



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

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

CARACTERIZACION DE UN SISTEMA MATRICIAL DE
CEFALEXINA - ETILCELULOSA APLICANDO UN MODELO
DE PERCOLACION

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

FADIA LILIA GONZALEZ AYUB BARRERA

ASESOR: M. en C. RAFAEL VILLALOBOS GARCIA



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.



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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

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 la TESIS:

Caracterización de un sistema matricial
de Cefalexine-Etilcelulosa aplicando un modelo de percolación.

que presenta la pasante: Patricia Ilija González Avila Barrera
con número de cuenta: 0755567-6 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.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de Julio de 2003

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

VOCAL Q.F.B. Marina I. Morales Galicia

SECRETARIO M. en C. Rafael Villalobos García

PRIMER SUPLENTE Dr. David Quintanar Guerrero

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

∞ El valor de tu vida viene de ti. No puedes tomarlo de alguien más.
No puedes pedirlo prestado, o heredarlo, o casarte con él, o solamente tener
la suerte de que llegue.

Debes de crearlo.

Tu vida tiene sentido solamente en la medida en que tu hagas algo para
lograr lo que deseas. Solo en la medida en que lo hagas será tu propia y
única contribución al mundo ∞

∞ Albert Einstein decía que loco era aquel que quería cambiar las cosas,
haciendo las cosas de la misma manera ∞

∞ Tu eres dueño de tu propio destino, de hecho lo tienes en tus manos y tu
vas a decidir que tan lejos quieres llegar ∞

∞ El viento que impulsa tus alas son tus sueños y ellos te dirán cuantos
cielos e incluso universos cruzaras ∞

En especial agradecimiento al M. en C. Rafael Villalobos por su amistad y apoyo a la realización de esta tesis.

A mi madre Ma. Eugenia la cuál ha puesto todo su empeño y dedicación para lograr darme una carrera profesional.

A mi padre por heredarme su ideología.

A mis hermanos por brindarme parte de sus aprendizajes.

A todos mis compañeros que de cierta manera proporcionaron algo bueno con su amistad.

A mis amigos en especial a Carlos, Greta, Federico por brindarme su amistad incondicional y por escucharme cuando más lo necesite.

A mis amigos de Laboratorio de Tecnología Farmacéutica por brindarme parte de sus conocimientos y amistad.

A Victor por brindarme su apoyo cuando más lo he necesitado y por estar en todos los momentos más importantes de mi vida.

Agradeciendo a las diferentes áreas aquí abajo mencionadas por su ayuda en la realización de esta tesis:

Al departamento de Microscopía Electrónica por su apoyo en la toma de todas las fotografías de esta tesis, en especial al Técnico Académico Rodolfo Rodríguez Robles.

Al Taller de Soplado de Vidrio en la realización de piezas clave para la realización de esta tesis, en especial al Sr. Draucin Jiménez Celli.

Al Departamento de Metal Mecánica en especial al I.M. José trinidad Romero Sánchez por el diseño y manufactura de dispositivos esenciales para la realización de esta tesis.

ÍNDICE GENERAL.

	Página.
Índice General.....	i
Índice de Figuras.....	v
Índice de Tablas.....	vii
Abreviaturas.....	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
I.1. Teoría de Percolación.....	3
I.1.1. Exponentes críticos.....	6
I.1.1.1. La probabilidad P_{∞}	6
I.1.1.2. El exponente β	6
I.1.1.3. El exponente ν	6
I.1.1.4. El exponente γ	7
I.1.1.5. Universalidad.....	7
I.1.2. Dimensión fractal.....	7
I.1.2.1. Más universalidad.....	8
I.1.3. Redes tridimensionales.....	8
I.1.3.1. Percolación en redes al azar y continuas.....	10
I.2. Proceso de Disolución de Formas Farmacéuticas Sólidas.....	13
I.2.1. Importancia de la disolución de formas farmacéuticas sólidas orales.....	13
I.2.2. Definición de disolución y su relación con la velocidad de absorción de un principio activo.....	13
I.2.3. Velocidad de disolución in-vitro e in-vivo.....	14
I.2.4. La desintegración y la disolución de tabletas convencionales.....	14
I.2.5. Etapas de la disolución de una tableta convencional.....	15
I.2.6. Factores que afectan la velocidad de disolución.....	15
I.2.7. Importancia de la prueba de disolución.....	16
I.2.8. Determinación de la velocidad de disolución.....	16
I.2.9. Solubilidad.....	16
I.2.9.1. Importancia de la solubilidad en el proceso de disolución.....	16
I.2.10. Modelos y mecanismos que explican la disolución a partir de sistemas matriciales.....	17
I.2.10.1. Generalidades.....	17
I.2.10.2. Modelo de la raíz cuadrada del tiempo.....	17
I.2.10.3. Difusión de polímeros.....	19
I.2.10.4. Aplicación de la primera ley de Fick para determinar la liberación de un fármaco a partir de una matriz polimérica.....	20
I.2.10.5. Dispositivos matriciales.....	24
I.2.10.6. Sistemas de liberación controlados por el hinchamiento.....	25
I.2.10.6.1. Análisis matemático de los sistemas hinchables.....	25
I.2.10.6.2. Modelos de disolución para sistemas farmacéuticos hinchables.....	26
I.2.10.7. Disolución del fármaco desde una matriz en un sistema de liberación controlada para sistemas percolados.....	29

1.2.10.8. Erosión de polimeros y liberación del fármaco.....	32
1.2.10.8.1. Cinética de liberación de fármacos desde sistemas erosionables.....	33
I.3. Liberación del fármaco a partir de formas farmacéuticas no convencionales.....	35
I.3.1. Generalidades.....	35
I.3.2. Tipos de liberación.....	36
I.3.3. Liberación Prolongada.....	38
I.3.3.1. Generalidades.....	38
I.3.3.2. Objetivos de los sistemas de liberación prolongada.....	39
I.3.3.3. Ventajas de los sistemas de liberación prolongada.....	39
I.3.3.4. Consideraciones a tomar para elaborar una formulación de liberación prolongada.....	39
I.3.3.5. Requisitos ideales de un sistema de liberación prolongada.....	40
I.3.3.6. Teoría de la liberación prolongada.....	40
I.3.3.7. Métodos más comunes utilizados para lograr una liberación prolongada.....	41
I.3.4. Sistemas farmacéuticos sólidos matriciales.....	41
I.3.4.1. Antecedentes e importancia.....	41
I.3.4.2. Definición.....	41
I.3.4.3. Matriz ideal.....	42
I.3.4.4. Excipientes comunmente utilizados.....	42
I.3.4.4.1. La etilcelulosa como excipiente.....	44
I.3.4.5. Manufactura.....	44
II. OBJETIVOS.....	46
II.1. Objetivo General.....	46
II.2. Objetivos Particulares.....	46
III. HIPÓTESIS.....	47
IV. PARTE EXPERIMENTAL.....	48
IV.1. Materiales y equipo.....	48
IV.1.1. Reactivos.....	48
IV.1.2. Equipo.....	48
IV.2. Métodos.....	48
IV.2.1. Evaluaciones previas.....	48
IV.2.1.1. Curva de calibración.....	48
IV.2.1.2. Evaluación de la solubilidad.....	48
IV.2.1.3. Análisis del tamaño de partícula.....	49
IV.2.1.3.1. Determinación del tamaño de partícula de Cefalexina y la Etilcelulosa.....	49
IV.2.2. Determinación de los parámetros críticos de un sistema percolado fármaco-excipiente.....	49
IV.2.2.1. Coeficiente de difusión.....	49
IV.2.2.2. Evaluación de la liberación de Cefalexina a partir de matrices porosas de Etilcelulosa.....	50
IV.2.2.3. Evaluación del perfil de disolución con el aparato de Wood.....	50
IV.2.2.4. Comparación de los perfiles de disolución.....	50
IV.2.2.5. Estudio de microscopía electrónica.....	50

IV.2.2.6. Obtención de los coeficientes de difusión aparente para cada una de las mezclas.....	51
IV.2.3. Estimación del umbral de percolación del fármaco, p_{c1}	51
IV.2.4. Estimación del umbral de percolación del excipiente, p_{c2}	51
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	52
V.1. Evaluaciones Previas.....	52
V.1.1. Curva de Calibración.....	52
V.1.2. Evaluación de la Solubilidad.....	53
V.1.3. Análisis de tamaño de partícula.	54
V.1.3.1. Determinación del tamaño de partícula de la Cefalexina y la Etilcelulosa.	54
V.2. Determinación de los Parámetros críticos de un sistema percolado fármaco-excipiente.....	56
V.2.1. Coeficiente de Difusión.....	56
V.2.2. Evaluación de la liberación de Cefalexina a partir de matrices porosas de Etilcelulosa.	60
V.2.3. Evaluación del perfil de disolución con el aparato de Wood.....	60
V.2.4. Comparación de los perfiles de disolución.....	60
V.2.5. Estudio de microscopía electrónica.....	64
V.2.6. Obtención de los coeficientes de difusión aparentes para cada una de las mezclas.....	68
V.3. Estimación del umbral de percolación del fármaco, p_{c1}	72
V.3.1. Perfil de disolución y cinéticas de liberación.....	72
V.4. Estimación del umbral de percolación del excipiente, p_{c2}	73
V.4.1. Perfiles de disolución y cinéticas de liberación.....	73
VI. CONCLUSIONES.....	74
VII. APÉNDICES.....	75
Apéndice A: Información técnica de los materiales utilizados.....	75
Apéndice B: Resultados de curvas de calibración y tamaños de partículas para Cefalexina y Etilcelulosa.....	84
Apéndice C: Resultados de la prueba de disolución intrínseca de tabletas de Cefalexina a diferentes rpm en dos diferentes medios de disolución(FGS y FIS) saturado con Etilcelulosa...	89
Apéndice D: Resultados de las pruebas de disolución de las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa.	98

Apéndice E: Resultados de los perfiles de disolución de las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa con el aparato de Wood.	110
Apéndice F: Comparación de los perfiles de disolución de los dos aparatos utilizados (paletas y Wood) para las diferentes mezclas utilizadas en porcentaje disuelto.	130
Apéndice G: Obtención de los diferentes coeficientes de difusión aparente a partir de la ecuación de Higuchi para las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa.	134
VIII. BIBLIOGRAFÍA.	140

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Algunas mallas regulares.....	4
Figura 2. Percolación de enlaces con $p = 0.70$	4
Figura 3. Ocupación de malla cuadrada con distintas probabilidades.....	5
Figura 4. Gráfica representativa de la ley de potencia.....	6
Figura 5. Algunas mallas tridimensionales.....	10
Figura 6. Modelo bidimensional al azar continuo de <i>Queso Suizo</i>	11
Figura 7. Modelo bidimensional <i>Voronoi</i>	11
Figura 8. Control de la velocidad de absorción por los procesos de disolución y absorción.....	13
Figura 9. Disolución de un fármaco de acuerdo al modelo de la raíz cuadrada del tiempo.....	18
Figura 10. Porción Semi-infinita y perfil de concentración saturada acuosa C_s	20
Figura 11. Una matriz polimérica colocada en un medio acuoso.....	21
Figura 12. Diagrama detallado de la región compartida.....	22
Figura 13. Perfiles típicos plasmáticos.....	37
Figura 14. Representación del modelo físico de un dispositivo de difusión de una matriz.....	42
Figura 15. Curva de calibración de Cefalexina en fluido gástrico sin enzimas.....	52
Figura 16. Curva de calibración de Cefalexina en fluido intestinal sin enzimas.....	53
Figura 17. Microfotografías de cristales de Cefalexina por medio de microscopía electrónica de barrido.....	55
Figura 18. Cantidad de masa disuelta de Cefalexina en función del tiempo (min) a diferentes rpm en FGS.....	56
Figura 19. Cantidad de masa disuelta de Cefalexina en función del tiempo (min) a diferentes rpm en FIS.....	57
Figura 20. J vs la raíz de la velocidad angular en FGS.....	58
Figura 21. J vs la raíz de la velocidad angular en FIS.....	59
Figura 22. Cantidad liberada de fármaco a partir de las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa en función del tiempo.....	61
Figura 23. Perfil de disolución de mezclas de Cefalexina- Etilcelulosa en el aparato de Wood con un diámetro circular expuesto de 0.7854 cm^2	62
Figura 24. Efecto de erosión para las diferentes mezclas de Cefalexina-.....	63
Figura 25. Microfotografías de los sistemas matriciales (a) antes y (b) después de la disolución de la mezcla 30% de Cefalexina- 70% Etilcelulosa.....	64
Figura 26. Microfotografías de los sistemas matriciales (a) antes y (b) después de la disolución de la mezcla 20% de Cefalexina- 80% Etilcelulosa.....	65
Figura 27. Microfotografías de los sistemas matriciales (a) antes y (b) después de la disolución de la mezcla 10% de Cefalexina- 90% Etilcelulosa.....	66
Figura 28. Microfotografías de los sistemas matriciales después de la disolución de la mezcla 50% de Cefalexina- 50% Etilcelulosa.....	67
Figura 29. Microfotografías de los sistemas matriciales después de la disolución de la mezcla 40% de Cefalexina- 60% Etilcelulosa.....	67
Figura 30. Cantidad de Cefalexina-liberada por unidad de área (Q_{tab}) vs tiempo $\frac{1}{2}$ de la mezcla 50%Cefalexina-50% Etilcelulosa.....	69
Figura 31. Cantidad de Cefalexina-liberada por unidad de área (Q_{tab}) vs tiempo $\frac{1}{2}$ de la mezcla 40%Cefalexina-60% Etilcelulosa.....	69

Figura 32. Cantidad de Cefalexina-liberada por unidad de área (Q_{tab}) vs tiempo $\frac{1}{2}$ de la mezcla 30%Cefalexina-70% Etilcelulosa.....	70
Figura 33. Cantidad de Cefalexina-liberada por unidad de área (Q_{tab}) vs tiempo $\frac{1}{2}$ de la mezcla 20%Cefalexina-80% Etilcelulosa.....	70
Figura 34. Cantidad de Cefalexina-liberada por unidad de área (Q_{tab}) vs tiempo $\frac{1}{2}$ de la mezcla 10%Cefalexina-90% Etilcelulosa.....	70
Figura 35. Estimación del umbral de percolación de matrices de Etilcelulosa, empleando el método de Bonny y Leuenberger.....	72

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Valores actualmente aceptados para umbrales de percolación de redes bidimensionales.....	5
Tabla 2. Umbrales de percolación para mallas tridimensionales.....	8
Tabla 3. Número de coordinación (Z) de partículas isométricas para diferentes estructuras de empaquetamiento.....	9
Tabla 4. Interpretación de mecanismos de liberación difusional a partir de datos de liberación de fármacos desde filmes poliméricos.....	28
Tabla 5. Resultados de solubilidad en diferentes medios de disolución.....	53
Tabla 6. Resultados de los diámetros promedio aritméticos para Cefalexina y Etilcelulosa.....	54
Tabla 7. Resumen de los datos obtenidos de la prueba de disolución intrínseca en FGS saturado con Etilcelulosa.....	56
Tabla 8. Resultados obtenidos en mg/ml de los datos obtenidos de la prueba de disolución intrínseca en FIS saturado con Etilcelulosa.....	57
Tabla 9. J vs raíz de w para obtener el coeficiente de difusión de Cefalexina en FGS.....	58
Tabla 10. J vs raíz de w para obtener el coeficiente de difusión de Cefalexina en FIS.....	59
Tabla 11. Coeficiente de difusión aparente obtenidos para las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa.....	68
Tabla 12. Resumen de pendientes del análisis estadístico de la ecuación de Higuchi (Q_{tab} vs tiempo ^{1/2}) para cada una de las mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa.....	71

ABREVIATURAS.

A	Concentración de fármaco dispersada en la tableta.
β	Propiedad de las tabletas derivada del coeficiente de difusión.
Cef.	Cefalexina.
D_{app}	Coefficiente de difusión aparente.
ϵ	Porosidad.
ϵ_c	Porosidad crítica.
EC	Etilcelulosa.
FGS	Fluido gástrico simulado.
FIS	Fluido intestinal simulado.
<i>J</i>	Flujo
<i>p</i>	Probabilidad
p_c	Valor de percolación crítico.
p_{cb}	Percolación de enlace.
p_{cs}	Percolación de sitio.
Q	Cantidad de masa liberada por unidad de área.
W	Velocidad Angular
Z	Número de coordinación.

I. INTRODUCCIÓN

El proceso de percolación fue por primera vez descubierto por Flory (1941) y Stockmayer (1943), para describir como pequeñas moléculas ramificadas reaccionan y forman macromoléculas muy largas. Este proceso de polimerización puede producir una gelación, es decir la formación de una larga red de moléculas conectadas por enlaces químicos, la cual es la llave del concepto de la teoría de percolación. Sin embargo, Flory y Stockmayer descubrieron su teoría de gelación para un tipo especial de red, llamada malla de Bethe, es una interminable estructura ramificada sin ningún lazo cerrado (ver figura 1).

La teoría de la percolación es una herramienta poderosa, la cual es aplicable a un gran número de disciplinas científicas. En la literatura matemática, la percolación fue inicialmente propuesta por Broadbent y Hammersley en 1957 para explicar el comportamiento de los sistemas desordenados. Ellos originalmente trataron con el concepto del paso de partículas hipotéticas de un fluido a través de un medio al azar. Los términos de fluido y medio fueron vistos con total generalidad: un fluido puede ser un líquido, vapor como flujo de calor, corriente eléctrica, una infección, un sistema solar y así sucesivamente. El medio, donde el fluido es transportado, puede ser un poro en una roca, un arreglo de árboles o el universo. Generalmente hablando, el paso de partículas de un fluido a través de un medio desordenado envuelve varios elementos al azar, pero el mecanismo fundamental para esto, es uno de los dos diferentes tipos que existen. En un tipo, el azar es atribuible al fluido: las partículas de fluido deciden donde colocarse en el medio. Esto es familiar al proceso de difusión. En el otro tipo, el azar es atribuido al medio: el medio determina el curso de las partículas. Esta fue una nueva situación que fue considerada por Broadbent y Hammersley (1957), por lo tanto esto demandaba su propia terminología, entonces se decidió nombrarlo proceso de percolación, puesto que el paso de un fluido a través de un medio al azar, se parecía al flujo de café en un percolador (o filtro).

El concepto de percolación fue introducido en el campo farmacéutico por Leuenberger, en 1987, para la caracterización de las formas de dosificación sólidas. Esta teoría da una mejor explicación del mecanismo de formación de una tableta, de las propiedades mecánicas, y de las propiedades biofarmacéuticas de las tabletas. (Caraballo et al., 1993, 1994). Usando los conceptos de la teoría de percolación, se ha encontrado que la formación de un comprimido puede ser considerada como a un fenómeno de percolación de sitio o de enlace. (Leuenberger y Leu 1992; Leu y Leuenberger, 1993).

Ha sido demostrado que en un sistema binario consistente en fármaco y un excipiente formador de la matriz, se pueden determinar dos umbrales de percolación, un umbral de percolación mínimo, p_{c1} , el cual corresponde a la porosidad crítica ϵ_c de la matriz, que contiene la mayor parte de fármaco encapsulado, obteniendo como resultado una liberación incompleta de fármaco; y el umbral de percolación máximo, p_{c2} , que representa la fracción de volumen crítico de una sustancia matricial que es requerida para asegurar la integridad de la matriz durante el proceso de liberación.

El objetivo del presente trabajo es estimar los diferentes umbrales de percolación que caracterizan la liberación de matrices inertes de liberación controlada de Cefalexina, con la finalidad de racionalizar el diseño de estos sistemas (Muhammad, 1999).

Con el advenimiento de nuevas técnicas experimentales, es posible caracterizar la estructura de sistemas desordenados y comprender más profundamente muchas de sus propiedades. Nuevas técnicas nos han permitido diseñar estructuras de muchos sistemas desordenados en los cuales contienen propiedades que nosotros deseamos. Durante las dos décadas pasadas el descubrimiento de poderosos métodos teóricos permitieron interpretar observaciones experimentales y predecir muchas propiedades de los sistemas desordenados. Incluidas en

esta clase de sistemas se encuentra el grupo teórico de renormalización, y la teoría de percolación. Conceptos de la teoría de percolación juegan uno de los papeles más importantes en nuestro entendimiento actual de sistemas desordenados y de sus propiedades. En esta tesis se trata de considerar una aplicación de la teoría de percolación a un fenómeno para los cuales existen modelos definidos de la percolación, y una comparación entre las predicciones de los modelos y los datos experimentales obtenidos. Nuevas aplicaciones de la percolación siguen siendo descubiertas, y en los siguientes años estas aplicaciones serán aplicadas en muchos campos de la ciencia y tecnología. Es un hecho de la vida que en la naturaleza exista el desorden, a pesar de que existan sistemas geométricos tan perfectos. Sin embargo estamos obligados a manejar términos para las estructuras desordenadas, las cuales varían en forma y constitución tan pobremente caracterizadas que nosotros debemos caracterizarlas en sistemas aleatorios. La morfología de un sistema tiene dos aspectos principales: la topología que son las interconectividades de los elementos individuales microscópicos del sistema, y la geometría, la forma y tamaño de estos elementos individuales.

Para comprender de manera más a fondo la percolación se puede explicar con el siguiente ejemplo, imaginemos una red eléctrica, las uniones de esta red eléctrica están representada por transistores. Nosotros asignamos una unidad de resistencia a los enlaces abiertos, y una resistencia infinita a los enlaces que están cerrados (aislados). Suponemos también que nosotros imponemos una unidad de voltaje en un punto A, al inicio de la instalación, y un voltaje de cero al final de esta (en el punto B). ¿Que fracción de los enlaces tienen una resistencia infinita como para tener un flujo de corriente eléctrica de un punto A a un B?. Esta es una pregunta importante ya que su respuesta nos dice que fracción (volumen) de un material desordenado como un compuesto de carbón, que son rutinariamente usados en muchas aplicaciones, los cuales tienen que ordenarse para poder realizar una conducción, en este caso de corriente eléctrica. Puede darse el caso, de que muchos enlaces están aislados, por lo tanto no existe una corriente eléctrica que fluya de un punto A a un punto B, esto puede pasar en un gran número de resistores, mientras que puede existir uno que tenga corriente eléctrica entre dos puntos. La percolación nos dice cuando un sistema es macroscópicamente abierto para que suceda un fenómeno como el de la corriente eléctrica. Por ejemplo, nos puede decir cuando uno puede tener un flujo de tráfico desde un lado de la ciudad hasta otro totalmente opuesto, cuando una corriente eléctrica puede fluir desde un lado en una instalación hasta otro lado. El punto en el cual la percolación (flujo de corriente o flujo de tráfico), en un sistema abierto o cerrado toma lugar por primera vez es el umbral de percolación del sistema, y el comportamiento del sistema cerrado es de gran interés e importancia. Porque la red de percolación es creada por simples enlaces al azar, la percolación es muy útil también para modelos simples de sistemas desordenados. La teoría de percolación es cuantitativa, en sentido de que exista una concordancia entre las predicciones de percolación y los datos experimentales. El tema de percolación es de gran interés industrial, tecnológico y científico, debido a que se aplica a un gran número de disciplinas modelando sistemas desordenados. Existen otro tipo de aplicaciones que son importantes pero que en esta tesis no se usan como el modelo de percolación de estructuras galácticas, percolación de multicomponentes, transición vítrea, el comportamiento de agua súper enfriada, y la percolación dinámica.

1.1. Teoría de Percolación

La percolación es el modelo más sencillo para un número considerable de fenómenos físicos, en los cuales el desorden está presente. En esta introducción primero será analizado el proceso de percolación en redes regulares, y después se discutirá en redes al azar y continuas. La teoría clásica de percolación se centra alrededor de dos problemas: percolación de enlace y de sitio.

En el caso de **percolación de enlace**, en donde cualquiera de los enlaces de una red puede estar ocupado, (por ejemplo: estar abiertos al flujo, pueden ser elementos microscópicos conductores de un compuesto, reacción y difusión, etc.), aleatoriamente o independientemente uno de otro con una probabilidad p , o estar vacante (por ejemplo: estar cerrados al fluido o a la corriente, o haber sido conectados, o ser elementos aislados de un compuesto), con una probabilidad $1-p$. Para una red muy grande, esta asignación es equivalente a remover una fracción $1-p$ de todos los enlaces al azar. Dos sitios están conectados, solo si existe al menos una trayectoria entre ellos, consistiendo solamente de enlaces ocupados. Un conjunto de sitios conectados rodeados por enlaces vacantes es llamado cluster. Si la red es demasiado extensa, y si p es suficientemente pequeño, el tamaño de cualquier cluster conectado es pequeño. Pero si p es cercano a 1, la red debe ser totalmente conectada, independientemente de los huecos pequeños ocasionales. En algunos valores bien definidos de p , existe una transición a una estructura topológica, de una red al azar de una estructura macroscópicamente desconectada a una estructura conectada; este valor es llamado umbral de percolación de enlace, p_{cb} . Esta es la fracción más larga ocupada por enlaces por debajo del cual no hay cruzamiento a través de la muestra de clusters de enlaces ocupados. El concepto de percolación que hemos descrito se refiere a puntos nodales sobre mallas. Sobre una malla análoga, se pueden considerar como protagonistas los enlaces entre nodos. En este caso, a cada enlace se le puede asociar, como antes, uno de dos estados: ocupado (con probabilidad p) o libre (con probabilidad $1-p$). Se tiene así un modelo de percolación de enlaces. Como en el caso anterior, existe un umbral de percolación para el que los enlaces se configuran constituyendo un aglomerado que conecta las paredes de la malla, el cluster infinito de percolación (ver figura 2).

Similarmente, en el caso de percolación de sitio de una red la cual es ocupada con una probabilidad p y los vacantes con una probabilidad $1-p$. Dos sitios vecinos cercanos son conectados si los dos están ocupados, y los clusters conectados en una red son otra vez definidos de la misma manera. Existe un umbral de percolación de sitio que es p_{cs} el cual está por encima, ya que es infinito (cruzamiento a través de la muestra), el cluster ocupa sitios a través de la red.

Analizando la Tabla 1, para los valores de p_{cs} para percolación de nodos y para percolación de enlaces p_{cb} , respectivamente, observamos que en el segundo caso, los valores son inferiores a los del primer caso. Esto está justificado porque, por ejemplo, en una malla cuadrada, cada nodo tiene cuatro nodos vecinos y cada enlace tiene seis enlaces vecinos.

Para la malla de Bethe se puede mostrar que (Fisher y Essam 1961) donde:

$$p_{cb} = p_{cs} = \frac{1}{(Z-1)} \quad \text{I.1.}$$

el valor de Z es el número de coordinación de la malla, esto es el número de enlaces conectados en un mismo sitio.

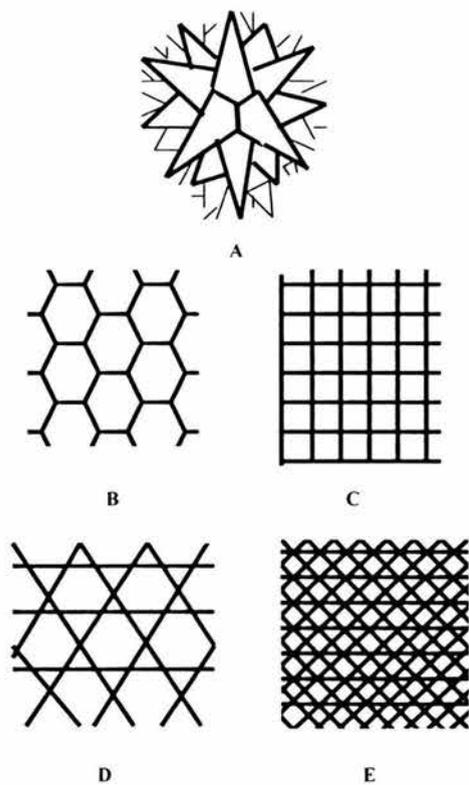


Figura 1. Algunas mallas regulares. (A) Malla de Bethe, (B) Malla Hexagonal, (C) Malla Cuadrada, (D) Malla Kagomé, (E) Malla Triangular.

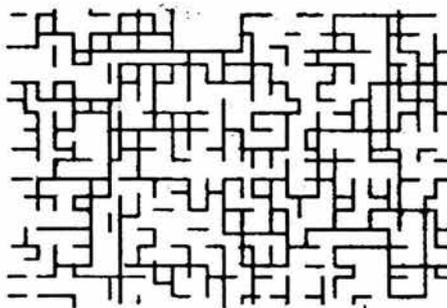


Figura 2. Percolación de enlaces con $p=0.70$.

Tabla 1. Valores actualmente aceptados para umbrales de percolación de redes bidimensionales.

Red	Z	p_{cb}	$Bc=Zp_{cb}$	p_{cs}
Hexagonal	3	$1-2\text{Sen}(p/18)=0.6527$	1.96	0.6962
Cuadrada	4	0.5	2	0.5927
Kagomé	4	0.522	2.088	0.652
Triangular	6	$2\text{Sen}(p/18)=0.3473$	2.084	0.5

La derivación exacta de los valores de p_{cb} y p_{cs} , en la tabla 1, ha sido posible de evaluar solo para ciertas mallas relacionadas con la malla de Bethe y para algunas mallas bidimensionales. Esta tabla muestra que para valores del producto de $Bc = Zp_{cb}$ que es esencial la invariación de la percolación en las redes.

Se considera una malla cuadrada (ver figura 3). Cada nodo de la misma está ocupado (se colorea de negro) o no, de acuerdo con una probabilidad dada p . Si $p=0$, no hay nodos ocupados, y el número de los que exhiben dicho estado, crece con el valor de p . Se supone que los nodos ocupados corresponden a propiedades físicas diferentes a las de los nodos desocupados. Por debajo de un valor crítico $p < p_c$, los nodos ocupados forman pequeños cluster, contruidos con nodos vecinos ocupados. Para un valor crítico $p = p_c$, se forma un agregado grande que conecta dos lados opuestos de la malla. Si p aumenta, el espesor del agregado se hace mayor. Cuando una estructura cambia desde una colección de muchas partes desconectadas a, básicamente, un gran conglomerado, se dice que tiene lugar un fenómeno de percolación. Simultáneamente, el tamaño medio de los agregados de tamaño finito que no están conectados al cluster principal, decrece.

Figura 3. Ocupación de una malla cuadrada con distintas probabilidades (de izquierda a derecha): $p = 0.30$, $p = 0.592746$ y $p = 0.70$.

En el umbral de percolación $p = p_c$, el cluster¹ resultante es un objeto fractal, cuya dimensión puede ser calculada experimentalmente y, en algunos casos, teóricamente. El cluster o agregado que aparece en el umbral de percolación, se denomina cluster infinito de percolación, porque su tamaño diverge cuando las dimensiones de la malla se incrementan indefinidamente.

¹ Se dice que dos sitios están conectados si existe al menos un camino entre ellos consistiendo únicamente de enlaces ocupados. Un grupo de estos sitios conectados por enlaces vacantes se le llama cluster.

Cuando un sistema como el que acabamos de describir alcanza el umbral de percolación, se produce una transición de fase geométrica, caracterizada por las propiedades geométricas del cluster infinito de percolación.

Los primeros estudios sobre percolación se efectuaron sobre mallas regulares. Excepto en el caso de determinados mallados bidimensionales, en los que, por simetría, el valor de p_c puede ser calculado exactamente, el umbral de percolación sólo puede ser determinado mediante simulaciones numéricas o por extrapolación.

1.1.1. Exponentes críticos.

1.1.1.1. La Probabilidad P_∞

Un sistema de percolación está caracterizado por varios parámetros numéricos. La cantidad P_∞ es la probabilidad de que un nodo (o un enlace) pertenezca al cluster infinito de percolación. Para $p < p_c$, se tiene $P_\infty = 0$.

1.1.1.2. El Exponente β

Para $p > p_c$, P_∞ satisface una ley potencial de la forma:

$$P_\infty(p) \propto (p - p_c)^\beta \quad 1.2.$$

con $\beta = 5/36$ para mallas planas.

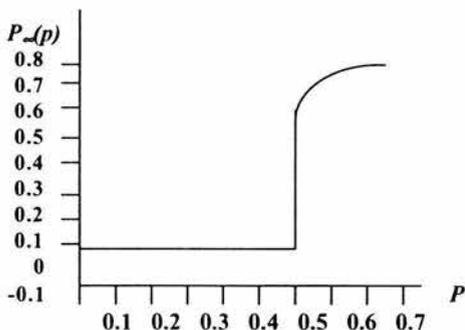


Figura 4. Gráfica representativa de la ley de potencia.

1.1.1.3. El Exponente ν

Para $p > p_c$, y para $p < p_c$, el tamaño de los agregados finitos está caracterizado por la longitud de correlación ξ , definida como la distancia media entre dos puntos nodales del mismo agregado. El promedio de esta longitud para todos los cluster finitos, satisface una ley de potencia de la forma:

$$\xi(p) \propto |p - p_c|^{-\nu} \quad 1.3.$$

con $\nu = 4/3$ para mallas planas.

I. 1.1.4. El Exponente γ

La masa S de un agregado finito, evaluada como el número de nodos que lo configuran y promediada para todos los cluster finitos, satisface una ley de potencia:

$$S \propto |p - p_c|^{-\gamma} \quad 1.4.$$

con $\gamma=43/18$ para mallas planas.

I.1.1.5. Universalidad

Los exponentes β , ν y γ , se denominan exponentes críticos, y caracterizan el comportamiento de las cantidades P_∞ , ξ y S , respectivamente, que están relacionadas con la transición de fase en sistemas que pueden describirse mediante un modelo de percolación. Los exponentes críticos son cantidades que, hablando en términos generales, dependen solamente del modelo en estudio (en este caso, la percolación) y de la dimensión euclídea del espacio en el que se implanta el modelo. Pero son independientes, por ejemplo, de la forma de la malla (cuadrada, triangular, hexagonal, etc) ni de los detalles particulares del fenómeno modelado. Se dice que se esta en presencia de una universalidad.

I.1.2. Dimensión Fractal

Como ya se ha advertido, en el umbral de percolación $p=p_c$, el cluster (infinito de percolación) es un objeto fractal, y podemos estimar su comportamiento geométrico mediante la dimensión fractal. En este caso, parece conveniente hacer uso del concepto de dimensión de masa. Sobre el cluster infinito de percolación, se toman círculos con distintos centros y, para cada uno de ellos, para radios diferentes r , se calcula la cantidad de nodos del cluster incluidos en los mismos. Se establece un modelo para la cantidad de nodos en función del radio r :

$$M(r) \propto r^D \quad 1.5.$$

El comportamiento fractal es para $p=p_c$. Para $p < p_c$ y para $p > p_c$, el parámetro oportuno es ξ . Para longitudes de escala $r \ll \xi$, el cluster es una estructura (estadísticamente) auto semejante. Para longitudes de escala $r \gg \xi$, tenemos una estructura casi homogénea. Así, en el plano,

$$M(r) \propto \begin{cases} r^D & \text{para } r \ll \xi, \\ r^2 & \text{para } r \gg \xi \end{cases} \quad 1.6.$$

Se ha demostrado que, en el plano, $D = 91/48$. Pero, teniendo en cuenta el concepto de P_∞ , para $r \ll \xi$, se tiene

$$P_\infty \propto \frac{r^D}{r^2} \quad 1.7.$$

y escribiendo $r=a\xi$, $a<1$,

$$P_{\infty} \propto \frac{\xi^D}{\xi^2} \quad 1.8.$$

1.1.3.1. Más Universalidad

Teniendo en cuenta la leyes de potencia que satisfacen P_{∞} y ξ , obtenemos:

$$D = 2 - \frac{\beta}{\nu} \quad 1.9.$$

de forma que, puesto que los exponentes críticos exhiben universalidad, lo mismo sucede con D . Además, se obtiene que para dos dimensiones D , es:

$$D = 2 - \frac{5/36}{4/3} = \frac{91}{48} \quad 1.10.$$

1.1.3. Redes Tridimensionales

Los arreglos tridimensionales son modelos importantes en procesos donde se involucra volumen (ver figura 5). Los umbrales de percolación para redes tridimensionales han sido calculadas numéricamente por simulaciones de Monte Carlo o por otras técnicas. La percolación de sitio es un modelo de un modelo de mezclas binarias, compuestas obviamente por dos materiales distintos. En un caso tridimensional, los dos umbrales de percolación, p_{cs} , pueden ser definidos como el umbral mínimo, p_{cs1} , donde justo uno de los dos componentes empieza a percolar, y un segundo, el cual es un umbral máximo de percolación, p_{cs2} , donde el otro componente forma un cluster infinito. Entre los dos umbrales de las dos formas de los componentes, existe una percolación con la interpenetración de estos a través de las redes. Por debajo del umbral de percolación mínimo y por arriba del umbral máximo, los clusters de los correspondientes componentes son finitos y están aislados. Éstos, en el sitio de percolación de un polvo de una mezcla binaria, el p_{cs} corresponde con un radio de una concentración crítica de los dos componentes. La tabla 2 muestra radios de volumen con volumen críticos para una geometría bien definida empaquetadas en partículas esféricas de una sola talla. El radio de volumen con volumen crítico depende del tipo de percolación y del tipo de mallas.

Tabla 2. Umbrales de percolación para mallas tridimensionales.

Tipo de red	Sitio	Enlace
Diamante	0.428	0.388
Cúbico Simple	0.312	0.249
Cúbico de cuerpo centrado	0.245	0.179
Cúbico de cara centrada	0.198	0.119

En el caso de sistemas reales de polvos empaquetados geoméricamente, están en función del tamaño de partícula, la distribución del tamaño de partícula y la forma de las partículas. Como en diferentes tipos de empaquetamiento de partículas esféricas de una sola talla que muestran diferentes porosidades, en un sistema de polvos en el cual la porosidad ϵ de puede ser representada de una manera idealizada como un conjunto de esferas de una sola talla de partícula el cual tiene un diámetro hipotético medio x un número medio k , que corresponde a un empaquetamiento geométrico hipotético. La tabla 3 muestra el número de coordinación de partículas isométricas esféricas de diferentes estructuras empaquetadas. Usando un modelo simplificado de sistemas de polvos, los cuales antes se mencionaron, la siguiente ecuación fue descubierta:

$$K = \pi / \epsilon \quad \text{I.11.}$$

Para porosidades entre rangos de :

$$0.25 < \epsilon < 0.5$$

Tabla 3. Número de coordinación (Z) de partículas isométricas para diferentes estructuras de empaquetamiento.

Tipo de red	Z	Porosidad
Diamante	4	0.66
Cúbico Simple	6	0.48
Cúbico de cuerpo centrado	8	0.32
Cúbico de cara centrada	12	0.26

Esta ecuación es una estimación burda y no se sostiene para formas compactas, donde usualmente ϵ es menor de 0.25.

En el umbral de percolación algunas propiedades de los sistemas pueden ser evidentes, estas pueden cambiar abruptamente o muy sutilmente. Tal efecto empieza a ocurrir cerca del p_c y es usualmente llamado fenómeno crítico. Como un ejemplo, puede citarse la conductividad eléctrica de una tableta compuesta de polvo de cobre mezclado con polvo de Al_2O_3 . La única conductividad eléctrica se debe a la forma de las partículas de cobre en un cluster infinito dentro de una tableta, en sus tres dimensiones.

En el caso de una tableta farmacéutica compuesta del principio activo y de excipientes, el principio activo no origina la conductividad eléctrica, y usualmente una tableta no esta compuesta de polvos binarios los cuales sean sistemas para comprimir. Sin embargo, a menudo en caso de tabletas de composición compleja, el sistema puede ser reducido a un sistema de polvos binarios dividiendo el fármaco, el excipiente, etc.; los cuales tienen una doble función por ejemplo aquellos materiales que sirven para la desintegración y una fácil disolución en agua.

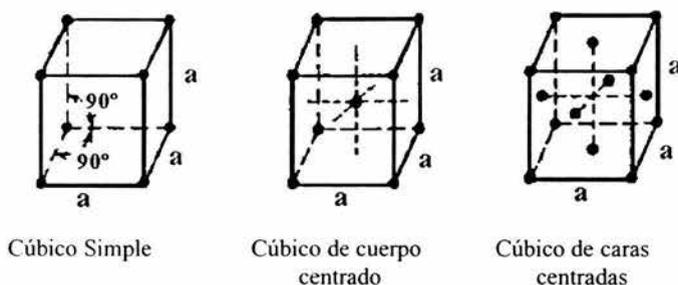


Figura 5. Algunas Mallas Tridimensionales.

I.1.3.1. Percolación en redes al azar y continuas.

El uso de redes regulares para investigar varios fenómenos en sistemas desordenados es muy popular. Pero la percolación en redes aleatorias continuas y topológicas, aquellos en los cuales el número de coordinación cambia de sitio a sitio, es de gran interés. Ésto es porque muchas situaciones prácticas están relacionadas con estos sistemas. Hay al menos tres maneras de realizar percolación en un medio continuo (Balberg, 1987). En el primer método, se tiene una distribución aleatoria de inclusiones, como círculos, esferas o elipses, en un sistema uniforme diferente, por ejemplo como el que se muestra en la figura 6 (Alon et al., 1991).

En estos sistemas la percolación se define también como la formación de un cluster de cruzamiento a través de la muestra de los caminos entre inclusiones que no se ponen en contacto, o de la formación de cluster de cruzamiento a través de la muestra de inclusiones traslapadas que se ponen en contacto (Drory et al., 1991).

En el segundo método, uno divide el espacio en un poliedro aleatorio o en un espacio regular una fracción de los cuales es ocupada (conductor), mientras el resto no son ocupados, un ejemplo es mostrado en la figura 7.

En el tercer método, uno distribuye aleatoriamente segmentos conductores de una cierta proporción o de placa de un tamaño dado. La última clase de medios desordenados continuos puede ser relevante para modelos de redes de fracturas de una roca.

Más formalmente uno puede definir a la percolación en un medio continuo como sigue. Consideremos una función al azar y continua llamada $h(r)$ en un punto r , definida para un espacio entero, con una propiedad tal $\langle h(r) \rangle = 0$, donde $\langle \cdot \rangle$ denota una promedio. Se sabe que todas las regiones ocupadas de un espacio, es $h(r) < R$ de color negro, donde R es un número real, cuando el resto es de color blanco. Si R cambia desde menos infinito hasta más infinito, entonces el volumen de la región en color negro puede variar desde 0 hasta el infinito. Si R es pequeño, nosotros solo podemos formar regiones de color negro. Pero si R es grande estas pequeñas regiones pueden unirse, y finalmente un valor crítico de R_c , formando un cluster de cruzamiento en una región de color negro. La función $h(r)$ puede ser tomada como un potencial, el cual, cuando alcanza cierto nivel, el sistema puede percolar.

Uno de los más importantes descubrimientos para la percolación en medios continuos (Scher y Zallen 1970) es que la fracción de volumen crítica ocupada conocida como ϕ_c , se define como:

$$\phi_c = p_c \ell \tag{I.12}$$

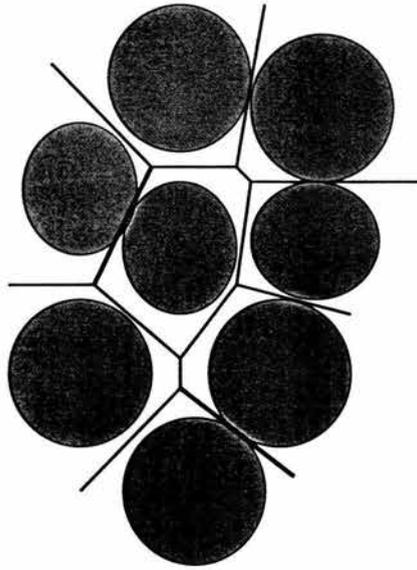


Figura 6. Modelo bidimensional al azar continuo de *Queso Suizo*.

