generales de la sulfametazina sódica y de los excipientes de la formulación; en el segundo se hace mención de aspectos generales de la disolución in-vitro entre ellos se describen algunas ecuaciones importantes que se utilizan para explicar éste fenómeno, en el tercer capítulo se analizan los factores que afectan la prueba de disolución haciendo la clasificación de acuerdo a factores que dependen del sistema y los que se relacionan al proceso tecnológico y en el último capítulo se analizan los modelos empleados para la comparación de perfiles de disolución.

II. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar los factores que pueden explicar el comportamiento de los perfiles de disolución de sulfametazina sódica utilizando el aparato 2 USP y bolos fabricados bajo diferentes condiciones.

2.2 Objetivos particulares

- ✓ Llevar a cabo la prueba de disolución (liberación in-vitro) de sulfametazina a partir de bolos de liberación prolongada para evaluar los perfiles de disolución.
- ✓ Determinar las constante de velocidad de disolución intrínseca de Sulfametazina Sódica.
- ✓ Estudiar el mecanismo de liberación de sulfametazina sódica a partir de bolos elaborados bajo diferentes condiciones de fabricación.
- ✓ Determinar y jerarquizar las condiciones de fabricación que afectan el comportamiento de los perfiles de disolución de la Sulfametazina Sódica

III. MARCO TEORICO

1. CARACTERISTICAS DE EXCIPIENTES DE LA FORMULACION DE BOLOS DE SULFAMETAZINA

1.1 Características generales de la Sulfametazina Sódica

1.1.1 Nombre Químico

4Amino-N-(4,6-dimetil-2-piridimidinil) bencenosulfonamida (Clarke. Volume I. 1978. pág. 548-549)

1.1.2 Nombre común y sinónimos

Sulfametazina, Sulfadimerazina, Sulfamidina,

Sulfadimetilpirimidina, sulfadimina (Clarke. Volume I. 1978. pág.548)

1.1.3 Estructura Química



Fig1.Estructura Química de la Sulfametazina Sódica

Peso Molecular 300.33 g/mol

Fórmula $C_{12}H_{13}N_4NaO_2S$

1.1.4 Solubilidad

Soluble 1 gramo en 2.5 ml de agua y 1 en 60 ml de etanol (Clarke Volume I pág.549.)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.1.5 Descripción

Polvos o cristales higroscópicos de color blanco, pueden oscurecerse ligeramente por exposición a la luz. En exposición prolongada al aire húmedo, absorbe dióxido de carbono y su solubilidad en agua disminuye. (Remington 1998 pág.1934)

1.1.6 Generalidades de la Sulfametazina

La sulfametazina sódica tiene un uso similar al de la sulfametazina base y puede ser administrada por vía intramuscular o intravenosa como solución de 1 gramo en 3 ml; 1.08 gramos de sulfametazina sódica son equivalentes a aproximadamente 1.0 gramo de sulfametazina base (Remington 1996 pág.1934)

1.2 Características Generales del Aceite de Castor Hidrogenado(Cutina)

1.2.1 Nombre químico: Gliceril-tris-hidroxiestearato

1.2.2 Nombre común: Castorwax, Castorwax MP 70, Castorwax MP 80, Cenwachs G, Cerit SH, Opalwax, Sterotexk, Ceroxin, Cutina

1.2.3 Fórmula Química $C_{57}O_9H_{10}$ Peso molecular 934g/mol

1.2.4 Color y Aspecto:

Puede encontrarse como polvo fino blanco o ligeramente amarillo o como hojuelas blancas de consistencia cerosa. el rango de punto de fusión es de 85-88°C.

1.2.5 Solubilidad: Insoluble en agua, soluble en acetona, tetracloruro de carbono y cloroformo (10%)

1.2.6 Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: como agente de recubrimiento, como excipiente de formas tipo matriz que retardan la liberación de fármacos así como lubricante (Handbook of Excipients pág 49-50)

1.3 Características Generales de Estearato de Magnesio

1.3.1 Nombre químico: Acido Octadecanoico

1.3.2 Nombre común y sinónimos: Estearato de magnesio, Estearato metálico, Sal de Magnesio

1.3.3 Fórmula Química $C_{36}H_{70}MgO_4$ Peso molecular 591.3g/mol

1.3.4 Color y Aspecto: Polvo fino blanco, de baja densidad; inoloro e insaboro.

1.3.5 Solubilidad: Insoluble en agua, alcohol y éter; ligeramente soluble en alcohol caliente y benceno.

1.3.6 Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: se emplea como lubricante de cápsulas y tabletas así como antiadherente. (Handbook of Excipients. pág. 173-175).

2. DISOLUCIÓN IN-VITRO

2.1 Definición de Disolución

La disolución está definida como el proceso por el cual un compuesto químico ó fármaco sólido, llega a estar disuelto en un disolvente, formándose una solución homogénea, controlado por la afinidad entre la sustancia sólida y el disolvente.

Varios autores coinciden en que la disolución es un tipo específico de reacción heterogénea que comprende dos tipos de procesos: la reacción o interacción del sólido con el solvente y el movimiento del fármaco a la solución por medio de algún tipo de proceso de transporte.

2.2 La Disolución y su relación con la velocidad de absorción de un principio activo

La velocidad de absorción de un fármaco que se administra en forma sólida, oralmente, está controlada por la disolución y la absorción propiamente. Si la disolución de un fármaco en los fluidos en el sitio de absorción es un paso lento, entonces la absorción está limitada por ésta etapa, en éstos casos la absorción se ve afectada por el tipo de forma farmacéutica que se administra, ya que la liberación del principio activo es diferente en cada una de ellas.

Es decir la velocidad de disolución constituye la etapa limitante de la absorción en la siguiente secuencia:



Fig2. Etapas de la absorción de un fármaco (Atache J M 1983 pág 127)

El proceso de disolución precede al proceso de absorción y por lo tanto cualquier factor que influya sobre la velocidad de disolución, también influirá sobre la velocidad de absorción y como consecuencia la velocidad de absorción puede afectar al comienzo, a la intensidad y a la duración de la respuesta biológica.

2.3 Mecanismos de Disolución

Para que las partículas de principio activo contenidas en una tableta comiencen a disolverse en los fluidos del tracto gastrointestinal, es necesario, primero que las moléculas de soluto se desprendan de la superficie del sólido y entonces pasen al solvente por medio de algún tipo de proceso de transporte de masa. El proceso de disolución de partículas sólidas ha sido explicado por medio de diversos modelos.

Pero el modelo de la capa de difusión, ha demostrado ser el más útil para el estudio del proceso de disolución, la utilidad está dada por la capacidad del modelo para explicar los resultados experimentales.

2.3.1 Modelo de la capa de Difusión (Teoría de la película)

El modelo fue propuesto por Nernst y Brunner, en el se asume una película estática de líquido adyacente a la superficie del sólido (capa de Nernst-Brunner) Se considera a una película de espesor h y una disminución de velocidad en dirección perpendicular a la superficie. Se asume que el cambio es rápido, en la interfase de la película sólido-líquido. Cuando las moléculas pasan a la interfase película/líquido-película/lecho de la solución, se forma una mezcla y se destruye el gradiente de concentración.

La difusión es la que controla el proceso de disolución, se lleva a cabo sobre la película de solvente que rodea al sólido: la difusión de las moléculas es de la superficie del sólido a la película y de ésta al solvente (medio de disolución).

Además se debe suponer que las partículas se disuelven isotrópicamente y bajo condiciones en las que la concentración disuelta aumenta a medida que se efectúa la disolución y que la solubilidad S , es independiente del tamaño de las partículas.

Esta teoría supone, que la velocidad de disolución depende sólo del proceso de difusión y éste disminuye con el tiempo, ya que a medida que el proceso de disolución avanza, el gradiente de concentración disminuye, así también disminuye el área superficial del sólido expuesto al ataque del líquido de disolución.

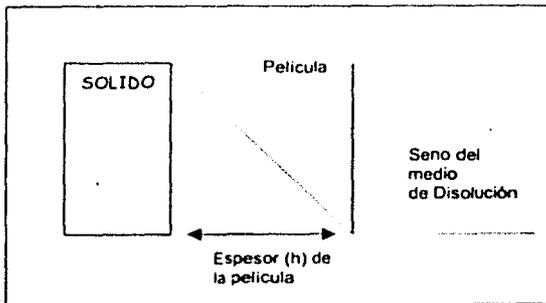


Fig3. Modelo de la capa de difusión (Carstensen Jens. 1977. pág.66)

2.3.2 Ecuaciones relacionadas con el modelo de capa de difusión

2.3.2.1 Ecuación de Noyes-Whitney

Noyes y Whitney fueron los primeros en estudiar la velocidad de disolución, desde un punto de vista cuantitativo, agitando cilindros que contenían ácido benzoico en agua bajo condiciones controladas (Carstensen. 1977.pág 63-64)

Ellos, consideraron que durante la disolución, el área superficial permanece constante y propusieron la siguiente ecuación:

$$\frac{dm}{dt} = KA(S - C)$$

Donde:

$\frac{dm}{dt}$ = Velocidad de disolución del sólido en el líquido

m = Masa disuelta

t = Tiempo

k = Constante de velocidad de disolución

A = Superficie del sólido expuesto a la acción del disolvente

S = Solubilidad del sólido en el disolvente

C = Concentración del sólido en el disolvente a tiempo t

2.3.2.2 Nernst y Brunner

Nernst y Brunner generalizaron la ley de Noyes-Withney, según ellos la velocidad de disolución está determinada por las velocidades de los procesos de difusión involucrados en el sistema

Establecieron una relación entre la constante de velocidad de disolución y el coeficiente de difusión del soluto en el medio disolvente que se presenta a continuación. El coeficiente de difusión se define como la cantidad de soluto que se difunde por unidad de área en una unidad de tiempo (con dimensiones de área por unidad de tiempo)

$$K = \frac{D}{Vh}$$

Donde:

- V= Volumen de disolvente
- h= Grosor (Espesor) de la capa de difusión
- D= Coeficiente de difusión del soluto en el medio solvente
- K= Constante de velocidad de disolución

Para sistemas en los que se mide la velocidad de disolución intrínseca, donde no existe variación en la superficie del sólido que se disuelve, se considera lo siguiente:

$$K = \frac{DA}{Vh}$$

Donde:

- A= Área expuesta al medio de disolución

Estas ecuaciones fueron desarrolladas en base a la aplicación de la Primera Ley de Difusión de Fick y la ecuación desarrollada por Noyes-Whitney (Lewis J. Lesson. 1974. p 2-3)

La ley de difusión de Fick puede expresarse como sigue. el cambio en la cantidad (dm) de una sustancia que difunde, a una temperatura constante conforme cambia el tiempo (dt) a través de un plano perpendicular al área (S), que es directamente proporcional al cambio de concentración (dC), e inversamente proporcional a la distancia recorrida (d) x , lo que se expresa por la siguiente ecuación:

$$\frac{dm}{dt} = -DA \frac{dC}{dx}$$

Donde:

$\frac{dm}{dt}$ = Velocidad de disolución del sólido en el líquido

D = Coeficiente de difusión

A = Área expuesta

dC = Diferencial de concentración

dx = Diferencial de la distancia recorrida por la sustancia

$\frac{dC}{dx}$ = Gradiente de concentración

2.3.3 Otros modelos teóricos

2.3.3.1 Ley de la Raíz Cuadrada de Higuchi

Existen algunos otros modelos teóricos utilizados para explicar la disolución de principios activos. La ecuación más utilizada para explicar la liberación de fármacos dispersos en una matriz insoluble, en donde la velocidad de liberación del fármaco se relaciona con un proceso de difusión, es la del modelo de la raíz cuadrada de Higuchi.

Para la deducción ésta ecuación se considera que una tableta conteniendo una determinada cantidad en g de fármaco; con una porosidad ϵ y un tiempo t , en el que está expuesto el fármaco al medio de disolución, el líquido penetra a una distancia de h cm en la tableta. La cantidad liberada por unidad de área a tiempo t es denotada como Q y la concentración de saturación es S g/cm³. Para ello se tienen las siguientes ecuaciones:

$$Q = Ah - 0.5 \cdot S \epsilon h \quad (ec.1)$$

$$\delta dQ = [A - 0.5 \cdot S \epsilon] dh \quad (ec.2)$$

Donde:

Q= Cantidad de fármaco liberada por unidad de área a tiempo t

A= Fracción de fármaco en la forma farmacéutica

ϵ = Porosidad

t= Tiempo

K= Constante de proporcionalidad igual a 2DS

Donde:

D= Coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución

S= Solubilidad del fármaco

De la primera Ley de Fick esto se presenta como (considerando que el gradiente de concentración es $S \epsilon$) (Carstensen Jens T. 1977. pág. 173-174)

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DS \epsilon}{h} \quad (ec.3)$$

Sustituyendo la ec.2:

$$\frac{dQ}{dt} = [A - 0.5 \cdot S \epsilon] \frac{dh}{dt} \quad (ec.4)$$

Combinado la ec.3 y 4:

$$h dh = \left[\frac{DS \epsilon}{A - 0.5 \cdot S \epsilon} \right] dt \quad (ec.5)$$

Integrando la ecuación 5:

$$0.5 * h^2 = \left[\frac{DS \epsilon}{A - 0.5 * S \epsilon} \right] t \quad (ec.6)$$

En condiciones iniciales, se hace una integración de la constante igual a cero, introduciendo la ec.1:

$$h^2 = \frac{Q^2}{(A - 0.5 * S \epsilon)} \quad (ec.7)$$

Finalmente, con la ec.7 resulta la siguiente expresión:

$$Q = [2DS \epsilon (A - 0.5 * S \epsilon)]^{1/2} t^{1/2} \quad (ec.8)$$

Esta ecuación puede expresarse también como: (Corstensen. 1977. pág146)

$$Q = [KA \epsilon t]^{1/2} \quad (ec.9)$$

A partir de ésta ecuación se relaciona a la cantidad de fármaco liberada denotada Q a tiempo t y para encontrar la constante de velocidad de disolución de la raíz cuadrada ($k^{1/2}$) de manera experimental se realiza un gráfico del porcentaje disuelto de fármaco contra la raíz cuadrada del tiempo (Fig4), también es posible utilizar el porcentaje de fármaco no disuelto. En donde se observa una relación lineal y un tiempo de latencia (t_0) el que es una medida del tiempo necesario para que las partículas de fármaco difundan del sistema (tableta) de acuerdo a la teoría de la capa de difusión al medio de disolución.

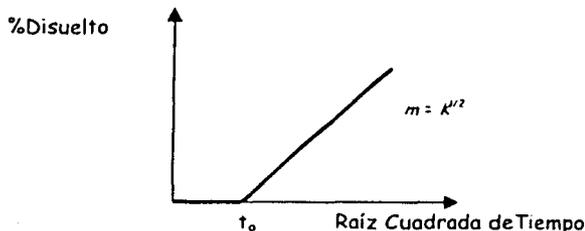


Fig4. Disolución de un fármaco de acuerdo a la Ley de la Raíz cuadrada

2.4 Determinación de la velocidad de disolución

Después de la administración de una forma farmacéutica sólida oral, es necesario que el ó los principios activos contenidos, se liberen de ésta, la liberación del principio activo a partir de la tableta puede ser expresada como la velocidad de disolución ó como el tiempo requerido para que un fármaco pueda disolverse. La velocidad de disolución se puede determinar por dos tipos de métodos generales: de superficie constante y de superficie no constante.

2.4.1 Métodos de superficie constante

En éstos métodos se mantiene el área superficial constante que es expuesta al solvente, y se determina la velocidad de disolución intrínseca del compuesto, la que es característica de un compuesto sólido y solvente dados bajo condiciones experimentales previamente fijadas.

2.4.1.1 Disolución Intrínseca

La velocidad de disolución intrínseca es definida como la velocidad de disolución de una sustancia, cuando las condiciones como el área superficial,

temperatura, velocidad de agitación, pH del medio de disolución permanecen constantes.

La evaluación de la disolución intrínseca de una sustancia, es importante para demostrar la pureza química y en algunos casos la equivalencia química de lote a lote.

2.4.1.2 Métodos para Determinar la Constante de Velocidad de Disolución Intrínseca

La evaluación de la disolución intrínseca se realiza, con ayuda del "Aparato de Wood". Los componentes del aparato son: la matriz, la placa metálica, el punzón, los tornillos, el empaque y la varilla, algunos de ellos se muestran en la siguiente figura.



Fig.5 Componentes del "Aparato de Wood"

A continuación se describen los pasos para realizar la prueba de disolución:

1) Acoplar la placa metálica a la base de la matriz.



Fig6. Atornillamiento de la plato metálico a la base de la matriz

2) Colocar el material de prueba en la cavidad de la matriz con un diámetro de 0.8cm.



Fig7. Adición del polvo a la cavidad de la matriz.

3) Insertar el punzón en la cavidad de la matriz.



Fig8. Insertar el punzón a la cavidad de la matriz.

- 4) Comprimir el polvo en una prensa hidráulica (se recomienda comprimir durante un tiempo de 4-5 min a 2000 psi).

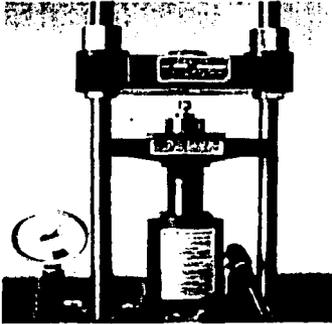


Fig9. Compresión del polvo

- 5) Liberar la matriz de la placa metálica (se puede observar el área expuesta)

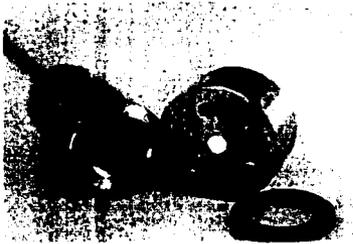


Fig10. Compacto formado expuesto a un área superficial constante

6) Colocar el empaque y unir con la varilla.



Fig11. Varilla metálica con la matriz lista para montar al aparato de disolución.

7) Montar la varilla(asta) metálica que contiene a la matriz en el aparato de disolución

Se recomienda que el vaso de disolución contenga 900 ml de medio de disolución a una temperatura de 37°C. La distancia de la cara inferior de la matriz al fondo del vaso debe ser de 1 pulgada. De preferencia la disolución debe desarrollarse a una velocidad de agitación de 50rpm; es apropiado un colector de muestras automatizado para extraer las alícuotas del medio de disolución (Pharmaceutical Technology 2001 pág 48)

La velocidad con la que una sustancia va a la solución, cuando ésta se disuelve en un líquido se explica por la ecuación de Noyes-Whitney:

$$\frac{dm}{dt} = K \cdot A(S - C)$$

Donde:

$\frac{dm}{dt}$ = Velocidad de disolución del sólido en el líquido

m = Masa disuelta

t = Tiempo

k = Constante de velocidad de disolución

A = Superficie del sólido expuesta a la acción del disolvente

S = Solubilidad del sólido en el disolvente

C = Concentración del sólido en el disolvente a tiempo t

Y mediante una modificación, considerando que la ecuación expresa que en un inicio, cuando C es pequeña, la velocidad de disolución es proporcional a la solubilidad, es decir $C \ll S$ entonces la ecuación queda reducida a:

$$\frac{dm}{dt} = k A S$$

Donde:

$\frac{dm}{dt}$ = Velocidad de disolución del sólido en el líquido

k = Constante de velocidad de disolución

A = Superficie del sólido expuesta a la acción del disolvente

S = Solubilidad del sólido en el disolvente

Si durante la prueba el área superficial permanece constante es necesario integrar la ecuación anterior, considerando el volumen del líquido disolvente. La ecuación se puede describir como.

$$V \left[\frac{\partial C}{\partial t} \right] = k A (S - C)$$

Bajo condiciones sink si $C \ll 0.15 S$ (15% de la solubilidad) (Carstensen Jens T. 1977, p.64-67) la ecuación se expresa como:

$$C = \frac{kAS}{V} \cdot t$$

Donde:

- C= Concentración en el medio de disolución a un determinado tiempo de muestreo (mg/cm^3)
- k = Constante de velocidad de disolución
- A= Superficie del sólido expuesta a la acción del disolvente (cm^2)
- V= Volumen del medio de disolución (cm^3)
- t= Tiempo (unidades de tiempo segundos, minutos)

En el medio de disolución se determina periódicamente la concentración de fármaco liberado y se realiza un gráfico de las concentraciones en función del tiempo como se observa en la *Fig.12* resulta una línea recta y considerando la pendiente obtenida de la relación lineal es posible determinar el valor de la constante de velocidad de disolución intrínseca, expresada en términos cm/min . (Cartensen Jens T 1977 pág 4-5)