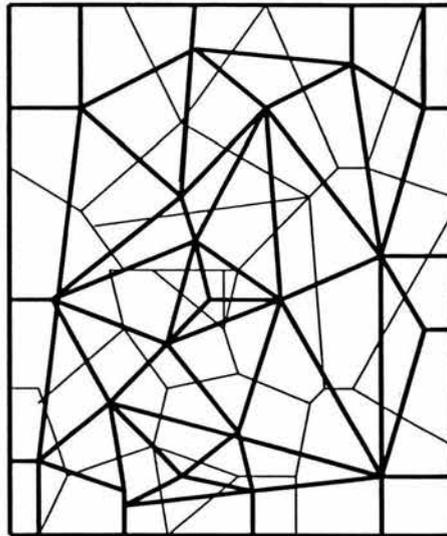


Figura 7. Modelo bidimensional de *Voronoi* el cual muestra teselación (líneas delgadas) y malla de *Voronoi* (líneas gruesas).

en donde β es el factor de relleno de la red cuando cada uno de los sitios es ocupado por una esfera, cuando dos esferas impermeables se tocan en un solo punto siendo vecinas cercanas, parece ser una invariante del sistema en donde el valor es alrededor de 0.45 para $d = 2$ y de 0.15-0.17 para $d = 3$. Shante y Kirkpatrick (1971) generalizaron esta idea para esferas permeables, y mostraron que el número promedio de enlaces por sitio B_c en p_c esta relacionado con ϕ_c por :

$$\phi_c = 1 - \exp(-B_c/8) \quad \text{I.13.}$$

y el valor de B_c para percolar en un medio continuo es un valor limitante de $p_{cs}Z$, cuando Z tiende al infinito. Los estimados precisos de B_c para muchos sistemas fueron obtenidos por Haan y Zwanzig (1977). Si f_c es verdadero e invariante para sistemas continuos, entonces R_c esta dado por:

$$\phi_c = \int_{-\infty}^{R_c} h(r) dV \quad \text{I.14.}$$

donde V es el volumen del sistema.

Se ha encontrado que los exponentes topológicos criticos descritos anteriormente son los mismos para redes y sistemas continuos. Pero el transporte (por ejemplo: conducción) en percolación continua puede ser diferente para mallas discretas. Consideremos por ejemplo, el modelo bidimensional del queso suizo, mostrado en la Figura 6, en donde cada inclusión circular (inclusiones esféricas en tres dimensiones) son empujadas aleatoriamente en un sistema uniforme. El transporte toma lugar a través de canales en los cuales no hay círculos sobrepuestos, entonces el sistema puede ser tratado como un problema equivalente de percolación en una red aleatoria hecha por los límites de los polígonos (poliedros) de la red de Voroni (Kerstein 1983); ver figura 7.

Al construir la parte dual de esta red, esto es la conexión de los centros de los polígonos (poliedros) vecinos, se obtiene la red de Voroni. El promedio de números coordinados de la red de Voroni, es 6 en 2 dimensiones y 15.5 en tres dimensiones. Kogut y Straley (1979) y Feng et al. (1987) usaron varios modelos y técnicas para mostrar exponentes criticos μ_c , e_c y f_c , definida para la conductividad, modelo elastico, y permeabilidad en un medio continuo, estos valores cambian para μ_c , e_c y f_c en una red de percolación.

Se ha encontrado que tanto la longitud como el promedio del número de coordinación de una red regular (esto es, la red bidimensional de Voroni y la triangular) son casi iguales, muchas propiedades de transporte de los dos sistemas son, en términos prácticos, iguales, dado que la misma distribución de enlace de conductancia es usada para ambas redes. Por lo tanto, en muchas aplicaciones, especialmente aquellas que involucran simulaciones computacionales en gran escala, se utiliza una red regular, puesto que esta es mucho más fácil de manejar. Pero si utilizamos una red aleatoria para representar el desorden en continuo, se necesitan propiedades de distribución de transporte en el continuo. Por otra parte, puesto que los exponentes topológicos son totalmente universales, entonces siempre se puede utilizar redes aleatorias o regulares para estudiar la percolación en un medio continuo.

I.2. Proceso de Disolución de Formas Farmacéuticas Sólidas.

I.2.1. Importancia de la disolución de formas farmacéuticas sólidas orales.

Después de su administración, es necesario que el principio activo o principios activos contenidos en las formas farmacéuticas sólidas orales, se absorban para ser de esa manera distribuidos al sitio de acción por medio de la circulación sistémica, y de esa manera, llevar a cabo su efecto terapéutico. Sin embargo, para que el fármaco pueda ser absorbido, primero se tiene que disolver en los fluidos del tracto gastrointestinal. Asimismo, para poder ser disuelto, tiene que ser primero liberado de la forma farmacéutica que lo contiene: el proceso de liberación no representa mayor problema para las formas farmacéuticas orales como las soluciones (Jarabes) y las suspensiones. A diferencia de ellos, las tabletas y las cápsulas, tienen primero que liberar el principio activo para que este se pueda disolver y después ser absorbido. Es aquí donde radica la importancia de asegurar que la forma farmacéutica sólida elaborada no presente dificultades en la liberación del fármaco, una vez que se ha administrado. Hace aproximadamente cinco décadas, surgió la prueba de desintegración in-vitro, y una década después, la prueba de disolución in-vitro, las cuales tienen la finalidad de comprobar que se efectúa la liberación del fármaco a partir de una forma farmacéutica, principalmente sólidos orales, con el objetivo de prevenir que un principio activo sea incapaz de ejercer su efecto terapéutico, debido a una liberación inadecuada o inexistente.

I.2.2. Definición de disolución y su relación con la velocidad de absorción de un principio activo.

La **disolución** se define como el proceso por el cual un compuesto químico o fármaco sólido, llega a estar disuelto en un solvente, formándose una solución homogénea. Se considera que la disolución es el proceso inverso al proceso de cristalización. Asimismo, 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, el movimiento del fármaco a la solución por medio de algún tipo de proceso de transporte, la etapa más lenta controla el proceso de disolución total. La velocidad de absorción de un fármaco administrado oralmente en forma sólida, está controlada, también, por el paso más lento, que puede ser la disolución, o la absorción propiamente:

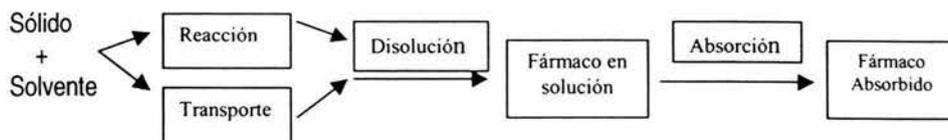


Figura 8. Control de la velocidad de absorción por los procesos de disolución y absorción.

Si la disolución de un fármaco en los fluidos en el sitio de absorción es el paso más lento, la absorción está limitada por esta etapa. En estos 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.

1.2.3. Velocidad de disolución in-vitro e in-vivo.

La velocidad de disolución in-vitro de un fármaco a partir de su estado sólido se define como: "la cantidad de fármaco que pasa a la solución por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase sólido-líquido, temperatura y composición del solvente". Por su parte, la velocidad de disolución in-vivo se define como "la velocidad a la cual el fármaco se disuelve en los fluidos (tal como el jugo gástrico) en el sitio de absorción, a partir de la forma farmacéutica intacta o de fragmentos o de partículas formadas a partir de la forma farmacéutica después de su administración".

1.2.4. La desintegración y la disolución de tabletas convencionales.

Desde hace casi 50 años se reconoció que, a menos que una forma farmacéutica de dosificación oral (cápsula o tableta) se desintegre en pequeños agregados, es posible que esta no sea eficientemente absorbida por el organismo. En Estados Unidos, en el año de 1950, antes de que se adoptara oficialmente la prueba de disolución, era obligatorio para algunos productos farmacéuticos cumplir con una prueba de desintegración. La prueba de desintegración surgió como un intento por establecer estándares mínimos, con el afán por obtener tabletas elegantes y resistentes al manejo, la obtención de productos incapaces de disolverse en el tracto gastrointestinal. Esto se debe a que en dichas tabletas la liberación del fármaco se efectúa únicamente de la pequeña área superficial de la parte exterior de la tabletas (la única expuesta al medio disolvente). A fin de resolver esta problemática, se diseñó un aparato para evaluar la desintegración.

Más tarde, cerca de la década de 1960, se reconoció que la disolución de un fármaco depende de dos Factores: la desintegración de la tabletas y la disgregación de las partículas de la misma, por lo que para una tabletas desintegrante, el proceso de desintegración puede ser la etapa que controla la disolución. Posteriormente, en 1970, la USP XVIII adoptó oficialmente la prueba de disolución con la intención de reemplazar a la prueba de desintegración, que hasta ese momento había jugado un importante papel en cuanto a control sanitario. La prueba de disolución actualmente es oficial para una gran cantidad de productos farmacéuticos.

Dado que la velocidad de disolución incluye el tiempo de desintegración, la prueba de disolución incluye también el tiempo de desintegración. Por lo tanto, si los datos de disolución llegan a ser obligatorios, la información de desintegración llega a ser superflua. De esta manera, la tendencia actual es a descontinuar cualquier requerimiento para las pruebas de desintegración y en su lugar sustituirlas por especificaciones de disolución.

Sin embargo, se debe reconocer la utilidad de la prueba de desintegración en el control de calidad de formas de dosificación sólidas orales, donde pueden servir para asegurar la uniformidad de un lote a otro, además porque es obvio que si el productos farmacéuticos se desintegra en un límite de tiempo especificado, es más probable que el fármaco se libere y posteriormente se disuelva.

1.2.5. Etapas de la disolución de una tableta convencional.

El término tableta convencional se refiere a la tabletas de liberación inmediata sin recubrir y recubiertas (con recubrimiento de azúcar y película), así como a las tabletas con recubrimiento entérico, las cuales deben ser desintegradas en primer lugar a fin de liberar al fármaco que contienen. Es debido al hecho de desintegrarse que ha este tipo de tabletas se les denomina desintegrantes.

De manera general, las etapas que sigue el proceso de disolución de una tableta desintegrante son las siguientes:

1. La superficie del comprimido se humecta (o se moja) con el solvente.
2. El solvente penetra al comprimido a través de los poros existentes en la tableta.
3. El agente desintegrante incluido en la tableta se humecta e hincha gracias a la acción del solvente que ha penetrado. Debido al hinchamiento del desintegrante, la tableta se desintegra, destruyendo la estructura del comprimido, liberando gránulos de varios tamaños, por lo general menores de 2 mm de diámetro.
4. La tableta desintegrada se disgrega en partículas más pequeñas (de menos de 0.25 mm de diámetro), gracias a la acción del desintegrante. El fármaco así liberado se disuelve en el medio solvente y puede de esa manera ser absorbido.

1.2.6. Factores que afectan la velocidad de disolución.

Existen diversos factores que afectan la velocidad de disolución de una forma farmacéutica, estos puede ser de dos tipos:

1. Factores intrínsecos al producto, los cuales son propios del sólido a disolver, e incluyen las propiedades fisicoquímicas del fármaco como solubilidad, pKa, coeficiente de partición, porosidad, grado de cristalinidad, tamaño, forma y la distribución del tamaño de partícula); aquí también se incluyen las propiedades fisicoquímicas de los excipientes que acompañan al fármaco en la tableta, por lo que la composición de la formulación afectará el comportamiento de disolución. Asimismo, otros factores intrínsecos que afectan la velocidad de disolución, es el área superficial expuesta al medio disolvente, y la difusividad cuando la disolución está controlada por el transporte de masa.
2. Factores extrínsecos al producto, los cuales se pueden dividir en aquellos propios de las condiciones de fabricación y las concernientes al método de disolución. Al primero pertenecen: fuerza de compresión; naturaleza y cantidad de los excipientes; método de manufactura. Entre los factores relativos al método de disolución se encuentran: composición del medio (pH, viscosidad, densidad, presencia de absorbentes, tensión superficial, sales u otros compuestos como los tensoactivos); temperatura del medio de disolución; gases disueltos; velocidad de la agitación; geometría del aparato de disolución in-vitro (fondo redondo o plano); alineación del aparato de disolución in-vitro; vibración externa que afecta la disolución in-vitro; régimen de flujo (laminar o turbulento).

1.2.7. Importancia de la Prueba de Disolución .

En la elaboración de formas farmacéuticas sólidas orales, la mayoría de los autores coinciden en que una prueba de disolución diseñada adecuadamente sirve como auxiliar en las etapas de: desarrollo, optimización, evaluación y control, y en el registro (Skoug et al., 1996).

El objetivo principal de una prueba de disolución es asegurar que una formulación tenga seguridad y efectividad clínica. Se puede entender la importancia de disolución dentro de los atributos de calidad de un comprimido de administración oral, ya que, tanto la desintegración como la disolución, se relacionan con las características de efectividad y seguridad. A pesar de que la prueba de disolución in-vitro no es lo suficientemente predicativa de la biodisponibilidad como para remplazar la prueba biológica, una vez que un fármaco ha sido diseñado y se ha demostrado in-vivo que es seguro y efectivo, el control de la velocidad de disolución in-vitro de lote a lote es importante para asegurar una calidad consistente en cuanto a su efectividad clínica. Si no se han estado establecido correlaciones, o no se ha demostrado la efectividad in-vivo de un medicamento, la prueba de disolución sólo es útil para asegurar la uniformidad de un lote a otro, pero no es indicativa de efectividad clínica (Narvaez, 2000).

1.2.8. Determinación de la velocidad de disolución .

La velocidad de disolución se puede determinar por dos tipos de métodos generales: de superficie constante y de superficie no constante. A. Métodos de superficie constante. En estos métodos se mantiene constante el área superficial del sólido expuesto al solvente, y se determina la velocidad de disolución intrínseca del compuesto, la cual es característica de un compuesto sólido y solvente dados bajo condiciones experimentales fijas. El valor obtenido se expresa como miligramos disueltos por minuto por centímetro cuadrado ($\text{mg}/\text{min}\cdot\text{cm}^2$). Dicho valor es útil en la predicción de problemas de absorción debidos a la velocidad de disolución. El aparato más comúnmente usado para el estudio de la velocidad de disolución intrínseca es el aparato de Wood, también conocido como el aparato de disco rotatorio. B. Métodos de superficie no constante. En estos métodos no se tiene un control exacto del área superficial expuesta al medio solvente, este tipo de métodos son generalmente usados para estudiar la influencia del tamaño de partícula, área superficial y excipientes sobre el principio activo. El valor numérico que se obtiene con este método se denomina velocidad de disolución aparente; esta velocidad se expresa como miligramos disueltos por minutos (mg / min). La mayoría de los aparatos utilizados para estudiar la disolución in vitro de sólidos son de superficie no constante.

1.2.9. Solubilidad.

La solubilidad es un factor fisicoquímico que afecta directamente la velocidad de disolución, y se define como la concentración del sólido (sóluto) disuelto en el medio disolvente, el cual llega a ser una solución saturada y el cual está en equilibrio con el sólido a una temperatura y presión definidas. En otras palabras, la solubilidad es la cantidad de soluto que puede estar molecularmente dispersa en una cantidad determinada de solvente, en una temperatura y solvente específicos (Brittain, 1995). La solubilidad es una constante termodinámica que depende de la forma física del sólido, la naturaleza y composición del medio solvente, la temperatura y la presión.

1.2.9.1. Importancia de la solubilidad en el proceso de disolución.

El conocer la solubilidad de un fármaco en un solvente sirve para predecir si un fármaco contenido en una forma farmacéutica, como las tabletas, se va a poder disolver después de ser

liberado, con lo cual se podrá predecir si va a ser absorbido, y por lo tanto, si podrá ejercer su efecto terapéutico. En este punto es necesario considerar también el coeficiente de partición del fármaco, ya que en base a este se podrá predecir la permeabilidad; el valor de pKa es otro factor a considerar, el cual sirve para determinar si el fármaco se va a encontrar ionizado o no ionizado en los fluidos en el sitio de absorción. Ambos factores junto con la solubilidad influyen en la absorción del fármaco. Es necesario recordar que las sustancias se disuelven en otras sustancias semejantes.

Por ejemplo, los compuestos iónicos o covalentes polares se disolverán en solventes polares, mientras que los compuestos no polares se disolverán en solventes no polares. De esta manera, podremos predecir si un determinado fármaco va a disolverse en el sitio de absorción al que está destinado.

La solubilidad puede ser expresada en cualquier tipo de unidades de concentración apropiadas, tales como la cantidad de soluto disuelto (masa o número de moles) dividida entre la cantidad inicial de solvente (masa, volumen o número de moles) o dividida entre la cantidad de solución (masa, volumen o número de moles).

I.2.10. Modelos y mecanismos que explican la disolución a partir de sistemas matriciales.

I.2.10.1. Generalidades.

Se ha demostrado anteriormente que la liberación de orden cero en un sistema de acción sostenida es ideal para obtener un nivel constante de principio activo en el organismo, sin embargo, muchos de los perfiles de liberación encontrados experimentalmente son de cinética de primer orden, o siguen la ley de Higuchi; en ambos casos la velocidad de liberación disminuye con el tiempo, siendo en el caso del primer orden dependiente de la concentración

I.2.10.2. Modelo de la raíz cuadrada del tiempo.

La ecuación de la raíz cuadrada de Higuchi (1963) describe la liberación a partir de sistemas donde el fármaco sólido está disperso en una matriz insoluble, y la velocidad de liberación del fármaco está relacionada a la velocidad de difusión del principio activo.

Niebergall y Goyan encontraron que una fracción de cristales de ácido benzoico de tamaño de malla 80/100 seguía la reacción del Modelo de la Raíz cúbica de Hixson y Crowell (II.1.),

$$\sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m} = K_{1/3} t \quad \text{II.1.}$$

donde: m_0 = Masa de las partículas a tiempo 0.

m = Masa de las partículas a tiempo t .

$K_{1/3}$ = Constante de velocidad de disolución de raíz cúbica.

t = Tiempo.

a una temperatura de 25-40 °C. Posteriormente hallaron que el valor constante de la ecuación anterior, variaba en función del tamaño de partícula con agitación intensa. Encontraron que todos los resultados se pueden describir con una ecuación (ec. 2), suponiendo que h (espesor de la película de difusión) era proporcional a la raíz cúbica de la media de los volúmenes de los diámetros de las partículas.

$$m_0^{1/2} - m^{1/2} = K_{1/2} t \quad \text{II.2.}$$

donde: m_0 = Masa inicial del fármaco sólido
 m = Masa remanente (sin disolver), a un tiempo t
 $K_{1/2}$ = Constante de velocidad de disolución del modelo de la raíz cuadrada
 t = tiempo

y

$$K_{1/2} = \left(\frac{\pi N \rho}{6} \right)^{1/2} \frac{3DC_s}{K\rho} \quad \text{II.3.}$$

donde: N = Número de partículas bajo disolución
 ρ = Densidad verdadera del fármaco
 D = Coeficiente de difusión
 C_s = Concentración de saturación
 K = Constante de velocidad de disolución

A fin de encontrar de manera experimental, se realiza un gráfico con el porcentaje de fármaco disuelto contra la raíz cuadrada del tiempo. Se aplica raíz cuadrada al tiempo para eliminar la raíz cuadrada del término que se encuentra a la derecha de la ecuación de Higuchi.

Asimismo, es posible utilizar el porcentaje de fármaco no disuelto en lugar de fármaco disuelto, como se especifica en dicha ecuación ($m_0^{1/2} - m^{1/2}$).

Si utilizamos el porcentaje de fármaco disuelto, se obtiene un gráfico como el de la figura 9, donde $m = K_{1/2}$.

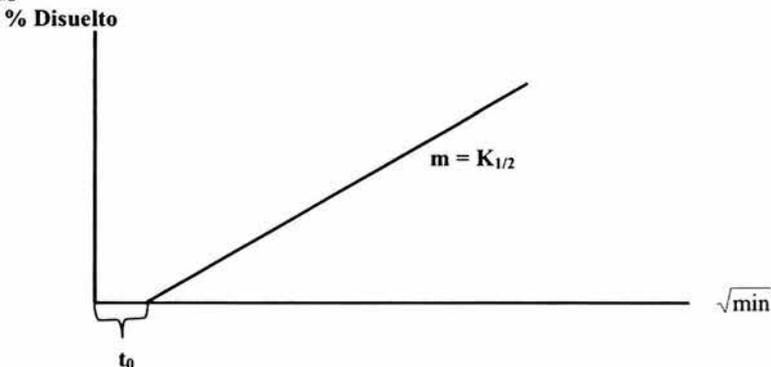


Figura 9. Disolución de un fármaco de acuerdo al modelo de la raíz cuadrada del tiempo.

En la figura anterior se puede observar una relación lineal, y un tiempo de latencia (t_0). Según Jalal y cols. (1989), el tiempo de latencia que se observa, es una medida del tiempo necesario para que las partículas de fármaco difundan del sistema farmacéutico (tableta) a través de la capa límite (de acuerdo a la teoría de la capa de difusión) y pasen entonces al medio de disolución. La linealidad de la gráfica indica que el proceso está controlado por la difusión.

Higuchi ha descrito la velocidad de liberación de un fármaco sólido disperso en una matriz inerte. En este modelo se presume que el fármaco sólido se disuelve desde la capa superficial del dispositivo en primer término y que cuando el fármaco de esta capa se agota, empieza a agotarse la capa siguiente mediante disolución y difusión a través de la matriz hacia la solución externa.

De este modo la interfase entre la región que contiene el fármaco disuelto y el que contiene al fármaco disperso se desplaza hacia el interior como un frente.

Las presunciones que se adoptan para deducir el modelo matemático son:

1. Durante la liberación se mantiene un estado pseudoconstante.
2. La cantidad total de fármaco presente por unidad de volumen en la matriz, C_0 , es sustancialmente mayor que la solubilidad de saturación del fármaco por unidad de volumen en la matriz, C_s .
3. El medio de liberación es un sumidero perfecto en todo momento.
4. Las partículas de fármaco tienen un diámetro mucho más pequeño que la distancia media de difusión.
5. El coeficiente de difusión permanece constante.
6. No ocurre interacción entre el fármaco y la matriz.

De acuerdo con la siguiente ecuación, el cambio en la cantidad de fármaco liberada por unidad de superficie, dM , a medida que cambia el espesor de la zona agotada, dh , es:

$$dM = C_0 dh - \frac{C_s}{2} dh \quad \text{II.4.}$$

Después de un tratamiento matemático se llega a la siguiente ecuación:

$$M = kt^{1/2} \quad \text{II.5.}$$

Donde K es una constante, de modo que el diagrama de la cantidad de fármaco liberada en función de la raíz cuadrada del tiempo, debe ser lineal si la liberación del fármaco a partir de la matriz es controlada por la difusión.

La velocidad de liberación de fármaco desde este dispositivo no es de orden cero porque disminuye en función del tiempo, pero, como mencionamos antes, esto puede ser clínicamente equivalente a una liberación constante para muchos fármacos.

1.2.10.3. Difusión a través de polímeros.

El transporte de soluto a través del polímero se lleva a cabo principalmente por dos procesos: difusión molecular y transferencia convectiva, ésta última ocurre raramente. La difusión molecular puede definirse como la transferencia de moléculas individuales a través de un medio mediante movimientos al azar de éstas, la transferencia convectiva implicaría la agitación del medio por medios mecánicos. Existen dos tipos de difusión que pueden encontrarse cuando una molécula se difunde por un polímero, dependiendo de que se cumpla o no la Ley de Fick de la difusión; cuando no se cumple se dice que es una difusión anómala. Por un soluto I que pasa a través de un polímero P , la primera ley de Fick será:

$$J = - D_{IP} dC/dx \quad \text{II.6.}$$

donde:

J = Flujo del componente en la dirección x causada por la difusión molecular en mg/seg cm^2 .

D_{IP} = Difusividad molecular de la molécula I en el polímero P en cm^2/seg .

C = Concentración de I en mg/cm^3 .

x = Distancia de difusión en cm .

La ecuación es válida en condiciones de estado estacionario donde la velocidad de entrada del soluto al polímero es igual a la salida y la concentración dentro del polímero tiende a cero y no depende del tiempo (Harland R. & Pepas N., 1989).

I.2.10.4. Aplicación de la primera ley de Fick para determinar la liberación de un fármaco a partir de una matriz polimérica.

Como primer paso hacia la caracterización de la liberación del fármaco de una matriz polimérica, tenemos que considerar la figura 10. Representada aquí bajo condiciones fijas como un reservorio infinito de fármaco y con una concentración de saturación C_s . Para simplificar, la geometría ha sido escogida para ser una porción semi-infinita con una sola cara expuesta al medio acuoso. Son asumidas condiciones sink perfectas alrededor de la fase acuosa, el coeficiente de partición y la fase acuosa son uniformes, y el grosor de la capa de difusión estática es q .

$$J = \frac{DappC_s}{q} = \frac{1}{A} \frac{d(Amt)}{dt} = \text{constante} \quad \text{II.7.}$$

donde A es el área de sección transversal.

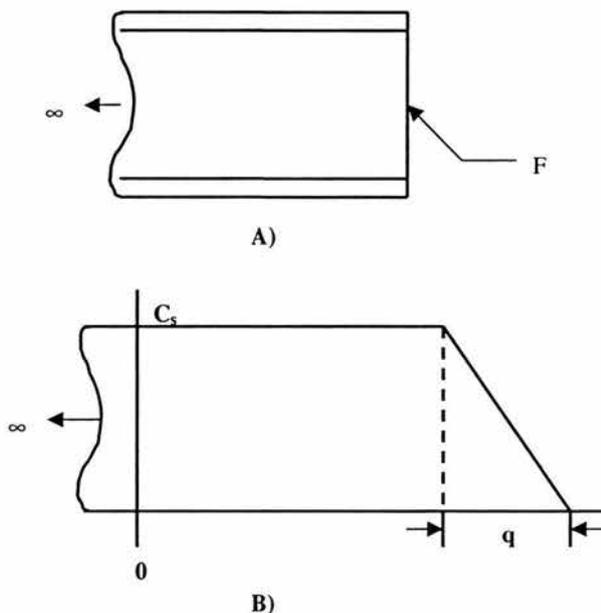


Figura 10. (A) Porción Semi-infinita que contiene al fármaco en su concentración saturada acuosa C_s . La porción es expuesta a un medio acuoso solamente por una cara (F). (B) Un perfil de concentración de fármaco de la Porción y en el medio acuoso. Condiciones Sink existen en el volumen de la fase acuosa. Existe una capa de difusión de anchura q , cuando existen condiciones estables, por ello el gradiente de concentración en esta capa de difusión estancada es lineal.

Ahora consideremos la matriz polimérica mostrada en la figura 11. Aquí la matriz es llenada con una concentración de fármaco homogéneamente dispersada llamada C_L , tal que $C_L > C_s$. Una vez más el flujo desde la matriz es gobernada por la ecuación 11.6. Sin embargo, ahora la matriz polimérica está lista para hidratarse a través de una distancia diferencial dq en un tiempo diferencial dt . Esta capa de hidratación hace posible el transporte una cantidad adicional del fármaco por unidad a través de un área de sección transversal equivalente al área sombrada en la figura 11.

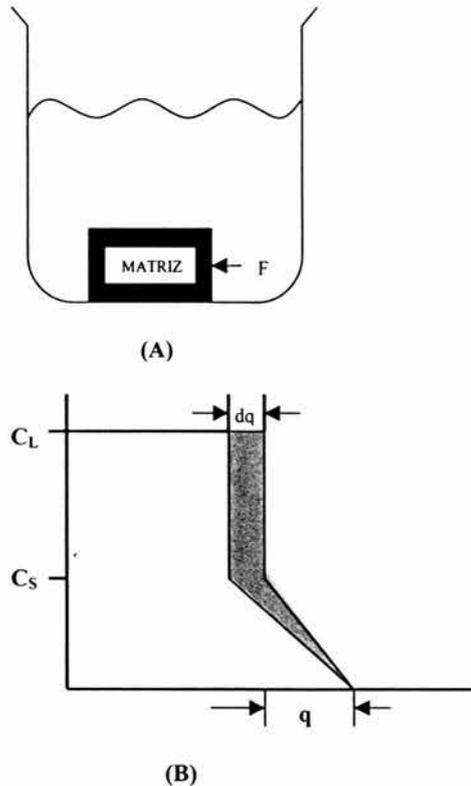


Figura 11. (A) Una matriz polimérica colocada en un medio acuoso. Sin embargo la matriz polimérica muestra ser de un tamaño finito, con respecto a la capa de hidratación (dq) que puede verse como semi-infinita. Solo una cara (F) de la matriz es expuesta al medio acuoso. (B) Un perfil de concentración contra la posición del sistema se muestra en la figura A. C_L es la concentración de carga de la matriz, C_s es la concentración de saturación del fármaco en el medio acuoso, q es el espesor de la capa de difusión constante, y dq es el espesor de la capa de hidratación producida en un tiempo dt . El área compartida en la parte (B) representa la carga adicional del fármaco por unidad, a través de un área seccional que permite el transporte debido a la hidratación que ocurre en un tiempo dt . Nótese el área seccional que atraviesa perpendicularmente para un plano en el papel.

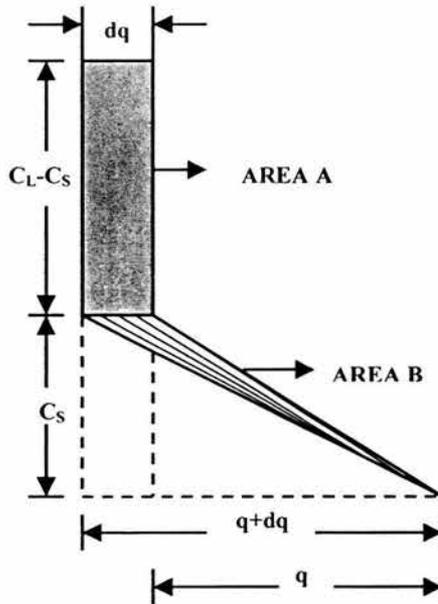


Figura 12. Diagrama detallado de la región compartida dada en la figura anterior, donde C_L = concentración de carga del fármaco en la matriz, C_S = concentración de saturación del fármaco en un medio acuoso, q = espesor de la capa de difusión fija, y dq es el espesor de la capa de hidratación formada en un tiempo dt .

De la figura 12 tenemos que:

$$\frac{d(Amt)}{A} = \text{Área}_A + \text{Área}_B \quad \text{II.8.}$$

donde:

$$\text{Área}_A = (C_L - C_s) dq \quad \text{II.9.}$$

y,

$$\text{Área}_B = C_s dq + 1/2 C_s q - 1/2 C_s (q + dq) = 1/2 C_s dq \quad \text{II.10.}$$

por lo tanto:

$$d(Amt) = C_L dq - 1/2 C_s dq \quad \text{II.11.}$$

ahora esta cantidad de soluto (fármaco) está disponible para transportarse en un tiempo dt . Por lo tanto,

$$J = \frac{1}{A} \frac{d(Amt)}{dt} = \left(C_L - \frac{1}{2} C_s \right) \frac{dq}{dt} \quad \text{II.12.}$$

Dado que el flujo obtenido debe ser igual al predicho por la primera ley de Fick, tenemos:

$$(C_s - \frac{1}{2}C_s) \frac{dq}{dt} = \frac{DC_s}{q} \quad \text{II.13.}$$

o,

$$\frac{2C_L - C_s}{2DC_s} \int q dq = \int dt \quad \text{II.14.}$$

$$\frac{2C_L - C_s}{4DC_s} q^2 = t + K_0 \quad \text{II.15.}$$

donde K_0 es la constante de integración, la cual puede ser evaluada usando condiciones iniciales tales que $q = 0$ en un $t = 0$. Empleándose esta condición se muestra que $K_0 = 0$, entonces:

$$q = \left[\frac{4DC_s t}{2C_L - C_s} \right]^{1/2} \quad \text{II.16.}$$

Ahora la cantidad eliminada por unidad en el área que cruza seccionalmente puede ser obtenida de la siguiente integración:

$$\frac{1}{A} \int_0^{Amt} dAmt = (C_L - \frac{1}{2}C_s) \int_0^q dq \quad \text{II.17.}$$

$$\frac{Amt}{A} = (C_L - \frac{1}{2}C_s) \int_0^q dq \quad \text{II.18.}$$

Sustituyendo finalmente a la ecuación siguiente por q :

$$Amt = A(C_L - \frac{1}{2}C_s) \left[\frac{4DC_s t}{2C_L - C_s} \right]^{1/2} \quad \text{II.19.}$$

$$Amt = A [(2C_L - C_s)(DappC_s t)]^{1/2} \quad \text{II.20.}$$

esta última ecuación es la ecuación de Higuchi. Si $C_L \gg C_s$, entonces:

$$Amt \approx A (2DC_L C_s t)^{1/2} \quad \text{II.21.}$$

Donde: $\frac{Amt}{A} = Q$

1.2.10.5. Dispositivos matriciales.

Higuchi ha ofrecido las bases teóricas para definir la liberación de un principio activo a través de matrices poliméricas inertes. La ecuación que describe la liberación del principio activo de superficies planas de una matriz insolubles es:

$$Q = \left[\frac{D\varepsilon}{\tau} (2C_L - \varepsilon C_s) C_s t \right]^{1/2} \quad \text{II.22.}$$

donde:

Q = Cantidad de principio activo liberado por unidad de superficie.

t = tiempo.

D = Coeficiente de difusión del principio activo en el medio de elución.

τ = Tortuosidad de la matriz.

ε = Porosidad de la matriz.

C_s = Solubilidad del principio activo en el medio de elución.

C_L = Dosis de carga inicial de principio activo en la matriz.

Esta expresión se derivó de un supuesto de gradiente de difusión lineal. La liberación del principio activo se inicia por la penetración de medio de elución a la matriz disolviendo el principio activo, creando canales a través de los cuales se da la difusión. Gradualmente la zona de depleción se extiende hasta el seno de la matriz. Una alta tortuosidad significaría que el canal de difusión efectiva es grande. El término de porosidad toma en cuenta el espacio disponible para la disolución del principio activo. Con alta porosidad hay una gran liberación. La tortuosidad y la porosidad son función de la cantidad de principio activo disperso, las propiedades fisicoquímicas de la matriz y las características de dispersión del principio activo en la matriz. Si el principio activo es muy soluble en el medio de elución ($C_s \gg A$) la disolución será rápida, la siguiente ecuación describe la liberación de principio activo desde una matriz insoluble:

$$Q = 2A \left(\frac{Dt}{\tau} \right)^{1/2} \quad \text{II.23.}$$

donde:

τ = tortuosidad de la matriz.

t = tiempo.

Donde la velocidad de liberación es proporcional a la cantidad de principio activo disperso, "A"; y es proporcional a "A" para fármacos solubles si $A = C_s$.

Esta expresión predice gráficas de Q vs. $t^{1/2}$ de tipo lineal. Esta teoría se ha extendido para definir la liberación controlada para pellets esféricos cilíndricos y compactos biconvexos. Si el principio activo tiene baja solubilidad en el medio de elución, domina el control por partición y la liberación es de orden cero:

$$Q = \frac{KDC_s t}{h} \quad \text{II.24.}$$

donde:

K = Coeficiente de partición ($K = C_p/C_m$).

C_p = Solubilidad en la fase matricial.

h = Grosor de la capa de difusión hidrodinámica.

Las expresiones anteriores se han aplicado exitosamente a la interpretación de la liberación de principio activo de matrices poliméricas insolubles, así como para materiales potencialmente erosionables como compuestos cerolipídicos y polímeros hidrofílicos. En estos últimos la hidratación del polímero forma un gel, que controla las etapas iniciales de la liberación de principio activo. La velocidad de liberación de principio activo a partir de matrices embebidas es susceptible de ajuste por medio de la manipulación de los parámetros definidos en las ecuaciones anteriores. Las características de liberación de una formulación base pueden definirse por las pendientes de los gráficos de liberación acumulada de principio activo vs. $t^{1/2}$ (Lachman, 1976).

$$Q = Kt^{1/2} \quad \text{II.25.}$$

Por lo que un gráfico de cantidad de principio activo liberado por unidad de superficie contra $t^{1/2}$ debe ser lineal si la liberación de principio activo a través de la matriz está controlada por difusión.

Siendo así, se puede controlar la liberación de principio activo a partir de una matriz homogénea variando los parámetros siguientes:

1. Concentración inicial de principio activo en la matriz.
2. Solubilidad de principio activo.
3. Composición del fluido de elución.
4. Sistema polimérico que compone la matriz.
5. Tortuosidad.
6. Porosidad.

1.2.10.6. Sistemas de liberación controlados por el hinchamiento.

Los sistemas de liberación por hinchamiento controlado son nuevos miembros de la familia de procesos de liberación controlada, los cuales tienen gran potencial para las aplicaciones en tecnología farmacéutica. Se trata de describir físicamente la liberación controlada de los solutos bajo hinchamiento continuo de la matriz, y para establecer condiciones de preparación y experimentación, lo cual la liberación del fármaco por hinchamiento controlado puede usarse para alcanzar una cinética de orden cero. Hopfenberg y colaboradores (1981), introdujeron formulaciones poliméricas de hinchamiento, que pueden exhibir una cinética de liberación de aproximadamente orden cero.

En los sistemas poliméricos de hinchamiento controlado el fármaco es originalmente disuelto o disperso en una solución de polímero diluida o concentrada. Al evaporarse el solvente se obtiene una matriz polimérica libre de solvente con fármaco disperso en ésta.

El mecanismo de difusión de fármacos en formulaciones poliméricas de hinchamiento controlado depende del estado de difusión Fickiano o no Fickiano del fármaco pueden ser observados dependiendo de la dinámica del hinchamiento del polímero, y del movimiento relativo del fármaco y del medio de disolución.

1.2.10.6.1. Análisis matemático de los sistemas hinchables.

Un análisis matemático completo de la liberación del soluto (fármaco), desde el sistema polimérico hinchable vítreo, aún no está disponible. Las principales razones por la que hace falta un riguroso análisis matemático son que: 1) los problemas del modelo relacionados a este fenómeno son problemas de difusión simple o de multicomponentes con movimientos limitados, 2) los coeficientes de difusión están acoplados y de concentración dependiente, y

3) la relajación continua de las cadenas macromoleculares durante la difusión deben ser expresadas en términos de ecuaciones apropiadas.

Los problemas científicos y de ingeniería de la difusión acompañados por un cambio de fase son comúnmente conocidos como problemas de Stefan o problemas de movimiento limitado. Una característica esencial de estos problemas es la existencia de superficies de movimiento separando las fases del material.

Una de las suposiciones que se hacen en el caso del modelo de disolución de la raíz cuadrada del tiempo, es que el sistema ya se encuentra en equilibrio antes de iniciar el proceso de disolución, en otras palabras esto implica que el fármaco se encuentra distribuido homogéneamente en el medio, y que éste, ya se encuentra saturado por el fármaco. Lo anterior es totalmente válido para ungüentos y geles. Muchas de las veces este modelo se ha querido aplicar directamente a sistemas matriciales sólidos, sin embargo aquí se debe tener cuidado con la velocidad de hinchamiento. El hinchamiento en este caso es visto como la velocidad a la cual entra el solvente al sistema matricial y el cambio asociado con el paso de un sistema vítreo a uno gomoso (por parte del polímero). El modelo de la raíz cuadrada del tiempo aplica directamente cuando la velocidad de hinchamiento es mucho mayor que la velocidad de difusión del soluto desde el sistema matricial de gel formado. En esta parte resulta útil definir un nuevo número adimensional, Sw , el cual es conocido como el número interfacial de hinchamiento. Este se obtiene por la relación entre la velocidad de hinchamiento, el grosor de la capa gomosa, y la difusividad del fármaco desde la forma farmacéutica. Cuando la velocidad de transporte del soluto a través de la región solvatada es más rápida que la velocidad a la cual avanza el frente de hinchamiento, el número interfacial de hinchamiento es menor a uno, y en este caso se obtiene una velocidad de entrega del fármaco gobernada fundamentalmente por la velocidad frente de hinchamiento. En la situación anterior el modelo de la raíz cuadrada del tiempo no aplica, y se dice que la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica es por un mecanismo no Fickiano. La relación entre la cantidad liberada y el tiempo comúnmente involucra un exponente asociado con el tiempo, este exponente usualmente es inferior al 0.5, y por lo general se determina de manera experimental.

1.2.10.6.2. Modelos de disolución para sistemas farmacéuticos hinchables.

Lee (1980) ha tratado de desarrollar un modelo matemático para la liberación de fármaco a partir de sistemas poliméricos hinchables.

Lee resolvió ciertos problemas de movimiento limitado encontrados durante la liberación difusional del soluto desde una matriz polimérica y presentó soluciones analíticas aproximadas y exactas (donde fue posible). Puso atención a la importancia de la movilidad de la interfase de hinchamiento en condiciones establecidas de liberación de orden cero. Un aspecto interesante del trabajo de Lee es su esfuerzo para describir sistemas de hinchamiento controlado erosionable y no erosionable por el mismo tipo de ecuaciones para difusión y condiciones límite, ya que el hinchamiento (fase de erosión según Lee) y la erosión de la masa son situaciones físicamente similares (Koch, 1991).

Peppas (1980) desarrolló modelos al estado pseudoestable para la difusión del fármaco desde polímeros hinchables mostrando la expansión del volumen, pero con coeficientes de difusión constantes. Good (1976) ofrece un modelo matemático empleando coeficiente de difusión del fármaco dependiente del tiempo con hinchamiento continuo, pero a volumen total constante. Asumiendo un estado estable, el modelo de Peppas y Carstensen predice la velocidad de liberación del fármaco dependiente de $t^{1/2}$.

El modelo de Good predice las velocidades de liberación las cuales son dependientes de una expresión exponencial del tiempo. Sólo el modelo aproximado de Lee tiene la capacidad de

predecir la velocidad de liberación constante desde los sistemas hinchables bajo ciertas condiciones experimentales. Con la llegada de sistemas poliméricos de liberación controlada para la liberación de fármacos y de otros agentes bioactivos en porcentajes constantes, surgió la necesidad de una expresión matemática general, que puede describir desviaciones, para la bien conocida liberación difusional Fickiana de los fármacos, la cual ha sido notable.

En un trabajo reciente (Korsmeyer, 1983) se presenta una simple y semiempírica ecuación, la cual puede ser usada para analizar datos de liberación controlada de fármacos bajo perfectas condiciones sink. La forma general de la ecuación es :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad \text{II.26.}$$

donde la M_t / M_∞ es la liberación fraccional del fármaco, t es el tiempo de liberación, K es una constante de características estructurales y geométricas, la cual es un recurso para controlar la liberación.

Como se sabe la difusión fickiana para fármacos solubles en agua desde una capa plana, la liberación controlada y el dispositivo polimérico de un espesor d , puede expresarse por la ecuación siguiente,

$$\frac{\delta c}{\delta t} = D \frac{\delta^2 c}{\delta x^2} \quad \text{II.27.}$$

si el exponente de liberación es quitado de condiciones sink, tendríamos:

$$\begin{array}{ll} t = 0 & -\delta/2 < x < \delta/2 & c = c_0 \\ t > 0 & x = \pm \delta/2 & c = c_1 \end{array}$$

donde c_0 es la concentración inicial del fármaco cargado en una superficie plana, y c_1 es la constante de la concentración externa de la interfase polímero/agua, que puede ser cero.

Una suficiente cantidad expresada puede ser obtenida para tiempos cortos ($M_t / M_\infty < 0.60$), para reconocer que el segundo término del grupo de los datos anteriores desaparecen en tiempos cortos. Entonces:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[\frac{Dt}{\pi \delta^2} \right]^{1/2} = Kt^{1/2} \quad \text{II.28.}$$

Sin embargo, el primer argumento para los datos de la liberación inicial de fármaco de los experimentos llevados a cabo bajo perfectas condiciones sink contra la raíz cuadrada del tiempo de liberación deben dar una línea recta en la difusión Fickiana, la cual es el mecanismo predominante de la liberación.

En muchas situaciones experimentales, incluyendo el caso de la liberación del fármaco desde un sistema polimérico hinchable, el mecanismo de difusión de un fármaco se desvía de una ecuación Fickiana a una ecuación no Fickiana, de comportamiento anómalo.