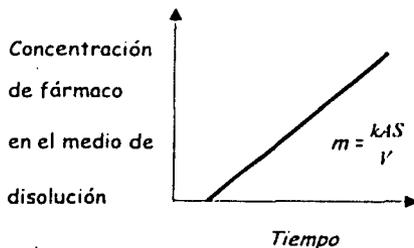


Fig12. Relación lineal de la concentración de fármaco liberado y el tiempo

2.4.2 Métodos de superficie no constante

En los métodos de superficie no constante no se tiene un control tan estricto del área superficial expuesta al medio solvente. Este tipo de métodos se usa para estudiar la influencia del tamaño de partícula, del área superficial y de los excipientes sobre el principio activo. El valor numérico obtenido que se obtiene se denomina velocidad de disolución aparente; ésta velocidad se expresa en términos de miligramos disueltos por minuto (mg/min). Es importante mencionar que la mayoría de los métodos utilizados para estudiar la disolución in-vitro de formas farmacéuticas sólidas, son de superficie no constante

3. FACTORES QUE DETERMINAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION

3.1 Factores que dependen del sistema

3.1.1 Medio de disolución

La selección del medio de disolución se hace en función de que las condiciones de la prueba se acerquen lo más posible a las condiciones fisiológicas para una buena predicción. Cuando no es factible simular de manera confiable las

condiciones in-vivo para la prueba de disolución, es más apropiado utilizar correlaciones empíricas entre los parámetros farmacocinéticos y de disolución (Guidance of the Industry SUPAC-IR/MR pág 1076)

Generalmente se requieren medios de disolución en un intervalo de pH de 1 a 6.8; cuando se requieren medios de pH ácidos se recomienda HCL 0.1N, en ciertos casos se propone el empleo de fluido gástrico simulado. Es posible también el uso de soluciones buffer USP en el intervalo de pH de 4.5-8.0. El empleo de aditivos como enzimas, sales o surfactantes pueden ser considerados en casos específicos, esto dependiendo de las características de solubilidad del principio activo (Curso teórico-práctico sobre manejo de Software y Equipo, Disolutor Automatizado Vankel VK7000)

La USP XXIII señala que el medio de disolución es de preferencia agua previamente desgasificada. Además es necesario tener un control de la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, deaerear el medio, verificar que el pH del medio tenga una variación de no más de 2 decimales del valor nominal. En cuanto al volumen del medio de disolución de acuerdo a las recomendaciones de FDA, es que éste debe ser de 500, 900 o hasta 1000 ml así como asegurarse de que el volumen se encuentre en un intervalo de $\pm 1\%$ por peso.

3.1.2 Temperatura

En general, las sustancias se disuelven más rápido en sistemas calientes. Cuando una sustancia absorbe calor en el proceso de disolución, su solubilidad se incrementa por un incremento en la temperatura. El incremento en la solubilidad provee un incremento en el gradiente de concentración y da como resultado un incremento en la velocidad de disolución.

La USP especifica que el medio de disolución debe estar a 37°C ($\pm 0.5^\circ$); la temperatura del vaso y del baño deben ser las mismas (*Guidance of the Industry SUPAC-IR/MR Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Form*, pág 1076). La temperatura es el parámetro in-vivo que fácilmente puede ser reproducido in-vitro. Resulta importante mantener la temperatura en límites de variación muy estrechos, ya que éste parámetro afecta considerablemente la solubilidad.

3.1.3 Recipiente de disolución

3.1.3.1 Tamaño

De acuerdo a las especificaciones que da la USP para vasos con capacidad de volumen desde 500, 900 ó 1000ml, la altura de esto debe encontrarse en el siguiente intervalo 16-17.5 cm con un diámetro interno de 10 a 10.5 cm (*Seminario de Evaluación de medicamentos USP y FDA, 2000*)

3.1.3.2 Tipo

Vaso, frasco, celda de diálisis. Debe estar fabricado de un material inerte y de preferencia transparente, con el objetivo de que el ensayo se observe fácilmente así mismo se prefiere que el material a partir del cual son fabricados sea vidrio y no plástico

Es importante mencionar que los vasos de plástico tienen un coeficiente de transferencia de calor de aproximadamente 35 veces menor que el vidrio.

Como la diferencia de temperatura entre el baño y el medio es disminuida, la cantidad de calor transferido dentro del vaso es reducido, por lo tanto es recomendable el uso de vasos de vidrio y no de plástico (Hanson William 1991. pág.39).

3.1.3.3 Forma

Es de preferencia el empleo de vasos de fondo redondo, en los cuales el comprimido ó la cápsula, así como su producto de desintegración, quedan siempre en posición central. A diferencia de los vasos con fondo plano en los que el comprimido se sitúa ya sea en el centro, la periferia y una vez que se desintegra se forma un montículo central o se dispersa en el líquido y los resultados se distorsionan debido a que la tableta se mueve continuamente (Seminario de Evaluación de medicamentos USP y FDA, 2000)

3.1.4 Sistema de agitación

Durante las pruebas de disolución se deben mantener constantes las condiciones de agitación, el sistema de agitación puede adoptar diferentes modalidades, es decir la intensidad de agitación entre varios dispositivos para pruebas de disolución in-vitro puede ser variado por las dimensiones y geometría del vaso de disolución, el volumen del medio de disolución y el grado de agitación. Por lo que cada método de disolución ofrece un único medio de proporcionar un flujo controlado de solvente sobre la superficie del soluto. Se pueden emplear tres métodos básicos de agitación, los que a continuación se describen.

3.1.4.1 Agitador rotatorio

En éste se rota la forma farmacéutica (Aparato USP 1, con una velocidad de agitación de 50-100 rpm) o agita el medio (Aparato USP 2, con una velocidad de 50-75rpm). Es necesario considerar también el tipo de comida (contenido del alimento, volumen, viscosidad) (Curso teórico-práctico sobre manejo de Software y Equipo, Disolutor Automatizado Vankel VK7000)

3.1.4.2 Recíproco

La agitación recíproca mueve los productos farmacéuticos arriba y abajo en una sucesión de medio. Este método de agitación se usa en los aparatos USP 3 y 7.

3.1.4.3 Movimiento fluido

Esta forma de agitación mantiene el producto farmacéutico relativamente estacionario mientras se bombea una corriente controlada de medio a través de él. Este método se utiliza en el aparato USP 4.

El grado de agitación del sistema es un factor, el cual afecta directamente el parámetro de constante de velocidad de disolución. Esto de acuerdo a la ecuación $K = a(N)^b$, donde K es la velocidad de disolución, N es la velocidad de agitación y b y a son constantes. Al aumentar la velocidad de agitación del sistema disminuye el espesor de la película (h), aumentando la velocidad de disolución.

3.1.5 Gases Disueltos

Todos los líquidos están en equilibrio con el gas que los rodea en la interfase gas-líquido. En una temperatura y presión dadas una porción de gas está disuelta en el líquido; en el proceso de disolución tal caso puede interferir con la reproducibilidad de los resultados en diferentes formas. El aire o gas disuelto puede alterar el pH del medio de disolución, con el cambio de temperatura los gases disueltos se pueden liberar en forma de burbujas, éstas burbujas pueden alterar los modelos de flujo asociados con partículas o con la misma forma farmacéutica, alterado la capa límite de la interfase sólido-líquido y dar lugar a cambios en los resultados de la prueba.

Las burbujas formadas en el medio de disolución disminuyen el área de contacto entre el sólido y el líquido al depositarse sobre la forma farmacéutica, o incluso en las canastillas (sí se usa el aparato 1) o sobre las paletas (uso del aparato 2) (Curso teórico-práctico sobre manejo de Software y Equipo. Disolutor Automatizado Venkel VK7000)

La técnica de deaereación que propone la USP es la siguiente.

- Calentar el medio a 41°C
- Filtrar a vacío el medio de disolución, pasar a través de un filtro de 0.45 micrómetros con agitación vigorosa
- Mantener el vacío por 5 minutos con agitación
- Equilibrar a 37 °C y usar inmediatamente

Algunos otros métodos propuestos para degasificación son:

- Filtración al vacío
- Burbujeo con helio
- Agua caliente colocada al vacío

3.2 Factores asociados al Proceso Tecnológico

Durante el proceso de elaboración de las formas de dosificación sólidas orales, así como del resto de las formas farmacéuticas, en ciertas ocasiones existen cambios en el equipo empleado, de lugar o escala; cuando esto ocurre es necesario considerar los cambios, ya que éstos cambios son críticos para el proceso. Incluso para las características físicas y fisicoquímicas del producto final.

Algunas de las operaciones realizadas durante el proceso de obtención de las formas farmacéuticas así como los mecanismos que rigen dichas operaciones y la forma en cómo pueden verse afectadas las características de la forma farmacéutica, se describen a continuación.

3.2.1 Tamaño de partícula

- El tamaño de partícula tiene gran influencia, sobre la velocidad de liberación. Es bien sabido que cuanto es mayor es el tamaño de las partículas, más permeable es la capa de polvos a los líquidos y se dispersará más fácilmente. Existe un tamaño de partícula óptimo para que la disolución sea mejor; no demasiado gruesa para que la superficie de la disolución sea grande, pero tampoco demasiado fina para que no se formen agregados.

Lo más adecuado es utilizar partículas finas de principios activos los cuales sean aislados con diluentes hidrofílicos. No siempre es recomendable disminuir el diámetro de las partículas de un fármaco, existen algunos casos en los que no resulta conveniente, como:

- En el transcurso de una trituration mecánica excesiva, se pueden presentar problemas de humectación o una reaglomeración de partículas bajo el efecto de la energía acumulada por ellas.

Se presentan casos en los que es importante el uso de partículas lo bastante voluminosas para disminuir la absorción; en las que la granulometría del fármaco condiciona la duración de la efectividad terapéutica. Esto se realiza cuando se preparan formas farmacéuticas cuya acción farmacológica se prolonga durante varias semanas.

- Cuando el aumento de la superficie efectiva de un fármaco aumenta su reactividad, como la penicilina y la eritromicina, sustancias que al ser reducidas de tamaño de partícula, a pesar de acelerar su velocidad de disolución, se puede favorecer su degradación. Ambos antibióticos son inestables en medio gástrico y en forma de polvo demasiado fino corren el riesgo de ser destruidos, mientras que los cristales grandes pueden alcanzar el intestino degradándose sólo una pequeña porción

- Polvos finos son más sensibles a agentes exteriores, pueden perder parcial o totalmente sus propiedades organolépticas, después de la compresión

3.2.2 Fuerza de compresión (Aiche, 1983, pág.247-253)

3.2.2.1 Fuerza de compresión y porosidad de la masa del comprimido

A medida que aumenta la fuerza de compresión, la superficie de contacto establecidas entre las partículas es mayor, la superficies de adhesión interparticular será más grande y por lo tanto habrá menos espacio vacío.

Esto se traducirá en una porosidad del comprimido cada vez menor, hasta un cierto límite a partir del cual toda fuerza superior ya no podrá actuar. Es importante mencionar que los poros son una vía de entrada importante para el agua en el seno del comprimido; disminuir la porosidad del comprimido constituye una disminución de su velocidad de disgregación y por lo tanto de la velocidad de disolución del principio activo. En general la disminución de la porosidad debida a un aumento de la fuerza de compresión, aumenta el tiempo de disgregación y disminuye la disolución, pero existe una zona de porosidad óptima para la cual los poros son aún suficientemente amplios como para permitir la penetración del líquido de disgregación.

La formulación modula la influencia de la compresión. Los poros se podrán llenar más ó menos por el líquido de disgregación si se encuentran tapizados por un recubrimiento de sustancias hidrófilas como los gránulos de almidón, la penetración del agua será más rápida; por el contrario si sus paredes son hidrófobas la penetración será lenta.

3.2.2.2 Fuerza de Compresión y elevación de la temperatura durante la compresión

Debe tenerse en cuenta la relación que existe entre la fuerza de compresión y la elevación de la temperatura durante la compresión. Esta varía de acuerdo a las condiciones de compresión. Su medida ha podido ser utilizada para la determinación de los efectos de los lubricantes, que disminuyen las fricciones y por lo tanto la liberación del calor. Esta elevación de la temperatura sería suficiente, para provocar la fusión de ciertos lubricantes grasos y de ciertas mezclas.

La fusión de los lubricantes grasos puede provocar el recubrimiento de las partículas del principio activo por una capa hidrófoba, que frenaría su humectación y su disolución. (Lachman Leon. 1976) Así, también la elevación de la temperatura puede modificar el estado cristalino de ciertas formas metaestables y modificar la velocidad de disolución de los principios activos.

La fuerza de compresión y la relación de principio activo - materia grasa juegan un papel importante en la velocidad y mecanismo de liberación. A presiones elevadas y cantidad pequeña de fármaco, la porosidad de la matriz será pequeña o nula y la liberación sólo se efectúa por erosión. A bajas presiones y cantidades de fármaco más elevadas, la difusión a través de los poros tendrá lugar como en las matrices inertes.

La liberación de principio activo a partir de matrices hidrófobas está controlada por la naturaleza y proporción de excipiente graso, tamaño, granulo y cantidad, granulometría, solubilidad del principio activo así como por la fuerza de compresión. Así también estará influida por el pH del sistema gastrointestinal y equipo enzimático

3.2.3 Tipo de máquina de comprimir (Aiche, 1983 pág 243-244,249-253)

La fuerza aplicada durante la compresión se encuentra mejor repartida en el comprimido obtenido con una máquina rotativa, trabajando con los dos punzones (inferior y superior), que en el caso de una máquina alternativa la que producirá comprimidos menos homogéneos, presentando zonas, más duras en la cara correspondiente al punzón superior.

Los lubricantes, al disminuir las fuerzas de fricción, permitirán un mejor reparto de las fuerzas en la masa a comprimir. Los comprimidos formados serán más homogéneos desde el punto de vista de la dureza y por consiguiente de la porosidad y de la disolución.

3.2.4 Métodos de fabricación

3.2.4.1 Compresión directa

El tiempo de disgregación y la velocidad de disolución dependerán de los excipientes utilizados. Estos deben de presentar propiedades de enlazantes secos y favorecer el desmoronamiento aunque algunas veces influirán sobre la rapidez de disgregación.

La incorporación de derivados hidrófilos, no hidrosolubles como los almidones o las celulosas (avicel), que "bombean" el agua hacia el interior del comprimido, facilitará la liberación y la disolución de los principios activos poco hidrosolubles.

Sin embargo, existe una limitación con los almidones, ya que al ser poco compresibles, provocarán una mala cohesión del comprimido que se hace friable. El uso de materiales como las carboximetilcelulosas permite mejorar éste problema.

3.2.4.2 Granulación

La granulación es una operación unitaria, definida como el proceso de crear gránulos. La morfología del polvo es modificada por el uso de un líquido que causa que las partículas se unan a través de fuerzas capilares o por fuerzas de compactación.

El proceso incluye además una ó mas de las siguientes propiedades de los polvos: incremento del flujo, incremento de la compresibilidad, densificación, alteración de la apariencia física a mayor esfericidad, uniformidad o partículas largas y/o incremento de las propiedades de superficie hidrofílicas

Lo que sucede con la operación de la granulación es que la masa a repartir fluye mejor y la mayoría de las veces el gránulo es más fácil de mojar que el polvo de partida, debido a la mayor porosidad intergranular

3.2.4.2.1 Granulación en seco

La granulación en seco permite, una disgregación más rápida, pero la fuerza de compresión en la fabricación de los primeros comprimidos no debe ser

demasiado elevada para que no origine la formación de zonas demasiado compactas que la trituration no destruirá.

3.2.4.2.2 Granulación Húmeda

La granulación húmeda muy utilizada para la compresión de una mezcla de polvos; necesita distintas operaciones que podrán inferir sobre la liberación y la disolución del principio activo. Un granulado se obtiene por humectación de un polvo con líquido, con el paso a través de un tamiz de la masa maleable y un secado. Estas tres fases pueden tener cierta influencia en las características y propiedades de los principios activos. Los factores que a menudo deben considerarse son:

- La naturaleza del líquido de humectación, si este se disuelve parcialmente los componentes del polvo, las condiciones de secado pueden provocar un fenómeno de endurecimiento externo y deben tomarse en cuenta. La cubierta puede dar lugar a gránulos duros en la superficie y provocar que la disolución del principio activo sea lenta.

- Cantidad de líquido, preferentemente debe utilizarse en proporciones no demasiado elevadas, ya que después de la granulación se obtendrían gránulos duros y poco porosos.

- **Modo de secado**

El secado, como una operación unitaria, es definida como la remoción de un líquido a partir de un sólido por evaporación. El proceso de secado del gránulo puede introducir una serie de modificaciones como la recristalización de los

principios activos, en forma de hidratos, lo que provoca una disminución de la velocidad de disolución.

La humedad del gránulo condiciona la cohesión final después de la compresión y por lo tanto su disgregación. Es recomendable desecar a una humedad constante y trabajar en atmósfera condicionada si se quiere asegurar la reproducibilidad de la velocidad de disolución.

De tal forma que el modo y las condiciones de granulación influyen sobre la dureza y la porosidad del gránulo para la compresión. La granulación del polvo a comprimir permite un aumento en la densidad de éste y la constitución de un gránulo que fluye mejor en la tolva de alimentación de la máquina. La dureza del gránulo repercute sobre la velocidad de disolución del principio activo y el tamaño de los gránulos tiene una repercusión sobre la porosidad, los gránulos relativamente grandes provocarán una porosidad elevada.

4. PERFILES DE DISOLUCION

4.1 Definición de perfil de Disolución

Un perfil de disolución es definido como la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones de experimentación controladas, a partir de una determinada forma farmacéutica. (NOM-177-SSA1-1998)

Un perfil de disolución sirve para proporcionar información acerca de:

- a) La velocidad de disolución (intrínseca ó aparente) del fármaco ó compuesto

- b) Cantidad máxima de fármaco que se puede disolver
- c) Tiempo de latencia
- d) Cambios en la cinética de disolución del producto ensayado (determinación del orden, ajuste a un modelo matemático)

4.1.1 Clasificación de la comparación de los perfiles de disolución

4.1.1.1 Un solo punto

Se utiliza para evaluar los cambios en el escalamiento, en casos en los que se dan cambios en el sitio de fabricación, cambios o eliminación de los excipientes, cambios en el equipo y procesos. Se pueden considerar similares en virtud de la similitud de cualquier punto del tiempo de muestreo de disolución. Sirve para evaluar fármacos con alta solubilidad y alta permeabilidad.

4.1.1.2 Múltiples puntos en un tipo de medio de disolución (el medio indicado en el método)

Sirve para evaluar los cambios debidos a la forma farmacéutica o para las diferentes fórmulas de una misma forma farmacéutica. Sirve para evaluar fármacos con baja permeabilidad y alta solubilidad.

4.1.1.3 Múltiples puntos en cinco tipos diferentes de medio de disolución.

Se utiliza para evaluar cambios en la formulación, para evaluar fármacos con alta permeabilidad pero baja solubilidad

Los diferentes medios de disolución que pueden emplearse son: agua, HCl 0.1N y buffer USP a pH 4.5, 6.5 Y 7.5

4.2 Cinética de Disolución

Una cinética de disolución se establece determinando la concentración de la disolución en función del tiempo en puntos alejados donde se disuelve el sólido. Por lo tanto es necesario que al tomar la muestra, se considere la homogeneidad de la solución de tal forma que refleje fielmente la liberación del soluto a partir de la forma sólida. Deben considerarse además, los intercambios de soluto entre una zona más concentrada y otra menos concentrada. (Aiche 1983, pág. 172-173)

Cuando una forma sólida se obtiene por un solo procedimiento, como la compresión directa, es lógico suponer que la liberación del principio activo se realizará únicamente según una cinética que puede condicionar su biodisponibilidad.

Por el contrario, para comprimidos multicapas ó para comprimidos con varios núcleos, podemos encontrarnos con una yuxtaposición de varias cinéticas tales como:

- Cinética de orden cero (liberación proporcional al tiempo) para la fracción de acción inmediata
- Cinética de orden uno (logaritmo de la cantidad liberada proporcional al tiempo) para la fracción de acción retardada

En la mayoría de los casos, sólo puede determinarse la cinética mediante los métodos que proporcionan la concentración del soluto en el disolvente (algunas veces puede determinarse la cantidad que queda en la forma sólida).

4.3 Expresión Matemática de la Cinética de Disolución

Se puede considerar como la liberación del principio activo a partir de la forma sólida en función del tiempo y expresar éste fenómeno mediante una cinética de orden cero o uno, las que se describen a continuación.