En este caso, la ecuación general, que puede ser usada y que es una extensión de la ecuación anterior,

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad \text{II.29.}$$

El rango de liberación del fármaco por unidad de masa es $dM_t / A dt$ que puede ser con facilidad calculada de la ecuación previa:

$$\frac{dM_t}{A dt} = n c_0 K t^{n-1} \quad \text{II.30.}$$

La ecuación II.26. es una generalización de la observación de la superposición de dos mecanismos aparentemente independientes del transporte del fármaco, una difusión Fickiana y el Caso II de transporte (Wang, 1968), describe en muchos casos el hinchamiento dinámico de la liberación de un fármaco de polímeros vítreos, a pesar de la forma de la ecuación y del tipo de relajación de la difusión.

Es claro que para las dos ecuaciones anteriores cuando el exponente n toma un valor de 1.0, el rango de liberación del fármaco es independiente del tiempo. Este caso corresponde para cinéticas de liberación de orden cero. Para formas planas, el mecanismo que crea una liberación de orden cero, se conoce entre los científicos que trabajan polímeros como un Caso-II de transporte. La tabla 1. presenta el rango de valores de el exponente de liberación n , y su asociación con el mecanismo de transporte.

La primera ecuación puede ser usada solo para sistemas donde el coeficiente de difusión del fármaco es claramente independiente de la concentración. En el caso de la liberación desde superficies planas con exponente n puede dar información acerca del mecanismo de transporte de acuerdo con la tabla 1. Claro que la misma ecuación puede ser usada para analizar la liberación del fármaco de esferas y cilindros, pero solo hasta cierto grado describe la liberación en el orden cero ($n = 1.0$) o cerca de ($n \rightarrow 1.0$). Para esferas y cilindros, el Caso-II del mecanismo de transporte se describe en la Tabla 1. donde no ocurre para $n = 1.0$, debido a factores geométricos involucrados en el análisis matemático.

Tabla 4. Interpretación de mecanismos de liberación difusional a partir de datos de liberación de fármacos desde filmes poliméricos.

Exponente n de liberación	Mecanismo de transporte del fármaco	Rango dM/dt como una función del tiempo
0.5	Difusión Fickiana	$t^{0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	No Fickiana (Anomala)	t^{n-1}
1.0	Caso-II transporte	Liberación de orden 0
$n > 1.0$	Super Caso-II transporte	t^{n-1}

Sin embargo, para el último caso donde $n = 1.0$ es simple la indicación de un transporte no Fickiano. Un análisis más completo de la significado mecanístico del exponente n para esferas y cilindros se discute por Enscore et al (1977).

El análisis de los datos de liberación se realizan con ecuación II.26., la cual tiene buena reproducibilidad y buen análisis estadístico usando un nivel de confianza del 95%. El exponente n puede tomar valores solo mayores de 0.5. Sin embargo, si uno obtiene valores de $n < 0.5$, esto es una clara indicación de problemas en el análisis estadístico. En adición, para la determinación del exponente n , uno debe de usar solo la porción inicial de la curva de

liberación ($M_t / M_\infty < 0.6$), como se mostró anteriormente, la ecuación II.26. es una extensión de la ecuación II.28..

Claro que la misma ecuación requiere que la difusión sea unidimensional, es decir que la superficie plana (longitud / espesor o ancho / espesor) debe ser al menos 10/1.

Finalmente, la primera ecuación fue propuesta para usarse con sistemas en donde la difusión del fármaco ocurre a través de estructuras poliméricas (redes).

Esta ecuación se usa para analizar datos de liberación del fármaco de sistemas porosos que probablemente conducen a $n < 0.5$, desde la combinación de mecanismos (difusión parcial a través de una matriz hinchable y paso parcial a través de poros llenos de agua), pueden cambiar el exponente de liberación a valores más pequeños.

Sin embargo, esta expresión exponencial es mejor usada para analizar resultados que no son usualmente explicados por Higuchi, u otras teorías que predicen una $t^{-0.5}$, dependencia de la liberación del fármaco del valor del tiempo, esto puede ser también aplicado a un fenómeno analítico de cualquier comportamiento de liberación. Por ejemplo si el análisis de los datos de la liberación f de tabletas poliméricas porosas muestran que el valor de n es 1.0, se puede concluir fenomenológicamente que el sistema se comporta como un sistema de liberación de orden cero, a pesa de su a su específico mecanismo molecular de transporte.

De hecho, este tipo de análisis ha sido aplicado recientemente por Korsmeyer et al. para analizar la liberación del fármaco desde sistemas porosos con propósitos comparativos.

1.2.10.7. Disolución del fármaco desde una matriz en un sistema de liberación controlada para sistemas percolados.

Las moléculas de una sustancia activa, las cuales están encerradas en una matriz de un sistema de liberación controlada, puede parecerse a las hormigas en un laberinto, tratando de escapar de una red ordenada o desordenada con poros conectados. La distancia al azar caminada llamada R de cada hormiga esta relacionada con el tiempo como sigue: $R^2 = Dt$, donde D es equivalente a la difusividad. Cerca del umbrales de percolación, donde los poros comienzan desde clusters aislados, esta ley de difusión no es valida. En este caso el valor de D varia proporcionalmente para $(p - p_c)^\mu$, donde μ es el exponente de conductividad y R es proporcional a t^k con $K = 0.27$. Este proceso es llamado difusión anómala.

De lo anterior se puede concluir que hay al menos un umbral de percolación, es decir el umbral de percolación p_c , donde el fármaco es completamente encapsulado por la sustancia matricial insoluble en agua y donde usualmente la ley de la raíz cuadrada del tiempo no es valida para cinéticas de disolución. En general, en un sistema tridimensional se esperan dos o más umbrales de percolación.

Para concentraciones bajas del fármaco, es decir, a una baja porosidad de la matriz, la mayor parte del fármaco esta encapsulado por la matriz plástica, por lo tanto la liberación del fármaco probablemente es incompleta. En el umbral de percolación mínimo p_{c1} , las partículas del fármaco comienzan a formar una red conectada dentro de la matriz y la difusión puede ser anómala justo en el umbral. En el umbral de percolación máximo p_{c2} , las partículas que deben de empezar a formar la matriz, empiezan a aislarse dentro de las partículas del fármaco y la tableta probablemente se desintegra.

La concentración de las partículas de fármaco que se encuentran dentro de la matriz pueden ser expresadas como una probabilidad de sitio de percolación p . La cantidad de fármaco $Q(t)$ liberada desde una cara (superficie) de la tableta después de un tiempo t , es proporcional para t^K y para el exponente K , los cuales dependen de la probabilidad de percolación p :

*Caso 1: $p < p_{c1}$: Solo unas cuantas partículas conectadas en una cara de la tableta pueden ser disueltas y $Q(t)$ alcanza un valor constante.

*Caso 2: $p \approx p_{cl}$: Difusión anómala con $K \approx 0.2$ en tres dimensiones, rango de $p \approx p_{cl} \pm 0.1 p_{cl}$ aproximadamente.

*Caso 3: $p_{cl} < p < p_{c2}$: Difusión normal controlada por la matriz con $K = 0.5$.

*Caso 4: $p_{c2} < p$: Cinética de orden cero con $K = 1$.

Entre los dos umbrales de percolación p_{cl} y p_{c2} las partículas de fármaco y las sustancias de la matriz forman un sistema bicoherente, esto es: la liberación de fármaco se ajusta a la ley de la raíz cuadrada del tiempo (ley de Higuchi), para matrices porosas:

$$Q = \sqrt{\frac{D_0 \varepsilon}{\tau} C_s (2A - \varepsilon C_s)} = \sqrt{DC_s (2A - \varepsilon C_s)} t \quad \text{II.31.}$$

donde, Q = es la cantidad acumulada de fármaco liberada por unidad del área expuesta

D_0 = coeficiente de difusión del fármaco en un fluido permeante

ε = porosidad total de la matriz (esqueleto de la matriz)

τ = tortuosidad de la matriz

C_s = solubilidad del fármaco en el fluido permeable

A = concentración de fármaco dispersado en la tableta

D = coeficiente de difusión observado o aparente

Cerca de los umbrales de percolación, el coeficiente de difusión observado obedece a una ley de escalamiento, la cual puede ser escrita como sigue:

$$D \propto (p - p_{cl})^\mu \quad \text{I.32.}$$

donde, p = probabilidad de percolación de sitio

p_{cl} = probabilidad de percolación crítica (umbral de percolación mínimo)

μ = exponente de conductividad = 2.0 en tres dimensiones

En el caso de una matriz porosa p , puede ser expresada por el total de la porosidad ε de la matriz o del esqueleto y p_{cl} corresponde a una porosidad crítica ε_c , donde la red del poro justo empieza a extenderse por toda la matriz.

La ecuación anterior puede ser expresada como:

$$D \propto (\varepsilon - \varepsilon_c)^\mu \quad \text{II.33.}$$

o,

$$D = k D_0 (\varepsilon - \varepsilon_c)^\mu \quad \text{II.34.}$$

con $K D_0$ = factor de escala.

En los casos en donde las cinéticas de disolución están de acuerdo con la primer ecuación, los datos de disolución pueden ser linealizados por graficas de $Q(t)$ vs t dando una regresión lineal con una pendiente b .

$$b = \sqrt{DC_s (2A - \varepsilon C_s)} \quad \text{II.35.}$$

la cual llega a ser:

$$D = \frac{b^2}{C_s (2A - \varepsilon C_s)} \quad \text{II.36.}$$

Después se hace una combinación de las ecuaciones II.34. y II.36., se asume $\mu = 2.0$, resulta en:

$$\frac{b^2}{C_s(2A - \epsilon C_s)} = KD_o(\epsilon - \epsilon_c)^2 \quad \text{II.37.}$$

o,

$$X = \frac{b}{\sqrt{2A - \epsilon C_s}} = \sqrt{KD_o C_s} (\epsilon - \epsilon_c) \quad \text{II.38.}$$

es decir, la propiedad X de una tableta es determinada por una relación lineal de ϵ :

$$X = c (\epsilon - \epsilon_c) = -c\epsilon_c + c\epsilon \quad \text{II.39.}$$

donde la constante c es igual a $\sqrt{KD_o C_s}$.

Con la ayuda de la ecuación II.39., se puede calcular fácilmente ϵ_c usando un análisis de regresión lineal o no lineal, dando una pendiente de c y un intercepto de $-c\epsilon_c$.

Los resultados de la disolución intrínseca, pueden ser analizados de acuerdo con el siguiente modelo $Q(t) = a + b\sqrt{t}$ por una simple regresión lineal, para clarificar esto la ley de la raíz cuadrada se cumple. Para aclarar el mecanismo de difusión para los datos también deben ser evaluados con $Q(t) = a' + b't^k$ por un ajuste de mínimos cuadrados no lineales.

Para concentraciones bajas de fármaco solo una cantidad pequeña de fármaco es liberada y la curva de disolución corre cerca y paralela de la abscisa. En estos casos el coeficiente de correlación no puede ser usado como un indicador de correspondencia con el modelo.

La estimación de K de acuerdo con el modelo $Q(t) = a' + b't^k$ para valores de rendimiento de K entre un rango de 0.17 y 1.09.

Para cargas mayores existe un cambio claro de t-cinéticas a cinéticas de orden cero con un valor de $K = 1$. Generalmente ambas evaluaciones muestran que el umbral de percolación máximo p_{c2} se encuentra entre el 70% y 80%, pero varía de acuerdo al fármaco. Para hacer la determinación cuantitativa de del umbral de percolación mínimo p_{c1} , es decir la porosidad crítica, se usan las ecuaciones II.38. y II.39..

La porosidad inicial ϵ_o antes de la evaluación es calculada desde el volumen aparente V_{tot} y el volumen verdadero de una tableta:

$$\epsilon_o = \frac{V_{tot} - V_t}{V_{tot}} \quad \text{II.40.}$$

ϵ_d es la porosidad correspondiente a el volumen ocupado por el fármaco en la matriz, y su calculo se realiza como sigue:

$$\epsilon_d = \frac{m_d}{\rho_d V_{tot}} \quad \text{II.41.}$$

donde m_d = a la cantidad total de fármaco presente en la tableta y ρ_d = es la densidad verdadera del fármaco. ϵ es la porosidad total de la matriz (esqueleto):

$$\varepsilon = \varepsilon_0 + \varepsilon_d \quad \text{II.42.}$$

D es calculado de acuerdo con la ecuación II.36 y la propiedad de la tableta X con la ecuación II.38. Para estimar ε_c con la ayuda de la ecuación II.38.

I.2.10.8. Erosión de polímeros y liberación del fármaco.

Se ha hecho una considerable investigación en el descubrimiento y diseño de polímeros bioerosionables para su uso en la liberación de fármacos. Estos materiales se disuelven lentamente como resultado de la división de enlaces covalentes. Los tiempos de erosión pueden variar mucho, desde pocas horas hasta años. Estos sistemas presentan tales recursos que los fármacos pueden ser incorporados en soluciones o suspensiones y tener una liberación como un polímero erosionable.

La disolución de las cadenas de polímeros desde una de las caras (superficie) de la matriz, involucra dos procesos. El primer paso involucra el desligue de la superficie de moléculas individuales de la matriz, la cual depende del grado de hidratación. Esto ocurre a una concentración polimérica crítica, definida como una concentración de desligue polimérica, llamada $C_{p,dis}$ (Ju, 1995). Esta concentración del polímero depende de las propiedades del polímero y del solvente (Ouano, 1977). El segundo paso involucra el transporte de estas moléculas desde la superficie a través de una capa acuosa difusa, adyacente a la matriz, hasta el medio de disolución. La difusión decrece conforme la viscosidad aumenta. Algunos autores (Harland, 1988, Lee, 1980) han intentado crear modelos para el mecanismo de erosión de matrices poliméricas hinchables. Y han presentado modelos matemáticos que describen todo el proceso de disolución polimérico, incluso en ausencia o en presencia del fármaco.

La ecuación básica transferencia de masa relaciona el flujo con la diferencia de concentración, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$J = K (C_s - C_b) \quad \text{II.43.}$$

donde J es el flujo de la transferencia de masa en la interface, y C_s y C_b son las concentraciones en la interface y en el medio de disolución, respectivamente, y k es el coeficiente de transferencia de masa.

En un intento por relacionar la erosión del polímero con una propiedad intrínseca del polímero se utilizó la siguiente ecuación:

$$J_p = (f_p D_p^{2/3} v^{-1/6} \omega^{1/2}) C_{p,dis} \quad \text{II.44.}$$

donde, $(f_p D_p^{2/3} v^{-1/6} \omega^{1/2})$ representa el coeficiente de transferencia de masa bajo una convección forzada, f_p es una constante que varía experimentalmente, D_p es el valor del coeficiente de difusión, v es la viscosidad cinemática del solvente, y ω es la velocidad rotacional que reemplaza la velocidad del fluido, u_b , cuando un mecanismo de rotación es usado para crear un flujo.

Ju et al.(1995) supuso que el valor del coeficiente de difusión y la concentración de desligue fueron las únicas variables que se relacionaban con la composición de la matriz. Ellos descubrieron una ley escalar que relaciona la erosión de un polímero para el peso molecular basado en la descripción de la transferencia de masa de la ecuación forzada por convección II.44..

Los dos factores intrínsecos en esta ecuación son D_p y $C_{p,dis}$. Ellos reportan que el valor del coeficiente de difusión y la concentración distinguida son inversamente proporcionales para algunos excipientes.

En la actualidad existen graficas en las cuales se tiene la erosión del polímero vs. tiempo; la siguiente ley fue utilizada en varios estudios para relacionar el valor de erosión del polímero, en lugar del flujo, para un valor numérico de peso molecular.

$$ER \propto M_n^{-a} \quad \text{II.45.}$$

donde ER es el valor de erosión. Usando graficas log-log con un radio de dos polímeros para la velocidad de erosión del polímero vs el radio del polímero correspondiente con un valor numérico del peso molecular promedio, el valor de a es determinado de la pendiente (Reynolds, 1998). Para calcular el valor numérico del peso molecular se utiliza la siguiente expresión:

$$\bar{M}_n = \frac{1}{\sum \omega_i / M_i} \quad \text{II.46.}$$

donde \bar{M}_n es el valor numérico del promedio del peso molecular, ω_i es la fracción de peso de la fracción monodispersa i, y M_i es el peso molecular homogéneo.

1.2.10.8.1. Cinéticas de liberación de fármacos desde sistemas erosionables.

Los dispositivos de liberación de fármacos erosionables son formulados usando un polímero que desaparece como una función del tiempo debido a una simple disolución de la matriz del polímero o debido a una degradación química del polímero que produce productos de reacción de bajo peso molecular. En su forma más simple, tales sistemas son formulados de una manera análoga a la que se usa para sistemas no erosionables. Si la erosión del polímero y/o la velocidad de degradación es relativamente baja a la velocidad de difusión del fármaco, el mecanismo de liberación del fármaco es análogo al de los sistemas no erosionables, excepto hasta un punto después del agotamiento de fármaco, en donde el polímero se degrada y desaparece del sitio de administración.

Más comúnmente, los sistemas bioerosionables son diseñados para permitir la erosión del polímero y/o la velocidad de degradación para controlar generalmente la velocidad de liberación del fármaco. Para conseguir este objetivo, la liberación del fármaco en el polímero y/o la permeabilidad del fármaco en la matriz polimérica debe ser relativamente baja de manera que el proceso difusional involucre el transporte del fármaco desde la contribución mínima de la matriz hasta la cantidad total liberada del fármaco desde la matriz. Para lograr este objetivo, tanto el fármaco que debe ser altamente insoluble en el polímero de la matriz, como el polímero debe ser altamente cristalino de manera que la difusividades sean muy bajas. Bajo estas condiciones, la velocidad de desaparición del polímero controla la mayor parte de la velocidad de liberación del fármaco desde el dispositivo. Si la velocidad de desaparición del polímero es considerado un proceso de primer orden y estar limitado para las regiones superficiales del dispositivo, entonces la mayor parte de la velocidad de liberación del fármaco es descrita por la siguiente ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(\frac{1 - K_0}{C_0 a} \right)^n \quad \text{II.47.}$$

donde $n = 1$ para una forma plana (placa o losa), $n = 2$ para un cilindro, $n = 3$ para una esfera, y M_{∞} es el total del fármaco liberado, C_0 es la concentración del fármaco, K_0 es la constante de velocidad, y a es el radio de la esfera o cilindro, o la mitad de espesor de forma plana.

Si la degradación solo ocurre en la superficie del dispositivo, entonces la concentración del polímero experimenta una degradación por unidad de área de la superficie la cual es constante y K_0 tiene unidades de una constante de liberación de orden cero, por ejemplo, $\text{mg} / \text{cm}^2 \cdot \text{hr}$. Tales sistemas son difíciles de preparar en la práctica. El mayor problema es la dificultad de limitar la degradación de las regiones superficiales del dispositivo. Así, de esta manera, cuando los dispositivos son puestos en el ambiente usado, la degradación de la superficie es dominada en las primeras etapas, pero con el tiempo, una degradación significativa ocurre dentro de la matriz y la velocidad de liberación se desvía de la predicha por ecuación II.47. En el extremo, una gran liberación del fármaco ocurre en algún punto durante el tiempo de vida del dispositivo.

Los sistemas bioerosionables han sido también diseñados en base a la unión de los enlaces covalentes del fármaco con el polímero antes de la formación de la matriz. El fármaco puede ser tanto incorporado en la cadena de polímero como en un lado de la cadena colgante. En ambos casos, para que exista la liberación del fármaco se requiere la hidrólisis del enlace pertinente. Tales sistemas pueden ser diseñados con un objetivo, lograr la liberación específica en un sitio por la incorporación de ligandos para tejidos específicos o por la incorporación de enlaces que son hidrolizados solo en presencia de enzimas específicas. Las aproximaciones prácticas son difíciles de lograr, y su utilización para aplicaciones humanas no es probable en un futuro cercano (Swarbrick, J. 1990).

I.3. Liberación del fármaco a partir de formas farmacéuticas no convencionales.

I.3.1. Generalidades.

En décadas pasadas, el tratamiento de las enfermedades se realizaba mediante la administración de fármacos en el cuerpo humano por medio de varias formas farmacéuticas de dosificación, como tabletas, cápsulas, píldoras, cremas, ungüentos, líquidos, aerosoles, inyectables y supositorios. Estos sistemas convencionales de liberación de fármacos siguen siendo los productos comúnmente prescritos en todo el mercado farmacéutico. Para alcanzar y mantener la concentración de fármaco en el cuerpo con el rango terapéutico requerido para la medicación, es necesaria la administración en dosis repetidas. Recientemente se han hecho un gran número de avances tecnológicos en el descubrimiento de nuevas técnicas de liberación de fármacos. Estas técnicas son capaces de regular el rango de liberación del fármaco, sostener la duración del efecto terapéutico y la liberación del fármaco en el órgano blanco. (Swarbrick et al., 1990). Estos avances han enfocado su atención a nuevos sistemas de liberación de fármacos que pueden dar uno o más de los siguientes beneficios:

- a) Controlar la administración de la dosis terapéutica en un rango de dosificación deseable.
- b) Mantener la concentración del fármaco con un rango de dosificación óptimo para una duración prolongada de un medicamento.
- c) Maximizar la relación eficacia-dosis.
- d) Minimización de la necesidad de dosis repetida.
- e) Aumentar la satisfacción del cliente.

Hoy en día existen multitud de maneras en las que un agente medicinal puede ser incorporado para conseguir un tratamiento eficaz y conveniente de un padecimiento. La presentación final del medicamento – además de permitir la liberación conveniente y con seguridad la dosis exacta del fármaco- es necesaria para conseguir uno o varios de los siguientes objetivos (Román, 1990):

- *Proteger al ingrediente activo del efecto dañino de la luz, el oxígeno o la humedad ambiental (por ejemplo, tabletas recubiertas, ampollas de vidrio selladas).
- *Proteger al fármaco de una descomposición en el jugo gástrico, después de administrarse por vía oral (por ejemplo, grageas o tabletas con recubrimiento entérico).
- *Enmascarar un sabor o un olor desagradable de la sustancia activa (por ejemplo, cápsulas, jarabes, tabletas recubiertas, suspensiones).
- *Permitir la formulación de preparaciones líquidas de sustancias que son inestables, insolubles (por ejemplo, emulsiones, suspensiones), o solubles en un determinado vehículo (soluciones, elixires), o bien la preparación de formas sólidas de sustancias medicamentosas líquidas (microcápsulas, cápsulas blandas).
- *Proporcionar el efecto terapéutico por un período de tiempo controlado (formas de liberación controlada, suspensiones intramusculares).
- *Permitir la introducción de sustancias en orificios corporales (supositorios, óvulos vaginales).
- *Permitir la acción directa del fármaco en la circulación sanguínea o en determinados tejidos (inyectables, parches transdérmicos, implantes).

La denominación que se da a una forma farmacéutica puede tener por objeto describir sus características físicas aparentes, la presencia de ciertos adyuvantes o el método de preparación. En todos los casos el nombre debe ser lo suficientemente claro para indicar la

forma de empleo y su vía de administración y – en caso necesario- puede referirse también a las propiedades de liberación del fármaco.

1.3.2. Tipos de liberación.

Existen diferentes formas farmacéuticas entre las que destacan:

- 1) Las formas farmacéuticas convencionales comprenden soluciones, suspensiones, cápsulas o tabletas, emulsiones, aerosoles, espumas, ungüentos y supositorios. Estos liberan sus componentes activos dentro de un sitio de absorción.
- 2) A los sistemas de suministro mediante liberación no inmediata se les puede dividir en diferentes categorías como son (García, 1993):
 - a) Liberación retardada.
 - b) Liberación sostenida:
 - * Liberación controlada
 - * Liberación prolongada
 - c) Liberación específica en un sitio.
 - d) Liberación en el receptor.
 - e) Liberación programada.

a) Los sistemas de liberación retardada: son los que utilizan dosificaciones repetidas intermitentes del fármaco, a partir de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola dosis terapéutica. La forma farmacéutica de liberación retardada no produce ni mantienen niveles sanguíneos del fármaco uniformes dentro del intervalo terapéutico.

Los comprimidos con cesión retardada de principio activo deben tener la propiedad de mostrar un efecto terapéutico significativamente prolongado después de la administración oral. La prolongación del efecto se apoya en una biotransformación y eliminación más lentas, dando lugar así a formas farmacéuticas retardadas.

b) Liberación sostenida: es la liberación del principio activo desde una forma de dosificación o sistema de entrega sobre un período extendido de tiempo. Los sistemas de liberación sostenida comprenden cualquier sistema de suministro de fármacos que logre una liberación lenta del agente a lo largo de un período prolongado (Gennaro, 1998). Estas formulaciones tienen como meta fundamental reducir la frecuencia de administración del medicamento (Román, 1990).

Los términos de liberación controlada y liberación prolongada pertenecen al grupo de liberación sostenida, sin embargo por desgracia incluso en algunos productos que no presentan características reales de acción prolongada o controlada en el verdadero sentido de la palabra se usan de igual modo. Parte de esta confusión se debe a que los nombres de las formas farmacéuticas rara vez se designan por la tecnología empleada en su formulación, fabricación o en sus características reales de desempeño. Pero aún con esta explicación los términos se pueden diferenciar de la siguiente manera:

*Liberación controlada: Un sistema de liberación controlada es aquella donde se reduce la frecuencia de la toma de fármaco consiguiendo mantener niveles de fármaco constantes en sangre o tejido, reduciendo así la dosis requerida obteniéndose una máxima biodisponibilidad para así mantener un efecto terapéutico y minimizar o eliminar efectos secundarios (Chien, 1982).

*Liberación prolongada: Son aquellas formulaciones en que el medicamento se entrega inicialmente en cantidad suficiente para la acción o un exceso no dañino para el organismo, el medicamento se libera luego, en forma lenta a una velocidad no siempre igual a la de eliminación. El objetivo es prolongar el tiempo de duración de la acción en comparación con el suministro convencional (Chien, 1982).

c) Liberación específica en un sitio: En este se pretende dirigir el fármaco directamente hacia una determinada localización biológica en un determinado órgano o tejido. En este caso el blanco es adyacente al órgano o tejido patológico, o se encuentra en éste.

d) Liberación en el receptor: En este el fármaco se libera dentro de un receptor de un órgano o tejido. En este caso el blanco es el receptor particular de un fármaco dentro de un órgano o tejido.

e) Liberación programada: En la década de los setentas, un nuevo término apareció en la nomenclatura de las formas farmacéuticas: "sistema terapéutico". Su objetivo principal es optimizar la terapia por medio de productos que incorporen métodos de diseño basados en la ingeniería biomédica. Mientras que los productos de liberación sostenida o controlada están diseñados por mecanismos que responden ante estímulos del medio ambiente al que se exponen (tales como el pH o la motilidad gastrointestinal), la velocidad de liberación del fármaco en forma programada está determinada por el mismo sistema, independiente del medio que lo rodea.

Dichos sistemas terapéuticos permiten conseguir la liberación programada y desatendida de la sustancia activa a una velocidad establecida para obtener la respuesta terapéutica requerida por cada paciente. Pueden emplearse tanto para alcanzar efectos sistémicos como para terapias locales y es por tanto posible administrarlas por distintas vías. Los sistemas terapéuticos conocidos actualmente consisten en un depósito del fármaco, una fuente de energía y un instrumento de control de la velocidad (Román, 1990). En la figura 13, se representan los diferentes perfiles plasmáticos teóricos correspondientes a algunas definiciones anteriores.

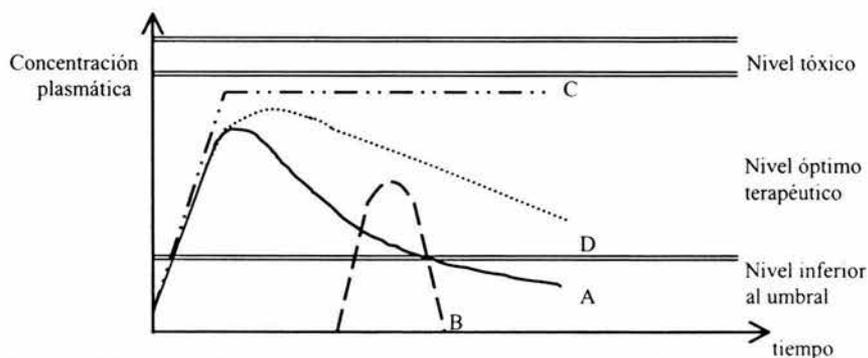


Figura 13. Perfiles típicos plasmáticos: — (A) Liberación inmediata,(B) Liberación retardada, — · — (C) Liberación controlada, — — — (D) Liberación prolongada.

1.3.3. Liberación Prolongada.

1.3.3.1. Generalidades.

La demanda de efectividad, seguridad y una forma de aplicación más fácil de los medicamentos se hace cada vez más fuerte. No debe por tanto, extrañar que en la búsqueda de soluciones se encontrará el retardo como variante para la optimización de la terapia medicamentosa.

El concepto de liberación prolongada se ha manejado desde los años cuarentas, principalmente con la administración paraentérica de formas "depot" (absorción lenta de un fármaco insoluble depositado en el músculo con el objeto de prolongar la acción), pero no es sino hasta 1952 cuando la idea se convierte en una amplia realidad al introducir la compañía farmacéutica Smith Kline & French en el mercado americano el sistema "Spansule", como un método de prolongar la liberación del sulfato de dextro-anfetamina (Dexedrina) en el tratamiento de narcolepsia y obesidad.

En un principio, el objetivo fue modificar y mejorar el desempeño de las sustancias farmacéuticas conocidas, a través del aumento de la duración del efecto benéfico y la reducción de la frecuencia de la administración (se calcula que solo 22% de los pacientes que reciben dosificaciones cuatro veces al día cumplen con el tratamiento, mientras que llega hasta 67% el número de los que lo hacen, cuando el régimen de dosis es de sólo una vez por día).

El término de "liberación prolongada" describió en aquel entonces nuevos conceptos de diseño que incluían generalmente controlar y retardar la disolución del fármaco a partir de la forma farmacéutica, pero con objetivos adicionales a la simple liberación sostenida. Dichos objetivos incluían disminuir la toxicidad a través de suavizar las curvas del fármaco en la sangre y eliminar los picos y valles tan frecuentes en la terapia actual (que son causa común de los molestos efectos secundarios de una gran cantidad de medicamentos), incrementar la biodisponibilidad, la eficiencia o la confianza de que el paciente podría cumplir con el tratamiento en especial de padecimientos cardiovasculares o de artritis reumatoide, en los cuales se requieren sistemas que permitan una dosificación por periodos más extendidos.

Los medicamentos con acción prolongada se conocen desde hace 2 siglos. El número de procedimientos y patentes ha superado entre tanto el millar. Se refieren a las más diferentes formas farmacéuticas. Se conocen emulsiones, suspensiones, supositorios, implantaciones, granulados, etc., con acción prolongada.

Los preparados tanto parenterales como también orales pueden dotarse de un efecto de retardo. La cuestión de la necesidad de tales formas farmacéuticas se contestan por sí mismas. Responden a las necesidades de la persona moderna. La medicación se simplifica fuertemente mediante formas farmacéuticas de larga duración. El "tres veces diarias" se sustituye por el "una vez diaria". El paciente toma por la mañana un comprimido y no se le recordará en el transcurso del día su enfermedad. (Därr, 1979).

La duración de la actividad de los medicamentos es bastante diversa pero, por lo general, dura solo minutos o algunas horas. Tras la aplicación de una dosis de medicamento, la actividad se manifiesta más o menos rápidamente, para volver a descender de nuevo tras haber alcanzado un máximo en la concentración. Los niveles hemáticos no deberán sobrepasar la concentración terapéutica óptima, a fin de evitar la presentación de efectos tóxicos. Por este motivo, el efecto mantenido exige la aplicación diaria, casi siempre, para compensar la pérdida de actividad en el organismo que se produce por biotransformación y eliminación del medicamento. El mantenimiento correcto de un nivel constante del medicamento en sangre y tejidos, durante largos periodos de tiempo, es deseable en el tratamiento de numerosas enfermedades como, por ejemplo, en los casos de disturbios de la presión arterial, en las enfermedades infecciosas, en los disturbios del sistema cardio-circulatorio, en las alergias, dolores prolongados, y

disturbios hormonales, así como en la terapéutica de sustitución y en las medidas profilácticas. Cada vez es mayor la tendencia al empleo de preparados tipo “depósito”.

Tales formas farmacéuticas, caracterizadas por una entrega lenta de la sustancia activa, no sólo aseguran un efecto farmacológico uniforme sino que, frecuentemente, también son capaces de disminuir los efectos secundarios del medicamento. Por tal motivo, no todos los medicamentos pueden elaborarse como formas farmacéuticas de acción prolongada. Debe tenerse en cuenta que las condiciones fisiológicas individuales pueden diferir mucho, por lo que no siempre podrá garantizarse que el desarrollo de la actividad sea siempre el mismo. La duración del efecto tampoco puede interrumpirse sin más ni más.

1.3.3.2. Objetivos de los sistemas de liberación prolongada.

Los principales objetivos de diseñar sistemas de liberación prolongada son:

- *Control de la velocidad de liberación del fármaco durante tiempos prolongados.
- *Mantenimiento del efecto terapéutico durante tiempos prolongados.
- *Entrega de los fármacos en sitios específicos.
- *Administración de fármacos por vías no convencionales.
- *Administración de fármacos lábiles al tracto gastrointestinal.
- *Administración de macromoléculas con efecto terapéutico.

1.3.3.3. Ventajas de los sistemas de liberación prolongada.

Las ventajas para formular un fármaco en un sistema de liberación prolongada (Lee, 1978) son:

- En la administración del fármaco:
 - * Los niveles de este pueden mantenerse continuamente dentro de los niveles terapéuticos.
 - * Fármacos de vida media muy corta pueden ser protegidos de la degradación (Furosemda).
 - * Fármacos con un efecto de primer paso elevado pueden mejorar su eficacia.
- Evitar problemas por incumplimiento de los pacientes:
- Emplear menor cantidad de fármaco total, con las ventajas de:
 - * Minimizar o eliminar efectos secundarios sistémicos.
 - * Reducir a un mínimo la acumulación de fármaco en los tratamientos prolongados.
- Mejorar la eficiencia del tratamiento:
 - * Mejorar la biodisponibilidad del tratamiento.
 - * Curar o controlar la condición más rápidamente.
- La economía.

1.3.3.4. Consideraciones a tomar para elaborar una formulación de liberación prolongada.

Para la generación de un sistema de liberación prolongada se deben considerar las interacciones entre paciente-enfermedad-fármaco- sistema de liberación (Lee, 1978) y algunas son:

- 1) Propiedades paciente-enfermedad:
 - Edad y estado fisiológico de paciente.
 - Terapia requerida de naturaleza aguda o crónica.
 - Patología de la enfermedad.
 - Localización del sitio de acción del fármaco.

- 2) Propiedades del fármaco:
 - Fisicoquímicas: Solubilidad en agua, coeficiente de distribución, tamaño molecular, estabilidad en solución, carga y pK.
 - Biológicas: Tamaño de dosis, constante de velocidad de absorción, metabolismo del fármaco, índice terapéutico, distribución, vida media biológica.

- 3) Diseño del sistema de liberación:
 - Fisicoquímicas: Disolución, difusión, bomba osmótica, intercambio de iones.
 - Modificación química: Análogos, profármacos.
 - Biológicas: Inhibición enzimática, aumento del tiempo de vida media.

I.3.3.5. Requisitos ideales de un sistema de liberación prolongada.

Los requisitos ideales de una forma farmacéutica de liberación prolongada son los siguientes:

1. Tras la aplicación de la preparación debe alcanzarse con rapidez un nivel hemático terapéutico óptimo prolongado.
2. Debe garantizarse que el nivel hemático sea constante.
3. Debe mantenerse, a lo largo del tiempo de duración deseado, un efecto biológico uniforme.
4. Debe reducirse la presentación de efectos secundarios indeseables, en cuanto a su intensidad y frecuencia, evitando los máximos de concentración, es decir impidiendo que la concentración de medicamento alcance niveles tóxicos (Voigt, 1976).

I.3.3.6. Teoría de la liberación prolongada.

En esta teoría se asume que la dosis administrada en la forma tradicional se libera y se absorbe con rapidez, mientras que el elemento de liberación prolongada sirve como un paso limitante que permite liberar el fármaco a una velocidad igual a la de su inactivación o de su eliminación de la sangre o el tejido de acuerdo con la siguiente relación:

$$\text{Velocidad de entrada del fármaco} = \text{Velocidad de salida del fármaco}$$

Como la gran mayoría de los fármacos se eliminan siguiendo una cinética de primer orden, entonces:

$$\text{Velocidad de salida del fármaco} = (C_p) (K_e)$$

Donde (C_p) es la concentración plasmática y K_e es la constante de velocidad de eliminación de primer orden, la cual está relacionada con la vida media biológica del fármaco, o con su permanencia en el organismo por la expresión:

$$K_e = 0.693 / t^{1/2}$$

1.3.3.7. Métodos más comunes utilizados para lograr una liberación prolongada (Gennaro, 1998).

Para los sistemas de liberación prolongada, la vía de administración oral es la que recibió la mayor atención. Esto se debe en parte a que hay más flexibilidad para diseñar la forma farmacéutica por vía oral que por vía parenteral. La aceptación de la primera por parte del paciente es bastante alta.

Se trata de una vía de administración relativamente segura respecto de la mayor parte de las vías parenterales y las limitaciones que imponen la esterilidad y la posible lesión en el sitio de administración son mínimas, por esta cuestión se analizarán los métodos más comunes utilizados para lograr liberación prolongada en fármacos administrados por vía oral.

Los sistemas son:

- 1) Sistemas de liberación por difusión:
 - ◆ Tipo reservorio
 - ◆ Tipo matriz
- 2) Sistemas de hinchamiento controlado.
- 3) Sistemas de liberación por control químico.
- 4) Sistemas osmóticos.
- 5) Sistemas que utilizan resinas de intercambio iónico.
- 6) Implantes.

1.3.4. Sistemas farmacéuticos sólidos matriciales.

1.3.4.1. Antecedentes e importancia.

En las últimas tres décadas, cuando se habla de la novedad farmacéutica la mente se ubica automáticamente en nuevas formas de controlar la liberación de sustancias medicamentosas. La idea de modificar de alguna manera la liberación de fármacos se inicia a finales del siglo antepasado, con el recubrimiento entérico de comprimidos.

En los últimos años han aparecido cambios substanciales en los métodos de administrar medicamentos y/o de liberar los fármacos. Las tradicionales cápsulas o los ungüentos han sido poco a poco reemplazados por microgránulos con resinas de intercambio iónico, por tabletas con bombas osmóticas, parches transdérmicos, etc. Sin duda el concepto se ha revolucionado y plantea un interesante potencial científico y comercial, principalmente con el advenimiento de interesantes polímeros y con el desarrollo de nuevos métodos de investigación clínica.

El objetivo ideal más interesante y ambicioso de la investigación actual en este campo es optimizar la quimioterapia (inclusive con métodos químicos y biológicos y con la incorporación de sistemas de control de ingeniería biomédica avanzada) para conseguir la llegada al sitio de acción con la cantidad adecuada de fármaco para cada paciente y durante el período que el tratamiento requiera, mientras el resto del organismo permanece libre de la sustancia activa.

1.3.4.2. Definición.

En estos sistemas el agente activo se incorpora en la fase polimérica, ya sea formando una solución o una dispersión. En el último caso el fármaco queda disperso dentro de una matriz plástica, insoluble en agua, ésta dispersión se puede hacer ya sea disolviendo el fármaco y el polímero plástico que formará la matriz en un solvente común para ambos y vaciar la mezcla en

recipientes para que al secar el sistema se forme en una película, o bien dispersando el fármaco en una solución del polímero y vaciando para formar nuevamente una película o simplemente mezclando el fármaco, polímero y otros excipientes para formar un granulado y después comprimir para formar una tableta.

En este tipo de sistemas, la liberación del principio activo se lleva a cabo principalmente por difusión del fármaco desde la matriz polimérica hacia el exterior; en algunos sistemas donde el polímero es parcialmente soluble, la liberación también se lleva a cabo por disolución de la matriz.

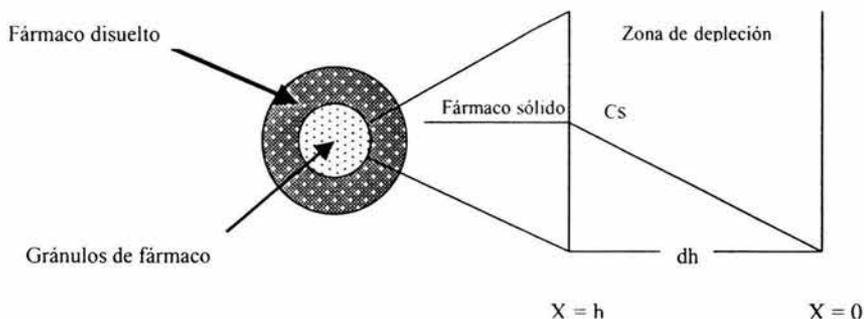


Figura 14. Representación del modelo físico de un dispositivo de difusión de una matriz donde C_s es la concentración de saturación de la matriz y h la distancia de la zona de depleción (Gennaro, 1998).

1.3.4.3. Matriz ideal.

La matriz debe ser: inerte, insoluble, permanecer intacta a su paso por el organismo, debe dar una acción sostenida por periodo de tiempo largo, todo esto con el objeto de que se pueda caracterizar únicamente la liberación del principio activo, sin tener que tomar en cuenta la erosión de la matriz. Por las razones anteriores, las matrices plásticas ofrecen más ventajas que las ceras y las grasas, ya que además éstas últimas pueden sufrir descomposición. La liberación de principio activo hidrosolubles, no debe verse afectada por la cantidad de líquido, pH, contenido enzimático, y otras propiedades físicas de los fluidos digestivos, a menos que el principio activo esté en forma de sal, y que precipite en los poros de la matriz al ser penetrados por medio ácido o básico.

1.3.4.4. Excipientes comunmente utilizados.

Existen tres clases de material retardante usados para formular tabletas matriciales, cada una muestra un punto de vista diferente respecto al concepto de matriz. Como sabemos los polímeros son la base de la formación de la matriz y pueden ser de tres tipos principales: hidrofílicos erosionables, hidrofóbicos erosionables, e insolubles inertes.

Para preparar tabletas de liberación prolongada a partir de fármacos solubles en agua, el fármaco es mezclado con matrices hidrofóbicas (Mathiowitz, 1999).

Las matrices hidrofóbicas erosionables están hechas a base de ceras, triglicéridos y grasas de alto peso molecular. La liberación del fármaco en productos orales dependen en gran medida de la composición del fluido digestivo. En ausencia de aditivos la liberación es prolongada y

no-lineal, pero pueden llegar a obtenerse liberaciones aparentes de orden cero con la adición de sustancias como éteres de celulosa, polivinilpirrolidona, lauril éteres de polioxietileno, carbonato de calcio y aún de lipasa pancreática (Raygoza, 1995).

Las ceras, lípidos y materiales relacionados forman matrices que controlan la liberación por difusión por poros y por erosión.

Las características de liberación son, por lo tanto, más sensibles a la composición del fluido digestivo, que las matrices poliméricas totalmente insolubles. La liberación total de principio activo a partir de matrices cerolípidas no es posible, ya que cierta fracción de la dosis está cubierta con películas de cera impermeables.

La liberación se controla más efectivamente con la adición de surfactantes en la forma de polímeros hidrofílicos que promueven la penetración de agua y la subsecuente erosión de la matriz (Osorio, 1991). Sistemas matriciales de polímero hidrofóbico y monolítico usan ceras y polímeros insolubles en agua en su formulación. Muchas ceras son largas cadenas de ésteres de carbono, glicéridos y ácidos grasos. Ceras tanto naturales como sintéticas con diferentes puntos de fusión han sido usadas como materiales controladores de la liberación. Ejemplos de estas incluyen cera de carnauba, cera de candelilla, cera microcristalina, cera de ozokerita, ceras de parafina, y polietilenos de bajo peso molecular.