- a) Reacción de orden cero: La velocidad es constante e independiente de la cantidad de soluto presente y se puede expresar por:

$$Q_a = K_0 t$$

Donde:

Q_a = Cantidad de fármaco disuelto a un tiempo t

K_0 = Constante de velocidad de disolución de orden cero

t = Tiempo

- b) Reacción de orden uno: La velocidad es proporcional a la cantidad que permanece sin disolver; la liberación del soluto disminuye con el tiempo de manera exponencial, lo que puede expresarse como:

$$-\frac{dQ}{dt} = k Q$$

Integrando y aplicando logaritmos decimales:

$$\log Q_t = \log Q_0 - \frac{kt}{2.303}$$

Y en forma exponencial la ecuación queda expresada como:

$$Q_t = Q_0 e^{-k t}$$

4.4 Análisis de Perfiles de Disolución

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo utilizando métodos dependientes e independientes (O'Hara Thomas, et al 1998, pág 214-223)

4.4.1 Métodos Dependientes

En éste tipo de métodos se utilizan diversas herramientas matemáticas para realizar la comparación de perfiles de disolución. Estos métodos son utilizados de tal forma que los datos de disolución se ajusten a una ecuación desarrollada según el modelo y se dice que éste tipo de métodos se utilizan para ajustar perfiles de disolución. Con el fin de permitir la aplicación de éstos modelos a la comparación de perfiles de disolución, se sugiere seleccionar el método más apropiado(la ecuación que mejor describa el comportamiento de disolución) para los perfiles a partir de los lotes probados. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros, como son los siguientes:

- Lineal
- Cuadrático
- Logístico
- Probit
- Weibull

Para la comparación de los perfiles se utilizan los datos de los perfiles generados por cada unidad(tableta u otra) y se ajustan al modelo más apropiado y después se siguen los siguientes pasos:

- 1.- Se establece una región de similitud tomando la variación de parámetros del modelo y se ajusta para unidades de la prueba (tabletas u otras), a partir de los datos aprobados.
- 2.- Se calcula la distancia estadística multivariable, entre lotes de prueba y de referencia, para los parámetros del modelo.
- 3.- Se estima el 90% de la región de confianza.

4.4.2 Métodos Independientes del modelo (Análisis Estadístico) (O'Hara Thomas., et al. 1998. pág 216-219)

4.4.2.1 Método Multivariado

El método es útil en el análisis de velocidad de liberación de fármacos a partir de productos farmacéuticos de liberación sostenida, ya que permite analizar los datos en base a los criterios: nivel y forma de la curva. De tal manera que permite la construcción de un modelo de regresión para predecir la disolución a partir de valores arbitrarios de diferentes parámetros como los factores de formulación.

Este método también puede ser usado para comparar los perfiles de disolución obtenidos por tabletas de liberación inmediata, en los casos en los que la variación dentro de un lote sea mayor que el 15%. En éstos casos se sigue el siguiente procedimiento:

- 1.- Se determinan los límites de similitud en términos de la distancia estadística multivariable (MSD), la cual se basa en las diferencias de las disolución interlotes con respecto a los lotes de referencia estándar aprobados.

2.- Se estima la MSD entre lotes de disolución promedio de prueba y los de referencia.

3.- Se estima un 90% de intervalo de confianza de la MSD entre lotes de prueba y referencia.

4.- Se compara el límite superior del intervalo de confianza con el límite de similitud. El lote de prueba se considera similar al lote de referencia si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual que el límite de similitud.

4.4.2.2 Método de Análisis de Varianza (ANOVA)

Este método es útil para comparar perfiles de disolución de tabletas de liberación inmediata (recubiertas o no recubiertas), así como para tabletas de recubrimiento entérico y cápsulas. Se puede aplicar utilizando todos los datos de perfiles de disolución, en su forma original o mediante transformaciones simples.

En el método de ANOVA, los perfiles de disolución son aprobados para diferencias en nivel (se refiere a la concentración de fármaco que se disuelve en un tiempo determinado) y forma (aspecto) parámetro que es importante para detectar las diferencias en el mecanismo de disolución entre dos ó más formulaciones.

Todos los datos se utilizan para el análisis y no es necesario el proceso de ajuste a un modelo o polinomio, es decir que el análisis es independiente de los procedimientos de ajuste de perfiles de disolución. El procedimiento experimental para el análisis es el siguiente:

1.- Se tienen "n" grupos o perfiles a comparar, cada uno con nK unidades de estudios (tabletas, cápsulas, etc), esto permite analizarlos con un número

diferente de repeticiones o unidades de estudio. Estas unidades se seleccionan de manera aleatoria.

2.- Las x 's representan las mediciones realizadas como concentración, % disuelto o porcentaje específico a disolver dichas características las establece el investigador.

4.4.2.3 Método de factores de diferencia y similitud

Para la comparación de perfiles de disolución independientemente del modelo se desarrollaron dos ecuaciones propuestas por Moore y Flanner (1996), una denominada factor de diferencia (f_1) y otra llamada factor de similitud (f_2), las que evalúan la diferencia entre el porcentaje de fármaco disuelto por unidad de tiempo para una formulación de prueba y una de referencia.

Las recomendaciones para el uso de éstas ecuaciones son que:

- 1.- Para la comparación de perfiles de disolución, éste método es adecuado cuando se cuentan con tres ó más puntos en el tiempo de disolución.
- 2.- Las mediciones de disolución de lotes de prueba y de referencia se deben realizar bajo las mismas condiciones.
- 3.- Los puntos de tiempos de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos.
- 4.- Se debe considerar alguna medición después del 85% de disolución de ambos productos.
- 5.- Para el uso de datos promedio, el porcentaje de coeficiente de variación en los puntos iniciales no debe rebasar el 20%, y en los puntos siguientes no debe ser mayor que el 10%.

El factor de diferencia (f_1) calcula el porcentaje(%) de diferencia entre las dos curvas en cada punto de tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas. La ecuación es:

$$f_1 = \left(\left(\frac{\sum_{t=1}^N R_t \cdot T_t}{\sum_{t=1}^N R_t} \right) \right) * 100$$

Donde:

N= número de puntos en el tiempo

R_t = Valor de disolución del lote de referencia(precambio) en el tiempo t.

T_t = Valor de disolución del lote de prueba (poscambio) en el tiempo t.

El factor de similitud (f_2) es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado; es una medición de la similitud en el porcentaje(%) de disolución entre las dos curvas. Se expresa como:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^N (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} * 100$$

Donde:

n= número de puntos en el tiempo(tiempos de muestreo)

R_t = Valor de disolución del lote de referencia(precambio) en el tiempo t(porcentaje disuelto promedio)

T_t = Valor de disolución del lotes de prueba (poscambio) en el tiempo t(porcentaje disuelto promedio)

El procedimiento a seguir es:

- 1.- Determinar el perfil de disolución de dos productos(12 unidades cada uno) de los productos de prueba y referencia.
- 2.- Calcular el factor de diferencia(f_1) y el factor de similitud(f_2) mediante las ecuaciones correspondientes, utilizando los valores de disolución promedio de los perfiles de disolución.

Los criterios para que los perfiles se consideren similares son:

- 1.- Los valores de f_1 se deben aproximar a cero(de 0 a 15)
- 2.- Los valores de f_2 se deben aproximar a 100(de 50 a 100)

IV. PARTE EXPERIMENTAL

1. MATERIALES Y REACTIVOS

- ✓ Sulfametazina Sódica
 - Proveedores: Astroquim Lote 0005041.319 y Helm Lote 9208241
- ✓ Extran MA02 Neutro concentrado
- ✓ Agua Desionizada 18.2 M Ω cm
- ✓ Agua Destilada

2. INSTRUMENTOS Y EQUIPO

- ✓ Disolutor Automatizado Vankel Modelo VK7000
- ✓ Bomba de calentamiento Vankel VK750D
- ✓ Bomba de reflujo Vankel Mmodelo 17-2200
- ✓ Aparato de Disolución Intrínseca Vankel P/N 70-9022
- ✓ Calibrador Físico Test Vankel Monitor QAI Model 12-0520
- ✓ Máquina tableteadora Carver Modelo C No. 3912 S/N 41000-310
- ✓ Espectrofotómetro Cary 1E Varian
- ✓ Balanza Mettler Toledo
- ✓ Analizador de Humedad HR73 Mettler Toledo
- ✓ Sistema de agua ultra-pura Milli Q-Plus
- ✓ Filtros Gelman 0.45 μ m (Millipore)
- ✓ Microscopio electrónico de barrido JSM-25 S II (JEOL)
- ✓ Campana de recubrimiento con oro JFC-1100 (JEOL)
- ✓ Material de cristalería

Plan Experimental

CALIBRACIÓN FÍSICA DEL DISOLUTOR Y ESPECTROFOTOMETRO

1. Determinación de los parámetros de calibración física del disolutor automatizado Vankel
2. Determinación de las pruebas de desempeño del Espectrofotometro UV-Visible Cary 1E



DESARROLLO DE LOS METODOS DE ANALISIS PARA LA CUANTIFICACION DE SULFAMETAZINA EN:

1. Disolución Intrínseca
2. Perfiles de disolución de bolos



EVALUACIÓN DE LA DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DE SULFAMETAZINA SODICA EN FUNCION DE 2 PROVEEDORES

1. Elaboración de la curva de calibración de Sulfametazina sodica en agua desionizada considerando un intervalo de concentración de 0.0158 a 0.3150 mg/ml
2. Elaboración de tabletas de sulfametazina de dos proveedores a una fuerza de compresión de tonelada y tiempo de compresión de 4 segundos con un peso promedio de 285 mg, empleando e aparato de VWood
3. Desarrollo de la disolución intrínseca en agua desionizada a 37°C, 60 rpm, muestreos cada minutos durante 30 minutos, 6 tabletas por proveedor
4. Determinación de la constante promedio y del coeficiente variación de velocidad de disolución intrínseca de sulfametazina sódica por proveedor
5. Evaluar si existe o no diferencia significativa en la constante de velocidad de disolución intrínseca d los dos proveedores estudiados
6. Determinación de la morfología de la materia prima de los dos proveedores utilizada en la disolución intrínseca por Microscopia Electronica de Barndo



Determinación del mecanismo de liberación de la sulfametazina sódica a partir de bolo elaborados bajo diferentes condiciones de fabricación

1. Elaboración de la curva de calibración de sulfametazina sodica en agua desionizada en un intervalo d concentración de 0.1489 a 0.9928 mg/ml para la disolución de bolos con peso promedio de 3 gramos considerando la cantidad máxima de Sulfametazina presente en los bolos
2. Determinar los perfiles de disolución de bolos de sulfametazina sódica elaborados segun un diseño factorial 2³ con 2 niveles sobre la temperatura de fusión durante la granulación, el tamaño del granulo, la fuerza de compresión y dos experiencias adicionales con el valor mínimo de temperatura de fusión los dos niveles de la fuerza de compresión y tamaño de granulo mayor a 250 micras pero menor a 84 micras
3. Determinar el mecanismo de liberación de sulfametazina sódica a partir de bolos fabricados baj diferentes condiciones
4. Definir si las condiciones de fabricación de los bolos afectan significativamente el comportamiento d los perfiles de disolución de los bolos jerarquizando su orden de importancia

Fig13. Diagrama del plan general del trabajo.

3.1 Formulación de bolos de Sulfametazina

Los bolos de Sulfametazina sódica sometidos a la prueba de disolución fueron producidos por un proceso de granulación por fusión y la formulación es la siguiente:

Tabla1. Formulación de Bolos de Sulfametazina Sódica

COMPONENTE	CONTENIDO(%)	FUNCIONES
Sulfametazina Sódica	28.5	Principio Activo
Hierro Reducido	46	Densificador
Aceite de Castor Hidrogenado	25	Constituyente de la matriz
Estearato de magnesio	0.5	Lubricante

3.2 Evaluación de sulfametazina sódica en función de dos proveedores de la materia prima. Proveedores Helm y Astroquim.

Inicialmente se evaluó la factibilidad del desarrollo de un método en la fabricación de matrices cerosas, para la evaluación de la disolución intrínseca, esto con el uso de cera blanca y de carnauba, para ello se fijaron ciertas condiciones, como el tiempo de secado de la matriz cerosa una vez ensamblada la varilla metálica, el peso de las tabletas de sulfametazina, la fijación de las varillas metálicas al aparato de disolución así como el control de la velocidad de agitación. sin embargo, no fue posible controlar éstas condiciones por lo que fue empleado el aparato de Wood Vankel con el que se realizaron algunas pruebas preliminares para finalmente fijar las condiciones, tomando en cuenta algunas consideraciones que se encuentran reportadas.

Además se elaboró una curva de calibración de Sulfametazina sódica en agua deionizada considerando un intervalo de concentración de 0.0158 a 0.3150

mg/ml. Se fabricarán tabletas de sulfametazina sódica de dos proveedores, empleando el Aparato de Wood. Determinando la constante promedio de velocidad de disolución intrínseca de sulfametazina sódica por proveedor

3.3 Determinación del mecanismo de liberación de Sulfametazina Sódica a partir de bolos elaborados bajo diferentes condiciones de fabricación

Se elaboró la curva de calibración de sulfametazina sódica en agua deionizada en un intervalo de concentración de 0.1489 a 0.9928 mg/ml, para la disolución de bolos con peso promedio de 3 gramos, considerando la cantidad máxima de Sulfametazina presente en los bolos.

Se obtuvieron los perfiles de disolución de bolos de sulfametazina con el aparato 2 de la USP automatizado con agua desionizada, a 37°C, 60 rpm, con muestreos cada hora durante 40 horas. También se obtuvieron los perfiles de disolución de bolos sometidos durante un periodo de 30 días a 2 diferentes condiciones: 40±2°C de temperatura de estufa a 75% de humedad relativa y a 30± 2°C humedad ambiente; esto como un estudio complementario con el objetivo de evaluar el efecto de la temperatura de estufa sobre el comportamiento de disolución.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el desarrollo de éste proyecto, para la disolución de Sulfametazina a partir de bolos, empleando un sistema automatizado, se consideró la saturación del medio de disolución, así como el límite de absorbancia permitido por el instrumento, ya que las ventajas de automatizar la prueba para tabletas de liberación prolongada son múltiples.

También fue importante considerar que la presencia de excipientes en la formulación puede conducir a errores serios si no se usa un ensayo específico para determinar la cantidad disuelta y éste factor debe considerarse en el diseño de la prueba de disolución. Por todo lo anterior y retomando algunos estudios llevados a cabo en LEM-Farmacia sobre Sulfametazina sódica por Gómez- Garduño y colaboradores (2000), en los que se procedió entre otros aspectos a determinar la longitud de onda en la que la presencia de los excipientes no causan interferencia en la respuesta, fue la $\lambda=308$ nm la empleada para seguir la disolución de sulfametazina

La fase experimental se inició con la prueba de disolución intrínseca de sulfametazina sódica en el aparato de Wood, para ello se realizó un diseño experimental, con un solo factor de cambio que fue el proveedor de Sulfametazina sódica, con un total de 12 corridas (pruebas) 6 para cada proveedor.

El peso promedio de las tabletas de sulfametazina sódica fué de 285 mg empleando el aparato de Wood, comprimidas a una fuerza de 1 tonelada con un tiempo de compresión de 4 segundos.

Durante el desarrollo de la prueba de disolución intrínseca se empleó agua deionizada a 37°C como medio de disolución, filtrada a vacío con el uso de filtros tipo Gelman de 0.45 μ m y una velocidad de agitación de 60 rpm con el empleo de 6 tabletas por proveedor.

Previo a esto, se realizó la curva de calibración de sulfametazina sódica en agua deionizada desgasificada en un intervalo de concentración de 0.0158 a 0.3150 mg/ml.

En el medio de disolución, se determinó la concentración del fármaco cada 2 minutos durante un tiempo total de 30 minutos, mediante un sistema automatizado, la muestra se transportó a la unidad de detección en donde las concentraciones fueron medidas en el espectrofotómetro Cary 1E y la absorbancia fue determinada. En base a la ley de Lambert-Beer es bien sabido que las concentraciones son proporcionales a la absorbancia de ahí que la concentración es llevada entonces contra el tiempo lo que resulta una relación lineal y se encuentra una pendiente.

Para el cálculo de la constante de velocidad disolución intrínseca se consideraron los siguientes parámetros: 1) Solubilidad de sulfametazina sódica: 400mg/cm³, 2) Área superficial expuesta: 0.5 cm² en la matriz Vankel, 3) Tiempos de muestreo dados en minutos y 4) Volumen de medio de disolución: 900 ml de agua deionizada degasificada.

Y mediante un análisis estadístico de comparación de medias se evaluó si existía o no diferencia significativa de la constante de disolución intrínseca de los dos proveedores de sulfametazina sódica, éste análisis se presenta en la *Tabla2*.

Tabla2. Tabla de medias de la constante de disolución Intrínseca con intervalos de confianza de 95.0%

PROVEEDOR	N	Media	Error estandar	lim. inferior	limit. superior
ASTROQUIM	6	0.0600	0.0006	0.0586	0.0614
HELM	6	0.0615	0.0006	0.0601	0.0629
Total	12				

En el análisis se determina que el comportamiento de la disolución intrínseca de Sulfametazina Sódica, no es afectado por el cambio de proveedor. Esto se comprueba mediante el siguiente gráfico, en el que se observa que no existe diferencia significativa entre los dos proveedores evaluados

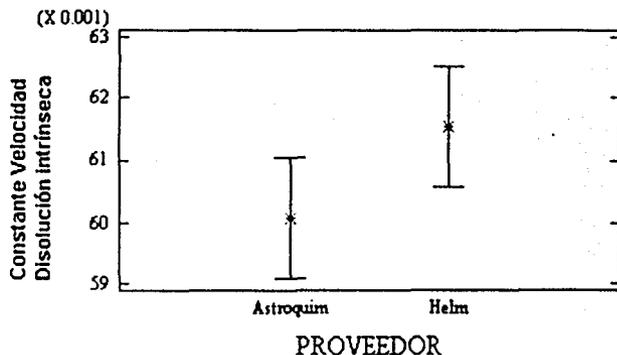


Fig14. Intervalos de Confianza de las medias de la constante de velocidad de disolución intrínseca al 95%

Además se determinó la morfología de la materia prima de los dos proveedores de sulfametazina utilizada en la disolución intrínseca, las microfotografías se muestran en las Fig. 15 y 16.

Fotografías tomadas por: Técnico Rodolfo Robles Gómez.

Laboratorio de Microscopía electrónica

F.E.S. Cuautitlán.



Fig 15. Fotografía de polvo de Sulfametazina Sódica proveedor Helm. La barra corresponde 100 μ m.

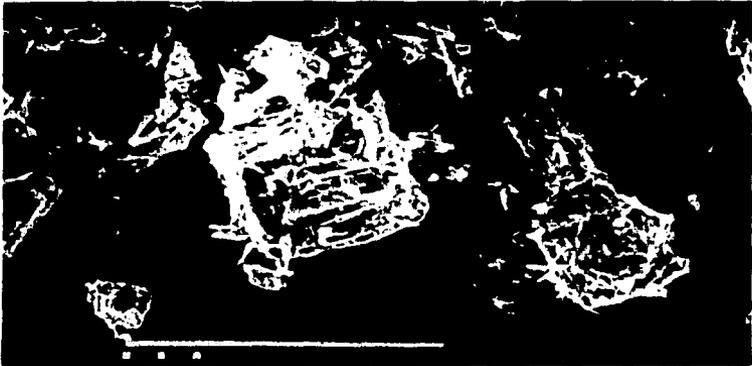


Fig 16. Fotografía de polvo de Sulfametazina Sódica proveedor Astroquim. La barra corresponde a 100 μ m.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Mediante microscopía electrónica fué posible analizar la morfología de las partículas de sulfametazina de los proveedores, en ellas se observa que la forma de la partícula es la misma para ambos, con ésto es posible deducir que el comportamiento de disolución no se verá afectado por el uso de materia prima de un proveedor u otro. La barra de la parte inferior representa una longitud de 100 μ m, la que permite corroborar el tamaño estimado.

Para seguir la disolución de sulfametazina a partir de los bolos se empleó $\lambda=308$ nm, en la que la presencia de los excipientes no causan interferencia en la respuesta, determinada en estudios anteriores. En la siguiente tabla se describen las variaciones en las condiciones de fabricación de dichos bolos.