Polímeros insolubles usados en preparar matrices de liberación controlada incluyen polvos finos de copolímeros de amoniometacrilato (Eudragit RL100, PO, RS100, PO), etilcelulosa (Ethocel FP7, FP10, FP100), propionato de acetato de celulosa (CA-398-10), butirato de acetato de celulosa (CAB-381-20), propionato de acetato de celulosa (CAP-480-20), y dispersiones de latex de copolímeros de ésteres de metacrilato (Eudragit NE30D). (Wise, 2000)

Los coloides hidrofílicos erosionables para la aplicación oral están representados principalmente por éteres de celulosa (metil, hidroxietil, hidroximetil, hidroxipropil metilcelulosa o carboximetil celulosa sódica), alcohol polivinílico y copolímeros, vinil-2-pirrolidona, metacrilatos, galactomanosa o alginatos que son digeribles y que al absorber agua se hinchan y forman geles fibrosos "in situ", a través de los cuales difunde el fármaco, mismo que se encuentra en solución por la entrada de agua. La velocidad de liberación del fármaco está determinada por la erosión del polímero. La liberación del principio activo es controlada por la penetración de agua a través de la matriz hidratada, aunada a la erosión de la capa de gel. Para saber hasta que punto la liberación es controlada por difusión o por erosión se necesita conocer el polímero seleccionado para la formulación y también la razón de principio activo-polímero (Lieberman et al., 1980).

Algunos otros autores manejan que los materiales comunmente usados incluyen a los polímeros hidrofílicos como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), goma de xantana, alginato de sodio, óxido de polietileno, y homopolímeros de enlaces cruzados y copolímeros de ácido acrílico. Estos son usualmente usados en forma micronizadas porque su pequeño tamaño de partícula es crítico para una formación rápida de una capa gelatinosa en la superficie de la tableta. La hidroxipropilmetilcelulosa es un éter de celulosa no-ionica soluble en agua que se conoce con el nombre comercial de Methocel. El Methocel se encuentra disponible en cuatro diferentes formas químicas las cuales van de acuerdo al grado de sustitución en el hidroxipropil y metilo.

Ambos la HPC y HEC son éteres de celulosa no-iónicos solubles en agua, bajo el nombre comercial de Klucel y Natrosol, respectivamente. Para controlar la liberación, hay disponibles altos y bajos grados de viscosidad, como el Klucel HXF, EXF, y Natrosol 250HX.

La variedad de polímeros se han extendido aún más en las matrices insolubles-inertes (erosionables o no), con la aplicación de hule de silicón, cloruro de polivinilo, polímeros acrílicos y metacrílicos, polietileno y plásticos muy diversos, que también se conocen como de "esqueleto". Son especialmente útiles en fármacos solubles en los que son la forma principal en

que han alcanzado el mercado. Estos polímeros protegen a la tableta de la desintegración debido a los efectos de peristalsis y turbulencia y también reduce la velocidad de disolución del fármaco dentro de la tableta.

1.3.4.4.1. La etilcelulosa como excipiente.

Cabe destacar que le hemos dado una especial atención a la etilcelulosa dentro del marco teórico de esta tesis debido a que es el excipiente que nosotros utilizamos para la elaboración de nuestros sistemas matriciales.

La etilcelulosa ha sido usada en la industria farmacéutica por casi 40 años para el recubrimiento de formas de dosificación sólidas como tabletas, pellets y granulos; y en sistemas matriciales, los cuales son preparados por granulación húmeda o compresión directa; o por un proceso de microencapsulación. Tiene excelentes propiedades de formador de película. Además de su predominante uso de formador de barreras controladoras de la liberación, barreras delgadas han sido usadas como barreras húmedas para probar la estabilidad de fármacos hidrolábiles o como enmascarador de sabor.

La etilcelulosa es un polímero inerte hidrofóbico que ha sido ampliamente usado en un gran número de formas de dosificación, es usado como una sustancia matricial para preparar tabletas de liberación controlada para fármacos solubles en agua.

La etilcelulosa puede ser incorporada como un material portador dentro de las preparaciones matriciales, tanto como para las soluciones empleadas en la granulación o para compresión directa. Las soluciones de etilcelulosa son usadas para la preparación de granulos en la granulación por vía húmeda, en el cual la liberación del fármaco es controlada por la cantidad de etilcelulosa o por la adición de un polímero hidrofílico (por ejemplo la hidroxipropilmetilcelulosa) para líquido utilizado en la granulación. La etilcelulosa ha sido utilizada como un solvente en la granulación de fármacos hidrolábiles. Las tabletas obtenidas son tabletas que tienen buenas propiedades físicas. Gracias a la naturaleza termoplástica de la etilcelulosa, está puede ser usada para la granulación por extrusión. Varios estudios han evaluado a la etilcelulosa como un excipiente de compresión directa. Con sistemas de compresión directa, el tamaño de partícula de la etilcelulosa afecta la velocidad de liberación y la compresibilidad. A bajos valores de viscosidad se obtienen tabletas con una dureza mayor.

Comparada con sistemas matriciales de hidroxipropilmetilcelulosa, los sistemas matriciales basados en etilcelulosa liberan el fármaco más rápidamente conforme se incrementa la carga de fármaco debido a la difusión/erosión contra un mecanismo de liberación del fármaco por lixiviación (Mathiowitz, 1999).

1.3.4.5. Manufactura.

El método más común de preparación es mezclar el fármaco con el material de la matriz y después comprimir la mezcla en tabletas. En el caso de las matrices de cera el fármaco suele dispersarse en cera fundida, que después se congela, se granula y se comprime en núcleos. En todo sistema de liberación sostenida es necesario que una porción del fármaco disponible inmediatamente como dosis de carga y que el resto se libere en forma sostenida. Esto se consigue en una tableta con matriz colocando la dosis de carga en una capa de la tableta. La capa se puede aplicar mediante cobertura a presión o con una paila convencional o suspensión aérea.

Uno de los acercamientos menos complicados a la manufactura de formas de dosificación de liberación prolongada incluye la compresión directa de mezclas de principio activo, material retardante, y aditivos para formar una tableta, en donde el principio activo es embebido en una matriz de material retardante.

Con materiales hidrofóbicos como alcoholes, ácidos y ésteres grasos y algunos otros como la etilcelulosa, se comprimen en tabletas por compresión directa.

Algunos polimeros de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) son utilizados para formar matrices hidrofílicas por medio de la granulación por vía seca.

Los dispositivos monoliticos se preparan por dispersión del fármaco en un polimero biocompatible el cual funciona como matriz, o bien en un polimero degradable; como en los sistemas que presentan percolación (Bonny et al., 1991). Ejemplos de estos, son las formas esféricas con un nucleo donde el fármaco es disperso en una cubierta de polimero puro, y también las formas esféricas con un núcleo y una cubierta erosionable (García, 1993).

II. OBJETIVOS.

II.1. Objetivo General

◊ Caracterizar un sistema matricial de Cefalexina-Etilcelulosa evaluando los parámetros críticos de un sistema percolado como umbrales de percolación y coeficientes de difusión aparentes, para optimizar e identificar las proporciones a las cuales se genera un sistema bicoherente y de liberación controlada..

II.2. Objetivos Particulares

◊ Evaluar algunas de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, tales como solubilidad y coeficiente de difusión, para así poder correlacionarlo con la ecuación de liberación de un sistema matricial..

◊ Evaluar la liberación de la Cefalexina a partir de matrices porosas de Etilcelulosa en un aparato de disolución tipo II USP, para poder obtener así los perfiles de disolución y determinar los umbrales de percolación..

◊ Evaluar la relación que existe entre la estructura del sistema y la velocidad de disolución, para determinar la proporción más adecuada para el sistema de liberación controlada por medio de la prueba de disolución..

◊ Realizar pruebas de microscopia electrónica de barrido con la finalidad de analizar la morfología del fármaco, excipiente, y las superficies de las matrices formadas, para determinar su influencia en la disolución.

◊ Estimar los diferentes umbrales de percolación que caracterizan la liberación de matrices de liberación controlada de cefalexina y así determinar cual es la proporción fármaco-excipientes adecuada para una liberación controlada.

◊ Determinar los coeficientes de difusión aparentes para cada una de las mezclas fármaco-excipientes para poder correlacionarlo con la ecuación de Higuchi y así determinar cual mezcla es la más adecuada para un sistema de liberación controlada, obteniendo el valor del umbral de percolación del fármaco.

III. HIPÓTESIS

Si una tableta tipo matriz puede ser semejante a un sistema percolado, entonces al determinar las propiedades críticas de este tipo de sistemas (p_{c1} , p_{c2} , número de coordinación, D) pueden determinarse las zonas en las cuales se observará un cierto comportamiento como integridad de la matriz, máxima cantidad liberada, perfiles de disolución y umbrales de percolación.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV.1. Materiales y equipo

IV.1.1. Reactivos

- Cefalexina Grado Reactivo
- Cefalexina Grado Farmacéutico
- Etilcelulosa
- Fluido Gástrico Simulado USP 23. (HCl / NaCl)
- Fluido Intestinal Simulado USP 23. (NaOH / KH₂PO₄)
- Talco

IV.1.2. Equipo

- Balanza Analítica Boeco Germany
- Espectrofotómetro Cary Varian 50 Conc
- Disolutor Optimal Control Model D11
- Prensa hidráulica tipo Carver-Press.
- Microscopio electrónico de barrido, Joel, Japan, JSM-25SII.

IV.2. Métodos.

IV.2.1. Evaluaciones previas.

IV.2.1.1. Curva de calibración.

Se realizó la caracterización de un sistema matricial fármaco-excipiente mediante la evaluación de los parámetros críticos, basados en la teoría de percolación. Se elaboró una curva de calibración espectrofotométrica, la cual estuvo formada por concentraciones conocidas de cefalexina estándar, estas concentraciones estaban dentro de un rango establecido. La elaboración de la curva patrón del principio activo se realizó por triplicado empleando los dos medios de disolución (FGS y FIS) cada uno por separado. A partir de una solución stock de Cefalexina de cada medio de disolución se realizaron las diluciones correspondientes para obtener soluciones con diferentes concentraciones de ésta (8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 64 µg/ml), las cuales se determinaron directamente al espectro (Cary Varian) en la región UV a una longitud de onda de 261nm, obteniendo lecturas de cada concentración. La curva de calibración se gráfico con las concentraciones obtenidas de cada muestra contra la media de las 3 lecturas de absorbancia. Esta curva nos sirvió para poder interpolar las absorbancias de los datos obtenidos de las pruebas de disolución intrínseca para obtener el coeficiente de difusión, así como los de la prueba de disolución.

IV.2.1.2. Evaluación de la solubilidad.

Se realizó tomando muestras de cefalexina estándar la cual fue agregada lentamente en un vial, el cual previamente contenía medio de disolución a 37°C; se agregó la cefalexina hasta que se observó la formación de una solución saturada, en este punto se procedió a dejar el vial en agitación por 12 horas, y posteriormente se dejó en reposo por otras 12

horas, finalmente se tomaron muestras del sobrenadante, se leyeron en el espectrofotómetro y se interpoló este valor dentro de la curva de calibración con la finalidad de conocer la concentración de cefalexina.

IV.2.1.3. Análisis del tamaño de partícula.

IV.2.1.3.1. Determinación del tamaño de partícula de Cefalexina y la Etilcelulosa.

La determinación del tamaño de partícula para el principio activo se realizó tomando una muestra de 10 mg de cefalexina y agregándolo en un solvente en el cual es insoluble que es el Hexano, de aquí se toma una muestra de 1ml y se afora a 10 ml. Se toma una gota de esta solución y se coloca en el porta muestras del microscopio electrónico de barrido y se cubre de oro la muestra y se proceden a tomar las muestras con una técnica aleatoria, tomando en cuenta los grados y las vueltas del tornillo micrométrico para cambiar de campo. Para evaluar el diámetro se tomaron las microfotografías del fármaco y se analizó mediante la técnica del círculo equivalente y se le analizó estadísticamente.

La determinación del tamaño de partícula para la etilcelulosa se realizó mediante un análisis de mallas obteniendo una distribución de tamaño de partícula la cual se analizó matemáticamente.

La razón por la cual se emplearon diferentes técnicas es debido a que el tamaño de partícula de la Cefalexina era muy pequeño en comparación con el de la Etilcelulosa.

IV.2.2. Determinación de los parámetros críticos de un sistema percolado fármaco-excipientes.

IV.2.2.1. Coeficiente de difusión.

El coeficiente de difusión D_0 de la Cefalexina en los dos medios de disolución (FGS y FIS) a 37° C fue determinado por el método del disco rotatorio, el cual está basado en la ecuación de Levich (Levich, 1962) para la velocidad de disolución J desde la superficie de un disco rotatorio céntrico con una velocidad angular ω :

$$J = 0.62 D_0^{2/3} \nu_k^{-1/6} C_s \sqrt{\omega} \quad \text{IV.1}$$

donde ν_k = viscosidad cinemática $\approx 10^{-2} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ (Langenbucher, 1974).

Aplicando diferentes velocidades rotacionales y midiendo la velocidad de disolución J (cantidad disuelta por unidad y área expuesta) D_0 puede ser determinado de la pendiente de la gráfica de J vs $\sqrt{\omega}$. Para este propósito fueron elaboradas tabletas de Cefalexina las cuales se colocaron dentro de un aparato tipo Wood, dejando solo una superficie de 0.7854 cm^2 libre para la disolución. Se realizaron pruebas de disolución intrínseca en dos medios los cuales fueron: fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado a 37°C, para poder llevar a cabo esto se elaboraron comprimidos de 400 mg de cefalexina estándar, estos se manufacturaron a una dureza de 3000 Kg/cm^2 , y se montaron sobre una base especial de vidrio, la cual se coloca en el monodisolutor, la función de esta es exponer solamente una cara de la tabletas al medio, esta prueba se realizó a 50, 100, 120 y 150 rpm, siguiendo la disolución a diferentes tiempos los cuales fueron de 0 hasta 60 min cada 5 min. Una vez obtenidos los datos, estos se interpolaron en la curva de calibración y se obtuvieron las

correspondientes concentraciones; se obtuvo la cantidad de masa disuelta y se les hizo el tratamiento estadístico, el cual es reportado en las tablas de resultados con cada uno de los medios.

IV.2.2.2. Evaluación de la liberación de Cefalexina a partir de matrices porosas de Etilcelulosa.

Fueron elaborados comprimidos de 400 mg fármaco-excipientes con la finalidad de determinar los umbrales de percolación. Estos comprimidos fueron elaborados a partir de mezclas de cefalexina-etilcelulosa, las cuales fueron: 90%Cefalexina-10%Etilcelulosa, 80%Cefalexina-20%Etilcelulosa, 70%Cefalexina-30%Etilcelulosa, 60%Cefalexina-40%Etilcelulosa, 50%Cefalexina-50%Etilcelulosa, 40%Cefalexina-60%Etilcelulosa, 30%Cefalexina-70%Etilcelulosa, 20%Cefalexina-80%Etilcelulosa, 10%Cefalexina-90%Etilcelulosa. Para elaborar los comprimidos se utilizó una prensa hidráulica tipo Carver Press.

A estas tabletas se les siguió el perfil de disolución en un aparato de disolución tipo II USP, con fluido gástrico simulado las primeras dos horas, y con fluido intestinal simulado las siguientes 8 horas, a una velocidad de agitación de 60 rpm, y una temperatura de 37°C. Se tomaron muestras a cada 15 minutos y se determinó la cantidad disuelta de fármaco espectrofotométricamente. Los umbrales de percolación se obtendrán de las gráficas de porcentaje liberado vs tiempo en minutos.

IV.2.2.3. Evaluación del perfil de disolución con el aparato de Wood.

Se elaboraron comprimidos de 400 mg fármaco-excipientes en las mismas proporciones que en la prueba IV.2.2.2. Se obtiene el perfil de disolución de estos comprimidos la variante de esta prueba es que se utiliza un aparato tipo Wood, el cual solo deja una cara de la tableta expuesta al medio de disolución permitiendo observar de esta manera únicamente un proceso de difusión.

IV.2.2.4. Comparación de los perfiles de disolución.

Se realizó una comparación de los perfiles de disolución para cada aparato utilizado obteniendo así el valor matemático para el efecto de erosión que sufren las tabletas en la prueba de disolución con paletas. Se enfatiza en la diferencia que existe en estos procesos ya que esto da una clara información de las proporciones de fármaco-excipientes es la adecuada.

IV.2.2.5. Estudio de microscopía electrónica.

Se utilizó el microscopio electrónico de barrido para tomar fotografías de las matrices antes y después del proceso de disolución en las proporciones de 50%Cefalexina-50%Etilcelulosa, 40%Cefalexina-60%Etilcelulosa, 30%Cefalexina-70%Etilcelulosa, 20%Cefalexina-80%Etilcelulosa, 10%Cefalexina-90%Etilcelulosa, respectivamente. Estas matrices fueron secadas y montadas en un porta muestras, se recubrieron con oro. Estas proporciones se eligieron debido a que estas fueron las que resistieron el proceso de disolución manteniendo íntegras las matrices, ya que en las proporciones restantes sufrieron un proceso de desintegración.

IV.2.2.6. Obtención de los coeficientes de difusión aparente para cada una de las mezclas.

Se utilizaron los resultados obtenidos de la prueba con el aparato de Wood y los coeficientes de difusión aparentes se obtienen por medio de la ecuación de Higuchi, la cual esta en función de Q vs $t^{1/2}$, se toma el valor de la pendiente para cada una de las mezclas y se utiliza la ecuación de Levich y se despeja el valor del coeficiente de difusión.

IV.2.3. Estimación del umbral de percolación del fármaco, p_{c1} .

El umbral de percolación del fármaco se calcula utilizando el método de Leuenberger y Bonny (Leuenberger, 1991). Este método esta basado en el cálculo de β , una propiedad de las tabletas proveniente del coeficiente de difusión, el cual esta definido como:

$$\beta = \frac{b}{\sqrt{2A - \epsilon C_s}} \quad \text{IV.2.}$$

donde b es la pendiente de la gráfica de Higuchi, A es la concentración de fármaco dispersada en la tableta y C_s es la solubilidad del fármaco en el fluido permeante. La determinación de los umbrales de percolación, ϵ_c , esta basado en la siguiente ecuación:

$$\beta = C\epsilon - C\epsilon_c \quad \text{IV.3.}$$

donde C representa una constante, ϵ es la porosidad de la matriz debido a la porosidad inicial de la tableta y al contenido de fármaco después de la lixiviación, y ϵ_c es la porosidad crítica. Este método ha sido previamente modificado por Caraballo (Caraballo, 1999), ya que el umbral de percolación, ϵ_c es determinado por regresión lineal de ϵ vs β en lugar de β vs ϵ , de esta manera, los intervalos para los umbrales de percolación pueden ser fácilmente calculados.

Cabe destacar que para llevar a cabo la determinación de este umbral de percolación se consideraron las pruebas del aparato de Wood, ya que es en donde se obtienen perfiles de disolución en los cuales se puede observar de manera clara el fenómeno de difusión.

IV.2.4. Estimación del umbral de percolación del excipiente, p_{c2} .

El umbral de percolación del excipiente se determina de manera visual por medio de las gráficas de fracción porcentual liberado vs tiempo. Además se considera la formación de la tableta así como su integridad durante el proceso de disolución, ya que las partículas de excipiente deben de estar lo suficientemente unidas (de manera cohesiva) como para mantener esta integridad.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

V.1. Evaluaciones Previas.

V.1.1. Curva de Calibración.

Se elaboró una curva de calibración espectrofotométrica, para cada medio de disolución, las cuales estuvieron formadas por concentraciones conocidas de cefalexina estándar dentro de un rango establecido. Se obtuvo una r^2 de 0.999 para los dos medios FGS y FIS. Como se puede ver el análisis de regresión nos indica que se sigue una tendencia lineal, ya que el valor del coeficiente de correlación (r) de cada medio es cercano a 1 siendo que estos valores son indicativos de que presentan una tendencia lineal. El análisis estadístico es indicativo de que existe linealidad en dichas curvas, ya que se obtuvieron valores de coeficiente de variación menores al 2% siendo que este valor es el límite máximo permitido para los métodos que se evalúan espectrofotométricamente. Si se desea ver con más detalle los resultados obtenidos de las curvas de calibración consultar el apéndice B.

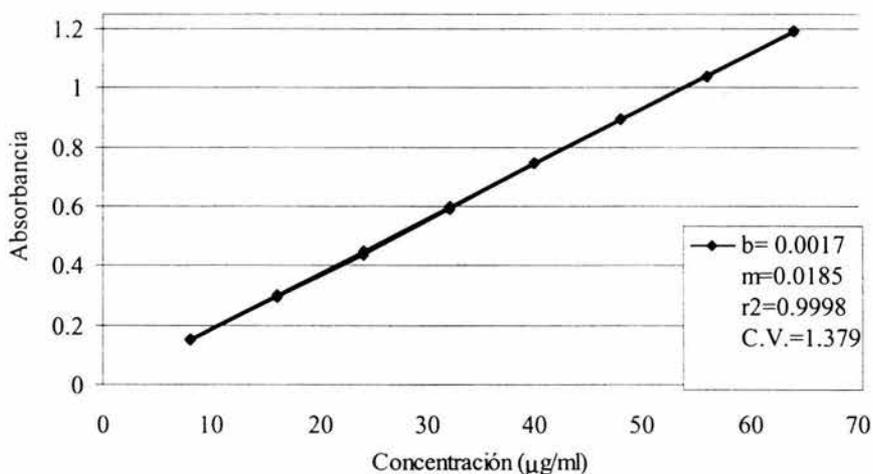


Figura 15. Curva de calibración de Cefalexina en fluido gástrico sin enzimas.

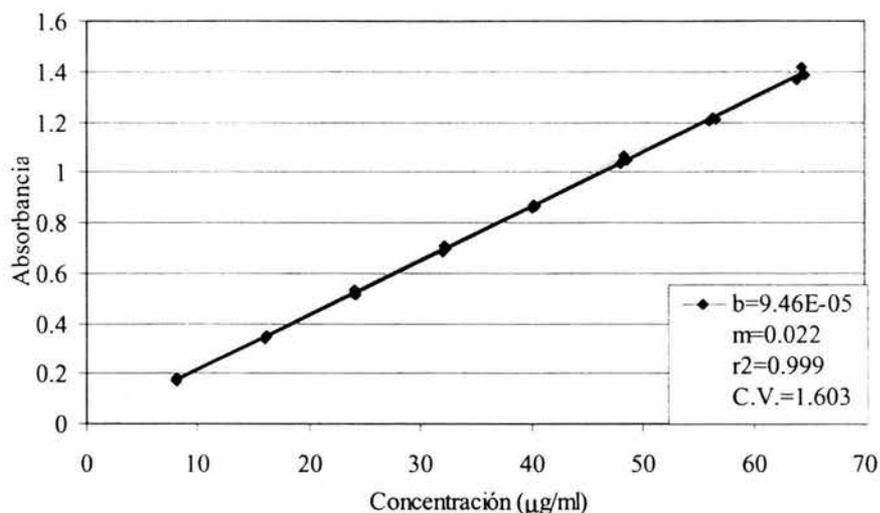


Figura 16. Curva de calibración de Cefalexina en fluido intestinal simulado sin enzimas.

V.1.2. Evaluación de la Solubilidad.

En la tabla 5 se muestra el valor de solubilidad obtenido para cada uno de los medios en los que se trabajó, recordemos que este valor corresponde a una temperatura de 37°C. Con estos resultados se confirma lo reportado en la literatura (Florey, 1975), que indica que la cefalexina es soluble en medio ácido (120 mg/ml) y también siendo que es soluble en soluciones básicas principalmente a un pH = 7.5 (40 mg/ml), que fueron los que se utilizaron para dicha prueba, por lo tanto se puede determinar que la cefalexina se puede disolver fácilmente tanto en medios ácidos como en básicos sin ser afectada en absoluto su estructura molecular, ya que este compuesto es un “zwitterion”, es decir, una molécula que contiene un grupo básico y uno ácido, por lo cual se comporta de la misma manera en dichos medios, favoreciendo su solubilidad.

Tabla 5. Resultados de solubilidad en diferentes medios de disolución.

Valor de la Solubilidad	
En FGS	34.95 mg/ml
En FIS	15.8 mg/ml

V.1.3. Análisis de tamaño de partícula.

V.1.3.1. Determinación del tamaño de partícula de la Cefalexina y Etilcelulosa.

Los valores de los diámetros se muestran en la siguiente tabla en función del método utilizado para cada producto, si se desea ver el análisis completo de datos ver el apéndice B.

Tabla 6. Resultados de los diámetros promedio aritméticos para Cefalexina y Etilcelulosa.

Producto	Técnica utilizada	Díametro	Valor
Cefalexina	Circulo equivalente	Equivalente	12.044 μm
Etilcelulosa	Análisis de Mallas	Másico	437.488 μm

Cabe destacar que para llevar a cabo la determinación del tamaño de partícula para la Cefalexina se utilizó la técnica del círculo equivalente a partir de las microfotografías tomadas a muestras de esta (Ver figura 17). Es importante determinar el tamaño de partícula de nuestros formadores de matriz ya que estas controlan la liberación del fármaco y tienen una clara influencia en el umbral de percolación. La influencia del tamaño de partícula es primordial en la forma y estructura de los poros que forman después de la disolución, estos poros se pueden observar en las microfotografías tomadas a las matrices después de la disolución. Se ha demostrado con anterioridad que el tamaño de los poros es afectado por el tamaño de partícula y por la disolución del fármaco y también por la porosidad de la matriz (Usteri, 1980). Como se puede ver el tamaño de partícula de la Cefalexina es muy pequeño lo cual influye a la formación de poros pequeños, los cuales van a provocar una liberación lenta como se puede ver en el valor del coeficiente de difusión, el cual corresponde a un valor bajo.

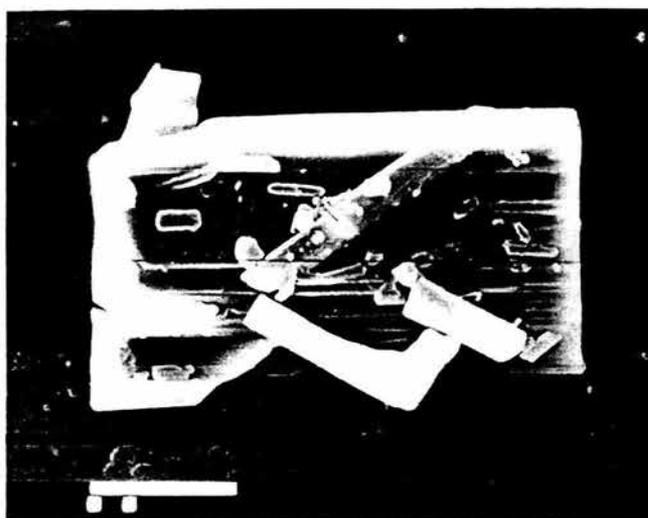


Figura 17. Micrografías de cristales de Cefalexina por medio de microscopía electrónica de barrido.

V.2. Determinación de los parámetros críticos de un sistema percolado fármaco excipiente.

V.2.1. Coeficiente de Difusión.

En las siguientes tablas se muestra el resumen de los resultados obtenidos de las pruebas de disolución intrínseca realizadas en los dos diferentes medios, en el Anexo C se pueden observar con más detalle los resultados obtenidos en esta prueba.

Tabla 7. Resumen de los datos obtenidos* en mg/ml de la prueba de disolución intrínseca en FGS saturado con etilcelulosa.

Tiempo (min)	rpm			
	50	100	120	150
0	0	0	0	0
5	20.672	38.530	48.773	63.558
10	44.706	68.590	86.469	108.276
15	62.020	98.364	122.018	151.199
20	81.508	125.953	157.706	190.818
25	101.667	161.042	190.035	225.531
30	119.975	186.919	221.069	259.051
35	137.140	213.309	252.283	291.114
40	155.920	239.536	278.785	319.035
45	171.124	259.216	302.624	345.366
50	185.985	281.338	330.370	360.192
55	202.627	298.269	355.027	373.082
60	217.632	316.620	370.185	381.907
pendiente	3.618	5.287	6.126	6.320
r2	0.997	0.990	0.989	0.962
b	6.923	17.358	25.108	46.485

*Promedio de tres determinaciones

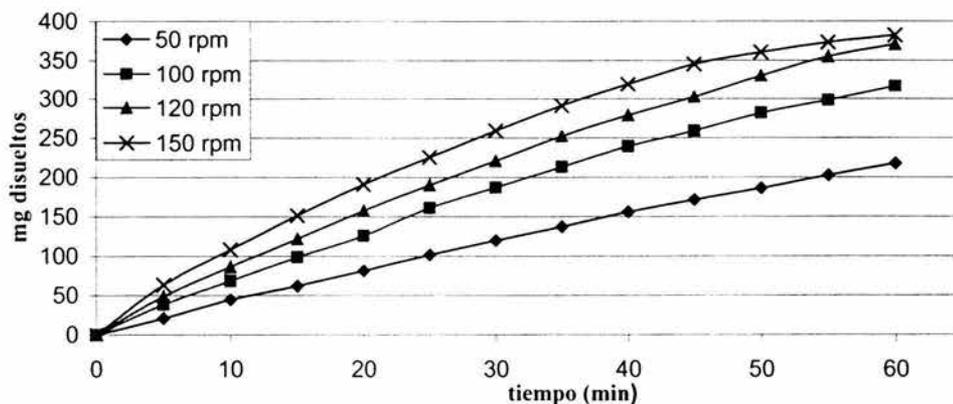


Figura 18. Cantidad de masa disuelta de Cefalexina en función del tiempo (min) a diferentes rpm en FGS.

Tabla 8. Resumen de los datos obtenidos* en mg/ml de la prueba de disolución intrínseca en FIS saturado con etilcelulosa.

Tiempo (min)	rpm			
	50	100	120	150
0	0	0	0	0
5	11.471	17.290	26.182	32.829
10	21.130	30.175	47.825	83.861
15	29.874	43.070	66.603	106.314
20	39.339	57.343	82.886	126.448
25	46.318	68.034	99.778	145.636
30	53.262	78.631	115.984	163.560
35	60.482	91.636	132.597	179.912
40	67.660	102.163	149.491	196.272
45	74.647	112.531	162.450	209.875
50	80.700	121.783	176.892	223.266
55	87.193	130.423	188.306	236.746
60	93.502	143.116	202.112	249.667
pendiente	1.520	2.321	3.289	3.912
r2	0.992	0.995	0.995	0.958
b	5.604	6.990	12.949	32.981

*Promedio de tres determinaciones

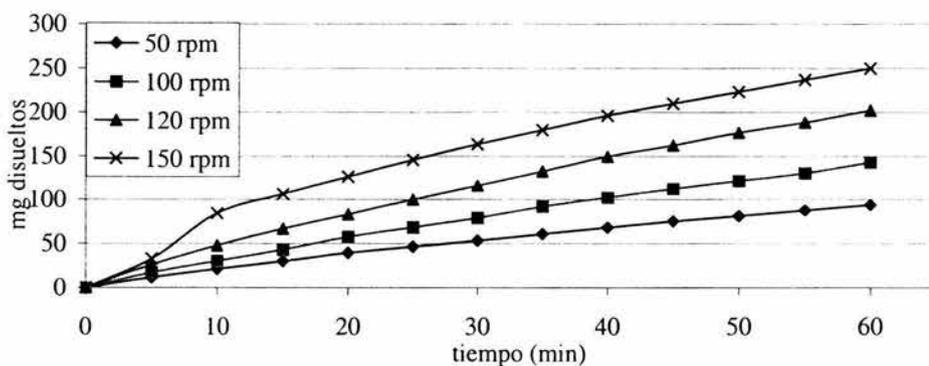


Figura 19. Cantidad de masa disuelta de Cefalexina en función del tiempo (min) a diferentes rpm en FIS.

Tabla 9. Resultados de J vs raíz de w para obtener el coeficiente de difusión de Cefalexina en FGS.

J (mg/seg*cm ²)	raíz W (seg ^{-1/2})
0	0
0.063	2.288
0.093	3.236
0.107	3.545
0.111	3.963
r	0.997
r2	0.995
pendiente(mg/seg ^{1/2} *cm ²)	0.029

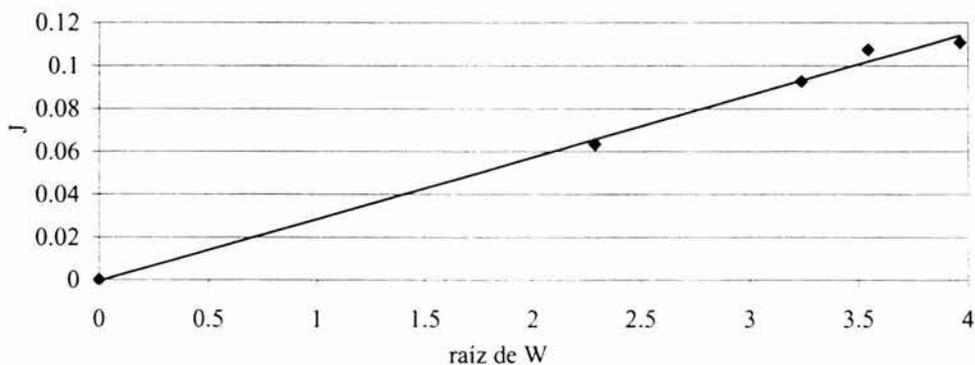


Figura 20. J vs raíz de la velocidad angular en FGS.

En base a los resultados obtenidos mostrados en la tabla 9 fue determinado un **coeficiente de difusión** para la Cefalexina en FGS de: **7.310E-06 cm²/s.**

Tabla 10. Resultados de J vs raíz de w para obtener el coeficiente de difusión de Cefalexina en FIS.

J (mg/seg*cm ²)	raíz W (seg ^{-1/2})
0	0
0.027	2.288
0.041	3.236
0.058	3.545
0.069	3.963
r	0.964
r2	0.930
pendiente(mg/seg ^{1/2} *cm ²)	0.016

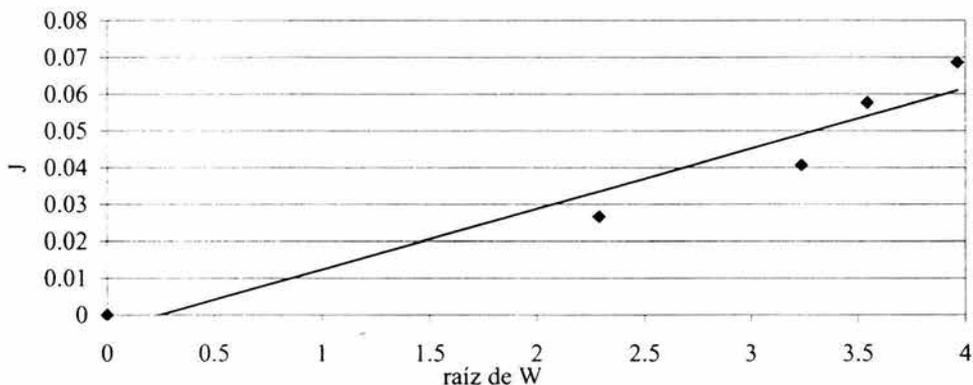


Figura 21. J vs raíz de la velocidad angular en FIS.

En base a los resultados obtenidos mostrados en la tabla 10 fue determinado un **coeficiente de difusión** para la Cefalexina en FGS de: **4.930E-06 cm²/s**

La difusión que presenta la Cefalexina en medio gástrico es mayor que en el medio intestinal debido a que la solubilidad del activo es alta por el valor de pH que tiene este medio, con esto se demuestra que la solubilidad esta desempeñando un papel importante en la difusión del fármaco.

V.2.2. Evaluación de la liberación de Cefalexina a partir de matrices porosas de Etilcelulosa.

En la figura 22 se muestran las fracciones porcentuales liberadas de Cefalexina con respecto al tiempo, obteniendo así los perfiles de disolución de las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa. Si se desea ver con más detalle los resultados obtenidos se puede consultar el Anexo D. En los perfiles de disolución obtenidos mediante la utilización de paletas, las mezclas por arriba del 50% de Cefalexina tuvieron una liberación casi inmediata en un tiempo menor de 15 min., este fenómeno se vio incrementado de manera notable por la disgregación del comprimido en el medio de disolución, esto debido a la alta solubilidad de la Cefalexina. En estas proporciones el excipiente no forma un sistema continuo, por lo tanto no forma la plataforma matricial para tener una liberación adecuada del fármaco. Cabe destacar que en la teoría de percolación necesitamos tener un sistema de clusters infinitos y esto se va a lograr mediante los sitios conectados que existan entre partículas de excipiente, los cuales deberán formar una trayectoria infinita, que permitirá la percolación del fármaco. En este trabajo, esto se pudo comprobar que en los sistemas donde la proporción de Etilcelulosa es mayor al 50%, se logró formar un sistema matricial; en donde se presenta un retardo en la liberación del fármaco como se muestra en la figura 22. Algo interesante dentro de estas pruebas es que existió un proceso simultáneo de erosión.

V.2.3. Evaluación del perfil de disolución con el aparato de Wood.

Con la finalidad de conocer la contribución por erosión mencionada anteriormente, se realizaron estudios de disolución a área constante (aparato tipo Wood) con las mismas proporciones de fármaco-excipiente que la prueba anterior. En la figura 23 se muestra el perfil de disolución de las siguientes mezclas: 90%Cefalexina-10%Etilcelulosa, 80%Cefalexina-20%Etilcelulosa, 70%Cefalexina-30%Etilcelulosa, 60%Cefalexina-40%Etilcelulosa, 50%Cefalexina-50%Etilcelulosa, 40%Cefalexina-60%Etilcelulosa, 30%Cefalexina-70%Etilcelulosa, 20%Cefalexina-80%Etilcelulosa, 10%Cefalexina-90%Etilcelulosa. Cabe destacar que estos valores están en función de las medias de las fracciones porcentuales para cada una de las mezclas. Para ver con más detalle los resultados se puede consultar el Anexo E. Con esta prueba fue posible conocer la cantidad liberada por un efecto de difusión, y así poder saber que tanta influencia tiene la difusión del fármaco con la velocidad de disolución.

V.2.4. Comparación de los perfiles de disolución.

En la figura 24 se muestra gráficamente los valores de erosión y las mezclas que sufren este fenómeno. Estos valores son medias fraccionales de cada aparato usado y se obtienen por diferencia entre los aparatos. Para ver con más detalle estos datos se puede ver el Anexo F. Comparando los perfiles de disolución del aparato de Wood con los obtenidos de la prueba con paletas, se logró determinar que la contribución por erosión es grande y tiene una gran influencia en la velocidad de disolución del fármaco. Obviamente las proporciones que tienen una liberación controlada son las proporciones altas de Etilcelulosa, en las que se puede formar la plataforma matricial y así dar lugar a la formación de poros, y dejar que el fármaco difunda al medio de disolución.

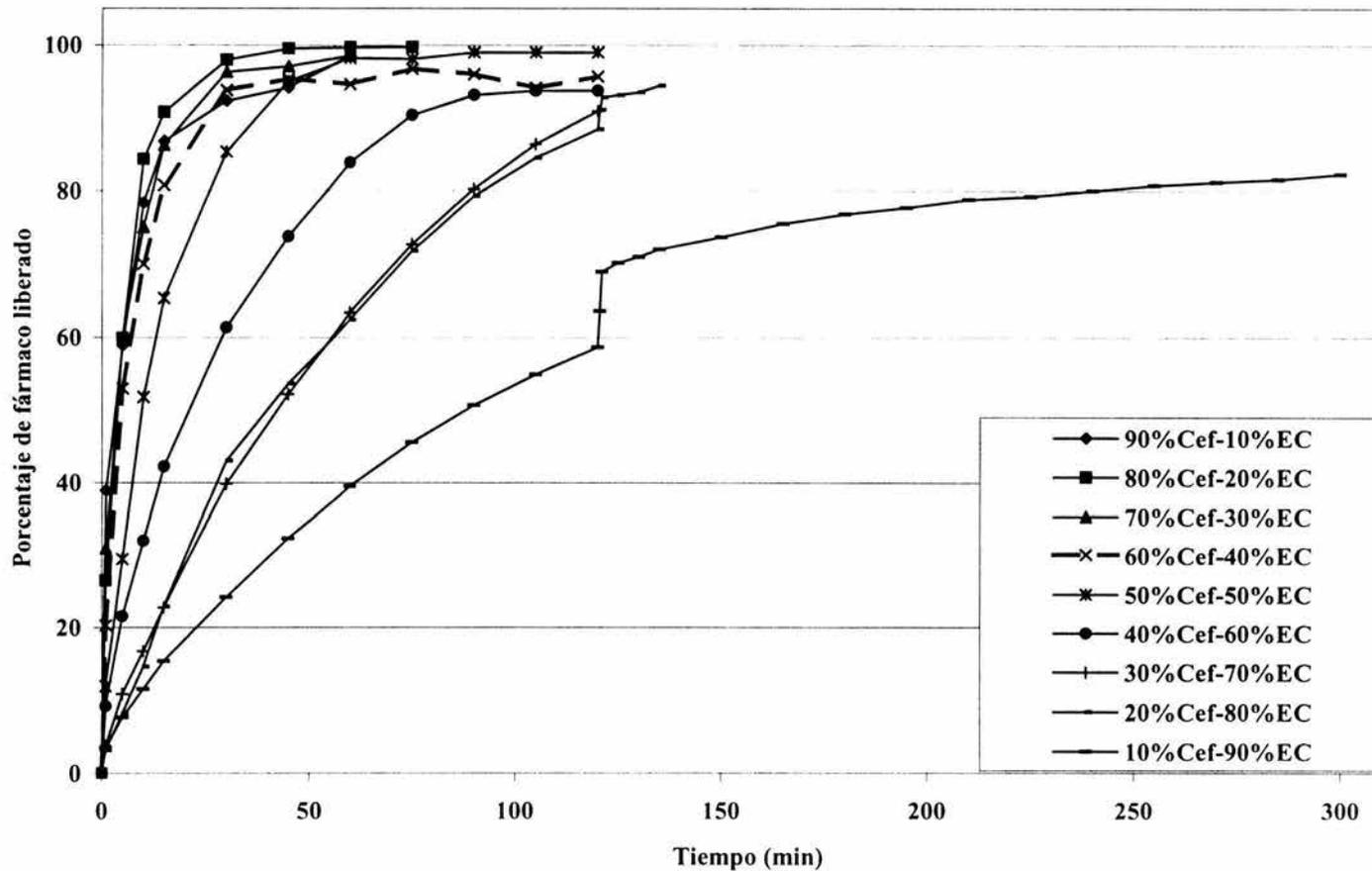


Figura 22. Cantidad liberada de fármaco a partir de las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa en función del tiempo.