Tabla 3. Condiciones de fabricación de lotes de bolos de Sulfametazina sódica

No. LOTE	TEMPERATURA PRODUCCIÓN	TAMANO DE PARTICULA	FUERZA DE COMPRESIÓN (TON)
1	95	Mayor a 840 micras	3
2	95	Mayor a 840 micras	1
3	95	Menor a 250 micras	3
4	95	Menor a 250 micras	1
5	75	Mayor a 840 micras	3
6	75	Mayor a 840 micras	1
7	75	Menor a 250 micras	3
8	75	Menor a 250 micras	1
9	85	Mayor a 250 micras pero menor a 840 micras	3
10	85	Mayor a 250 micras pero menor a 840 micras	1

Se elaboró también la curva de calibración de sulfametazina sódica en agua deionizada en un intervalo de concentración de 0.1489 a 0.9928 mg/ml, para la disolución de bolos con peso promedio de 3 gramos, considerando la cantidad máxima de Sulfametazina presente en los bolos

Una vez fijadas las condiciones de la prueba de disolución, se realizaron las pruebas y para la interpretación de los resultados obtenidos del estudio de disolución, fué necesario expresar dichos resultados en términos adecuados como: porcentaje acumulado de fármaco en función del tiempo (Fig17)

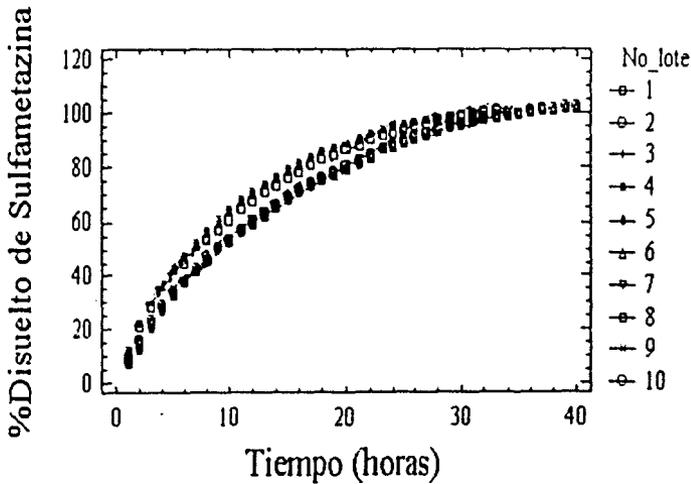


Fig17. Perfiles de Disolución de Sulfametazina a partir de bolos

Posteriormente, se realizó un tratamiento de los datos de disolución empleando diferentes modelos teóricos como son: Modelo de la raíz cúbica de Hixson y Crowell, Modelo de los Dos Tercios, también se emplearon técnicas para interpretar los datos de velocidad, de tal forma que se llegará a un esquema cinético del proceso de disolución total mediante el tratamiento de los datos a una cinética de orden cero, uno, dos o así como algún tipo de función de distribución.

Se encontró que el modelo de Raíz cuadrada de Higuchi, es el más apropiado para explicar el mecanismo de liberación de sulfametazina a partir de bolos. Esto, de acuerdo al criterio de que la formulación de bolos mencionada con anterioridad, corresponde a la de un tipo de forma farmacéutica matricial de liberación prolongada en donde el principio activo se encuentra disperso en un excipiente que después de la compresión o el recubrimiento según sea el caso, tiene la propiedad de formar una matriz o esqueleto que disminuye la velocidad de liberación de la sustancia activa por efecto hidrófobo.

De ahí que tratándose de una forma farmacéutica de éste tipo, se asuma que el principio por el que actúa la forma matricial considera que la matriz se compone de finos poros en donde es atrapado el principio activo y la operación de liberación del principio activo fuera de la matriz puede dividirse en tres fases:

- Penetración del líquido (medio de disolución) en los poros de la matriz.
- Disolución del principio activo en éste líquido.

- Difusión de la solución del principio activo desde el interior de la matriz hacia la superficie de la forma farmacéutica.

Y aplicando el modelo de la Raíz cuadrada de Higuchi, se determina una relación del porcentaje disuelto de sulfametazina sódica contra la raíz cuadrada del tiempo (Fig18). De tal forma que se observa una relación lineal, la linealidad del trazo indica que el proceso está controlado por la difusión y entonces es posible explicar el mecanismo de liberación del sulfametazina a partir de los bolos mediante éste modelo.

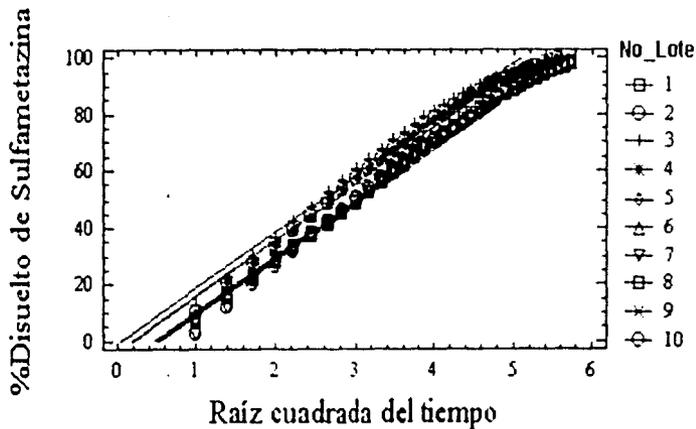


Fig18. Liberación de Sulfametazina a partir de bolos de acuerdo a la Ley de la Raíz Cuadrada de Higuchi

El análisis estadístico de los perfiles de disolución se realizó con la ayuda del paquete estadístico SSAS -LAB Versión 8.0.

El modelo determinado, mediante éste análisis, que explica la variabilidad en los perfiles de disolución de bolos de sulfametazina sódica es el siguiente:

% Disuelto de Sulfametazina Disuelta =

$$-10.74 + 22.5799 \text{ raíz cuadrada del tiempo} + 2.039 \text{ tamaño de partícula} * \text{ fuerza compresión} - 3.25 \text{ fuerza de compresión}$$

El modelo explica el 97% de la variabilidad de los perfiles de disolución, el que es determinado mediante el análisis de regresión múltiple (Tabla 4.)

Tabla 4. Análisis de Regresión Múltiple

R-cuadrada	0.9733	R-cuadrada ajustada 0.9721			
C.V.	6.8934				
Fuente de Variación	gl	SC	CM	F	Pr > F
Modelo	6	62824	10471	833	0.000
Error	137	1722	13		
Total	143	64546			

Además se observa en el Fig19. que existe una fuerte evidencia estadística, que explica que las variables en el proceso están relacionadas con los valores esperados del Porcentaje Disuelto Promedio, lo que se presenta como una prueba de ajuste al modelo.

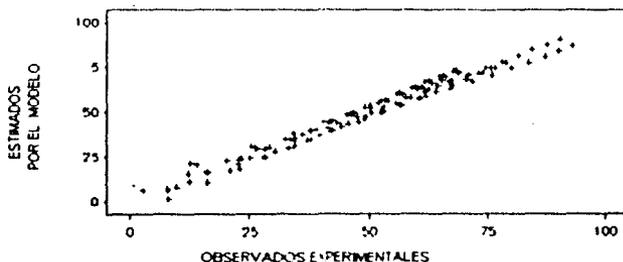


Fig19. Perfiles de Disolución estimados por el Modelo en función de las observaciones

Con el modelo que explica la variabilidad de la respuesta analizada, se evalúa la significancia de los coeficientes del modelo de regresión esto en función de probabilidades. Estas probabilidades se obtienen con el ANOVA, si p-value presenta un valor menor a 0.05 esto indica que el coeficiente tiene una influencia significativa.

En la tabla siguiente se observa que los factores de raíz cuadrada del tiempo, fuerza de compresión y la interacción tamaño de partícula * fuerza de compresión, presentan un valor menor a 0.05 por lo que influyen de manera significativa sobre la respuesta (Porcentaje Disuelto de Sulfametazina).

Tabla 5. Análisis de Anova

Tipo III Suma de Cuadrados					
Respuesta: Porcentaje Promedio Disuelto de Sulfametazina					
Fuente de Variación	gl	SC	CM	F	Pr > F
RCT	1	53614	53614	4265	0.0000
FC*TM	4	8041	2010	160	0.0000
FC	1	947	947	75	0.0000

RCT= Raíz Cuadrada del tiempo

FC= Fuerza de compresión

TM= Tamaño de partícula

Por otro lado la eficiencia de un análisis de regresión depende de del supuesto que la variación del porcentaje disuelto de sulfametazina es la misma en todas las observaciones, dicho supuesto se comprueba con la relación lineal entre los residuales del análisis y los valores estimados de sulfametazina disuelta por el modelo. Esta relación lineal es observada en la Fig 20

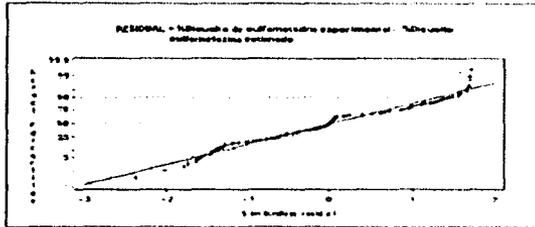


Fig20. Prueba de Ajuste a los residuales

Finalmente se jerarquizó el orden de importancia de los factores del proceso estudiados sobre los perfiles de disolución de bolos. A partir del modelo que explica el comportamiento de los perfiles de disolución se encontraron los factores de fabricación que afectan significativamente el comportamiento de los perfiles de disolución son: el tiempo de disolución de la prueba, el tamaño de partícula y la interacción tamaño de partícula * fuerza de compresión. En el siguiente gráfico se presenta el orden de importancia de dichos factores. Aquellos que presentan un signo negativo presentan una relación inversa con respecto al %Disuelto de Sulfametazina y los que tienen un signo positivo presentan una relación directa.