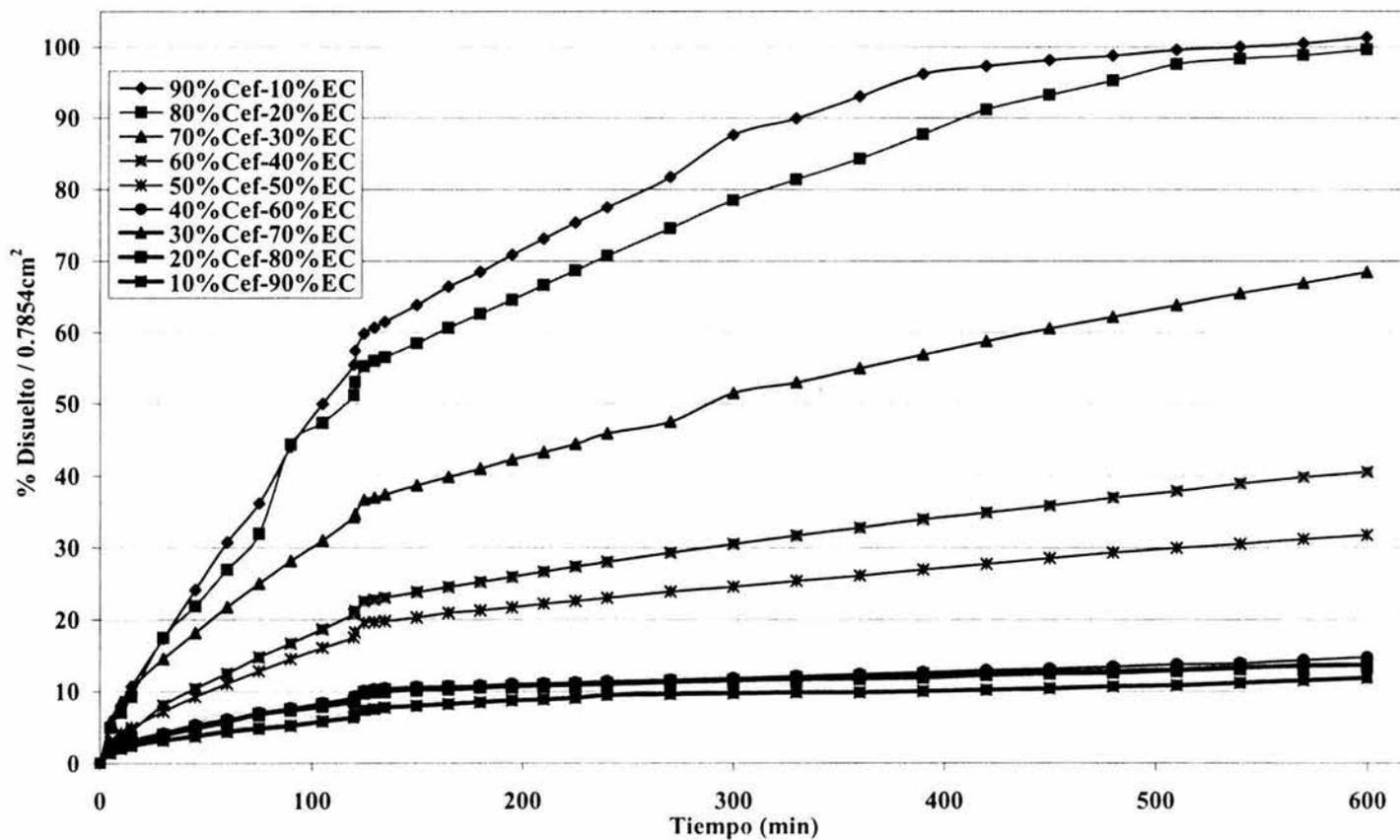


Figura 23. Perfil de disolución de mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa en el aparato de Wood con un diámetro circular expuesto de 0.7854 cm^2 .

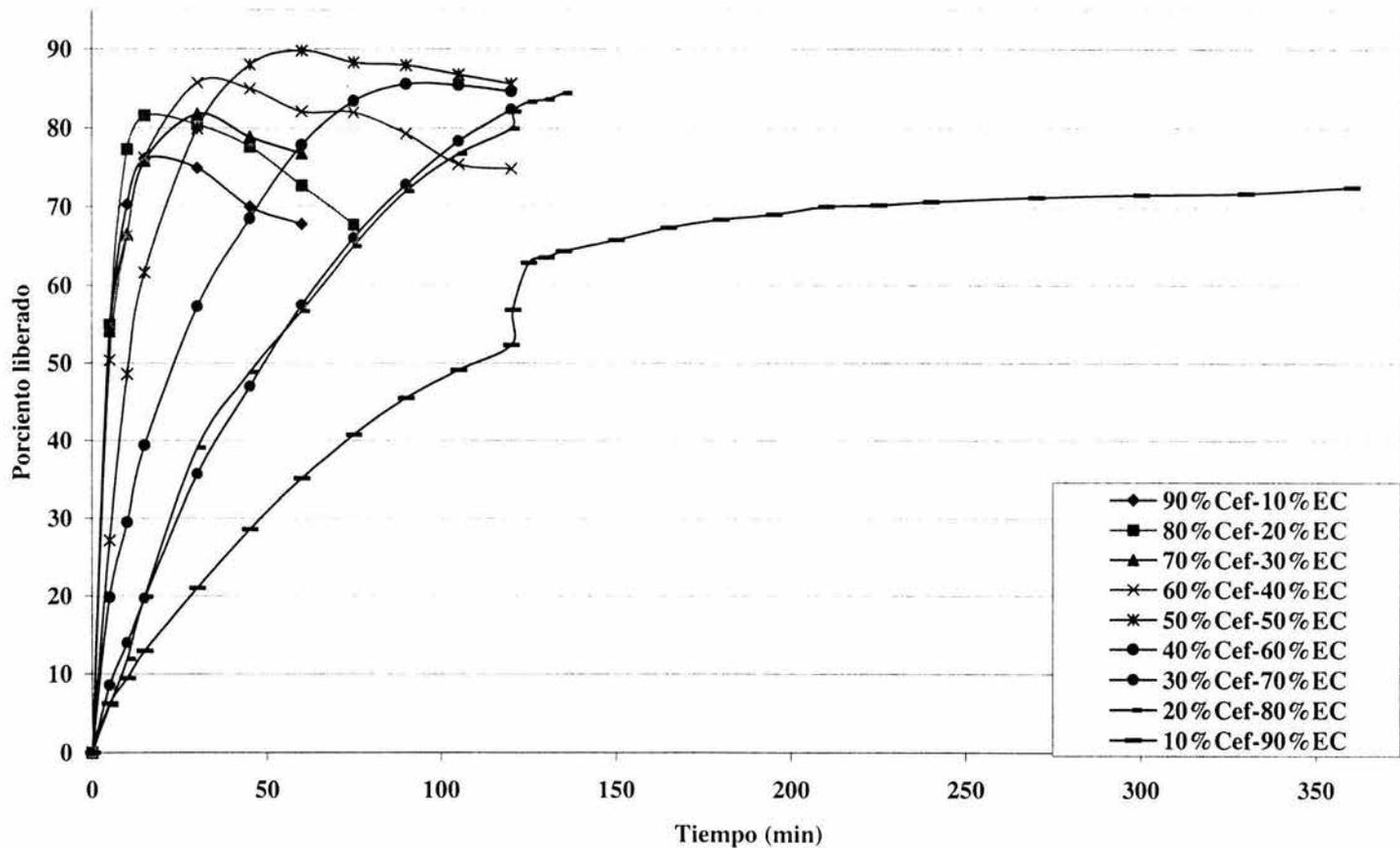
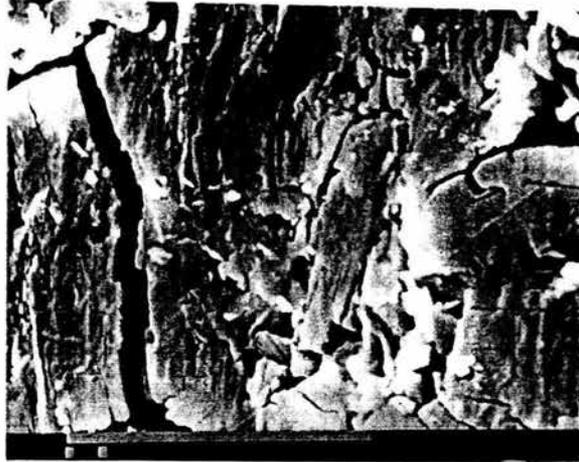


Figura 24. Efecto de erosión para las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa.

V.2.5. Estudio de microscopía electrónica.

En las figuras 25, 26, 27, 28 y 29 se muestran las Micrografías de las matrices después del proceso de disolución en las proporciones de 30%Cefalexina-70%Etilcelulosa, 20%Cefalexina-80%Etilcelulosa, 10%Cefalexina-90%Etilcelulosa, respectivamente. Adicionalmente se presentan 3 Micrografías de las proporciones: 50%Cefalexina-50%Etilcelulosa, 40%Cefalexina-60%Etilcelulosa después de la prueba de disolución.

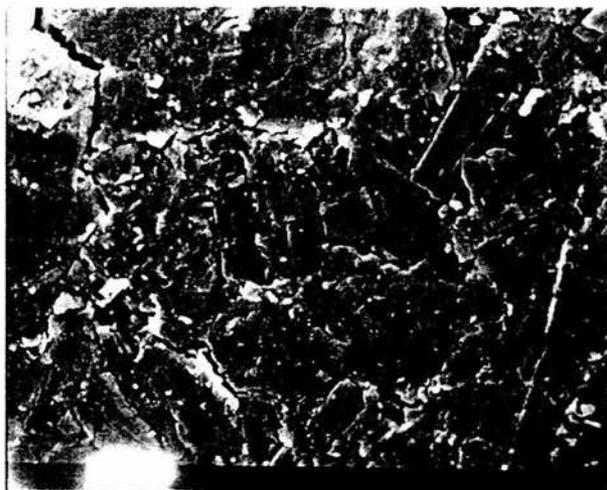


(a)

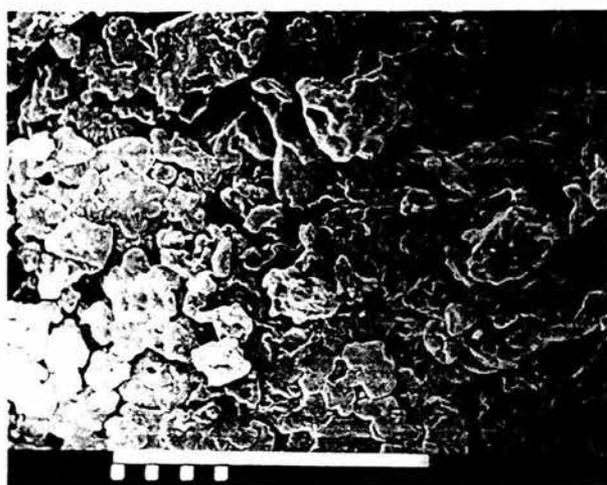


(b)

Figura 25. Micrografías de los sistemas matriciales (a) antes y (b) después de la disolución de la mezcla 30% Cefalexina- 70% Etilcelulosa.



(a)

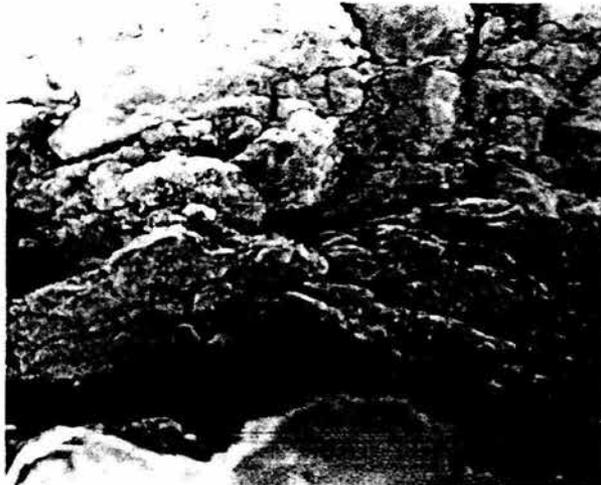


(b)

Figura 26. Micrografías de los sistemas matriciales (a) antes y (b) después de la disolución de la mezcla 20% Cefalexina- 80% Etilcelulosa.



(a)



(b)

Figura 27. Micrografías de los sistemas matriciales (a) antes y (b) después de la disolución de la mezcla 10% Cefalexina- 90% Etilcelulosa.



Figura 28. Micrografía de los sistemas matriciales después de la disolución de la mezcla 50% Cefalexina- 50% Etilcelulosa.

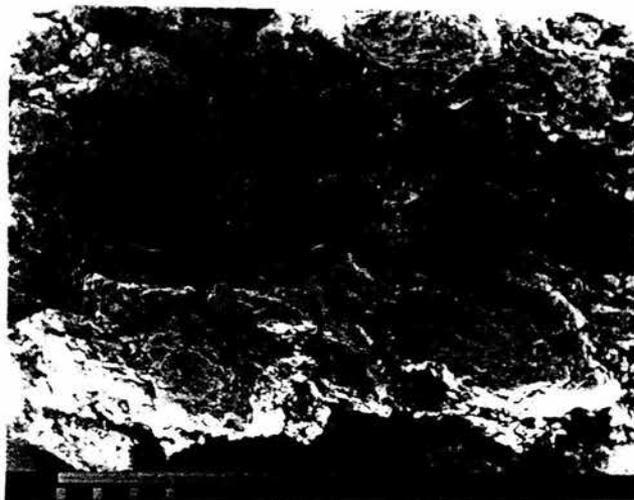


Figura 29. Micrografía de los sistemas matriciales después de la disolución de la mezcla 40% Cefalexina- 60% Etilcelulosa.

Como se puede observar en las microfotografías en las que la proporción de Etilcelulosa es alta se forma una estructura matricial dando lugar a la formación de poros, por donde percola el fármaco; aquí es en donde se observa que la influencia del tamaño de partícula es importante en la formación de estos poros. La disminución en cuanto a número y tamaño de poros es clara conforme disminuye la proporción de Cefalexina, y por ello en las proporciones donde la cantidad de fármaco es mínima se mantiene el sistema matricial debido a que el excipiente es hidrofóbico, en cambio en las proporciones en donde el fármaco es abundante no se puede mantener el sistema matricial debido a la alta solubilidad de la Cefalexina, por ello en las microfotografías de las proporciones de 50 y 40% de Cefalexina no se ve un sistema bicoherente y continuo. En las figuras en las que no se ha sufrido prueba de disolución (figuras 28 y 29), se observa incluso que los mismo cristales de cefalexina dejan algunos espacios libres dando así dar origen a los poros.

V.2.6. Obtención de los coeficientes de difusión aparentes para cada una de las mezclas.

Con la prueba de disolución en el aparato de Wood fue posible determinar los coeficientes de difusión aparente (D_{app}) de la Cefalexina de las diferentes proporciones. En la tabla 11 se muestran los resultados obtenidos para los coeficientes de difusión aparentes por medio de la ecuación de Higuchi, la cual esta en función de Q vs $t^{1/2}$, y en la tabla 12 se muestra el resumen de las pendientes obtenidas de esta relación para cada una de las mezclas. La Cefalexina mostró valores bajos de D_{app} conforme la proporción de excipiente aumenta, ya que a estas proporciones se permite la formación de poros de menor diámetro, los cuales poseen una alta tortuosidad, existiendo así una liberación lenta de fármaco desde la matriz. Con esto se comprueba que la velocidad de liberación del fármaco disminuye conforme aumenta la proporción de excipiente, prolongando la liberación. Si se desea ver con detalle los cálculos realizados para obtener estos valores ver el Anexo G. Las figuras 30, 31, 32, 33 y 34 muestran esta relación de Higuchi para cada una de las mezclas.

Tabla 11. Coeficientes de difusión aparentes obtenidos para las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa.

Mezcla	FGS	FIS
50% Cef - 50%EC	2.870E-06 cm ² /seg	1.288E-06 cm ² /seg
40% Cef - 60%EC	1.083E-06 cm ² /seg	2.186E-07 cm ² /seg
30% Cef - 70%EC	7.454E-07 cm ² /seg	1.334E-07 cm ² /seg
20% Cef - 80%EC	5.533E-07 cm ² /seg	1.288E-06 cm ² /seg
10% Cef - 90%EC	1.765E-07 cm ² /seg	5.86E-08 cm ² /seg

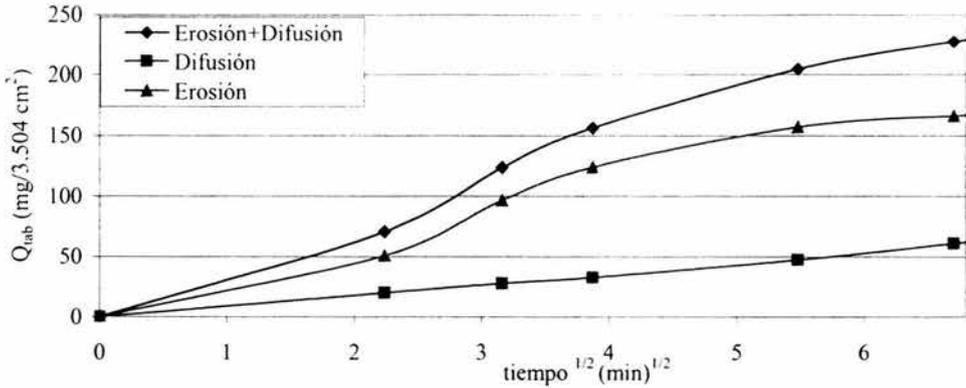


Figura 30. Cantidad de Cefalexina liberada por unidad de área (Q_{tab}) vs tiempo ^{1/2} de la mezcla 50% Cefalexina-50% Etilcelulosa.

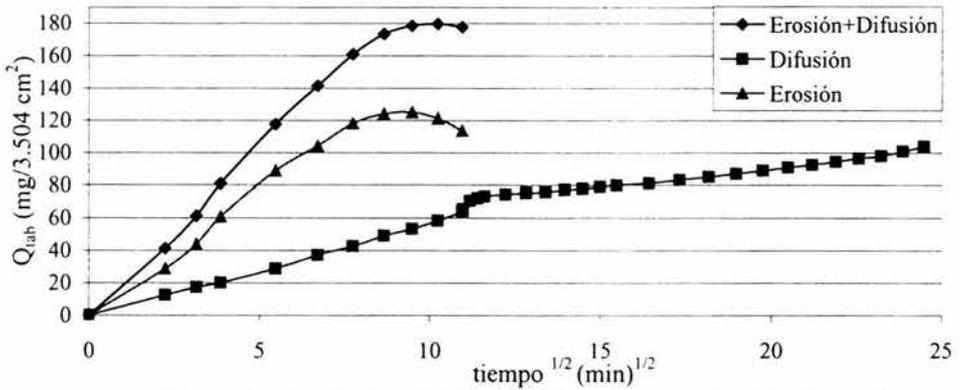


Figura 31. Cantidad de Cefalexina liberada por unidad de área (Q_{tab}) vs tiempo ^{1/2} de la mezcla de 40% Cefalexina-60% Etilcelulosa.

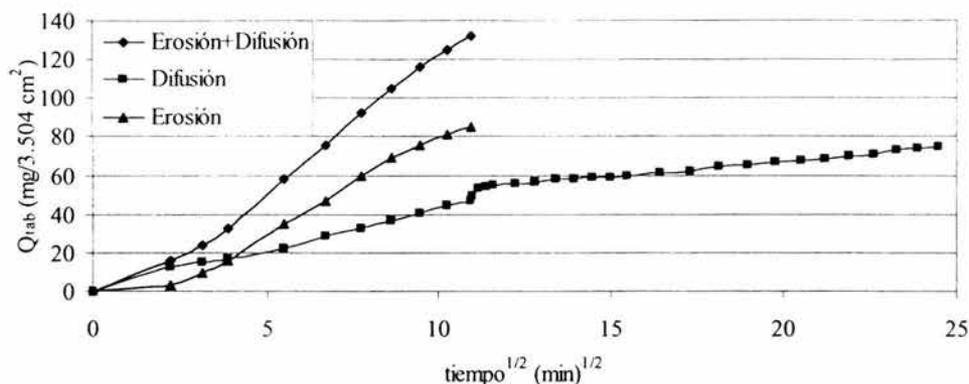


Figura 32. Cantidad liberada de Cefalexina por unidad de área (Q_{tab}) vs tiempo^{1/2} de la mezcla 30% Cefalexina-70% Etilcelulosa.

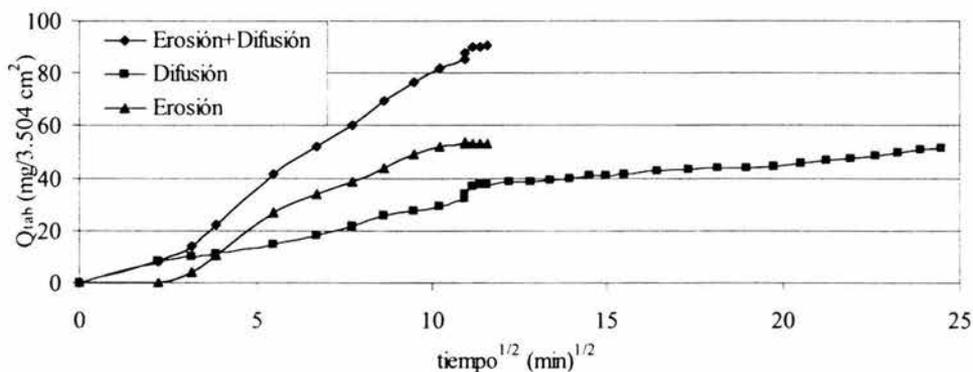


Figura 33. Cantidad de fármaco liberada por unidad de área (Q_{tab}) vs tiempo^{1/2} de la mezcla 20% Cefalexina- 80% Etilcelulosa.

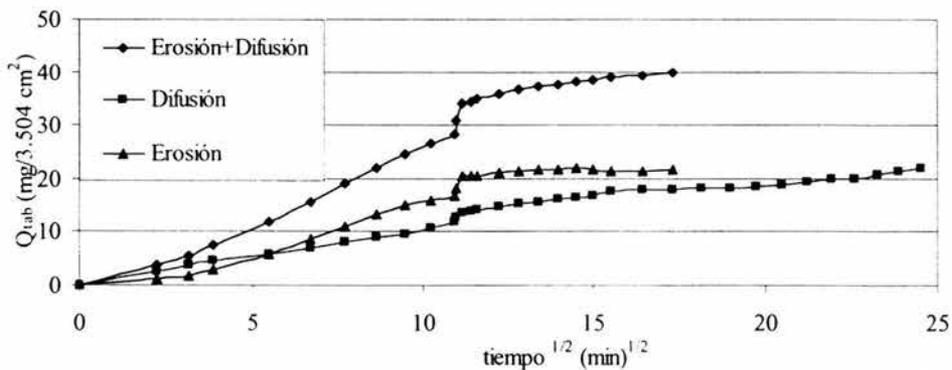


Fig 34. Cantidad de fármaco liberada por unidad de área (Q_{tab}) vs tiempo^{1/2} de la mezcla 10% Cefalexina-90% Etilcelulosa.

Tabla 12. Resumen de pendientes del análisis estadístico de la ecuación de Higuchi (Q_{lab} vs tiempo^{1/2}) para cada una de las mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa.

50% Cef - 50%EC	pendiente =	3.032	mg/min ^{1/2} *cm ²	FGS
	r2 =	0.990		
	pendiente =	1.758	mg/min ^{1/2} *cm ²	FIS
	r2 =	0.997		
40% Cef - 60%EC	pendiente =	1.628	mg/min ^{1/2} *cm ²	FGS
	r2 =	0.997		
	pendiente =	0.635	mg/min ^{1/2} *cm ²	FIS
	r2 =	0.985		
30% Cef - 70%EC	pendiente =	1.118	mg/min ^{1/2} *cm ²	FGS
	r2 =	0.996		
	pendiente =	0.412	mg/min ^{1/2} *cm ²	FIS
	r2 =	0.995		
20% Cef - 80%EC	pendiente =	0.753	mg/min ^{1/2} *cm ²	FGS
	r2 =	0.993		
	pendiente =	0.274	mg/min ^{1/2} *cm ²	FIS
	r2 =	0.985		
10% Cef - 90%EC	pendiente =	0.270	mg/min ^{1/2} *cm ²	FGS
	r2 =	0.996		
	pendiente =	0.141	mg/min ^{1/2} *cm ²	FIS
	r2 =	0.970		

V.3. Estimación del umbral de percolación del fármaco, p_{c1} .

V.3.1. Perfil de disolución y cinéticas de liberación.

Los resultados de los perfiles de liberación de las tabletas para la prueba disolución en la cual sólo fue expuesta una cara de la tableta al medio de disolución, son mostrados en la figura 23. Esta gráfica esta expresada como porcentaje y cantidad absoluta liberada vs. tiempo. Podemos ver una diferencia clara entre esta y la figura 22. Esto es debido a que en el primer caso las tabletas sufren un proceso de erosión y en el segundo caso se evita este proceso gracias al uso del aparato de Wood, dejando sólo el fenómeno de difusión: esto se puede observar en las figuras 22, 23 y 24. El método propuesto por Leuenberger y Bonny (Leuenberger, 1991) fue usado para determinar el umbral de percolación del fármaco, llamado p_{c1} . Para este propósito se utilizo la ecuación III.2. de la sección III. La ecuación III.3. de esta misma sección, fue utilizada para calcular el valor de la porosidad crítica, ϵ_c , por medio de una regresión lineal de ϵ vs. β . El valor obtenido de p_{c1} fue de 0.030. Este valor corresponde a los sistemas matriciales en los cuales el contenido de Cefalexina se encuentra entre 50 y 90%. Esto se puede observar en la figura 23 de resultados en la cual se observa una liberación retardada con estas proporciones. En la tabla 13 y la figura 35, se muestran los valores obtenidos de las porosidades y de la propiedad β para cada una de las diferentes mezclas. Cabe destacar que se tomo solamente en cuenta el valor de p_{c1} obtenido en el FIS, ya que en este el proceso de disolución que sufren las matrices es de 8 horas, y es el que da un valor negativo del umbral de percolación, que concuerda con la bibliografía.

Tabla 13. Valores de β para las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa.

%Cef/EC	V_{cef} (cm ³)	ϵ	β_{FGS} (mg ^{-1/2} cm ^{-1/2} min ^{-1/2})	β_{FIS} (mg ^{-1/2} cm ^{-1/2} min ^{-1/2})
50/50	0.213	0.448	0.0951	0.0550
40/60	0.171	0.348	0.0580	0.0225
30/70	0.130	0.246	0.0474	0.0174
20/80	0.086	0.159	0.0396	0.0144
10/90	0.042	0.078	0.0203	0.0106
		m=	0.1819	0.1065
ρ_{cef} (g/cm ³)	1.160	b=	0.0066	-0.0033
ρ_{mat} (g) tab _{mat}	0.3645	$\epsilon_{c(p_{c1})}$ =	0.0305	-0.0308

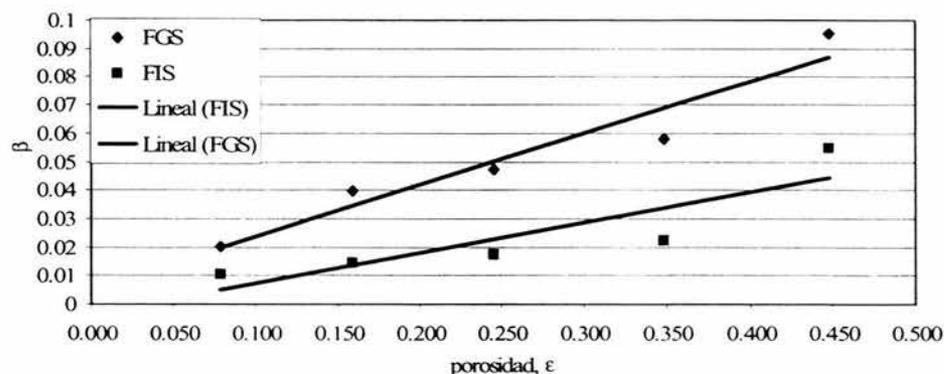


Figura 35. Estimación del umbral de percolación de matrices de Etilcelulosa, empleando el método de Bonny y Leuenberger.

V.4. Estimación del umbral de percolación del excipiente, p_{c2} .

V.4.1. Perfiles de disolución y cinéticas de liberación.

Como mencionamos en la metodología el cálculo de p_{c2} se hace de manera visual, se compararon las figuras 22, 23 y 24, y se vio que a partir de la mezcla de 50% de Etilcelulosa, se mantiene el sistema matricial, destacando que la mezcla que más resistió este proceso de 10 horas de disolución fue la mezcla que contenía 90% de Etilcelulosa. De acuerdo con el modelo de sitio-enlace del modelo de percolación, aplicado por Leuenberger (Leuenberger,1993) para la formación de una tableta, la integridad de la tableta es debida a la existencia de un cluster infinito de enlaces entre partículas. En nuestro caso estos enlaces deben estar formados entre partículas de excipiente insoluble (Etilcelulosa).

El umbral de percolación del excipiente, p_{c2} , puede estar situado en nuestras tabletas cerca del 50% de excipiente, es decir las tabletas que contienen más del 50% de excipiente contienen un cluster infinito de partículas de excipiente que están unidas con una fuerza cohesiva suficiente para mantenerse unidas cuando las partículas de fármaco se disuelven. Sin embargo, en la última etapa del proceso de disolución, cuando la mayor parte de las partículas de fármaco se disolvieron, la tableta se desintegra en todas las mezclas excepto en la de 90% de excipiente.

Cuando la porosidad total del sistema es mayor que el valor de p_{c2} , deja de existir una estructura coherente insoluble y la tableta se desintegra durante el proceso de disolución, esto puede ser observado en la figura 22, la cuál muestra que las tabletas con un contenido de mayor al 50% de fármaco no logran mantener la integridad de la tableta después de 15 minutos, ya que estas liberan más del 80% del contenido de fármaco a este tiempo.

VI. CONCLUSIONES

- ◆ Se logró caracterizar el sistema matricial Cefalexina-Etilcelulosa evaluando los parámetros críticos de un sistema percolado.
- ◆ Se evaluó algunas de las propiedades físicoquímicas del principio activo, tales como solubilidad y coeficiente de difusión, lo cual ayudó a realizar de manera eficaz los perfiles de disolución del fármaco.
- ◆ Se evaluó la liberación de Cefalexina a partir de matrices de Etilcelulosa, obteniendo satisfactoriamente los perfiles de disolución para cada medio y para cada aparato.
- ◆ Se realizó la prueba de disolución para evaluar la relación que existe entre la estructura del sistema y la velocidad de disolución, obteniendo un claro resultado: la diferencia en la velocidad de liberación del fármaco depende de la proporción de fármaco-excipientes utilizada..
- ◆ A pesar de que se presentaron diferentes fenómenos (erosión y difusión) durante el proceso de disolución, fue posible utilizar una metodología para conocer la contribución de cada uno de ellos.
- ◆ Se logra determinar la proporción de fármaco-excipientes con la cual se genera un sistema continuo y Bicoherente.
- ◆ Se analizó la morfología de las partículas del fármaco, excipientes, y las superficies de las matrices formadas, por medio de microscopía electrónica y se logró determinar su influencia en la disolución.
- ◆ Se determinaron los coeficientes de difusión aparentes para cada una de las mezclas fármaco-excipientes con la finalidad de conocer los umbrales de percolación por medio de la ecuación de Higuchi.
- ◆ Se estimaron los diferentes umbrales de percolación (p_{c1} y p_{c2}) que caracterizan la liberación de cefalexina desde las matrices y se determinó a partir de qué proporción fármaco-excipientes se tiene una liberación controlada.

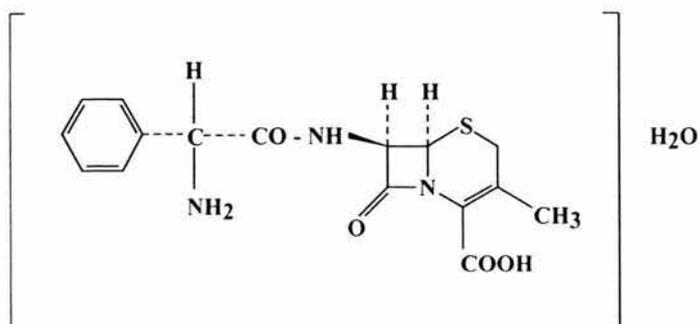
APÉNDICE A:
INFORMACIÓN TÉCNICA DE LOS MATERIALES UTILIZADOS.

A.1. Generalidades de la Cefalexina.

El compendio de química designa a la cefalexina como ácido (6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-fenilacetamido]-3-metil-8-oxo-5-tial-1-azabicyclo[4,2,0]-oct-2-ene-2-carboxílico monohidratado.

La cefalexina monohidratada es conocida como: a) 5-tiol-1-azabicyclo[4.2.0.]oct-2-ene-2-ácido carboxílico, 7-[(acetilfenilamino) amino]-8-oxo-3-metil monohidrato, b) 7-(D-2-monohidrato-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-ácido carboxílico monohidratado, y c) ácido 7-(D-(-amino(-fenilacetamido-3-cefem-5-)carboxílico.

A.1.1. Formula y peso molecular:



$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

365.41

El núcleo de la cefalexina es semejante al de otros antibióticos cefalosporínicos, siendo que este núcleo es un "zwitterion", es decir, una molécula que contiene un grupo básico y un grupo ácido. El punto isoeléctrico de la cefalexina en agua es de aproximadamente 4.5 a 5.0.

A.1.2. Origen y Química.

La cefalexina es un polvo cristalino de color crema, teniendo un olor característico y un sabor amargo (Florey, 1975).

La cefalexina es un derivado análogo semisintético de la cefalosporina C, el cual el ácido aminoácido de la cefalosporina C es reemplazado por la fenilglicina y el éster enlazado al ácido acético es condensado a un simple grupo metil (Squella and Nuñez, 1978).

La cefalexina forma parte de las cefalosporinas semisintéticas de primera generación, en que se ha reemplazado la cadena alifática de la cefalosporina C por una aromática derivada del benceno y además se ha separado el radical acetoxilo, lo que da a la sustancia una estabilidad que permite su administración por vía bucal (Litter, 1986).

A.1.3. Propiedades Físicas.

A.1.3.1. Espectro.

Su absorbancia en ultravioleta en solución acuosa exhibe una absorción máxima en el ultravioleta a 262 nm (Figura A1). El coeficiente de absorptividad ($E_{1\text{ cm}/1\%}$) reportado para la cefalexina es de 236 sobre una base anhidra. La absorbancia en el ultravioleta de la cefalexina es como cada una de las otras cefalosporinas, que pueden ser atribuidas al anillo cromóforo siguiente: $O = C-N-C-C$. Chou (1969), utiliza la absorción del ultravioleta a 262 nm para determinar el contenido de fracciones aisladas de cefalexina en una solución de una muestra de orina de un ser humano.

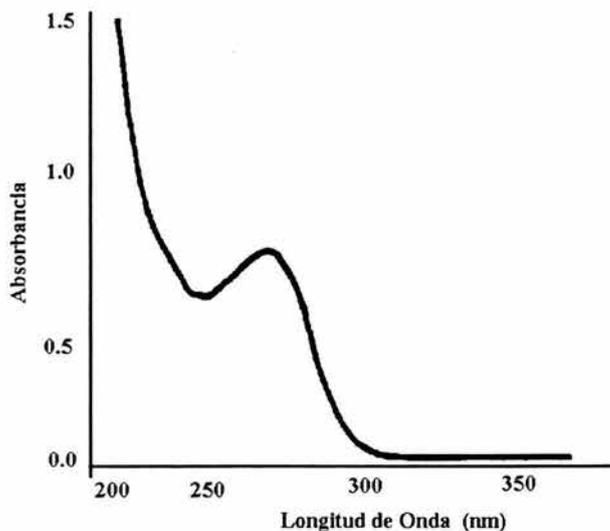


Figura A1. Espectro de absorción ultravioleta de la cefalexina monohidratada (35 mg/ml H_2O) (Florey, 1975)

A.1.3.2. Solubilidad.

A continuación en la tabla A1 se reporta la solubilidad de la cefalexina monohidratada con diferentes solventes:

Tabla A1. Relación de solubilidad de la cefalexina monohidratada con disolventes a 25°C (Florey, 1975).

Solvente	mg/ml cefalexina monohidratada
Agua	13.5
Metanol	3.4
N-octanol	0.003
Cloroformo	< 0.01
Eter	> 0.01

En la Tabla A2. se reporta la solubilidad de la cefalexina monohidratada en agua en función del pH:

Tabla A2. Relación de solubilidad-pH de la cefalexina monohidratada en agua a 37°C (Florey, 1975).

pH	mg/ml cefalexina monohidratada
2.3	120
2.5	95
3	31
3.5	20
4	16
5	12
6	13
6.5	16
7	24
7.5	40
8	75
8.2	100

A.1.3.3. Constante de disociación.

A continuación se reportan las constantes de disociación para la cefalexina monohidratada:

Tabla A3. Constantes de disociación para la cefalexina monohidratada (Florey, 1975).

Solvente	pka	
	Carboxilo	Amino
66% DMF	5.2	7.3
66% DMF	5.3	7.3
H ₂ O	-	7.1

A.1.3.4. Estabilidad.

La estabilidad de la cefalexina en solución es dependiente del pH, degradándose rápidamente en medio básico y permaneciendo estable bajo condiciones leves de acidez (3-5). La cefalexina no pierde actividad durante 72 horas a 25°C en un rango de pH de 3 a 5. La velocidad de degradación reportada a pH 6 y pH 7 fue aproximadamente de 3 y 18 % por día respectivamente. Manteniéndose en refrigeración, no ocurre una pérdida apreciable entre pH 3 y 7 después de 72 horas. Usando un buffer de ácido clorhídrico USP (pH 1.2) la cefalexina pierde 5% de actividad en 24 horas a 37°C, en comparación si se usa un buffer de fosfatos (pH 6.5) pierde 45% de su actividad.

El antibiótico conserva buena actividad en suero y orina, no se ha observado que pierda actividad después de almacenarse a -20°C por 14 días. Se reporta que la cefalexina en orina pierde 10%, 50% y 75% de actividad respectivamente después de almacenarla a 5°C, 25°C y 37°C por 48 horas. Se ha encontrado que algunos organismos son capaces de producir β -lactamasas (cefalosporinas) las cuales pueden degradar más rápidamente a la cefalexina.

La cefalexina también se degrada por medio de calor, álcalis fuertes, ácidos fuertes y a la luz ultravioleta (260 nm).

A.1.3.5. Farmacodinamia.

In vitro se trata de un antibiótico de espectro reducido y actúa sobre:

- a) cocos gram (+) como el *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, *Streptococcus pyogenes* o estreptococo hemolítico, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, o enterococo,
- b) cocos gram (-) como la *Neisseria gonorrhoeae* o gonococo, *Neisseria meningitidis* o meningococo,
- c) bacilos gram (+) como los del género *Clostridium*, el *Corynebacterium diphtheriae* o bacilo diftérico,
- d) bacilos gram (-) como la *Escherichia coli* o colibacilo, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, los géneros *Salmonella* y *Shigella*.

De todos estos microorganismos los más susceptibles son los cocos gram (+) y los gram (-). La acción es bacteriostática a pequeñas concentraciones, pero sobre todo bactericida a concentraciones un poco mayores, lo que se debe, lo mismo que para las penicilinas, a la desintegración de la pared celular, de manera que se produce la lisis bacteriana, a menos que se coloquen las bacterias en un medio hipertónico, en cuyo caso se forman protoplastos o esferoplastos.

In vivo la cefalexina es activa en las infecciones experimentadas en los animales y en el hombre producidas por los microorganismos susceptibles (Litter, 1986).

A.1.3.6. Farmacocinética.

- a) Absorción. La cefalexina después de su administración oral es rápidamente absorbida por animales y humanos virtualmente completa, ya que esta es una sustancia ácido-estable y no se destruye en el estómago. Por ejemplo se vio que una dosis de cefalexina de 20 mg/kg en ratones se obtuvo una concentración sérica en sangre de 18 µg/ml. (Finkelstein and Quintiliani, 1978). La cefalexina es bien absorbida por el intestino, después de la ingestión, el nivel plasmático máximo se produce de 1 a 1.2 horas con una dosis de 0.5 g, el nivel sérico alcanza 15 µg/kg, después del tratamiento y la duración en la sangre es de 6 horas. Alrededor del 20% de este medicamento está ligado a proteínas y la vida media sérica es de 120 minutos. En promedio se absorbe el 80% después de la administración oral (Meyers, 1980).
- b) Distribución. La cefalexina se distribuye por todo el organismo y el volumen de distribución es de 0.2 lt/kg, lo que indica que este fármaco se distribuye principalmente en el líquido extracelular, y no pasa fácilmente al líquido cefalorraquídeo.
- c) Biotransformación. La cefalexina no sufre una biotransformación importante en el organismo.
- d) Excreción. Es eliminada rápidamente por filtración glomerular y secreción tubular. Es excretada por vía renal y entre el 80 y 100% de la dosis puede ser recuperada en la orina en 24 horas, la gran mayoría en las primeras 6 horas en forma inalterada. La cantidad de cefalexina que se puede alcanzar en la orina es de 50-500 µg/ml. La cinética de eliminación de la cefalexina sigue un modelo de un compartimento y dicha eliminación es rápida y tiene una vida media de 0.8 horas (Litter, 1986).

A.1.3.6.1. Biodisponibilidad.

En estudios recientes se evaluaron diferentes formas farmacéuticas que contenían cefalexina, por ejemplo, se evaluó una cápsula y una tableta y se les realizó la prueba de disolución, encontrándose que hay diferencias entre estas, por lo tanto se puede decir, que estas formas farmacéuticas en donde se encuentra presente la cefalexina tienen una velocidad de disolución limitada entre las mismas (Jung and Perez, 1991).

A.1.3.7. Indicaciones y Dosificación.

La cefalexina se usa en el tratamiento de infecciones respiratorias (otitis, sinusitis, traqueobronquitis) o genitourinarias, combatiendo la sífilis y la gonorrea en personas alérgicas a las penicilinas, infecciones cutáneas y de tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, infecciones dentales (abscesos dentales, flemones) y otitis media causadas por *Escherichia coli* y otras bacterias coliformes, estreptococos beta hemolíticos del grupo A, *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus*.

A.1.3.7.1. Dosis.

La dosis usual terapéutica es de 1-4g / día, aunque dosis de 6 g/día han sido recomendadas (Finkelstein and Quintiliani, 1978).

*Adultos: 250 mg a 1 g por vía oral cada 6 horas.

*Niños: 6-12 mg/kg por vía oral cada 6 horas. Máximo 25 mg/kg cada 6 horas.

A.1.3.8. Reacciones Adversas.

*Hematológicos: neutropenia, transitoria, eosinofilia y anemia.

*Sistema Nervioso Central: mareo, cefalea, malestar y parestesia.

*Gastrointestinal: náusea, anorexia, vómito, diarrea, dispepsia, calambres abdominales, prurito anal, tnesmo y candidiasis bucal (moniliasis).

*Genitourinaria: prurito y moniliasis genital, vaginitis.

*Cutáneos: exantemas maculopapular y eritematoso, urticaria.

*Otros: hipersensibilidad, disnea.

A.1.3.9. Interacciones y consideraciones especiales (Gever, 1984).

* Administrarse con cuidado en estados de disfunción renal y personas con antecedentes de alergia a las penicilinas. Antes de dar la primera dosis tómese en consideración cualquier reacción a un tratamiento previo con cefalosporinas o penicilinas.

* El uso prolongado puede favorecer el desarrollo desmedido de microorganismos susceptibles. Es esencial observar con cuidado al paciente para descubrir alguna infección superpuesta.

* Aunque los cultivos para pruebas de sensibilidad deberán obtenerse antes de iniciar la medicación, ésta puede iniciarse mientras se espera el resultado de las pruebas.

* El tratamiento debe seguirse como está prescrito, aún después de iniciada la mejoría. Las infecciones por estreptococos beta hemolíticos del grupo A deberán tratarse durante 10 días, por lo menos.

* El paciente informará al médico de la aparición de exantema.

* Para preparar la suspensión oral se agrega en dos porciones, la cantidad requerida de agua. Agítese bien después de cada porción.

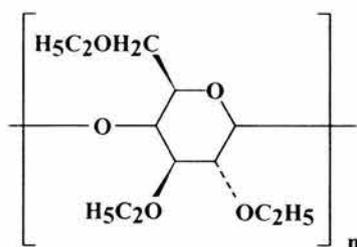
La mezcla obtenida se guarda en el refrigerador. Es estable durante 14 días y no hay pérdida apreciable de potencia. Manténgase el frasco bien tapado y agítase bien antes de usarse. Aproximadamente, 40-75% de los pacientes que están recibiendo cefalosporinas responden en forma positiva pero falsa a la prueba directa de Coombs; solo unas cuantas de estas pruebas indican anemia hemolítica.

* Durante el tratamiento con cefalosporinas, las pruebas de glucosa en orina con reactivo cualitativo de Benedict, Clinitest o solución de Fehling pueden dar falsas respuestas positivas. La experiencia clínica con cefalexina no ha demostrado evidencia de efectos teratógenos; sin embargo al igual que todos los medicamentos, su empleo durante el primer trimestre del embarazo se debe hacer con precaución. Las pruebas han demostrado que la cefalexina es excretada en la leche materna, por tanto se recomienda que las madres que reciban cefalexina no alimenten del seno a sus hijos (Rosenstein, 1994).

A.2. Generalidades de la Etilcelulosa.

La etilcelulosa es ampliamente usada en formulaciones farmacéuticas tanto orales como tópicas. El principal uso de la etilcelulosa es en formulaciones orales como un agente de recubrimiento hidrofóbico para tabletas y gránulos. Los recubrimientos con etilcelulosa se utilizan para modificar la liberación de un fármaco, para enmascarar un sabor desagradable o para mejorar la estabilidad de una formulación, o en los casos en los que se recubren gránulos con etilcelulosa par inhibir la oxidación. Las formulaciones de tabletas de liberación modificada deben de ser producidas usando etilcelulosa como material formador de matriz.

A.2.1. Formula y peso molecular:

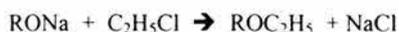


Donde n puede variar para dar una amplia variedad de pesos moleculares. La etilcelulosa y el etil éter de celulosa, es una cadena larga de unidades del polímero b-anhidroglucosa unidos entre sí por enlaces acetal.(Kibbe, 2000).

A.2.2. Origen y Química.

Preparada de la pulpa de los árboles o por el tratamiento químico del algodón con cloro. Gránulos blancos inodoros (Merck Index, 1996).

La etilcelulosa es preparada por el tratamiento de la celulosa purificada (originado de algodón de grado químico y pulpa de árbol) con una solución alcalina seguida por una etilación del álcali de la etilcelulosa con cloroetano:



Donde R representa el radical de celulosa. La manera en la cual el grupo etil es adherido a la celulosa puede ser descrito por el grado de sustitución. La designación del grado de sustitución es debido al número de unidades de las hidroxilo en las unidades de la anhidroglucosa que fue previamente reaccionada con el cloruro de etilo. El valor máximo que se puede obtener para el grado de sustitución es tres debido a que cada unidad de anhidroglucosa en la molécula de celulosa, tiene tres grupos hidroxilo.

A.2.3. Propiedades Físicas.

A.2.3.1. Solubilidad.

La etilcelulosa es prácticamente insoluble en glicerina, propilenglicol y agua. La etilcelulosa contiene menos de 46.5% de grupos etoxi libres en cloroformo, metilacetato, tetrahidrofurano y mezclas de hidrocarburos aromáticos con etanol al 95%. La etilcelulosa que contiene al menos 46.5% de grupos etoxi en cloroformo, etanol al 95%, etilacetato, metanol y tolueno.

A.2.3.2. Estabilidad.

La etilcelulosa es estable, es un material insignificamente higroscópico. Es químicamente resistente a álcalis, tanto concentrados como diluidos, y en soluciones de sales. Es sin embargo, más sensible a materiales ácidos que los ésteres de celulosa.

La etilcelulosa es objeto de la degradación oxidativa en presencia de luz solar o luz UV a elevadas temperaturas. Esto puede ser prevenido mediante el uso de antioxidantes o químicos aditivos que absorben la luz en un rango de 230-340 nm.

La etilcelulosa debe ser almacenada a temperatura no excedente de 90°F (32°C) en un área seca, alejados de fuentes de calor. No almacenar cerca de peróxidos o de otros agentes oxidantes.

A.2.3.3. Seguridad.

La etilcelulosa es ampliamente utilizada en formulaciones farmacéuticas, tanto orales como tópicas, también es usada en productos alimenticios. La etilcelulosa no es metabolizada cuando es consumida oralmente, y es incluso una sustancia no calórica. Es generalmente considerada como un material no tóxico, no alérgico y no irritante.

La etilcelulosa no es metabolizada y por ello no es recomendada para productos parenterales; el uso parenteral puede causar daños a los riñones.

A.2.3.4. Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas.

La etilcelulosa, disuelta en solventes orgánicos, o en una mezcla de solventes, puede ser utilizada para formar películas de recubrimiento. Cuando la etilcelulosa presenta altos valores de viscosidad tienden a producir películas más fuertes y durables. Las películas de etilcelulosa deben ser modificadas para alterar la solubilidad, por la adición de hidroxipropilmetilcelulosa o un plastificante. Una dispersión acuosa de polímero o latex de etilcelulosa como el *Aquacoat* (FMC Corp), puede ser utilizado para formar películas de etilcelulosa sin necesidad de usar solventes orgánicos. La liberación de fármaco a través de formas farmacéuticas recubiertas con etilcelulosa siguen un mecanismo de difusión a través del recubrimiento de película. Este puede ser un proceso lento hasta que se utilice una forma farmacéutica (pellets o gránulos vs. tabletas) que presente una mayor área superficial. En aquellos casos, dispersiones de etilcelulosa tienden a ser más usadas para cubrir gránulos o pellets. Los gránulos de

etilcelulosa recubiertos han demostrado la habilidad de absorber presión, y gracias a esto protegen el recubrimiento durante la compresión.

Los valores altos de viscosidad de etilcelulosa son utilizados para la microencapsulación de fármacos. La liberación del fármaco desde una microcápsula de etilcelulosa se realiza a través de una pared delgada con un área superficial determinada.

En formulaciones para tabletas, la etilcelulosa puede ser utilizada como aglutinante, la etilcelulosa puede ser utilizada por granulación húmeda (etanol como solvente al 95%) o seca.

La etilcelulosa forma tabletas duras con una friabilidad baja; sin embargo demuestran un pobre disolución. La etilcelulosa también ha sido usada como un agente terapéutico de liberación con aplicaciones orales (por ejemplo aplicaciones dentales).

En formulaciones tópicas, la etilcelulosa es utilizada como un agente espesante en cremas, lociones y geles, usando un solvente apropiado. La etilcelulosa también es usada en productos cosméticos y alimenticios.

APÉNDICE B:
**RESULTADOS DE CURVAS DE CALIBRACIÓN Y TAMAÑOS DE PARTÍCULAS
PARA CEFALEXINA Y ETILCELULOSA.**

Tabla B1. Resultados de curva de calibración de cefalexina en fluido gástrico simulado sin enzimas.

Repetición	Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbancias	Abs/ Conc.
1	8.016	0.1479	0.0185
	16.032	0.2918	0.0182
	24.048	0.4365	0.0182
	32.064	0.5894	0.0184
	40.08	0.7417	0.0185
	48.096	0.8894	0.0185
	56.112	1.0333	0.0184
	64.128	1.1881	0.0185
2	8.016	0.1552	0.0194
	16.032	0.2989	0.0186
	24.048	0.4485	0.0187
	32.064	0.599	0.0187
	40.08	0.7475	0.0187
	48.096	0.896	0.0186
	56.112	1.0402	0.0185
	64.128	1.196	0.0187
3	8.016	0.154	0.0192
	16.032	0.3004	0.0187
	24.048	0.45	0.0187
	32.064	0.5987	0.0187
	40.08	0.7494	0.0187
	48.096	0.8955	0.0186
	56.112	1.0395	0.0185
	64.128	1.1903	0.0186
	media		0.0186
	sd		0.0003
	cv		1.379
	r2		0.9998
	b		0.0017
	m		0.0185

Tabla B2. Resultados de curva de calibración de cefalexina en fluido intestinal simulado sin enzimas.

Repetición	Concentración (Mcg/ml)	Absorbancias	Abs/ Conc.
1	8	0.17	0.0213
	16	0.3392	0.0212
	24	0.5117	0.0213
	32	0.6819	0.0213
	40	0.8599	0.0215
	48	1.0328	0.0215
	56	1.2005	0.0214
	64	1.3686	0.0214
2	8.08	0.1759	0.0218
	16.16	0.3446	0.0213
	24.24	0.5163	0.0213
	32.32	0.694	0.0215
	40.4	0.8666	0.0215
	48.48	1.0445	0.0215
	56.56	1.20945	0.0214
	64.64	1.3858	0.0214
3	8.04	0.1808	0.0225
	16.08	0.3541	0.0220
	24.12	0.5317	0.0220
	32.16	0.7087	0.0220
	40.2	0.8723	0.0217
	48.24	1.0697	0.0222
	56.28	1.2184	0.0216
	64.32	1.4199	0.0221
	media		0.022
	sd		0.0003
	cv		1.603
	r2		0.999
	b		9.46E-05
	m		0.021599271

Tabla B3. Resultados de tamaño de partícula de Cefalexina por microscopía electrónica.

partícula #	Largo (cm)	Ancho (cm)	Area Rect.	Radio C.E.	partícula #	Largo (cm)	Ancho (cm)	Area Rect.	Radio C.E.
1	5.5	2	11	1.8712	51	2.7	0.7	1.89	0.7756
2	2.1	1.8	3.78	1.0969	52	2	1	2	0.7979
3	2.6	1.6	4.16	1.1507	53	1.5	0.45	0.675	0.4635
4	2.8	0.8	2.24	0.8444	54	1.4	0.3	0.42	0.3656
5	5.6	1.4	7.84	1.5797	55	0.9	0.4	0.36	0.3385
6	2.4	1.6	3.84	1.1056	56	1.2	0.2	0.24	0.2764
7	1.6	1	1.6	0.7136	57	1.3	1	1.3	0.6433
8	6.6	1.2	7.92	1.5878	58	2.7	1.6	4.32	1.1726
9	2.6	0.7	1.82	0.7611	59	3.5	1	3.5	1.0555
10	1.2	0.3	0.36	0.3385	60	1.3	0.4	0.52	0.4068
11	3.8	3.5	13.3	2.0576	61	1.1	0.2	0.22	0.2646
12	3.5	1.2	4.2	1.1562	62	1.1	0.3	0.33	0.3241
13	2.7	0.4	1.08	0.5863	63	1	1	1	0.5642
14	6.7	1.7	11.39	1.9041	64	2.5	0.6	1.5	0.6910
15	1.2	0.7	0.84	0.5171	65	2.2	0.4	0.88	0.5293
16	4.1	1.4	5.74	1.3517	66	1.9	0.4	0.76	0.4918
17	2.5	0.5	1.25	0.6308	67	2.3	0.7	1.61	0.7159
18	1.6	0.3	0.48	0.3909	68	1.7	0.4	0.68	0.4652
19	1.4	0.3	0.42	0.3656	69	3.5	1.5	5.25	1.2927
20	1	0.4	0.4	0.3568	70	4.5	1	4.5	1.1968
21	0.4	0.3	0.12	0.1954	71	1.5	0.2	0.3	0.3090
22	1	0.4	0.4	0.3568	72	1	0.7	0.7	0.4720
23	6.4	1.4	8.96	1.6888	73	2.8	0.8	2.24	0.8444
24	1.1	0.3	0.33	0.3241	74	1.3	1	1.3	0.6433
25	0.9	1	0.9	0.5352	75	1.7	0.6	1.02	0.5698
26	3.3	0.3	0.99	0.5614	76	2.2	1	2.2	0.8368
27	11	0.2	2.2	0.8368	77	2.5	1.2	3	0.9772
28	3	1.1	3.3	1.0249	78	1.8	0.4	0.72	0.4787
29	5.5	3.3	18.15	2.4036	79	2.8	1.8	5.04	1.2666
30	1.5	0.3	0.45	0.3785	80	1	0.2	0.2	0.2523
31	0.5	0.4	0.2	0.2523	81	1.2	0.4	0.48	0.3909
32	1.7	1.7	2.89	0.9591	82	1.3	0.7	0.91	0.5382
33	1	0.3	0.3	0.3090	83	2.8	1	2.8	0.9441
34	1.4	0.2	0.28	0.2985	84	1.3	0.7	0.91	0.5382
35	0.8	0.6	0.48	0.3909	85	3	1.7	5.1	1.2741
36	2.5	0.7	1.75	0.7464	86	2.7	0.8	2.16	0.8292
37	0.6	0.3	0.18	0.2394	87	3	1	3	0.9772
38	1	1	1	0.5642	88	2.2	0.5	1.1	0.5917
39	3.2	1	3.2	1.0093	89	2.5	1.1	2.75	0.9356
40	1.2	0.3	0.36	0.3385	90	0.8	0.3	0.24	0.2764
41	0.8	0.5	0.4	0.3568	91	1	0.3	0.3	0.3090
42	1.3	0.3	0.39	0.3523	92	1.1	0.1	0.11	0.1871
43	3	0.9	2.7	0.9271	93	3.5	1	3.5	1.0555
44	2	1.1	2.2	0.8368	94	1	0.3	0.3	0.3090
45	1.3	0.3	0.39	0.3523	95	1	0.4	0.4	0.3568
46	2.2	1.8	3.96	1.1227	96	1	0.2	0.2	0.2523
47	2.5	1.6	4	1.1284	97	6.5	1.3	8.45	1.6400
48	0.8	0.5	0.4	0.3568	98	4.5	0.6	2.7	0.9271
49	2	1	2	0.7979	99	0.9	0.6	0.54	0.4146
50	3.2	0.4	1.28	0.6383	100	2.6	0.7	1.82	0.7611
Nota: *C.E. = Circulo Equivalente.				Media =		0.8130	cm sobre la fotografía.		
*1.35 cm equivale a 10 µm sobre la fotografía.				sd =		0.5346	cm sobre la fotografía.		
Diametro equivalente de C.E. =						12.0443	µm		

Tabla B4. Resultados de análisis de mallas y diámetro másico de la Etilcelulosa.

Pasado/Retenido # de malla	Apertura (mm) Pasado/Retenido	di Corte de malla	mi (g)	dimi	% retenido	% acumulado por arriba del tamaño
30	590	590	16.5	9735	33	33.0
30/40	590/420	505	13.5	6817.5	27	60.0
40/50	420/297	358.5	10.1	3620.8	20.2	80.2
50/60	297/250	273.5	0.7	191.45	1.4	81.6
60/70	250/210	230	0.6	138	1.2	82.8
70/80	210/177	193.5	5.9	1141.7	11.8	94.6
80/100	177/149	163	0.5	81.5	1	95.6
100/200	149/74	111.5	0.9	100.35	1.8	97.4
Base	74/0	37	1.3	48.1	2.6	100.0
Σ			50	21874	100	

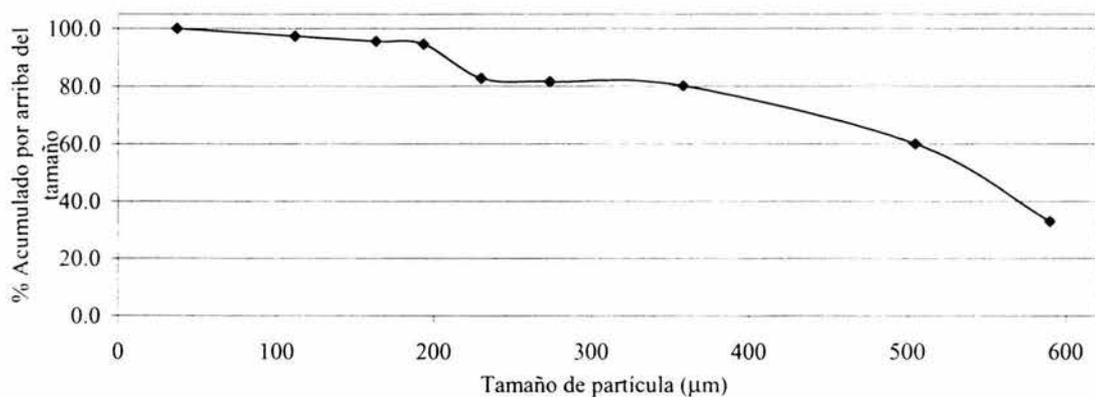


Figura B1. Distribución de tamaño de partícula de Etilcelulosa por análisis de mallas.

Valor del diámetro aritmético másico: 437.488 µm

APÉNDICE C:

**RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DE TABLETAS DE
CEFALEXINA A DIFERENTES RPM EN DOS DIFERENTES MEDIOS DE
DISOLUCIÓN (FGS Y FIS) SATURADO CON ETILCELULOSA.**

Tabla C1. Resultados de la prueba de disolución intrínseca de tabletas de cefalexina a 50 rpm en FGS saturado con etilcelulosa.

Tiempo (min)	Repetición			Todos con dilución de 1ml+ 9ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.155	0.140	0.169	82.690	74.835	90.544	20.672	20.672	0.413	0.413	18.709	18.709	0.374
10	0.347	0.313	0.330	186.202	168.280	177.025	46.551	46.964	0.931	1.344	42.070	42.444	0.841
15	0.466	0.440	0.448	250.874	236.622	241.157	62.718	64.063	1.254	2.599	59.156	60.371	1.183
20	0.583	0.584	0.593	313.926	314.574	319.432	78.481	81.080	1.570	4.168	78.643	81.042	1.573
25	0.725	0.716	0.733	390.420	385.616	394.846	97.605	101.773	1.952	6.121	96.404	100.376	1.928
30	0.846	0.838	0.854	455.685	451.582	459.896	113.921	120.042	2.278	8.399	112.896	118.795	2.258
35	0.952	0.929	0.988	512.799	500.707	532.287	128.200	136.599	2.564	10.963	125.177	133.334	2.504
40	1.079	1.056	1.094	581.573	569.211	589.455	145.393	156.356	2.908	13.871	142.303	152.964	2.846
45	1.180	1.164	1.158	636.258	627.567	624.058	159.065	172.935	3.181	17.052	156.892	170.399	3.138
50	1.276	1.247	1.240	687.812	672.157	668.486	171.953	189.005	3.439	20.491	168.039	184.684	3.361
55	1.380	1.328	1.349	744.116	716.153	727.327	186.029	206.520	3.721	24.212	179.038	199.044	3.581
60	1.496	1.403	1.411	806.520	756.694	760.689	201.630	225.842	4.033	28.244	189.174	212.760	3.783
								Total:	28.244			Total:	27.370

mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico de la cantidad total disuelta a diferentes tiempos							
					Tiempo (min)	Masa disuelta (mg)			media	sd	cv	
2	3	3	3	3		1	2	3				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0.374	22.636	22.636	0.453	0.453	5	20.672	18.709	22.636	20.672	1.964	9.499	
1.216	44.256	44.709	0.885	1.338	10	46.964	42.444	44.709	44.706	2.260	5.055	
2.399	60.289	61.627	1.206	2.544	15	64.063	60.371	61.627	62.020	1.877	3.026	
3.972	79.858	82.402	1.597	4.141	20	81.080	81.042	82.402	81.508	0.774	0.950	
5.900	98.712	102.852	1.974	6.115	25	101.773	100.376	102.852	101.667	1.242	1.221	
8.158	114.974	121.089	2.299	8.414	30	120.042	118.795	121.089	119.975	1.148	0.957	
10.661	133.072	141.486	2.661	11.076	35	136.599	133.334	141.486	137.140	4.103	2.992	
13.507	147.364	158.440	2.947	14.023	40	156.356	152.964	158.440	155.920	2.764	1.773	
16.645	156.014	170.038	3.120	17.143	45	172.935	170.399	170.038	171.124	1.579	0.923	
20.006	167.121	184.265	3.342	20.486	50	189.005	184.684	184.265	185.985	2.624	1.411	
23.587	181.832	202.318	3.637	24.123	55	206.520	199.044	202.318	202.627	3.748	1.850	
27.370	190.172	214.295	3.803	27.926	60	225.842	212.760	214.295	217.632	7.151	3.286	
		Total:	27.926									
						pendiente	3.618					
						r2	0.997					
						b	6.923					

Tabla C2. Resultados de la prueba de disolución intrínseca de tabletas de cefalexina a 100 rpm en FGS saturado con etilcelulosa.

Tiempo (min)	Repetición			Todos con dilución de 1ml + 9ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.258	0.279	0.325	138.319	149.548	174.488	34.580	34.580	0.692	0.692	37.387	37.387	0.748
10	0.445	0.493	0.575	239.213	265.071	309.553	59.803	60.495	1.196	1.888	66.268	67.016	1.325
15	0.636	0.701	0.808	342.213	377.572	435.064	85.553	87.441	1.711	3.599	94.393	96.466	1.888
20	0.824	0.882	1.010	443.809	474.957	544.055	110.952	114.551	2.219	5.818	118.739	122.700	2.375
25	1.158	1.079	1.204	624.058	581.789	648.782	156.014	161.832	3.120	8.938	145.447	151.783	2.909
30	1.323	1.225	1.400	713.130	660.227	754.697	178.282	187.221	3.566	12.504	165.057	174.301	3.301
35	1.492	1.374	1.589	804.523	740.553	857.102	201.131	213.634	4.023	16.526	185.138	197.684	3.703
40	1.641	1.565	1.743	884.958	844.039	939.858	221.239	237.766	4.425	20.951	211.010	227.258	4.220
45	1.763	1.665	1.860	950.547	897.752	1003.342	237.637	258.588	4.753	25.704	224.438	244.907	4.489
50	1.891	1.809	1.973	1020.023	975.703	1064.343	255.006	280.710	5.100	30.804	243.926	268.883	4.879
55	1.945	1.915	2.077	1049.174	1032.817	1120.053	262.293	293.097	5.246	36.050	258.204	288.040	5.164
60	2.055	2.006	2.165	1108.339	1082.103	1167.774	277.085	313.135	5.542	41.592	270.526	305.526	5.411
								Total:	41.592			Total:	40.411

mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico de la cantidad total disuelta a diferentes tiempos							
					Tiempo (min)	Masa disuelta (mg)			media	sd	cv	
						1	2	3				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.748	43.622	43.622	0.872	0.872	5	34.580	37.387	43.622	38.530	4.628	12.012	
2.073	77.388	78.261	1.548	2.420	10	60.495	67.016	78.261	68.590	8.987	13.102	
3.961	108.766	111.186	2.175	4.596	15	87.441	96.466	111.186	98.364	11.986	12.185	
6.336	136.014	140.609	2.720	7.316	20	114.551	122.700	140.609	125.953	13.330	10.584	
9.245	162.196	169.511	3.244	10.560	25	161.832	151.783	169.511	161.042	8.891	5.521	
12.546	188.674	199.234	3.773	14.333	30	187.221	174.301	199.234	186.919	12.469	6.671	
16.249	214.276	228.609	4.286	18.619	35	213.634	197.684	228.609	213.309	15.465	7.250	
20.469	234.965	253.583	4.699	23.318	40	237.766	227.258	253.583	239.536	13.251	5.532	
24.958	250.836	274.154	5.017	28.335	45	258.588	244.907	274.154	259.216	14.634	5.645	
29.836	266.086	294.420	5.322	33.656	50	280.710	268.883	294.420	281.338	12.780	4.543	
35.000	280.013	313.670	5.600	39.257	55	293.097	288.040	313.670	298.269	13.575	4.551	
40.411	291.944	331.200	5.839	45.096	60	313.135	305.526	331.200	316.620	13.187	4.165	
		Total:	45.096									
							pendiente	5.287				
							r2	0.990				

Tabla C3. Resultados de la prueba de disolución intrínseca de tabletas de cefalexina a 120 rpm en FGS saturado con etilcelulosa.

Tiempo (min)	Repetición			Todos con dilución de 1ml + 9ml			mg disueltos	mg disueltos	mg	mg perdidos	mg disueltos	mg disueltos	mg
	Vaso			Concentraciones [mg/ml]			sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.184	0.180	0.157	207.148	202.500	175.632	51.787	51.787	1.036	1.036	50.625	50.625	1.012
10	0.313	0.308	0.289	353.047	347.606	325.273	88.262	89.298	1.765	2.801	86.901	87.914	1.738
15	0.428	0.442	0.399	483.303	498.834	449.860	120.826	123.627	2.417	5.217	124.708	127.459	2.494
20	0.522	0.584	0.515	589.298	660.151	582.156	147.325	152.542	2.946	8.164	165.038	170.282	3.301
25	0.615	0.695	0.621	694.840	785.532	702.549	173.710	181.874	3.474	11.638	196.383	204.928	3.928
30	0.726	0.786	0.709	820.675	888.693	802.310	205.169	216.807	4.103	15.742	222.173	234.646	4.443
35	0.833	0.873	0.801	942.428	987.660	905.925	235.607	251.349	4.712	20.454	246.915	263.832	4.938
40	0.907	0.942	0.888	1026.658	1065.995	1004.665	256.664	277.118	5.133	25.587	266.499	288.354	5.330
45	0.986	0.992	0.957	1115.535	1122.450	1083.453	278.884	304.471	5.578	31.165	280.613	307.797	5.612
50	1.056	1.071	1.043	1195.003	1212.575	1180.380	298.751	329.916	5.975	37.140	303.144	335.941	6.063
55	1.152	1.103	1.113	1303.947	1248.285	1259.848	325.987	363.126	6.520	43.659	312.071	350.931	6.241
60	1.170	1.142	1.148	1324.579	1293.177	1299.979	331.145	374.804	6.623	50.282	323.294	368.396	6.466
								Total:	50.282			Total:	51.567
Resumen estadístico de la cantidad total disuelta a diferentes tiempos													
mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados									
2	3	3	3	3	Tiempo (min)	Masa disuelta (mg)			media	sd	cv		
0	0	0	0	0	0	1	2	3	0	0	0		
1.012	43.908	43.908	0.878	0.878	5	51.787	50.625	43.908	48.773	4.253	8.720		
2.751	81.318	82.196	1.626	2.505	10	89.298	87.914	82.196	86.469	3.765	4.354		
5.245	112.465	114.970	2.249	4.754	15	123.627	127.459	114.970	122.018	6.398	5.244		
8.545	145.539	150.293	2.911	7.665	20	152.542	170.282	150.293	157.706	10.950	6.943		
12.473	175.637	183.302	3.513	11.177	25	181.874	204.928	183.302	190.035	12.918	6.798		
16.917	200.577	211.755	4.012	15.189	30	216.807	234.646	211.755	221.069	12.026	5.440		
21.855	226.481	241.670	4.530	19.719	35	251.349	263.832	241.670	252.283	11.110	4.404		
27.185	251.166	270.885	5.023	24.742	40	277.118	288.354	270.885	278.785	8.853	3.176		
32.797	270.863	295.605	5.417	30.159	45	304.471	307.797	295.605	302.624	6.302	2.083		
38.860	295.095	325.254	5.902	36.061	50	329.916	335.941	325.254	330.370	5.358	1.622		
45.101	314.962	351.023	6.299	42.360	55	363.126	350.931	351.023	355.027	7.015	1.976		
51.567	324.995	367.355	6.500	48.860	60	374.804	368.396	367.355	370.185	4.034	1.090		
		Total:	48.860										
						pendiente	6.126						
						r2	0.989						
						b	25.108						

Tabla C4. Resultados de la prueba de disolución intrínseca de tabletas de cefalexina a 150 rpm en FGS saturado con etilcelulosa.

Tiempo (min)	Repetición			Todos con dilución de 1ml + 9ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [mg/ml]									
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.237	0.232	0.208	266.890	261.449	234.355	66.723	66.723	1.334	1.334	65.362	65.362	1.307
10	0.387	0.386	0.364	437.277	435.690	411.090	109.319	110.654	2.186	3.521	108.922	110.230	2.178
15	0.541	0.529	0.499	611.404	598.141	563.905	152.851	156.372	3.057	6.578	149.535	153.021	2.991
20	0.677	0.650	0.631	765.126	734.971	713.319	191.282	197.859	3.826	10.403	183.743	190.219	3.675
25	0.785	0.752	0.750	887.560	850.263	847.882	221.890	232.293	4.438	14.841	212.566	222.717	4.251
30	0.914	0.829	0.852	1033.800	938.233	964.194	258.450	273.291	5.169	20.010	234.558	248.961	4.691
35	1.019	0.908	0.956	1153.172	1027.111	1081.979	288.293	308.303	5.766	25.776	256.778	275.872	5.136
40	1.101	0.965	1.055	1245.677	1092.409	1193.983	311.419	337.195	6.228	32.005	273.102	297.332	5.462
45	1.187	1.013	1.138	1343.851	1145.917	1287.622	335.963	367.967	6.719	38.724	286.479	316.171	5.730
50	1.192	1.048	1.187	1349.746	1186.388	1343.624	337.436	376.160	6.749	45.473	296.597	332.018	5.932
55	1.215	1.075	1.206	1374.913	1216.316	1365.617	343.728	389.201	6.875	52.347	304.079	345.432	6.082
60	1.216	1.097	1.207	1376.279	1241.483	1365.843	344.070	396.417	6.881	59.228	310.371	357.805	6.207
								Total:	59.228			Total:	53.642
Resumen estadístico de la cantidad total disuelta a diferentes tiempos													
mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados									
					Tiempo	Masa disuelta (mg)			media	sd	cv		
2	3	3	3	3	(min)	1	2	3					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.307	58.589	58.589	1.172	1.172	5	66.723	65.362	58.589	63.558	4.357	6.855		
3.486	102.772	103.944	2.055	3.227	10	110.654	110.230	103.944	108.276	3.757	3.470		
6.476	140.976	144.203	2.820	6.047	15	156.372	153.021	144.203	151.199	6.286	4.157		
10.151	178.330	184.376	3.567	9.613	20	197.859	190.219	184.376	190.818	6.761	3.543		
14.403	211.971	221.584	4.239	13.853	25	232.293	222.717	221.584	225.531	5.883	2.609		
19.094	241.048	254.901	4.821	18.674	30	273.291	248.961	254.901	259.051	12.685	4.897		
24.229	270.495	289.169	5.410	24.084	35	308.303	275.872	289.169	291.114	16.303	5.600		
29.691	298.496	322.579	5.970	30.054	40	337.195	297.332	322.579	319.035	20.167	6.321		
35.421	321.906	351.959	6.438	36.492	45	367.967	316.171	351.959	345.366	26.520	7.679		
41.353	335.906	372.398	6.718	43.210	50	376.160	332.018	372.398	360.192	24.472	6.794		
47.434	341.404	384.614	6.828	50.038	55	389.201	345.432	384.614	373.082	24.055	6.448		
53.642	341.461	391.499	6.829	56.867	60	396.417	357.805	391.499	381.907	21.017	5.503		
		Total:	56.867										
							pendiente	6.320					
							r2	0.962					
							b	46.485					

Tabla C5. Resultados de la prueba de disolución intrínseca de tabletas de cefalexina a 50 rpm en FIS saturado con etilcelulosa.

Tiempo (min)	Repetición			Todos con dilución de 1ml + 9ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.925	1.095	0.954	42.817	50.706	44.134	10.704	10.704	0.214	0.214	12.676	12.676	0.254
10	1.731	1.949	1.739	80.142	90.187	80.472	20.035	20.250	0.401	0.615	22.547	22.800	0.451
15	2.313	2.648	2.618	107.073	122.528	121.122	26.768	27.383	0.535	1.150	30.632	31.336	0.613
20	0.301	0.339	0.347	139.498	157.207	160.584	34.874	36.025	0.697	1.848	39.302	40.619	0.786
25	0.354	0.386	0.409	163.758	178.857	189.266	40.940	42.787	0.819	2.666	44.714	46.817	0.894
30	0.417	0.440	0.449	192.972	203.653	207.956	48.243	50.909	0.965	3.631	50.913	53.911	1.018
35	0.469	0.493	0.505	216.908	228.496	233.723	54.227	57.858	1.085	4.716	57.124	61.140	1.142
40	0.525	0.545	0.554	242.835	252.366	256.484	60.709	65.425	1.214	5.930	63.092	68.250	1.262
45	0.571	0.610	0.590	264.502	282.621	273.369	66.126	72.056	1.323	7.253	70.655	77.075	1.413
50	0.599	0.652	0.643	277.419	301.727	297.564	69.355	76.607	1.387	8.640	75.432	83.265	1.509
55	0.645	0.697	0.682	298.485	322.776	315.837	74.621	83.261	1.492	10.132	80.694	90.036	1.614
60	0.692	0.744	0.712	320.198	344.380	329.484	80.050	90.182	1.601	11.733	86.095	97.051	1.722
								Total:	11.733			Total:	12.678

mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico de la cantidad total disuelta a diferentes tiempos							
					Tiempo (min)	Masa disuelta (mg)			media	std	cv	
						1	2	3				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.254	11.034	11.034	0.221	0.221	5	10.704	12.676	11.034	11.471	1.057	9.210	
0.704	20.118	20.339	0.402	0.623	10	20.250	22.800	20.339	21.130	1.448	6.851	
1.317	30.281	30.904	0.606	1.229	15	27.383	31.337	30.904	29.874	2.168	7.258	
2.103	40.146	41.375	0.803	2.032	20	36.025	40.619	41.375	39.339	2.895	7.360	
2.997	47.317	49.348	0.946	2.978	25	42.787	46.817	49.348	46.318	3.309	7.144	
4.016	51.989	54.967	1.040	4.018	30	50.909	53.911	54.967	53.262	2.105	3.952	
5.158	58.431	62.448	1.169	5.186	35	57.858	61.140	62.448	60.482	2.365	3.910	
6.420	64.121	69.307	1.282	6.469	40	65.425	68.250	69.307	67.660	2.007	2.967	
7.833	68.342	74.811	1.367	7.836	45	72.056	77.075	74.811	74.647	2.514	3.368	
9.342	74.391	82.226	1.488	9.323	50	76.607	83.265	82.226	80.700	3.582	4.438	
10.956	78.959	88.283	1.579	10.903	55	83.261	90.036	88.283	87.193	3.516	4.033	
12.678	82.371	93.273	1.647	12.550	60	90.182	97.051	93.273	93.502	3.440	3.679	
		Total:	12.550									
						pendiente	1.520					
						r2	0.992					
						b	5.604					

Tabla C6. Resultados de la prueba de disolución intrínseca de tabletas de cefalexina a 100 rpm en FIS saturado con etilcelulosa.

Tiempo (min)	Repetición			Todos con dilución de 1ml + 9ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [$\mu\text{g/ml}$]									
	1	2	3	1	2	3							
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1.669	1.172	1.640	77.281	54.271	75.924	19.320	19.320	0.386	0.386	13.568	13.568	0.271
10	2.770	2.187	2.775	128.250	101.244	128.458	32.062	32.449	0.641	1.028	25.311	25.582	0.506
15	0.394	0.315	0.383	182.462	145.887	177.184	45.616	46.643	0.912	1.940	36.472	37.249	0.729
20	0.524	0.420	0.497	242.557	194.268	229.871	60.639	62.579	1.213	3.153	48.567	50.074	0.971
25	0.608	0.499	0.582	281.447	230.983	269.225	70.362	73.515	1.407	4.560	57.746	60.224	1.155
30	0.705	0.581	0.644	326.217	268.854	298.114	81.554	86.114	1.631	6.191	67.214	70.847	1.344
35	0.782	0.664	0.782	361.867	307.467	362.052	90.467	96.658	1.809	8.000	76.867	81.844	1.537
40	0.857	0.744	0.856	396.636	344.273	396.173	99.159	107.159	1.983	9.984	86.068	92.583	1.721
45	0.951	0.810	0.915	440.064	375.061	423.628	110.016	119.999	2.200	12.184	93.765	102.002	1.875
50	1.006	0.873	0.984	465.527	403.998	455.481	116.382	128.566	2.328	14.512	100.999	111.111	2.020
55	1.064	0.932	1.033	492.519	431.637	478.028	123.130	137.641	2.463	16.974	107.909	120.041	2.158
60	1.102	1.065	1.130	510.297	492.982	523.168	127.574	144.549	2.551	19.526	123.246	137.535	2.465
								Total:	19.526			Total:	16.755

mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico de la cantidad total disuelta a diferentes tiempos						
					Tiempo (min)	Masa disuelta (mg)			media	sd	cv
						1	2	3			
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.271	18.981	18.981	0.380	0.380	5	19.320	13.568	18.981	17.290	3.228	18.669
0.778	32.115	32.494	0.642	1.022	10	32.449	25.582	32.494	30.175	3.977	13.181
1.507	44.296	45.318	0.886	1.908	15	46.643	37.249	45.318	43.070	5.084	11.805
2.478	57.468	59.376	1.149	3.057	20	62.579	50.074	59.376	57.343	6.496	11.328
3.633	67.306	70.363	1.346	4.403	25	73.515	60.224	70.363	68.034	6.945	10.208
4.978	74.529	78.932	1.491	5.894	30	86.114	70.847	78.932	78.631	7.638	9.714
6.515	90.513	96.407	1.810	7.704	35	96.658	81.844	96.407	91.636	8.481	9.255
8.236	99.043	106.747	1.981	9.685	40	107.159	92.583	106.747	102.163	8.299	8.123
10.112	105.907	115.592	2.118	11.803	45	119.999	102.002	115.592	112.531	9.381	8.337
12.132	113.870	125.673	2.277	14.081	50	128.566	111.111	125.673	121.783	9.355	7.682
14.290	119.507	133.588	2.390	16.471	55	137.641	120.041	133.588	130.423	9.217	7.067
16.755	130.792	147.263	2.616	19.087	60	144.549	137.535	147.263	143.116	5.020	3.507
		Total:	19.087								
						pendiente	2.321				
						r2	0.995				
						b	6.990				

Tabla C7. Resultados de la prueba de disolución intrínseca de tabletas de cefalexina a 120 rpm en FIS saturado con etilcelulosa.

Tiempo (min)	Repetición			Todos con dilución de 1ml + 9ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	1	2	3	1	2	3							
0	0.131	0.0651	0.005	6.061	3.010	0.211	0	0	0	0	0	0	0
5	2.3628	2.2659	2.158	109.388	104.902	99.895	27.347	27.347	0.547	0.547	26.225	26.225	0.525
10	0.4484	0.4034	0.375	207.556	186.722	173.344	51.889	52.436	1.038	1.585	46.680	47.205	0.934
15	0.5936	0.5738	0.521	274.780	265.613	241.206	68.695	70.280	1.374	2.959	66.403	67.861	1.328
20	0.7177	0.6841	0.675	332.236	316.680	312.450	83.059	86.018	1.661	4.620	79.170	81.956	1.583
25	0.8283	0.8265	0.818	383.441	382.608	378.797	95.860	100.480	1.917	6.537	95.652	100.022	1.913
30	0.9229	0.9637	0.957	427.239	446.129	443.044	106.810	113.347	2.136	8.673	111.532	117.815	2.231
35	1.057	1.0623	1.098	489.325	491.778	508.342	122.331	131.004	2.447	11.120	122.945	131.458	2.459
40	1.1598	1.211	1.220	536.919	560.623	564.835	134.230	145.350	2.685	13.804	140.156	151.128	2.803
45	1.1783	1.3483	1.328	545.484	624.190	614.974	136.371	150.175	2.727	16.532	156.048	169.823	3.121
50	1.2891	1.436	1.427	596.782	664.793	660.682	149.195	165.727	2.984	19.516	166.198	183.095	3.324
55	1.342	1.4983	1.525	621.273	693.637	705.866	155.318	174.834	3.106	22.622	173.409	193.629	3.468
60	1.3931	1.616	1.626	644.932	748.130	752.973	161.233	183.855	3.225	25.847	187.032	210.721	3.741
								Total:	25.847			Total:	27.429

mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico de la cantidad total disuelta a diferentes tiempos							
					Tiempo (min)	Masa disuelta (mg)			media	sd	cv	
						1	2	3				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.525	24.974	24.974	0.499	0.499	5	27.347	26.225	24.974	26.182	1.187	4.535	
1.458	43.336	43.835	0.867	1.366	10	52.436	47.205	43.835	47.825	4.334	9.062	
2.786	60.302	61.668	1.206	2.572	15	70.280	67.861	61.668	66.603	4.442	6.669	
4.370	78.112	80.685	1.562	4.134	20	86.018	81.956	80.685	82.886	2.785	3.361	
6.283	94.699	98.834	1.894	6.028	25	100.480	100.022	98.834	99.778	0.850	0.852	
8.513	110.761	116.790	2.215	8.244	30	113.347	117.815	116.790	115.984	2.340	2.018	
10.972	127.085	135.329	2.542	10.785	35	131.004	131.458	135.329	132.597	2.377	1.792	
13.775	141.209	151.994	2.824	13.610	40	145.350	151.128	151.994	149.491	3.612	2.416	
16.896	153.744	167.353	3.075	16.684	45	150.175	169.823	167.353	162.450	10.702	6.588	
20.220	165.171	181.855	3.303	19.988	50	165.727	183.095	181.855	176.892	9.689	5.477	
23.688	176.466	196.454	3.529	23.517	55	174.834	193.629	196.454	188.306	11.752	6.241	
27.429	188.243	211.760	3.765	27.282	60	183.855	210.721	211.760	202.112	15.820	7.827	
		Total:	27.282									
						pendiente	3.289					
						r2	0.992					
						b	12.949					

Tabla C8. Resultados de la prueba de disolución intrínseca de tabletas de cefalexina a 150 rpm en FIS saturado con etilcelulosa.

Tiempo (min)	Repetición			Todos con dilución de 1ml + 9ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [$\mu\text{g/ml}$]									
	1	2	3	1	2	3							
0	0.358	0.327	0.429	16.547	15.131	19.865	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
5	2.845	2.823	2.842	131.692	130.683	131.575	32.923	32.923	0.658	0.658	32.671	32.671	0.653
10	0.724	0.710	0.722	335.187	328.891	334.371	83.797	84.455	1.676	2.334	82.223	82.876	1.644
15	0.902	0.893	0.901	417.508	413.194	417.217	104.377	106.712	2.088	4.422	103.299	105.596	2.066
20	1.061	1.041	1.062	491.084	481.873	491.609	122.771	127.193	2.455	6.877	120.468	124.832	2.409
25	1.198	1.206	1.194	554.574	558.422	552.534	138.644	145.521	2.773	9.650	139.606	146.379	2.792
30	1.328	1.340	1.322	614.683	620.396	612.234	153.671	163.321	3.073	12.724	155.099	164.664	3.102
35	1.433	1.464	1.438	663.189	677.706	665.696	165.797	178.521	3.316	16.040	169.427	182.094	3.389
40	1.583	1.561	1.527	733.034	722.598	707.148	183.258	199.298	3.665	19.705	180.649	196.705	3.613
45	1.648	1.664	1.619	762.884	770.405	749.475	190.721	210.426	3.814	23.519	192.601	212.270	3.852
50	1.736	1.776	1.668	803.520	822.234	772.037	200.880	224.399	4.018	27.537	205.559	229.079	4.111
55	1.816	1.864	1.745	840.833	863.104	807.659	210.208	237.745	4.204	31.741	215.776	243.408	4.316
60	1.872	1.943	1.837	866.660	899.425	850.336	216.665	248.406	4.333	36.074	224.856	256.804	4.497
								Total:	36.074			Total:	36.445

mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico de la cantidad total disuelta a diferentes tiempos								
					Tiempo (min)	Masa disuelta (mg)			media	sd	cv		
						1	2	3					
0.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0.653	32.894	32.894	0.658	0.658	5	32.923	32.671	32.894	32.829	0.138	0.420		
2.298	83.593	84.251	1.672	2.330	10	84.455	82.876	84.251	83.861	0.859	1.024		
4.364	104.304	106.634	2.086	4.416	15	106.712	105.596	106.634	106.314	0.623	0.586		
6.773	122.902	127.318	2.458	6.874	20	127.193	124.832	127.318	126.448	1.401	1.108		
9.565	138.133	145.007	2.763	9.637	25	145.521	146.379	145.007	145.636	0.693	0.476		
12.667	153.059	162.695	3.061	12.698	30	163.321	164.664	162.695	163.560	1.006	0.615		
16.056	166.424	179.122	3.328	16.026	35	178.521	182.094	179.122	179.912	1.913	1.063		
19.669	176.787	192.813	3.536	19.562	40	199.298	196.705	192.813	196.272	3.264	1.663		
23.521	187.369	206.931	3.747	23.309	45	210.426	212.270	206.931	209.875	2.712	1.292		
27.632	193.009	216.319	3.860	27.169	50	224.399	229.079	216.319	223.266	6.455	2.891		
31.948	201.915	229.084	4.038	31.208	55	237.745	243.408	229.084	236.746	7.214	3.047		
36.445	212.584	243.792	4.252	35.459	60	248.406	256.804	243.792	249.667	6.597	2.642		
		Total:	35.459										
							pendiente	3.912					
							r2	0.958					
							b	32.981					

APÉNDICE D:

**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN DE LAS DIFERENTES
MEZCLAS DE CEFALEXINA-ETILCELULOSA.**

Tabla D1. Resultados de prueba de disolución de 90% Cefalexina-10% Etilcelulosa.