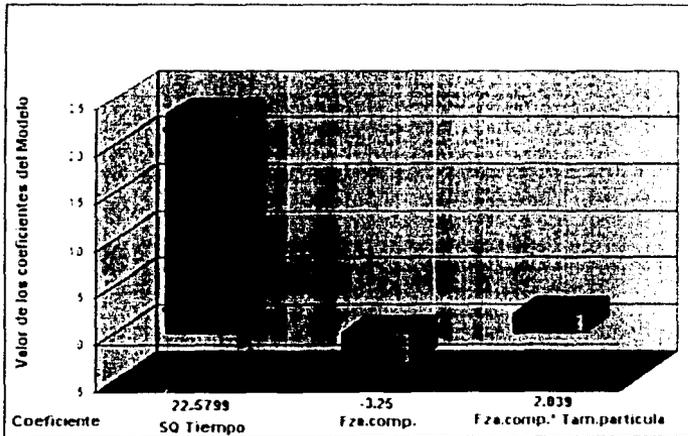


Fig21. Efecto de los factores implicados en el modelo determinado para explicar la variabilidad de los perfiles de disolución

VI. CONCLUSIONES

- ✓ El uso de materia prima de un proveedor u otro (Helm o Astroquim) no afecta el valor de la constante de velocidad de disolución intrínseca de la sulfametazina sódica.
- ✓ Se determinó un valor de constante de velocidad de disolución intrínseca de 0.0600 cm/min para la sulfametazina del proveedor Astroquim y de 0.0615 cm/min para el proveedor Astroquim.
- ✓ Se concluyó que el mecanismo de liberación de sulfametazina a partir de bolos se explica en función del modelo de raíz cuadrada de Higuchi.
- ✓ Se estableció que los factores que afectan el comportamiento de los perfiles de disolución de bolos son: el tiempo de disolución de la prueba, la fuerza de compresión y el tamaño de partícula del granulado; además se determinó que existe una interacción entre la fuerza de compresión y el tamaño de partícula del granulado.
- ✓ Por lo tanto se recomienda, en el escalamiento del proceso de fabricación, optimizar la fuerza de compresión y el tamaño de partícula del granulado, en función del equipo disponible en el proceso.

ANEXO I

Calibración física del Disolutor Vankel y Espectrofotómetro Cary 1E

Determinación de los parámetros de calibración física del disolutor automatizado Vankel.

Para la calibración física del disolutor se empleó el calibrador Vankel Monitor Q4II, verificando la información sobre vasos y paletas, respecto a la velocidad rotacional; en vasos, el centrado de varilla, vibración de varillas, temperatura de vasos y del baño de disolución. Realizando éstas evaluaciones a cada una de las posiciones del sistema Vankel y el calibrador físico presenta un reporte promedio de las seis posiciones activas, que imprime automáticamente sobre los siguientes parámetros:

Velocidad rotacional	49.97 rpm
Temperatura de vasos y baño de disolución	37.43°C
Vibración de varillas (bamboleo)	0.27mm

Determinación de las pruebas de desempeño del Espectrofotómetro UV-Visible Cary 1E.

Seleccionar en "CaryWin UV" la aplicación "Validate" y en la pantalla principal de "Validate", oprimir "Test". En el fólder "Configure" se selecciona la opción "Instrument Performance Test" y aparece un recuadro en el que se indican que pruebas corresponden a la indicación que son: Exactitud de la longitud de onda, Reproducibilidad de la longitud de onda, Ruido fotométrico y Línea Base, dar "clic" en "OK" y finalmente dar un "clic" en "Start" y las pruebas dan inicio. Para iniciar la prueba es necesario que las dos posiciones de paso de luz en el espectrofotómetro se encuentren libres.

ANEXO II

Elaboración de la curva de calibración de sulfametazina sódica en agua desionizada para seguir la disolución de sulfametazina a partir de bolos.

Preparar la solución stock de concentración de 1.2mg/ml, para ello pesar una cantidad aproximada de 240.3 mg de sulfametazina sódica previamente secada a 130°C en la termobalanza y llevarlos a un volumen de aforo de 200 ml de agua desionizada.

De la solución stock, tomar 4ml y llevarlos a un volumen de aforo de 25 ml de agua desionizada para obtener una concentración de 0.1922mg/ml

Tomar 5 ml de la solución stock y llevarlos a un volumen de aforo de 25 ml de agua desionizada para obtener una concentración de 0.4806 mg/ml.

Tomar 10 ml de la solución stock y llevarlos a un volumen de aforo de 25 ml de agua desionizada para obtener una concentración de 0.7209 mg/ml

Y para la preparación del último sistema de la curva tomar 20 ml de la solución stock y llevarlos a un volumen de aforo de 25 ml de agua desionizada para obtener la concentración de 0.9612 mg/ml. Todas las soluciones se prepararon por triplicado.

VII. REFERENCIAS

- ▣ Aiache J.M, J.Ph Devissaguet, Guyton-Hermann A.M (1983) "Biofarmacia" Asociación Francesa de Enseñantes de farmacia Galénica. El Manual Moderno, México D.F. pág. 127-130,172-175, 279-280, 285-287, 296-305, 325,327-333.
- ▣ Alonso Genaro(1999). Remington Farmacia.Tomo II.19a edición. Médica Panamericana. México.
- ▣ Appleton and Lange (1992) Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Tirad edition. USA.pp. 161-162.
- ▣ Banakar, U. (1992) Pharmaceutical Dissolution Testing. Drug and the Pharmaceutical Sciences; Vol 49, Marcel Dekker, Inc.,USA. 1992 pp 14-22
- ▣ Carstensen Jens T. Pharmaceutics of Solids and solids Dosage Forms. (1977). Manona. Wisconsin. Una publicación de Wiley-Interscience. pág.63-70, 233-237.
- ▣ Clarke, Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and post-mortem material. (1978). The Pharmaceutical Press. Volume I. Pág. 548-549.
- ▣ Cruz Rodolfo., (1998) Apuntes de Tecnología Farmacéutica I. F.E.S. Cuautitlán UNAM.
- ▣ Frazier William F., et al.(1976) *Correlation of absorption of Sulfamethazine boluses with dissolution using a new dissolution apparatus for veterinary tablets*. Journal of Pharmaceutical Science.
- ▣ Garduño. Jose Antonio., (2000) Apuntes de Desarrollo Analítico. F.E.S. Cuautitlán UNAM.

- Gibaldi Milo (1974) Introducción a la Biofarmacia. Traducido por el profesor Dr. Jesús Cabo Torres Editorial Acribia. Zaragoza, España pp. 23-39.
- Gómez Almaraz Liztli. (2001) "Elaboración De Programas Interactivos En Multimedia Para La Enseñanza De La Tecnología Farmacéutica" "Desarrollo De Un Programa En Ambiente Multimedia Para Bioequivalencia De Medicamentos" Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios superiores Cuautitlán. pág. 116,118,120,217,218,225,233.
- Gómez Mirón Margot. (1998) "Desarrollo de un método espectrofotométrico confiable para cuantificar la cantidad de sulfametazina sodica liberada en el proceso de disolución de bolos de liberación controlada" Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
- Guía rápida de operación (2000) Vankel. Sistema de Disolución Automatizada. pág. 1-5.
- Guidance of the Industry SUPAC-IR/MR Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Form pág.1071-1084.
- Handbook of Pharmaceuticals Excipients. (1986) Published by American Pharmaceutical Association The Pharmaceutical Society of Great Britain. pág. 49-50,173-175.
- Hanson William A. Handbook of Dissolution Testing 2nd Edition, Revised. Eugene, Oregon. Aster Publishing Corporation. 1991. pág. 10-14,15,32-39.
- Hebert, A. Lieberman. (1990) Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Second edition, Volume 3, Inc. New York. pág. 503-507, 242-243.

- ▣ Helman José (1982) Farmacotecnia Teórica y Práctica Tomo II. Continental. México.
- ▣ Internet <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. (Marzo 2001)
- ▣ Internet <http://www.cmcissues.com/Methods/dissolution>. (Marzo 2001)
- ▣ Internet <http://spin.com.mx/rcamacho/gcs/gcsestd.html>. (Marzo 2001)
- ▣ Internet <http://chemfinder.cambridgesoft.com/results.asp>. (Marzo 2001)
- ▣ Jorgensen Ellen D., et al., *Development of Dissolution Tests for Oral Extended-Release products*. PSTT Vol. 1, No. 3 June 1998. pp. 128-135.
- ▣ Lachman Leon, Herbert A. Lieberman, Kanig Joseph L.(1976) The theory and Practice of industrial Pharmacy. Lea Febiger Philadelphia. Second edition. pág. 96-103, 15-20.
- ▣ Lewis j lesson, Ph.D and Cartensen J. Thuro Ph.D. Dissolution Technology. (1974). The Industrial Pharmaceutical Technology Section of Academy of Pharmaceutical Science. pág 4-5, 62-70, 118-137, 166-168
- ▣ Narvárez Álvarez Mariela (2000) "Elaboración De Un Sistema Computacional Multimedia Sobre Disolución De Polvos Y Tabletas". Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. pág. 9, 51-52, 38-41, 69-70, 95-96, 98.
- ▣ O'Hara Thomas., et al., (1998) *A review of methods used to compare dissolution profile data*. PSTT Vol. 1, No 5 Agust 1998. pág. 214-223.
- ▣ Parrott Eugene L. Ph.D (1970) Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics. Burgess Publishing Company. pág 27, 84, 85, 147, 166.

- Remington Gennaro Alonso R. Farmacia. (1998). Tomo II. 19ª edición. Médica Panamericana. México.
- Rodríguez Ricardo S., Ramos Carlos. Facultad de Química UNAM. *Enseñanza del Diseño Factorial a través de experimentos sencillos de laboratorio.* (1999) Volumen 30. Número 4. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, pág. 16-21.
- Rossetto Ives. (1998) Pharmaceutecnie Industrielle I M.T. Vendome France. Capítulo II.
- Rothen-Weinhold Alexandra., et al., (2000) *Formulation and technology aspects of controlled drug delivery in animals.* PSTT Vol.3, No. 7 July 2000. pág 22-231
- Seminario de Evaluación de Medicamentos. Curso 2 USP y FDA (2001)
- Skoug J.M., et al., *Estrategia para el desarrollo y validación de pruebas de disolución para formas sólidas orales.* Pharmaceutical Technology Diciembre 1996. pág. 8-15.
- Swarbrick James. *In Vitro Dissolution, Drug Bioavailability and the Spiral of Science.* Pharmaceutical Technology June 1997 pág 25-27
- Sittig NI. (1988), p.1412-1413
- Tacey X. Viegas, Roxanne U. Curatella, Lise L. Van Winkle and Gerald Brinker. Pharmaceutical Technology. June 2001. pág 44-53
- Taller teórico-práctico del manejo de software y Disolutor Automatizado Vankel VK7000 (2001)
- Thaseen Mirza Ph.D. por USP Lydia Velásquez Kieffer por FDA
- U.S Pharmacopeia National Formulary NF 18 pág 1791-1793, 1458

- Viegas Tracey X., et al., (2001) *Measurement of Intrinsic Drug Dissolution Rates Using Two types of Apparatus*. *Pharmaceutical Technology*. pág. 44-53.