RPM =60	Repetición			Con dil. de 1 ml + 9 ml			mg disueltos	mg disueltos	mg	mg perdidos	mg disueltos	mg disueltos	mg	
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos	
	Tiempo (min)	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.292	0.321	0.367	156.565	172.490	196.999	156.565	156.565	0.783	0.783	172.490	172.490	0.862	0.862
5	0.480	0.468	0.525	258.053	251.467	282.724	258.053	258.836	1.290	2.073	251.467	252.330	1.257	1.257
10	0.637	0.674	0.642	343.131	362.888	345.722	343.131	345.204	1.716	3.789	362.888	365.008	1.814	1.814
13	0.704	0.680	0.715	378.867	366.289	385.129	378.867	378.867	1.894	5.683	366.289	366.289	1.831	1.831
15	0.717	0.713	0.724	386.263	384.158	390.150	386.263	390.052	1.931	7.614	384.158	388.092	1.921	1.921
30	0.761	0.752	0.758	409.800	405.049	408.342	409.800	417.414	2.049	9.663	405.049	412.735	2.025	2.025
45	0.766	0.770	0.769	412.661	414.604	414.388	412.661	422.324	2.063	11.727	414.604	424.316	2.073	2.073
60	0.812	0.794	0.799	437.439	427.614	430.421	437.439	449.165	2.187	13.914	427.614	439.399	2.138	2.138
								Total:	13.914			Total:	13.923	
Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 90%Cef-10%EC.														
mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados		Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv		
2	3	3	3	3		0	0	0	0	0	0	0		
0.862	196.999	196.999	0.985	0.985		1	34.778	38.324	43.760	38.954	4.524	11.613		
2.120	282.724	283.709	1.414	2.399		5	57.496	56.062	63.021	58.860	3.674	6.243		
3.934	345.722	348.120	1.729	4.127		10	76.681	81.097	77.329	78.369	2.384	3.042		
5.766	385.129	385.129	1.926	6.053		13	84.159	81.381	85.550	83.697	2.122	2.536		
7.686	390.150	394.277	1.951	8.004		15	86.643	86.225	87.582	86.817	0.695	0.800		
9.712	408.342	416.346	2.042	10.045		30	92.722	91.701	92.484	92.302	0.534	0.579		
11.785	414.388	424.433	2.072	12.117		45	93.812	94.274	94.281	94.122	0.268	0.285		
13.923	430.421	442.538	2.152	14.269		60	99.775	97.625	98.303	98.567	1.099	1.115		
		Total:	14.269				Carga inicial de Cefalexina en la tableta:							
							Tableta 1	450.18	mg					
							Tableta 2	450.09	mg					
							Tableta 3	450.18	mg					

Tabla D2. Resultados de perfiles de disolución de 80% Cefalexina- 20% Etilcelulosa.

RPM =60	Repetición			Con dil de 1 ml + 9 ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	1	2	3	1	2	3							
Tiempo (min)	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.155	0.188	0.226	82.555	100.639	121.153	82.555	82.555	0.413	0.413	100.639	100.639	0.503
5	0.441	0.371	0.465	237.000	199.428	250.010	237.000	237.413	1.185	1.598	199.428	199.931	0.997
10	0.580	0.582	0.628	312.036	313.440	338.002	312.036	313.634	1.560	3.158	313.440	314.940	1.567
15	0.632	0.629	0.656	340.108	338.704	353.117	340.108	343.265	1.701	4.858	338.704	341.771	1.694
30	0.698	0.677	0.684	375.628	364.778	368.503	375.628	380.487	1.878	6.737	364.778	369.539	1.824
45	0.726	0.688	0.698	391.067	370.608	375.952	391.067	397.804	1.955	8.692	370.608	377.193	1.853
60	0.693	0.689	0.694	372.983	370.770	373.739	372.983	381.675	1.865	10.557	370.770	379.208	1.854
75	0.692	0.685	0.699	372.497	369.042	376.330	372.497	383.054	1.862	12.419	369.042	379.334	1.845
								Total:	12.419			Total:	12.137
Resumen estadístico del porciento disuelto de la mezcla 80%Cef-20%EC.													
mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados									
2	3	3	3	3	Tiempo (min)	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Media	sd	cv		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0.503	121.153	121.153	0.606	0.606	1	21.538	26.294	31.757	26.530	5.114	19.276		
1.500	250.010	250.616	1.250	1.856	5	61.940	52.236	65.693	59.956	6.945	11.583		
3.068	338.002	339.858	1.690	3.546	10	81.825	82.284	89.086	84.398	4.066	4.818		
4.761	353.117	356.663	1.766	5.311	15	89.556	89.294	93.491	90.780	2.351	2.590		
6.585	368.503	373.814	1.843	7.154	30	99.267	96.549	97.987	97.934	1.360	1.388		
8.438	375.952	383.106	1.880	9.034	45	100.000	98.548	100.000	99.516	0.838	0.842		
10.292	373.739	382.773	1.869	10.902	60	100.000	99.075	100.000	99.692	0.534	0.536		
12.137	376.330	387.232	1.882	12.784	75	100.000	99.108	100.000	99.703	0.515	0.517		
		Total:	12.784		Carga inicial de Cefalexina en la tableta:								
					Tableta 1	383.298	mg						
					Tableta 2	382.749	mg						
					Tableta 3	381.494	mg						

Tabla D3. de Resultados de perfiles de disolución de 70 % Cefalexina- 30 % Etilcelulosa.

RPM =60	Repetición			Con dil de 1 ml + 9 ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	1	2	3	1	2	3							
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.173	0.143	0.264	92.380	76.131	141.612	92.380	92.380	0.462	0.462	76.131	76.131	0.381
5	0.353	0.343	0.419	189.657	184.259	225.448	189.657	190.119	0.948	1.410	184.259	184.639	0.921
10	0.461	0.429	0.501	248.013	230.900	269.498	248.013	249.423	1.240	2.650	230.900	232.202	1.154
15	0.531	0.506	0.557	285.693	272.413	299.836	285.693	288.343	1.428	4.079	272.413	274.869	1.362
30	0.592	0.589	0.591	318.622	316.841	317.974	318.622	322.701	1.593	5.672	316.841	320.659	1.584
45	0.593	0.590	0.593	319.162	317.813	319.162	319.162	324.834	1.596	7.268	317.813	323.215	1.589
60	0.605	0.595	0.595	325.910	320.188	320.242	325.910	333.178	1.630	8.897	320.188	327.180	1.601
								Total:	8.897			Total:	8.593

mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 70% Cef-30% EC.						
					Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.381	141.612	141.612	0.708	0.708	1	27.657	22.667	42.467	30.930	10.298	33.293
1.302	225.448	226.156	1.127	1.835	5	56.920	54.974	67.820	59.905	6.924	11.558
2.456	269.498	271.333	1.347	3.183	10	74.674	69.135	81.368	75.059	6.125	8.161
3.819	299.836	303.019	1.499	4.682	15	86.327	81.839	90.870	86.345	4.515	5.230
5.403	317.974	322.656	1.590	6.272	30	96.613	95.473	96.759	96.282	0.704	0.732
6.992	319.162	325.434	1.596	7.868	45	97.252	96.234	97.592	97.026	0.707	0.728
8.593	320.242	328.109	1.601	9.469	60	99.750	97.414	98.394	98.519	1.173	1.191
		Total:	9.469			Carga inicial de Cefalexina en la tableta:					
						Tableta 1	334.0134	mg			
						Tableta 2	335.8656	mg			
						Tableta 3	333.4646	mg			

Tabla D4. Resultados de perfiles de disolución de 60 % Cefalexina- 40 %Etilcelulosa.

RPM =60	Repetición			Con dil de 1 ml + 9 ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	
Tiempo (min)	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			1	1	1	1	2	2	2	
0	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	0.943	0.092	0.144	50.003	48.869	76.563	50.003	50.003	0.250	0.250	48.869	48.869	0.244	
5	0.346	0.211	0.293	186.040	113.109	157.213	186.040	186.290	0.930	1.180	113.109	113.353	0.566	
10	0.421	0.305	0.393	226.311	163.691	211.304	226.311	227.492	1.132	2.312	163.691	164.501	0.818	
15	0.463	0.378	0.445	248.768	203.315	239.267	248.768	251.080	1.244	3.556	203.315	204.943	1.017	
30	0.489	0.492	0.505	263.290	264.747	271.711	263.290	266.845	1.316	4.872	264.747	267.392	1.324	
45	0.507	0.495	0.502	272.575	266.313	270.200	272.575	277.447	1.363	6.235	266.313	270.281	1.332	
60	0.480	0.500	0.505	258.107	268.850	271.657	258.107	264.342	1.291	7.525	268.850	274.150	1.344	
75	0.492	0.498	0.521	264.477	268.310	280.186	264.477	272.003	1.322	8.848	268.310	274.955	1.342	
90	0.501	0.498	0.492	269.768	268.094	264.693	269.768	278.616	1.349	10.197	268.094	276.080	1.340	
105	0.481	0.483	0.490	258.647	259.997	263.776	258.647	268.844	1.293	11.490	259.997	269.323	1.300	
120	0.482	0.492	0.498	259.187	264.909	267.932	259.187	270.677	1.296	12.786	264.909	275.536	1.325	
								Total:	12.786			Total:	11.951	
Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 60%Cef-40%EC.														
mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados		Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv		
2	3	3	3	3		0	0	0	0	0	0	0		
0.244	76.563	76.563	0.383	0.383		1	17.415	17.021	26.492	20.309	5.358	26.382		
0.810	157.213	157.596	0.786	1.169		5	64.882	39.479	54.531	52.964	12.774	24.118		
1.628	211.304	212.473	1.057	2.225		10	79.232	57.293	73.520	70.015	11.381	16.256		
2.645	239.267	241.493	1.196	3.422		15	87.448	71.379	83.561	80.796	8.384	10.376		
3.969	271.711	275.133	1.359	4.780		30	92.938	93.129	95.201	93.756	1.255	1.338		
5.300	270.200	274.980	1.351	6.131		45	96.631	94.135	95.148	95.305	1.255	1.317		
6.644	271.657	277.788	1.358	7.490		60	92.067	95.483	96.120	94.556	2.180	2.305		
7.986	280.186	287.676	1.401	8.891		75	94.735	95.763	99.541	96.680	2.531	2.618		
9.326	264.693	273.584	1.323	10.214		90	97.038	96.155	94.665	95.953	1.199	1.250		
10.626	263.776	273.990	1.319	11.533		105	93.635	93.802	94.805	94.080	0.633	0.673		
11.951	267.932	279.465	1.340	12.873		120	94.273	95.965	96.700	95.646	1.245	1.301		
		Total:	12.873			Carga inicial de Cefalexina en la tableta:								
						Tableta 1	287.120	mg						
						Tableta 2	287.120	mg						
						Tableta 3	289.002	mg						

Tabla D5. Resultados de perfiles de disolución de 50 % Cefalexina- 50 %Etilcelulosa

RPM =60	Repetición			Con dil de 1 ml + 9 ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
Tiempo (min)	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			1	1	1	1	2	2	2
	1	2	3	1	2	3							
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.052	0.054	0.058	27.060	28.194	30.515	27.060	27.060	0.135	0.135	28.194	28.194	0.141
5	0.121	0.126	0.149	64.309	67.278	79.748	64.309	64.444	0.322	0.457	67.278	67.419	0.336
10	0.252	0.207	0.233	134.972	110.680	124.931	134.972	135.429	0.675	1.132	110.680	111.157	0.553
15	0.284	0.277	0.308	152.409	148.846	165.419	152.409	153.540	0.762	1.894	148.846	149.877	0.744
30	0.367	0.368	0.397	197.107	197.754	213.355	197.107	199.000	0.986	2.879	197.754	199.529	0.989
45	0.422	0.418	0.414	226.797	224.854	222.533	226.797	229.677	1.134	4.013	224.854	227.618	1.124
60	0.466	0.428	0.426	250.604	230.036	228.957	250.604	254.617	1.253	5.266	230.036	233.924	1.150
75	0.422	0.427	0.420	227.121	229.766	225.934	227.121	232.387	1.136	6.402	229.766	234.805	1.149
90	0.425	0.425	0.430	228.741	228.687	231.440	228.741	235.143	1.144	7.546	228.687	234.874	1.143
105	0.426	0.415	0.424	228.849	223.288	228.147	228.849	236.394	1.144	8.690	223.288	230.619	1.116
120	0.427	0.416	0.415	229.388	223.504	223.072	229.388	238.078	1.147	9.837	223.504	231.951	1.118
								Total:	9.837			Total:	9.564
Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 50%Cef-50%EC.													
mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados									
2	3	3	3	3	Tiempo (min)	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Media	sd	cv		
0	0	0	0	0		% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto					
0.141	30.515	30.515	0.153	0.153	1	11.333	11.769	12.683	11.928	0.689	5.778		
0.477	79.748	79.900	0.399	0.551	5	26.989	28.143	33.210	29.447	3.309	11.238		
1.031	124.931	125.483	0.625	1.176	10	56.718	46.400	52.156	51.758	5.170	9.989		
1.775	165.419	166.595	0.827	2.003	15	64.303	62.563	69.244	65.370	3.466	5.302		
2.764	213.355	215.359	1.067	3.070	30	83.342	83.290	89.513	85.381	3.578	4.191		
3.888	222.533	225.602	1.113	4.183	45	96.189	95.014	93.770	94.991	1.209	1.273		
5.038	228.957	233.139	1.145	5.327	60	100.000	97.647	96.903	98.183	1.617	1.647		
6.187	225.934	231.261	1.130	6.457	75	100.000	98.015	96.122	98.046	1.939	1.978		
7.330	231.440	237.897	1.157	7.614	90	100.000	98.043	98.881	98.975	0.982	0.992		
8.447	228.147	235.761	1.141	8.755	105	100.000	98.043	98.881	98.975	0.982	0.992		
9.564	223.072	231.827	1.115	9.870	120	100.000	98.043	98.881	98.975	0.982	0.992		
		Total:	9.870		Carga inicial de Cefalexina en la tableta:								
					Tableta 1	238.777	mg						
					Tableta 2	239.561	mg						
					Tableta 3	240.59	mg						

Tabla D6. Resultados de perfiles de disolución de 40 % Cefalexina- 60 % Etilcelulosa.

RPM =60 Tiempo (min)	Repetición			Con dil de 1 ml + 9 ml			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	1	2	3	1	2	3							
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.016	0.033	0.054	7.680	17.019	28.410	7.680	7.680	0.038	0.038	17.019	17.019	0.085
5	0.051	0.078	0.105	26.736	41.150	55.995	26.736	26.775	0.134	0.172	41.150	41.235	0.206
10	0.090	0.109	0.145	47.736	58.154	77.156	47.736	47.908	0.239	0.411	58.154	58.445	0.291
15	0.133	0.148	0.171	70.625	79.208	91.300	70.625	71.035	0.353	0.764	79.208	79.789	0.396
30	0.210	0.210	0.234	112.569	112.191	125.363	112.569	113.333	0.563	1.327	112.191	113.169	0.561
45	0.246	0.255	0.281	132.003	136.862	150.951	132.003	133.330	0.660	1.987	136.862	138.400	0.684
60	0.283	0.294	0.309	151.977	157.861	166.120	151.977	153.964	0.760	2.747	157.861	160.084	0.789
75	0.310	0.318	0.324	166.282	170.817	173.732	166.282	169.029	0.831	3.578	170.817	173.829	0.854
90	0.321	0.324	0.331	172.382	173.894	177.781	172.382	175.960	0.862	4.440	173.894	177.760	0.869
105	0.320	0.323	0.334	171.789	173.408	179.616	171.789	176.229	0.859	5.299	173.408	178.144	0.867
120	0.316	0.320	0.324	169.845	172.059	174.218	169.845	175.144	0.849	6.148	172.059	177.661	0.860
								Total:	6.148			Total:	6.463

mg perdidos acumulados					Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 40% Cef-60% EC.						
2	3	3	3	3	Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.085	28.410	28.410	0.142	0.142	1	4.014	8.868	14.782	9.221	5.392	58.479
0.291	55.995	56.137	0.280	0.422	5	13.994	21.485	29.208	21.562	7.608	35.282
0.582	77.156	77.578	0.386	0.808	10	25.039	30.452	40.364	31.952	7.772	24.324
0.978	91.300	92.108	0.456	1.264	15	37.126	41.574	47.923	42.208	5.427	12.857
1.539	125.363	126.628	0.627	1.891	30	59.233	58.966	65.884	61.361	3.919	6.388
2.223	150.951	152.842	0.755	2.646	45	69.684	72.112	79.524	73.773	5.126	6.948
3.012	166.120	168.766	0.831	3.476	60	80.468	83.410	87.809	83.896	3.694	4.404
3.866	173.732	177.208	0.869	4.345	75	88.342	90.572	92.201	90.372	1.937	2.144
4.736	177.781	182.126	0.889	5.234	90	91.964	92.621	94.760	93.115	1.462	1.570
5.603	179.616	184.850	0.898	6.132	105	92.105	92.820	96.177	93.701	2.174	2.320
6.463	174.218	180.350	0.871	7.003	120	92.105	92.820	96.177	93.701	2.174	2.320
		Total:	7.003			Carga inicial de Cefalexina en la tableta:					
						Tableta 1	191.3352	mg			
						Tableta 2	191.9232	mg			
						Tableta 3	192.1976	mg			

Tabla D7. Resultados de perfiles de disolución de 30 % Cefalexina- 70 %Etilcelulosa.

RPM =60	Repetición			Sin dilución			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	1	2	3	1	2	3							
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.090	0.104	0.116	4.741	5.502	6.183	4.741	4.741	0.024	0.024	5.502	5.502	0.028
5	0.301	0.277	0.299	16.180	14.836	16.024	16.180	16.204	0.081	0.105	14.836	14.864	0.074
10	0.473	0.426	0.443	25.449	22.928	23.808	25.449	25.554	0.127	0.232	22.928	23.030	0.115
15	0.638	0.563	0.625	34.356	30.308	33.654	34.356	34.588	0.172	0.404	30.308	30.525	0.152
30	1.157	0.952	1.081	62.373	51.296	58.265	62.373	62.777	0.312	0.716	51.296	51.664	0.256
45	1.432	1.273	1.462	77.186	68.614	78.838	77.186	77.902	0.386	1.101	68.614	69.238	0.343
60	1.670	1.610	1.773	90.067	86.806	95.611	90.067	91.168	0.450	1.552	86.806	87.774	0.434
75	1.896	1.896	1.985	102.272	102.251	107.055	102.272	103.824	0.511	2.063	102.251	103.652	0.511
90	2.069	2.131	2.155	111.590	114.920	116.254	111.590	113.653	0.558	2.621	114.920	116.833	0.575
105	2.208	2.311	2.302	119.099	124.648	124.179	119.099	121.720	0.595	3.217	124.648	127.135	0.623
120	2.307	2.432	2.407	124.465	131.196	129.820	124.465	127.681	0.622	3.839	131.196	134.307	0.656
								Total:	3.839			Total:	3.767

mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico del por ciento disuelto de la mezcla 30%Cef-70%EC.							
					Tiempo (min)	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Media	sd	cv	
						% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto				
2	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
0.028	6.183	6.183	0.031	0.031	1	3.287	3.792	4.257	3.779	0.485	12.836	
0.102	16.024	16.055	0.080	0.111	5	11.234	10.242	11.054	10.844	0.528	4.873	
0.216	23.808	23.919	0.119	0.230	10	17.717	15.870	16.469	16.685	0.942	5.647	
0.368	33.654	33.885	0.168	0.398	15	23.980	21.034	23.331	22.782	1.548	6.794	
0.624	58.265	58.664	0.291	0.690	30	43.524	35.601	40.392	39.839	3.990	10.015	
0.967	78.838	79.528	0.394	1.084	45	54.010	47.712	54.758	52.160	3.870	7.420	
1.401	95.611	96.695	0.478	1.562	60	63.207	60.484	66.578	63.423	3.052	4.813	
1.913	107.055	108.617	0.535	2.097	75	71.982	71.426	74.787	72.731	1.801	2.477	
2.487	116.254	118.351	0.581	2.678	90	78.796	80.509	81.489	80.265	1.363	1.698	
3.111	124.179	126.857	0.621	3.299	105	84.389	87.608	87.345	86.448	1.787	2.068	
3.767	129.820	133.119	0.649	3.948	120	88.522	92.550	91.657	90.910	2.115	2.327	
		Total:	3.948			Carga inicial de Cefalexina en la tableta:						
						Tableta 1	144.2364	mg				
						Tableta 2	145.1184	mg				
						Tableta 3	145.236	mg				

Tabla D8. Resultados de perfiles de disolución de 20 % Cefalexina- 80 %Etilcelulosa.

RPM =60	Repetición			Sin dilución			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	Tiempo (min)	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.048	0.065	0.060	2.495	3.413	3.159	2.495	2.495	0.012	0.012	3.413	3.413	0.017
5	0.150	0.156	0.141	8.023	8.315	7.516	8.023	8.036	0.040	0.053	8.315	8.332	0.042
10	0.240	0.244	0.300	12.855	13.076	16.094	12.855	12.907	0.064	0.117	13.076	13.135	0.065
15	0.373	0.403	0.451	20.045	21.686	24.272	20.045	20.162	0.100	0.217	21.686	21.810	0.108
30	0.698	0.762	0.841	37.606	41.023	45.288	37.606	37.823	0.188	0.405	41.023	41.256	0.205
45	0.900	0.931	1.027	48.500	50.168	55.356	48.500	48.905	0.242	0.648	50.168	50.605	0.251
60	1.035	1.109	1.172	55.766	59.766	63.194	55.766	56.414	0.279	0.926	59.766	60.454	0.299
75	1.203	1.273	1.327	64.851	68.646	71.534	64.851	65.778	0.324	1.251	68.646	69.633	0.343
90	1.362	1.412	1.410	73.408	76.128	76.020	73.408	74.658	0.367	1.618	76.128	77.459	0.381
105	1.481	1.504	1.461	79.848	81.111	78.790	79.848	81.465	0.399	2.017	81.111	82.822	0.406
120	1.544	1.514	1.576	83.243	81.635	84.960	83.243	85.260	0.416	2.433	81.635	83.751	0.408
120.5	1.549	1.593	1.609	83.551	85.905	86.779	83.551	85.984	0.418	2.851	85.905	88.429	0.430
121	0.041	0.067	0.008	1.912	3.098	0.361	85.463	88.314	0.010	2.861	89.002	91.957	0.015
125	0.008	0.011	0.007	0.357	0.523	0.310	83.908	86.768	0.002	2.862	89.526	92.495	0.003
130	0.005	0.011	0.011	0.227	0.510	0.500	83.778	86.640	0.001	2.863	90.035	93.008	0.003
135	0.006	0.010	0.014	0.269	0.440	0.625	83.820	86.683	0.001	2.865	90.475	93.450	0.002
mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 20%Cef-80%EC.								
2	3	3	3	3	Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0.017	3.159	3.159	0.016	0.016	1	2.591	3.536	3.264	3.130	0.486	15.539		
0.059	7.516	7.532	0.038	0.053	5	8.343	8.631	7.780	8.252	0.433	5.246		
0.124	16.094	16.147	0.080	0.134	10	13.401	13.607	16.680	14.563	1.837	12.611		
0.232	24.272	24.406	0.121	0.255	15	20.934	22.594	25.212	22.913	2.157	9.413		
0.438	45.288	45.543	0.226	0.482	30	39.270	42.739	47.046	43.019	3.896	9.055		
0.688	55.356	55.837	0.277	0.758	45	50.776	52.425	57.681	53.627	3.606	6.724		
0.987	63.194	63.952	0.316	1.074	60	58.572	62.628	66.063	62.421	3.750	6.007		
1.330	71.534	72.609	0.358	1.432	75	68.295	72.137	75.006	71.812	3.367	4.689		
1.711	76.020	77.452	0.380	1.812	90	77.515	80.243	80.009	79.256	1.512	1.908		
2.117	78.790	80.602	0.394	2.206	105	84.583	85.799	83.263	84.548	1.269	1.501		
2.525	84.960	87.166	0.425	2.631	120	88.523	86.762	90.043	88.443	1.642	1.857		
2.954	86.779	89.410	0.434	3.065	120.5	89.274	91.608	92.362	91.081	1.610	1.767		
2.970	87.140	90.205	0.002	3.067	121	89.956	95.262	93.183	92.800	2.674	2.881		
2.972	87.451	90.518	0.002	3.068	125	90.000	95.820	93.506	93.109	2.930	3.147		
2.975	87.951	91.019	0.003	3.071	130	90.088	96.351	94.024	93.488	3.166	3.386		
2.977	88.576	91.647	0.003	3.074	135	91.694	96.809	94.672	94.392	2.569	2.722		
		Total:	3.074		Carga inicial de Cefalexina en la tableta:								
					Tableta 1	96.3144	mg						
					Tableta 2	96.53	mg						
					Tableta 3	96.8044	mg						

Tabla D9. Resultados de perfiles de disolución de 10 % Cefalexina- 90 % Etilcelulosa.

RPM =60 Tiempo (min)	Repetición			Sin dilución			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			1	1	1	1	2	2	2
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	1.626	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.032	0.031	0.035	4.083	1.556	1.794	1.626	1.626	0.008	0.008	1.556	1.556	0.008
5	0.077	0.067	0.068	5.859	3.500	3.586	4.083	4.091	0.020	0.029	3.500	3.507	0.017
10	0.110	0.101	0.103	8.423	5.340	5.459	5.859	5.887	0.029	0.058	5.340	5.366	0.027
15	0.158	0.130	0.128	12.380	6.927	6.814	8.423	8.481	0.042	0.100	6.927	6.979	0.035
30	0.231	0.218	0.203	16.963	11.694	10.852	12.380	12.480	0.062	0.162	11.694	11.781	0.058
45	0.316	0.284	0.267	20.407	15.257	14.318	16.963	17.125	0.085	0.247	15.257	15.402	0.076
60	0.380	0.353	0.324	23.166	18.971	17.373	20.407	20.654	0.102	0.349	18.971	19.192	0.095
75	0.431	0.406	0.378	25.168	21.821	20.315	23.166	23.514	0.116	0.465	21.821	22.138	0.109
90	0.468	0.451	0.428	27.225	24.245	22.998	25.168	25.633	0.126	0.590	24.245	24.671	0.121
105	0.506	0.485	0.463	29.255	26.102	24.893	27.225	27.815	0.136	0.726	26.102	26.649	0.131
120	0.544	0.514	0.490	32.343	27.662	26.340	29.255	29.981	0.146	0.873	27.662	28.339	0.138
120.5	0.601	0.530	0.543	5.880	28.521	29.233	32.343	33.215	0.162	1.034	28.521	29.336	0.143
121	0.127	0.021	0.010	6.149	0.986	0.477	38.223	39.257	0.029	1.064	29.507	30.465	0.005
125	0.133	0.048	0.016	6.718	2.199	0.722	38.491	39.555	0.031	1.095	30.720	31.683	0.011
130	0.145	0.051	0.024	7.019	2.352	1.125	39.061	40.155	0.034	1.128	30.873	31.847	0.012
135	0.152	0.067	0.033	7.686	3.111	1.528	39.362	40.490	0.035	1.163	31.632	32.618	0.016
150	0.166	0.096	0.042	8.547	4.426	1.931	40.028	41.192	0.038	1.202	32.947	33.948	0.022
165	0.185	0.124	0.050	9.371	5.741	2.315	40.890	42.091	0.043	1.244	34.262	35.285	0.029
180	0.203	0.139	0.056	9.825	6.413	2.598	41.714	42.958	0.047	1.291	34.933	35.985	0.032
195	0.212	0.148	0.064	10.584	6.838	2.945	42.167	43.459	0.049	1.340	35.359	36.443	0.034
210	0.229	0.152	0.076	10.658	7.038	3.505	42.927	44.267	0.053	1.393	35.558	36.677	0.035
225	0.230	0.161	0.076	11.417	7.431	3.514	43.001	44.394	0.053	1.447	35.952	37.105	0.037
240	0.247	0.172	0.080	12.061	7.963	3.718	43.760	45.207	0.057	1.504	36.484	37.675	0.040
255	0.261	0.172	0.090	10.876	7.977	4.167	44.404	45.907	0.060	1.564	36.498	37.729	0.040
270	0.235	0.184	0.094	11.366	8.533	4.338	43.218	44.782	0.054	1.618	37.054	38.324	0.043
285	0.246	0.1864	0.099	11.357	8.626	4.574	43.709	45.327	0.057	1.675	37.146	38.459	0.043
300	0.245	0.189	0.106		8.751	4.880	43.700	45.375	0.057	1.732	37.271	38.627	0.044
								Total:	1.732			Total:	1.400

Continuación de la tabla D9.....

mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 10%Cef-90%EC.							
					Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv	
2	3	3	3	3								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.008	1.794	1.794	0.009	0.009	1	3.354	3.209	3.701	3.421	0.253	7.388	
0.025	3.586	3.595	0.018	0.027	5	8.436	7.232	7.417	7.695	0.649	8.430	
0.052	5.459	5.486	0.027	0.054	10	12.141	11.063	11.318	11.507	0.563	4.894	
0.087	6.814	6.868	0.034	0.088	15	17.489	14.391	14.170	15.350	1.856	12.091	
0.145	10.852	10.940	0.054	0.143	30	25.736	24.290	22.571	24.199	1.585	6.549	
0.221	14.318	14.460	0.072	0.214	45	35.316	31.757	29.833	32.302	2.782	8.612	
0.316	17.373	17.587	0.087	0.301	60	42.593	39.572	36.284	39.483	3.155	7.992	
0.425	20.315	20.616	0.102	0.403	75	48.493	45.644	42.533	45.557	2.981	6.543	
0.547	22.998	23.401	0.115	0.518	90	52.862	50.867	48.278	50.669	2.298	4.536	
0.677	24.839	25.357	0.124	0.642	105	57.363	54.946	52.313	54.874	2.526	4.603	
0.815	26.340	26.982	0.132	0.774	120	61.829	58.432	55.666	58.642	3.087	5.264	
0.958	29.233	30.007	0.146	0.920	120.5	68.499	60.486	61.907	63.631	4.275	6.719	
0.963	29.710	30.630	0.002	0.922	121	80.959	62.814	63.193	68.989	10.368	15.029	
0.974	29.956	30.878	0.004	0.926	125	81.573	65.326	63.704	70.201	9.882	14.077	
0.986	30.359	31.284	0.006	0.932	130	82.811	65.663	64.543	71.006	10.239	14.420	
1.001	30.761	31.693	0.008	0.939	135	83.501	67.253	65.385	72.046	9.964	13.830	
1.023	31.164	32.103	0.010	0.949	150	84.948	69.996	66.232	73.725	9.900	13.428	
1.052	31.548	32.497	0.012	0.960	165	86.803	72.753	67.045	75.534	10.168	13.462	
1.084	31.831	32.791	0.013	0.973	180	88.591	74.196	67.651	76.813	10.712	13.946	
1.118	32.178	33.151	0.015	0.988	195	89.623	75.140	68.395	77.719	10.847	13.956	
1.154	32.738	33.726	0.018	1.006	210	91.290	75.621	69.581	78.831	11.205	14.214	
1.191	32.748	33.753	0.018	1.023	225	91.552	76.505	69.636	79.231	11.210	14.148	
1.230	32.951	33.974	0.019	1.042	240	92.353	77.680	70.093	80.042	11.317	14.138	
1.270	33.400	34.442	0.021	1.063	255	93.477	77.790	71.057	80.775	11.504	14.242	
1.313	33.572	34.634	0.022	1.084	270	93.228	79.018	71.454	81.233	11.055	13.609	
1.356	33.808	34.892	0.023	1.107	285	93.477	79.297	71.986	81.587	10.927	13.393	
1.400	34.113	35.220	0.024	1.132	300	94.673	79.644	72.663	82.327	11.247	13.662	
		Total:	1.132									
						Carga inicial de Cefalexina en la tableta:						
						Tableta 1	48.4904	mg				
						Tableta 2	48.5002	mg				
						Tableta 3	48.4708	mg				

Tabla D10. Fracciones porcentuales liberadas de cefalexina a partir de comprimidos de diferentes proporción.

Tiempo (min)	90%Cef-10%EC	80%Cef-20%EC	70%Cef-30%EC	60%Cef-40%EC	50%Cef-50%EC	40%Cef-60%EC	30%Cef-70%EC	20%Cef-80%EC	10%Cef-90%EC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	38.954	26.530	30.930	20.309	11.928	9.221	3.779	3.130	3.421
5	58.860	59.956	59.905	52.964	29.447	21.562	10.844	8.252	7.695
10	78.369	84.398	75.059	70.015	51.758	31.952	16.685	14.563	11.507
15	86.817	90.780	86.345	80.796	65.370	42.208	22.782	22.913	15.350
30	92.30	97.934	96.282	93.756	85.381	61.361	39.839	43.019	24.199
45	94.122	99.516	97.026	95.305	94.991	73.773	52.160	53.627	32.302
60	98.567	99.692	98.519	94.556	98.183	83.896	63.423	62.421	39.483
75		99.703		96.680	98.046	90.372	72.731	71.812	45.557
90				95.953	98.975	93.115	80.265	79.256	50.669
105				94.080	98.975	93.701	86.448	84.548	54.874
120				95.646	98.975	93.701	90.910	88.443	58.642
120.5								91.081	63.631
121								92.800	68.989
125								93.109	70.201
130								93.488	71.006
135								94.392	72.046
150									73.725
165									75.534
180									76.813
195									77.719
210									78.831
225									79.231
240									80.042
255									80.775
270									81.233
285									81.587
300									82.327

APÉNDICE E:

**RESULTADOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LAS DIFERENTES
MEZCLAS DE CEFALEXINA-ETILCELULOSA CON EL APARATO DE WOOD.**

Tabla E1. Resultados de los perfiles de disolución de la mezcla 90% Cefalexina- 10%Etilcelulosa con el aparato de Wood.

RPM =60	Repetición			Sin dilución			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	Tiempo (min)	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.285	0.338	0.347	15.300	18.145	18.647	15.300	15.300	0.077	0.077	18.145	18.145	0.091
10	0.484	0.573	0.510	26.054	30.858	27.452	26.054	26.130	0.130	0.207	30.858	30.949	0.154
15	0.654	0.739	0.677	35.193	39.825	36.435	35.193	35.400	0.176	0.383	39.825	40.070	0.199
30	1.083	1.180	1.094	58.379	63.599	58.967	58.379	58.761	0.292	0.675	63.599	64.043	0.318
45	1.515	1.637	1.498	81.694	88.264	80.792	81.694	82.369	0.408	1.083	88.264	89.026	0.441
60	1.920	2.084	1.906	103.546	112.410	102.785	103.546	104.629	0.518	1.601	112.410	113.614	0.562
75	0.235	0.240	0.223	125.687	128.548	119.425	125.687	127.288	0.628	2.229	128.548	130.314	0.643
90	0.266	0.315	0.266	142.476	169.305	142.584	142.476	144.705	0.712	2.942	169.305	171.714	0.847
105	0.307	0.338	0.313	164.555	181.560	168.226	164.555	167.497	0.823	3.764	181.560	184.814	0.908
120	0.341	0.377	0.341	183.395	202.451	183.233	183.395	187.159	0.917	4.681	202.451	206.613	1.012
120.5	0.366	0.385	0.341	196.513	206.985	183.395	196.513	201.194	0.983	5.664	206.985	212.160	1.035
125	0.171	0.136	0.176	7.899	6.278	8.121	204.411	210.075	0.039	5.703	213.264	219.473	0.031
130	0.227	0.203	0.240	10.501	9.399	11.112	207.013	212.717	0.053	5.756	216.384	222.625	0.047
135	0.308	0.245	0.298	14.251	11.343	13.806	210.764	216.519	0.071	5.827	218.329	224.617	0.057
150	0.470	0.420	0.490	21.765	19.436	22.695	218.278	224.105	0.109	5.936	226.422	232.766	0.097
165	0.679	0.589	0.690	31.413	27.247	31.927	227.926	233.862	0.157	6.093	234.232	240.674	0.136
180	0.827	0.736	0.851	38.298	34.085	39.390	234.811	240.904	0.191	6.285	241.070	247.648	0.170
195	1.018	0.892	1.030	47.145	41.284	47.673	243.658	249.943	0.236	6.520	248.270	255.018	0.206
210	1.189	1.050	1.192	55.062	48.594	55.164	251.575	258.095	0.275	6.796	255.580	262.535	0.243
225	1.379	1.184	1.351	63.822	54.803	62.526	260.335	267.130	0.319	7.115	261.789	268.987	0.274
240	1.538	1.333	1.510	71.220	61.706	69.910	267.733	274.848	0.356	7.471	268.692	276.164	0.309
270	1.853	1.597	1.876	85.790	73.919	86.841	282.303	289.774	0.429	7.900	280.905	288.686	0.370
300	2.159	0.190	0.257	99.962	87.876	118.710	296.475	304.375	0.500	8.400	294.861	303.012	0.439
330	0.249	0.218	0.245	115.145	100.886	113.479	311.658	320.058	0.576	8.975	307.871	316.461	0.504
360	0.268	0.243	0.268	123.803	112.553	123.942	320.316	329.291	0.619	9.594	319.538	328.632	0.563
390	0.285	0.262	0.299	131.859	121.257	138.340	328.372	337.966	0.659	10.254	328.242	337.899	0.606
420	0.287	0.278	0.301	132.970	128.849	139.313	329.483	339.736	0.665	10.918	335.835	346.098	0.644
450	0.297	0.276	0.309	137.276	127.877	142.785	333.788	344.707	0.686	11.605	334.863	345.770	0.639
480	0.298	0.283	0.310	138.016	130.794	143.665	334.529	346.134	0.690	12.295	337.779	349.326	0.654
510	0.301	0.286	0.318	139.081	132.553	147.230	335.594	347.889	0.695	12.990	339.539	351.739	0.663
540	0.302	0.288	0.321	139.683	133.201	148.341	336.196	349.186	0.698	13.689	340.187	353.050	0.666
570	0.305	0.288	0.324	141.211	133.248	149.961	337.724	351.413	0.706	14.395	340.233	353.763	0.666
600	0.308	0.294	0.330	142.646	135.840	152.600	339.159	353.554	0.713	15.108	342.826	357.022	0.679
								Total:	15.108			Total:	14.875

Continuación de la Tabla E1.....

Tiempo (min)	mg perdido	mg disueltos	mg disueltos	mg perdidos	mg perdidos	Resumen estadístico del por ciento disuelto de la mezcla 90% Cef-10% EC.							
	acumulado	sin corregir	corregidos	3	3	Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.091	18.647	18.647	0.093	0.093	5	4.431	5.153	5.329	4.971	0.476	9.578	
10	0.245	27.452	27.545	0.137	0.230	10	7.567	8.790	7.873	8.077	0.636	7.879	
15	0.444	36.435	36.665	0.182	0.413	15	10.252	11.380	10.479	10.704	0.597	5.577	
30	0.762	58.967	59.380	0.295	0.708	30	17.017	18.189	16.971	17.392	0.690	3.969	
45	1.203	80.792	81.500	0.404	1.111	45	23.854	25.285	23.293	24.144	1.027	4.253	
60	1.766	102.785	103.897	0.514	1.625	60	30.301	32.268	29.694	30.754	1.346	4.375	
75	2.408	119.425	121.051	0.597	2.223	75	36.863	37.011	34.597	36.157	1.353	3.742	
90	3.255	142.584	144.806	0.713	2.935	90	41.907	48.769	41.386	44.021	4.121	9.360	
105	4.163	168.226	171.161	0.841	3.777	105	48.507	52.490	48.919	49.972	2.190	4.383	
120	5.175	183.233	187.010	0.916	4.693	120	54.201	58.681	53.448	55.444	2.829	5.103	
120.5	6.210	183.395	188.088	0.917	5.610	120.5	58.266	60.257	53.756	57.426	3.331	5.800	
125	6.241	191.354	196.964	0.041	5.650	125	60.838	62.334	56.293	59.822	3.146	5.259	
130	6.288	194.345	199.995	0.056	5.706	130	61.603	63.229	57.159	60.664	3.142	5.179	
135	6.345	197.039	202.745	0.069	5.775	135	62.704	63.794	57.945	61.481	3.110	5.059	
150	6.442	205.928	211.703	0.113	5.888	150	64.901	66.109	60.506	63.839	2.949	4.619	
165	6.578	215.160	221.049	0.160	6.048	165	67.727	68.355	63.177	66.419	2.826	4.254	
180	6.749	222.623	228.671	0.197	6.245	180	69.766	70.336	65.355	68.486	2.726	3.980	
195	6.955	230.906	237.151	0.238	6.483	195	72.384	72.429	67.779	70.864	2.672	3.770	
210	7.198	238.397	244.880	0.276	6.759	210	74.745	74.564	69.988	73.099	2.696	3.688	
225	7.472	245.758	252.518	0.313	7.072	225	77.361	76.396	72.171	75.309	2.761	3.666	
240	7.781	253.143	260.215	0.350	7.421	240	79.596	78.435	74.371	77.467	2.744	3.542	
270	8.150	270.074	277.495	0.434	7.856	270	83.919	81.991	79.309	81.740	2.315	2.832	
300	8.590	301.943	309.799	0.594	8.449	300	88.147	86.060	88.542	87.583	1.334	1.523	
330	9.094	296.712	305.161	0.567	9.016	330	92.689	89.879	87.216	89.928	2.737	3.043	
360	9.657	307.175	316.191	0.620	9.636	360	95.363	93.336	90.369	93.023	2.512	2.700	
390	10.263	321.573	331.210	0.692	10.328	390	97.875	95.968	94.661	96.168	1.616	1.681	
420	10.907	322.546	332.874	0.697	11.024	420	98.388	98.297	95.137	97.274	1.851	1.903	
450	11.547	326.018	337.042	0.714	11.738	450	99.827	98.204	96.328	98.120	1.751	1.785	
480	12.201	326.898	338.636	0.718	12.457	480	100.241	99.214	96.784	98.746	1.775	1.798	
510	12.863	330.463	342.919	0.736	13.193	510	100.749	99.899	98.008	99.552	1.403	1.409	
540	13.529	331.574	344.767	0.742	13.935	540	101.125	100.272	98.536	99.977	1.319	1.319	
570	14.196	333.194	347.129	0.750	14.684	570	101.769	100.474	99.211	100.485	1.279	1.273	
600	14.875	335.833	350.518	0.763	15.447	600	102.389	101.399	100.180	101.323	1.107	1.092	
			Total:	15.447				Carga inicial de la tableta:					
							Tableta 1	345.303	mg				
							Tableta 2	352.094	mg				
							Tableta 3	349.889	mg				

Tabla E2. Resultados de los perfiles de disolución en la mezcla 80% Cefalexina- 20% Etilcelulosa con el aparato de Wood.

RPM =60 Tiempo (min)	Repetición			Sin dilución			mg disueltos	mg disueltos	mg	mg perdidos	mg disueltos	mg disueltos	mg
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.260	0.281	0.328	13.924	15.079	17.600	13.924	13.924	0.070	0.070	15.079	15.079	0.075
10	0.351	0.404	0.465	18.874	21.719	25.012	18.874	18.944	0.094	0.164	21.719	21.794	0.109
15	0.476	0.523	0.592	25.589	28.164	31.884	25.589	25.753	0.128	0.292	28.164	28.348	0.141
30	0.930	0.999	1.094	50.135	53.823	58.978	50.135	50.427	0.251	0.543	53.823	54.147	0.269
45	1.121	1.267	1.376	60.430	68.317	74.163	60.430	60.973	0.302	0.845	68.317	68.911	0.342
60	1.463	1.542	1.623	78.860	83.162	87.529	78.860	79.705	0.394	1.239	83.162	84.098	0.416
75	1.736	1.835	1.894	93.630	98.963	102.175	93.630	94.869	0.468	1.707	98.963	100.314	0.495
90	0.073	0.073	0.071	132.188	137.522	139.546	132.188	133.895	0.661	2.368	137.522	139.368	0.688
105	0.089	0.089	0.087	140.663	146.213	148.399	140.663	143.032	0.703	3.071	146.213	148.747	0.731
120	0.116	0.115	0.097	155.293	160.141	153.366	155.293	158.364	0.776	3.848	160.141	163.405	0.801
120.5	0.124	0.117	0.115	159.665	161.220	163.083	159.665	163.513	0.798	4.646	161.220	165.286	0.806
125	0.126	0.124	0.144	5.825	5.755	6.658	165.490	170.136	0.029	4.675	166.975	171.847	0.029
130	0.190	0.165	0.187	8.797	7.644	8.663	168.462	173.138	0.044	4.719	168.864	173.765	0.038
135	0.212	0.219	0.214	9.815	10.130	9.889	169.481	174.200	0.049	4.768	171.350	176.289	0.051
150	0.346	0.344	0.354	15.992	15.899	16.376	175.657	180.425	0.080	4.848	177.119	182.108	0.079
165	0.492	0.479	0.500	22.788	22.177	23.135	182.454	187.302	0.114	4.962	183.397	188.466	0.111
180	0.624	0.625	0.612	28.899	28.923	28.316	188.565	193.527	0.144	5.107	190.143	195.322	0.145
195	0.753	0.760	0.740	34.835	35.182	34.256	194.500	199.607	0.174	5.281	196.402	201.726	0.176
210	0.893	0.884	0.883	41.344	40.941	40.886	201.010	206.291	0.207	5.488	202.162	207.662	0.205
225	1.026	1.016	1.011	47.474	47.044	46.821	207.140	212.627	0.237	5.725	208.264	213.969	0.235
240	1.163	1.149	1.141	53.822	53.210	52.826	213.487	219.212	0.269	5.994	214.431	220.371	0.266
270	1.448	1.373	1.385	67.035	63.563	64.095	226.700	232.695	0.335	6.329	224.783	230.989	0.318
300	1.711	1.615	1.659	79.207	74.748	76.804	238.872	245.202	0.396	6.725	235.968	242.492	0.374
330	1.862	1.830	1.858	86.202	84.711	86.012	245.868	252.593	0.431	7.156	245.932	252.829	0.424
360	2.151	0.199	0.197	99.568	91.950	91.302	259.234	266.390	0.498	7.654	253.170	260.491	0.460
390	0.229	0.223	0.224	106.071	103.293	103.478	265.736	273.391	0.530	8.185	264.513	272.294	0.516
420	0.255	0.244	0.244	118.108	112.877	113.062	277.774	285.958	0.591	8.775	274.097	282.394	0.564
450	0.261	0.259	0.261	120.840	119.914	120.840	280.505	289.281	0.604	9.379	281.134	289.996	0.600
480	0.275	0.266	0.277	127.322	122.877	128.386	286.987	296.366	0.637	10.016	284.097	293.559	0.614
510	0.288	0.278	0.290	135.285	128.849	133.988	294.950	304.966	0.676	10.692	290.070	300.145	0.644
540	0.289	0.283	0.300	133.433	131.118	138.896	293.098	303.791	0.667	11.360	292.338	303.058	0.656
570	0.291	0.287	0.302	133.803	132.646	139.683	293.469	304.828	0.669	12.029	293.866	305.242	0.663
600	0.292	0.296	0.303	134.637	136.952	140.007	294.302	306.331	0.673	12.702	298.172	310.211	0.685
								Total:		12.702		Total:	12.724

Continuación de la Tabla E2.....

Tiempo (min)	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico del por ciento disuelto de la mezcla 80% Cef-20% EC.								
	2	3	3	3	3	Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	0.075	17.600	17.600	0.088	0.088	5	4.478	4.842	5.623	4.981	0.585	11.749		
10	0.184	25.012	25.100	0.125	0.213	10	6.092	6.999	8.020	7.037	0.964	13.702		
15	0.325	31.884	32.097	0.159	0.372	15	8.283	9.103	10.255	9.214	0.991	10.756		
30	0.594	58.978	59.350	0.295	0.667	30	16.218	17.388	18.963	17.523	1.378	7.862		
45	0.936	74.163	74.831	0.371	1.038	45	19.609	22.129	23.910	21.883	2.161	9.874		
60	1.351	87.529	88.568	0.438	1.476	60	25.634	27.006	28.299	26.980	1.333	4.940		
75	1.846	102.175	103.651	0.511	1.987	75	30.511	32.213	33.118	31.947	1.324	4.144		
90	2.534	139.546	141.533	0.698	2.684	90	43.062	44.755	45.222	44.346	1.136	2.562		
105	3.265	148.399	151.084	0.742	3.426	105	46.001	47.766	48.274	47.347	1.193	2.520		
120	4.066	153.366	156.792	0.767	4.193	120	50.932	52.474	50.098	51.168	1.205	2.356		
120.5	4.872	163.083	167.276	0.815	5.009	120.5	52.588	53.077	53.447	53.038	0.431	0.813		
125	4.900	169.741	174.749	0.033	5.042	125	54.718	55.184	55.835	55.246	0.561	1.016		
130	4.939	171.745	176.787	0.043	5.085	130	55.683	55.800	56.486	55.990	0.434	0.775		
135	4.989	172.972	178.057	0.049	5.135	135	56.025	56.611	56.892	56.509	0.443	0.783		
150	5.069	179.458	184.593	0.082	5.217	150	58.027	58.480	58.981	58.496	0.477	0.816		
165	5.180	186.218	191.435	0.116	5.332	165	60.238	60.521	61.167	60.642	0.476	0.784		
180	5.324	191.399	196.731	0.142	5.474	180	62.241	62.723	62.859	62.607	0.325	0.519		
195	5.500	197.339	202.813	0.171	5.645	195	64.196	64.779	64.802	64.592	0.344	0.532		
210	5.705	203.969	209.614	0.204	5.850	210	66.345	66.685	66.975	66.669	0.315	0.473		
225	5.940	209.904	215.753	0.234	6.084	225	68.383	68.711	68.937	68.677	0.278	0.405		
240	6.206	215.909	221.992	0.264	6.348	240	70.501	70.767	70.930	70.733	0.217	0.306		
270	6.524	227.178	233.525	0.320	6.668	270	74.837	74.176	74.615	74.543	0.336	0.451		
300	6.898	239.886	246.555	0.384	7.052	300	78.860	77.870	78.778	78.503	0.549	0.699		
330	7.321	249.095	256.147	0.430	7.482	330	81.237	81.190	81.843	81.423	0.364	0.448		
360	7.781	254.384	261.867	0.457	7.939	360	85.674	83.650	83.671	84.332	1.163	1.379		
390	8.297	266.561	274.500	0.517	8.456	390	87.926	87.441	87.707	87.691	0.243	0.277		
420	8.862	276.144	284.601	0.565	9.022	420	91.967	90.684	90.935	91.195	0.680	0.746		
450	9.461	283.923	292.944	0.604	9.626	450	93.036	93.125	93.600	93.254	0.304	0.325		
480	10.076	291.469	301.095	0.642	10.268	480	95.315	94.269	96.205	95.263	0.969	1.017		
510	10.720	297.071	307.339	0.670	10.938	510	98.081	96.384	98.200	97.555	1.016	1.041		
540	11.376	301.979	312.916	0.694	11.632	540	97.703	97.320	99.982	98.335	1.439	1.464		
570	12.039	302.766	314.398	0.698	12.331	570	98.036	98.021	100.000	98.686	1.138	1.153		
600	12.724	303.090	315.420	0.700	13.031	600	98.519	99.617	100.000	99.379	0.768	0.773		
		Total:	13.031				Carga inicial de la tableta:							
							TABLETA 1	310.934	mg					
							TABLETA 2	311.405	mg					
							TABLETA 3	312.973	mg					

Tabla E3. Resultados de los perfiles de disolución de la mezcla 70% Cefalexina- 30% Etilcelulosa con el aparato de Wood.

RPM =60	Repetición			Sin dilución			mg disueltos	mg disueltos	mg	mg perdidos	mg disueltos	mg disueltos	mg
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
Tiempo (min)	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.284	0.328	0.281	15.230	17.589	15.079	15.230	15.230	0.076	0.076	17.589	17.589	0.088
10	0.408	0.463	0.433	21.913	24.915	23.284	21.913	21.989	0.110	0.186	24.915	25.003	0.125
15	0.510	0.554	0.531	27.414	29.795	28.569	27.414	27.600	0.137	0.323	29.795	30.007	0.149
30	0.700	0.763	0.740	37.682	41.099	39.873	37.682	38.004	0.188	0.511	41.099	41.460	0.205
45	0.872	0.936	0.938	46.983	50.416	50.540	46.983	47.494	0.235	0.746	50.416	50.983	0.252
60	1.051	1.125	1.101	56.624	60.635	59.340	56.624	57.370	0.283	1.029	60.635	61.454	0.303
75	1.213	1.292	1.256	65.396	69.667	67.718	65.396	66.426	0.327	1.356	69.667	70.789	0.348
90	1.347	1.467	1.407	72.646	79.076	75.885	72.646	74.003	0.363	1.719	79.076	80.546	0.395
105	1.459	1.622	1.549	78.676	87.443	83.502	78.676	80.396	0.393	2.113	87.443	89.309	0.437
120	1.593	1.782	1.728	85.915	96.091	93.208	85.915	88.028	0.430	2.542	96.091	98.394	0.480
120.5	1.610	1.803	1.731	86.838	97.214	93.349	86.838	89.381	0.434	2.977	97.214	99.998	0.486
125	0.111	0.118	0.095	5.135	5.463	4.375	91.973	94.950	0.026	3.002	102.677	105.947	0.027
130	0.118	0.131	0.123	5.436	6.075	5.700	92.274	95.276	0.027	3.029	103.289	106.586	0.030
135	0.141	0.171	0.144	6.528	7.913	6.663	93.367	96.396	0.033	3.062	105.127	108.454	0.040
150	0.212	0.237	0.227	9.792	10.982	10.501	96.631	99.693	0.049	3.111	108.196	111.563	0.055
165	0.281	0.314	0.287	12.996	14.542	13.265	99.835	102.946	0.065	3.176	111.756	115.178	0.073
180	0.346	0.384	0.353	15.996	17.783	16.357	102.835	106.011	0.080	3.256	114.997	118.492	0.089
195	0.421	0.462	0.417	19.501	21.399	19.306	106.339	109.595	0.098	3.354	118.613	122.197	0.107
210	0.480	0.524	0.469	22.232	24.251	21.714	109.071	112.424	0.111	3.465	121.465	125.156	0.121
225	0.544	0.593	0.534	25.177	27.436	24.696	112.016	115.480	0.126	3.591	124.650	128.462	0.137
240	0.642	0.669	0.608	29.719	30.969	28.122	116.557	120.148	0.149	3.739	128.183	132.132	0.155
270	0.706	0.779	0.712	32.691	36.048	32.964	119.530	123.269	0.163	3.903	133.262	137.366	0.180
300	0.916	1.039	0.942	42.391	48.113	43.590	129.229	133.132	0.212	4.115	145.327	149.611	0.241
330	0.999	1.132	1.020	46.261	52.409	47.196	133.100	137.214	0.231	4.346	149.623	154.148	0.262
360	1.097	1.259	1.127	50.775	58.299	52.183	137.614	141.959	0.254	4.600	155.513	160.299	0.291
390	1.207	1.368	1.232	55.868	63.317	57.048	142.706	147.306	0.279	4.879	160.531	165.609	0.317
420	1.314	1.480	1.330	60.817	68.503	61.567	147.656	152.535	0.304	5.183	165.717	171.111	0.343
450	1.411	1.601	1.416	65.308	74.118	65.558	152.146	157.330	0.327	5.510	171.333	177.070	0.371
480	1.494	1.702	1.497	69.169	78.799	69.317	156.008	161.517	0.346	5.856	176.013	182.121	0.394
510	1.578	1.809	1.579	73.068	83.739	73.077	159.906	165.762	0.365	6.221	180.953	187.455	0.419
540	1.663	1.914	1.658	76.966	88.591	76.753	163.804	170.025	0.385	6.606	185.805	192.726	0.443
570	1.740	1.996	1.728	80.549	92.388	79.984	167.388	173.993	0.403	7.008	189.602	196.965	0.462
600	1.815	2.094	1.795	84.045	96.925	83.110	170.883	177.892	0.420	7.429	194.139	201.964	0.485
								Total:	7.429			Total:	8.310

Continuación de la Tabla E3.....

Tiempo (min)	mg perdidos	mg disueltos	mg disueltos	mg	mg perdidos	Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 80% Cef-20% E.C.								
	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	Tiempo	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Media	sd	cv		
	2	3	3	3	3	(min)	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	0.088	15.079	15.079	0.075	0.075	5	5.550	6.410	5.495	5.819	0.513	8.817		
10	0.213	23.284	23.360	0.116	0.192	10	8.014	9.112	8.513	8.546	0.550	6.433		
15	0.361	28.569	28.761	0.143	0.335	15	10.058	10.936	10.481	10.492	0.439	4.182		
30	0.567	39.873	40.208	0.199	0.534	30	13.850	15.109	14.653	14.537	0.638	4.386		
45	0.819	50.540	51.074	0.253	0.787	45	17.308	18.580	18.613	18.167	0.744	4.095		
60	1.122	59.340	60.126	0.297	1.083	60	20.908	22.396	21.912	21.738	0.759	3.492		
75	1.471	67.718	68.801	0.339	1.422	75	24.208	25.798	25.073	25.026	0.796	3.181		
90	1.866	75.885	77.307	0.379	1.801	90	26.969	29.354	28.173	28.165	1.192	4.234		
105	2.303	83.502	85.304	0.418	2.219	105	29.299	32.547	31.087	30.978	1.627	5.252		
120	2.784	93.208	95.427	0.466	2.685	120	32.080	35.858	34.777	34.238	1.946	5.682		
120.5	3.270	93.349	96.034	0.467	3.152	120.5	32.573	36.442	34.998	34.671	1.955	5.639		
125	3.297	97.724	100.876	0.022	3.174	125	34.603	38.610	36.762	36.659	2.006	5.472		
130	3.327	99.048	102.222	0.028	3.202	130	34.722	38.843	37.253	36.939	2.079	5.627		
135	3.367	100.011	103.213	0.033	3.235	135	35.130	39.524	37.614	37.423	2.203	5.888		
150	3.422	103.849	107.085	0.053	3.288	150	36.331	40.657	39.025	38.671	2.185	5.649		
165	3.495	106.613	109.901	0.066	3.354	165	37.517	41.975	40.052	39.848	2.236	5.611		
180	3.583	109.706	113.060	0.082	3.436	180	38.634	43.182	41.203	41.006	2.281	5.562		
195	3.690	112.655	116.091	0.097	3.533	195	39.940	44.532	42.307	42.260	2.297	5.434		
210	3.812	115.063	118.595	0.109	3.641	210	40.971	45.611	43.220	43.267	2.320	5.362		
225	3.949	118.044	121.686	0.123	3.765	225	42.085	46.816	44.346	44.415	2.366	5.328		
240	4.104	121.470	125.235	0.141	3.905	240	43.786	48.153	45.640	45.859	2.192	4.780		
270	4.284	126.313	130.218	0.165	4.070	270	44.923	50.060	47.456	47.480	2.569	5.410		
300	4.525	136.939	141.009	0.218	4.288	300	48.517	54.523	51.388	51.476	3.004	5.835		
330	4.787	140.545	144.833	0.236	4.524	330	50.005	56.176	52.782	52.988	3.091	5.833		
360	5.078	145.531	150.055	0.261	4.785	360	51.734	58.418	54.685	54.946	3.349	6.096		
390	5.395	150.397	155.182	0.285	5.070	390	53.683	60.353	56.553	56.863	3.346	5.884		
420	5.737	154.916	159.986	0.308	5.378	420	55.588	62.358	58.304	58.750	3.407	5.799		
450	6.108	158.907	164.285	0.328	5.706	450	57.336	64.530	59.871	60.579	3.649	6.023		
480	6.502	162.666	168.372	0.347	6.052	480	58.862	66.371	61.360	62.198	3.824	6.148		
510	6.920	166.426	172.478	0.365	6.418	510	60.409	68.315	62.856	63.860	4.047	6.338		
540	7.363	170.102	176.519	0.384	6.801	540	61.963	70.235	64.329	65.509	4.261	6.504		
570	7.825	173.333	180.135	0.400	7.201	570	63.409	71.780	65.647	66.945	4.334	6.474		
600	8.310	176.458	183.660	0.416	7.617	600	64.829	73.602	66.931	68.454	4.580	6.691		
			Total:	7.617			Carga inicial de la tableta:							
							TABLETA 1	274.4	mg					
							TABLETA 2	274.4	mg					
							TABLETA 3	274.4	mg					

Tabla E4. Resultados de los perfiles de disolución de la mezcla 60% Cefalexina- 40% Etilcelulosa con el aparato de Wood.

RPM =60 Tiempo (min)	Repetición			Sin dilución			mg disueltos	mg disueltos	mg	mg perdidos	mg disueltos	mg disueltos	mg
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.122	0.106	0.126	6.496	5.632	6.733	6.496	6.496	0.032	0.032	5.632	5.632	0.028
10	0.186	0.154	0.162	9.951	8.218	8.666	9.951	9.983	0.050	0.082	8.218	8.246	0.041
15	0.223	0.187	0.204	11.953	10.005	10.901	11.953	12.036	0.060	0.142	10.005	10.074	0.050
30	0.389	0.348	0.350	20.887	18.669	18.804	20.887	21.029	0.104	0.246	18.669	18.788	0.093
45	0.492	0.455	0.446	26.459	24.488	23.997	26.459	26.705	0.132	0.379	24.488	24.701	0.122
60	0.599	0.545	0.530	32.229	29.320	28.494	32.229	32.608	0.161	0.540	29.320	29.655	0.147
75	0.705	0.643	0.623	37.989	34.594	33.525	37.989	38.529	0.190	0.730	34.594	35.075	0.173
90	0.796	0.726	0.699	42.864	39.091	37.638	42.864	43.594	0.214	0.944	39.091	39.745	0.195
105	0.890	0.807	0.780	47.928	43.479	41.995	47.928	48.872	0.240	1.184	43.479	44.329	0.217
120	0.990	0.896	0.867	53.326	48.257	46.713	53.326	54.510	0.267	1.450	48.257	49.324	0.241
120.5	1.010	0.908	0.877	54.422	48.899	47.264	54.422	55.872	0.272	1.723	48.899	50.208	0.244
125	0.067	0.056	0.073	3.074	2.565	3.394	57.496	59.219	0.015	1.738	51.464	53.018	0.013
130	0.079	0.066	0.089	3.635	3.037	4.098	58.056	59.794	0.018	1.756	51.937	53.503	0.015
135	0.091	0.080	0.106	4.186	3.709	4.917	58.607	60.363	0.021	1.777	52.608	54.189	0.019
150	0.127	0.120	0.147	5.866	5.556	6.778	60.288	62.065	0.029	1.806	54.455	56.055	0.028
165	0.159	0.160	0.184	7.343	7.394	8.533	61.765	63.571	0.037	1.843	56.293	57.921	0.037
180	0.194	0.195	0.223	8.991	9.033	10.315	63.413	65.256	0.045	1.888	57.932	59.597	0.045
195	0.227	0.235	0.260	10.505	10.852	12.019	64.927	66.815	0.053	1.941	59.752	61.461	0.054
210	0.264	0.274	0.297	12.200	12.700	13.746	66.621	68.562	0.061	2.002	61.599	63.363	0.063
225	0.296	0.311	0.338	13.709	14.380	15.649	68.131	70.132	0.069	2.070	63.280	65.107	0.072
240	0.322	0.344	0.377	14.908	15.913	17.464	69.330	71.400	0.075	2.145	64.812	66.711	0.080
270	0.375	0.417	0.445	17.367	19.302	20.617	71.788	73.933	0.087	2.231	68.201	70.180	0.097
300	0.430	0.483	0.511	19.908	22.348	23.631	74.330	76.561	0.100	2.331	71.247	73.323	0.112
330	0.475	0.545	0.578	21.973	25.237	26.751	76.395	78.726	0.110	2.441	74.136	76.324	0.126
360	0.520	0.606	0.638	24.075	28.047	29.538	78.497	80.938	0.120	2.561	76.947	79.260	0.140
390	0.573	0.668	0.704	26.543	30.909	32.571	80.965	83.526	0.133	2.694	79.808	82.262	0.155
420	0.613	0.716	0.748	28.362	33.150	34.617	82.784	85.478	0.142	2.836	82.049	84.657	0.166
450	0.659	0.765	0.800	30.487	35.400	37.043	84.909	87.745	0.152	2.988	84.299	87.073	0.177
480	0.707	0.825	0.860	32.724	38.173	39.816	87.145	90.133	0.164	3.152	87.072	90.023	0.191
510	0.754	0.868	0.900	34.909	40.196	41.673	89.331	92.482	0.175	3.326	89.095	92.237	0.201
540	0.808	0.925	0.945	37.395	42.798	43.756	91.817	95.143	0.187	3.513	91.697	95.040	0.214
570	0.853	0.964	0.986	39.488	44.617	45.636	93.909	97.423	0.197	3.711	93.517	97.073	0.223
600	0.889	1.005	1.013	41.159	46.525	46.900	95.581	99.292	0.206	3.917	95.424	99.204	0.233
								Total:		3.917		Total:	4.012

Continuación de la Tabla E4.....

Tiempo (min)	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 80% Cef-20% EC.								
	2	3	3	3	3	Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	0.028	6.733	6.733	0.034	0.034	5	2.815	2.422	2.471	2.570	0.214	8.334		
10	0.069	8.666	8.699	0.043	0.077	10	4.327	3.547	3.193	3.689	0.580	15.729		
15	0.119	10.901	10.978	0.055	0.131	15	5.216	4.333	4.029	4.526	0.617	13.629		
30	0.213	18.804	18.935	0.094	0.226	30	9.114	8.081	6.949	8.048	1.083	13.455		
45	0.335	23.997	24.222	0.120	0.346	45	11.574	10.624	8.890	10.363	1.361	13.136		
60	0.482	28.494	28.839	0.142	0.488	60	14.132	12.755	10.584	12.490	1.789	14.323		
75	0.655	33.525	34.013	0.168	0.656	75	16.699	15.087	12.483	14.756	2.127	14.417		
90	0.850	37.638	38.294	0.188	0.844	90	18.894	17.095	14.054	16.681	2.446	14.666		
105	1.067	41.995	42.839	0.210	1.054	105	21.181	19.067	15.722	18.657	2.753	14.755		
120	1.309	46.713	47.767	0.234	1.287	120	23.625	21.215	17.530	20.790	3.069	14.763		
120.5	1.553	47.264	48.551	0.236	1.524	120.5	24.215	21.595	17.818	21.210	3.216	15.163		
125	1.566	50.657	52.181	0.017	1.541	125	25.666	22.804	19.150	22.540	3.266	14.488		
130	1.581	51.361	52.902	0.020	1.561	130	25.915	23.012	19.415	22.781	3.256	14.294		
135	1.600	52.181	53.742	0.025	1.586	135	26.162	23.308	19.723	23.064	3.226	13.988		
150	1.628	54.042	55.628	0.034	1.620	150	26.899	24.110	20.415	23.808	3.252	13.661		
165	1.665	55.797	57.416	0.043	1.662	165	27.552	24.913	21.072	24.512	3.259	13.294		
180	1.710	57.579	59.241	0.052	1.714	180	28.282	25.634	21.742	25.219	3.290	13.046		
195	1.764	59.283	60.997	0.060	1.774	195	28.958	26.436	22.386	25.926	3.316	12.788		
210	1.827	61.010	62.784	0.069	1.843	210	29.715	27.253	23.042	26.670	3.375	12.654		
225	1.899	62.912	64.755	0.078	1.921	225	30.396	28.004	23.765	27.388	3.358	12.260		
240	1.979	64.727	66.648	0.087	2.008	240	30.945	28.694	24.460	28.033	3.293	11.746		
270	2.075	67.880	69.888	0.103	2.111	270	32.043	30.186	25.649	29.293	3.289	11.228		
300	2.187	70.894	73.006	0.118	2.229	300	33.182	31.537	26.793	30.504	3.317	10.875		
330	2.313	74.015	76.244	0.134	2.363	330	34.120	32.828	27.982	31.643	3.236	10.227		
360	2.454	76.802	79.165	0.148	2.511	360	35.079	34.091	29.054	32.741	3.231	9.870		
390	2.608	79.834	82.345	0.163	2.674	390	36.200	35.382	30.221	33.934	3.242	9.554		
420	2.774	81.881	84.554	0.173	2.847	420	37.047	36.412	31.032	34.830	3.305	9.489		
450	2.951	84.307	87.154	0.185	3.032	450	38.029	37.451	31.985	35.822	3.335	9.310		
480	3.142	87.080	90.112	0.199	3.231	480	39.064	38.720	33.071	36.952	3.365	9.107		
510	3.343	88.937	92.168	0.208	3.439	510	40.082	39.673	33.826	37.860	3.500	9.245		
540	3.557	91.020	94.459	0.219	3.658	540	41.235	40.878	34.667	38.927	3.694	9.489		
570	3.780	92.900	96.558	0.228	3.886	570	42.223	41.753	35.437	39.804	3.790	9.521		
600	4.012	94.164	98.050	0.234	4.121	600	43.033	42.669	35.984	40.562	3.969	9.784		
			Total:	4.121			Carga inicial de la tableta:							
							TABLETA 1	230.7312	mg					
							TABLETA 2	232.4952	mg					
							TABLETA 3	272.4792	mg					

Tabla E5. Resultados de los perfiles de disolución en la mezcla 50% Cefalexina- 50% Etilcelulosa con el aparato de Wood.

RPM =60 Tiempo (min)	Repetición			Sin dilución			mg disueltos	mg disueltos	mg	mg perdidos	mg disueltos	mg disueltos	mg
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.077	0.089	0.086	4.066	4.703	4.552	4.066	4.066	0.020	0.020	4.703	4.703	0.024
10	0.111	0.120	0.115	5.886	6.409	6.112	5.886	5.906	0.029	0.050	6.409	6.433	0.032
15	0.132	0.140	0.135	7.041	7.473	7.214	7.041	7.091	0.035	0.085	7.473	7.528	0.037
30	0.191	0.202	0.197	10.237	10.836	10.517	10.237	10.322	0.051	0.136	10.836	10.929	0.054
45	0.246	0.259	0.251	13.190	13.864	13.454	13.190	13.326	0.066	0.202	13.864	14.011	0.069
60	0.296	0.309	0.298	15.883	16.580	15.991	15.883	16.085	0.079	0.282	16.580	16.796	0.083
75	0.341	0.359	0.345	18.296	19.273	18.550	18.296	18.578	0.091	0.373	19.273	19.573	0.096
90	0.386	0.403	0.390	20.720	21.654	20.968	20.720	21.093	0.104	0.477	21.654	22.050	0.108
105	0.427	0.445	0.429	22.977	23.954	23.052	22.977	23.453	0.115	0.591	23.954	24.458	0.120
120	0.468	0.489	0.464	25.163	26.313	24.952	25.163	25.754	0.126	0.717	26.313	26.937	0.132
120.5	0.491	0.506	0.478	26.410	27.241	25.687	26.410	27.127	0.132	0.849	27.241	27.997	0.136
125	0.043	0.042	0.033	2.000	1.917	1.537	28.410	29.260	0.010	0.859	29.158	30.050	0.010
130	0.045	0.044	0.038	2.093	2.014	1.769	28.503	29.362	0.010	0.870	29.255	30.157	0.010
135	0.049	0.047	0.043	2.241	2.176	1.996	28.651	29.521	0.011	0.881	29.418	30.329	0.011
150	0.063	0.064	0.060	2.898	2.936	2.787	29.308	30.189	0.014	0.896	30.177	31.099	0.015
165	0.080	0.082	0.083	3.718	3.783	3.815	30.128	31.023	0.019	0.914	31.024	31.961	0.019
180	0.092	0.095	0.091	4.255	4.399	4.195	30.665	31.579	0.021	0.935	31.640	32.595	0.022
195	0.102	0.114	0.103	4.704	5.274	4.774	31.114	32.049	0.024	0.959	32.515	33.492	0.026
210	0.116	0.132	0.117	5.385	6.084	5.389	31.795	32.754	0.027	0.986	33.325	34.329	0.030
225	0.130	0.141	0.129	6.000	6.500	5.959	32.410	33.396	0.030	1.016	33.742	34.776	0.033
240	0.143	0.154	0.142	6.612	7.125	6.556	33.022	34.037	0.033	1.049	34.367	35.434	0.036
270	0.170	0.179	0.170	7.862	8.264	7.876	34.272	35.320	0.039	1.088	35.506	36.608	0.041
300	0.197	0.208	0.199	7.862	9.626	9.200	34.272	35.360	0.039	1.127	36.867	38.011	0.048
330	0.222	0.233	0.223	9.098	10.783	10.315	35.508	36.635	0.045	1.173	38.024	39.216	0.054
360	0.249	0.253	0.244	10.283	11.723	11.311	36.693	37.866	0.051	1.224	38.964	40.210	0.059
390	0.272	0.281	0.269	11.501	13.015	12.450	37.911	39.135	0.058	1.282	40.256	41.560	0.065
420	0.304	0.305	0.293	12.575	14.112	13.570	38.985	40.267	0.063	1.345	41.353	42.723	0.071
450	0.317	0.330	0.311	14.084	15.269	14.408	40.494	41.839	0.070	1.415	42.511	43.951	0.076
480	0.342	0.354	0.339	14.691	16.394	15.681	41.101	42.516	0.073	1.489	43.636	45.152	0.082
510	0.364	0.378	0.353	15.843	17.501	16.353	42.253	43.742	0.079	1.568	44.742	46.341	0.088
540	0.381	0.396	0.366	16.825	18.306	16.950	43.235	44.803	0.084	1.652	45.548	47.234	0.092
570	0.401	0.413	0.386	17.630	19.131	17.871	44.040	45.692	0.088	1.740	46.372	48.149	0.096
600	0.417	0.433	0.399	18.561	20.019	18.455	44.971	46.711	0.093	1.833	47.261	49.134	0.100
								Total:	1.833			Total:	1.973

Continuación de la Tabla E5.....

Tiempo (min)	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico del por ciento disuelto de la mezcla 50% Cef-50% EC.							
	2	3	3	3	3	Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.024	4.552	4.552	0.023	0.023	5	2.094	2.420	2.329	2.281	0.168	7.367	
10	0.056	6.112	6.135	0.031	0.053	10	3.041	3.309	3.139	3.163	0.136	4.288	
15	0.093	7.214	7.267	0.036	0.089	15	3.651	3.873	3.718	3.747	0.114	3.033	
30	0.147	10.517	10.607	0.053	0.142	30	5.315	5.622	5.427	5.455	0.155	2.849	
45	0.216	13.454	13.596	0.067	0.209	45	6.862	7.208	6.956	7.009	0.179	2.552	
60	0.299	15.991	16.200	0.080	0.289	60	8.283	8.641	8.288	8.404	0.205	2.438	
75	0.396	18.550	18.839	0.093	0.382	75	9.567	10.069	9.638	9.758	0.272	2.784	
90	0.504	20.968	21.350	0.105	0.487	90	10.862	11.343	10.923	11.043	0.262	2.373	
105	0.624	23.052	23.539	0.115	0.602	105	12.078	12.582	12.043	12.234	0.302	2.467	
120	0.755	24.952	25.554	0.125	0.727	120	13.263	13.857	13.074	13.398	0.409	3.052	
120.5	0.892	25.687	26.413	0.128	0.855	120.5	13.970	14.403	13.513	13.962	0.445	3.185	
125	0.901	27.224	28.079	0.008	0.863	125	15.068	15.459	14.366	14.964	0.554	3.702	
130	0.911	27.455	28.318	0.009	0.872	130	15.121	15.514	14.488	15.041	0.518	3.442	
135	0.922	27.682	28.554	0.010	0.882	135	15.202	15.603	14.609	15.138	0.500	3.304	
150	0.937	28.474	29.356	0.014	0.896	150	15.547	15.999	15.019	15.521	0.491	3.160	
165	0.956	29.502	30.397	0.019	0.915	165	15.976	16.442	15.552	15.990	0.445	2.786	
180	0.978	29.881	30.796	0.021	0.936	180	16.262	16.769	15.756	16.262	0.507	3.115	
195	1.004	30.460	31.396	0.024	0.960	195	16.504	17.230	16.062	16.599	0.590	3.552	
210	1.034	31.076	32.036	0.027	0.987	210	16.867	17.661	16.390	16.972	0.642	3.782	
225	1.067	31.645	32.632	0.030	1.016	225	17.198	17.891	16.695	17.261	0.600	3.478	
240	1.103	32.243	33.259	0.033	1.049	240	17.528	18.229	17.016	17.591	0.609	3.462	
270	1.144	33.562	34.611	0.039	1.089	270	18.189	18.833	17.707	18.243	0.565	3.096	
300	1.192	34.886	35.975	0.046	1.135	300	18.209	19.555	18.405	18.723	0.727	3.882	
330	1.246	36.002	37.137	0.052	1.186	330	18.866	20.175	18.999	19.347	0.720	3.723	
360	1.305	36.997	38.183	0.057	1.243	360	19.500	20.686	19.535	19.907	0.675	3.390	
390	1.370	38.136	39.379	0.062	1.305	390	20.153	21.381	20.147	20.560	0.711	3.456	
420	1.440	39.257	40.562	0.068	1.373	420	20.736	21.979	20.752	21.155	0.713	3.370	
450	1.516	40.095	41.467	0.072	1.445	450	21.546	22.610	21.215	21.790	0.729	3.346	
480	1.598	41.368	42.813	0.078	1.523	480	21.894	23.228	21.903	22.342	0.768	3.436	
510	1.686	42.039	43.562	0.082	1.605	510	22.526	23.840	22.287	22.884	0.836	3.654	
540	1.778	42.636	44.241	0.085	1.690	540	23.072	24.299	22.634	23.335	0.863	3.699	
570	1.873	43.558	45.248	0.089	1.779	570	23.530	24.770	23.149	23.817	0.848	3.559	
600	1.973	44.141	45.920	0.092	1.871	600	24.055	25.277	23.493	24.275	0.912	3.757	
			Total:	1.871			Carga inicial de la tableta:						
							TABLETA 1	194.187	mg				
							TABLETA 2	194.383	mg				
							TABLETA 3	195.461	mg				

Tabla E6. Resultados de los perfiles de disolución de la mezcla 40% Cefalexina- 60%Etilcelulosa con el aparato de Wood.

RPM =60 Tiempo (min)	Repetición			Sin dilución			mg disueltos	mg disueltos	mg	mg perdidos	mg disueltos	mg disueltos	mg
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.034	0.061	0.063	1.751	3.224	3.316	1.751	1.751	0.009	0.009	3.224	3.224	0.016
10	0.048	0.083	0.087	2.522	4.396	4.585	2.522	2.531	0.013	0.021	4.396	4.412	0.022
15	0.059	0.093	0.097	3.105	4.946	5.151	3.105	3.127	0.016	0.037	4.946	4.984	0.025
30	0.078	0.140	0.138	4.137	7.462	7.332	4.137	4.173	0.021	0.058	7.462	7.525	0.037
45	0.112	0.169	0.176	5.929	9.017	9.422	5.929	5.986	0.030	0.087	9.017	9.117	0.045
60	0.120	0.195	0.207	6.388	10.431	11.068	6.388	6.475	0.032	0.119	10.431	10.576	0.052
75	0.132	0.234	0.233	7.019	12.515	12.504	7.019	7.138	0.035	0.154	12.515	12.712	0.063
90	0.147	0.245	0.257	7.829	13.114	13.794	7.829	7.983	0.039	0.193	13.114	13.374	0.066
105	0.158	0.268	0.281	8.428	14.383	15.095	8.428	8.622	0.042	0.236	14.383	14.708	0.072
120	0.173	0.293	0.305	9.238	15.711	16.391	9.238	9.474	0.046	0.282	15.711	16.108	0.079
120.5	0.176	0.299	0.309	9.395	16.045	16.569	9.395	9.676	0.047	0.329	16.045	16.521	0.080
125	0.020	0.024	0.028	0.898	1.093	1.292	10.293	10.622	0.004	0.333	17.138	17.694	0.005
130	0.025	0.032	0.037	1.135	1.473	1.695	10.529	10.862	0.006	0.339	17.518	18.079	0.007
135	0.028	0.040	0.042	1.292	1.829	1.917	10.686	11.025	0.006	0.345	17.874	18.443	0.009
150	0.035	0.045	0.045	1.611	2.070	2.061	11.006	11.351	0.008	0.353	18.115	18.693	0.010
165	0.036	0.047	0.054	1.672	2.162	2.473	11.066	11.420	0.008	0.362	18.208	18.796	0.011
180	0.038	0.048	0.059	1.760	2.195	2.723	11.154	11.516	0.009	0.371	18.240	18.839	0.011
195	0.044	0.055	0.066	2.033	2.519	3.037	11.427	11.798	0.010	0.381	18.564	19.174	0.013
210	0.047	0.058	0.067	2.158	2.699	3.074	11.552	11.933	0.011	0.391	18.745	19.368	0.013
225	0.049	0.064	0.074	2.264	2.945	3.412	11.659	12.050	0.011	0.403	18.990	19.626	0.015
240	0.052	0.068	0.081	2.412	3.149	3.741	11.807	12.210	0.012	0.415	19.194	19.845	0.016
270	0.056	0.075	0.086	2.593	3.482	3.959	11.987	12.402	0.013	0.428	19.527	20.194	0.017
300	0.063	0.087	0.094	2.931	4.005	4.338	12.325	12.753	0.015	0.442	20.050	20.735	0.020
330	0.066	0.096	0.109	3.056	4.445	5.024	12.450	12.893	0.015	0.458	20.490	21.194	0.022
360	0.072	0.106	0.118	3.338	4.917	5.459	12.733	13.191	0.017	0.474	20.962	21.689	0.025
390	0.080	0.114	0.129	3.686	5.287	5.950	13.080	13.555	0.018	0.493	21.333	22.084	0.026
420	0.086	0.127	0.137	3.954	5.880	6.325	13.349	13.841	0.020	0.513	21.925	22.703	0.029
450	0.091	0.134	0.146	4.190	6.209	6.750	13.585	14.097	0.021	0.534	22.254	23.061	0.031
480	0.097	0.143	0.157	4.477	6.598	7.260	13.872	14.405	0.022	0.556	22.643	23.481	0.033
510	0.106	0.154	0.166	4.889	7.102	7.672	14.284	14.840	0.024	0.580	23.148	24.019	0.036
540	0.108	0.160	0.175	4.982	7.422	8.102	14.376	14.957	0.025	0.605	23.467	24.374	0.037
570	0.118	0.178	0.187	5.468	8.241	8.639	14.863	15.468	0.027	0.633	24.286	25.230	0.041
600	0.127	0.188	0.208	5.885	8.700	9.621	15.279	15.912	0.029	0.662	24.745	25.730	0.043
								Total:	0.662			Total:	1.028

Continuación de la Tabla E6.....

Tiempo (min)	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 40% Cef-60% EC.							
	2	3	3	3	3	Tiempo (min)	% Disuelto	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.016	3.316	3.316	0.017	0.017	5	1.141	2.073	2.127	1.780	0.554	31.137	
10	0.038	4.585	4.601	0.023	0.040	10	1.650	2.837	2.951	2.479	0.721	29.063	
15	0.063	5.151	5.191	0.026	0.065	15	2.038	3.205	3.329	2.857	0.712	24.928	
30	0.100	7.332	7.398	0.037	0.102	30	2.720	4.839	4.744	4.101	1.197	29.183	
45	0.145	9.422	9.523	0.047	0.149	45	3.902	5.863	6.107	5.291	1.209	22.851	
60	0.197	11.068	11.217	0.055	0.204	60	4.220	6.801	7.193	6.072	1.615	26.604	
75	0.260	12.504	12.708	0.063	0.267	75	4.653	8.175	8.150	6.992	2.026	28.979	
90	0.326	13.794	14.061	0.069	0.336	90	5.203	8.600	9.017	7.607	2.092	27.501	
105	0.397	15.095	15.431	0.075	0.411	105	5.619	9.458	9.896	8.324	2.353	28.265	
120	0.476	16.391	16.802	0.082	0.493	120	6.175	10.358	10.775	9.103	2.544	27.952	
120.5	0.556	16.569	17.062	0.083	0.576	120.5	6.307	10.624	10.942	9.291	2.589	27.869	
125	0.562	17.861	18.437	0.006	0.583	125	6.923	11.379	11.823	10.042	2.710	26.988	
130	0.569	18.264	18.846	0.008	0.591	130	7.080	11.626	12.086	10.264	2.767	26.960	
135	0.578	18.486	19.077	0.010	0.601	135	7.186	11.860	12.234	10.427	2.813	26.976	
150	0.589	18.629	19.230	0.010	0.611	150	7.398	12.021	12.332	10.584	2.763	26.106	
165	0.599	19.041	19.652	0.012	0.623	165	7.443	12.087	12.603	10.711	2.842	26.533	
180	0.610	19.291	19.915	0.014	0.637	180	7.506	12.115	12.771	10.797	2.869	26.575	
195	0.623	19.606	20.243	0.015	0.652	195	7.689	12.330	12.982	11.000	2.886	26.234	
210	0.636	19.643	20.295	0.015	0.667	210	7.778	12.455	13.015	11.082	2.876	25.949	
225	0.651	19.981	20.649	0.017	0.685	225	7.854	12.621	13.242	11.239	2.948	26.229	
240	0.667	20.310	20.995	0.019	0.703	240	7.958	12.761	13.463	11.394	2.997	26.299	
270	0.684	20.528	21.231	0.020	0.723	270	8.083	12.986	13.615	11.561	3.028	26.194	
300	0.704	20.907	21.630	0.022	0.745	300	8.312	13.334	13.871	11.839	3.066	25.898	
330	0.727	21.592	22.337	0.025	0.770	330	8.403	13.629	14.324	12.119	3.237	26.707	
360	0.751	22.028	22.797	0.027	0.797	360	8.597	13.947	14.620	12.388	3.300	26.639	
390	0.778	22.518	23.316	0.030	0.827	390	8.834	14.201	14.952	12.662	3.336	26.349	
420	0.807	22.893	23.720	0.032	0.859	420	9.021	14.599	15.211	12.944	3.411	26.351	
450	0.838	23.319	24.178	0.034	0.892	450	9.188	14.830	15.505	13.174	3.468	26.327	
480	0.871	23.829	24.721	0.036	0.929	480	9.389	15.100	15.853	13.447	3.535	26.286	
510	0.907	24.241	25.169	0.038	0.967	510	9.672	15.445	16.141	13.753	3.551	25.820	
540	0.944	24.671	25.638	0.041	1.007	540	9.748	15.674	16.441	13.954	3.663	26.248	
570	0.985	25.208	26.216	0.043	1.051	570	10.081	16.224	16.812	14.373	3.728	25.937	
600	1.028	26.190	27.240	0.048	1.099	600	10.371	16.546	17.469	14.795	3.859	26.084	
			Total:	1.099			Carga inicial de la tableta:						
							TABLETA 1	153.4288	mg				
							TABLETA 2	155.5064	mg				
							TABLETA 3	155.9376	mg				

Tabla E7. Resultados de los perfiles de disolución de la mezcla 30% Cefalexina- 70%Etilcelulosa con el aparato de Wood.

RPM =60	Repetición			Sin dilución			mg disueltos	mg disueltos	mg	mg perdidos	mg disueltos	mg disueltos	mg
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.052	0.046	0.053	2.717	2.393	2.787	2.717	2.717	0.014	0.014	2.393	2.393	0.012
10	0.060	0.053	0.067	3.138	2.765	3.537	3.138	3.151	0.016	0.029	2.765	2.777	0.014
15	0.068	0.065	0.070	3.597	3.440	3.678	3.597	3.626	0.018	0.047	3.440	3.466	0.017
30	0.092	0.081	0.097	4.871	4.272	5.119	4.871	4.918	0.024	0.072	4.272	4.315	0.021
45	0.119	0.097	0.118	6.350	5.135	6.258	6.350	6.421	0.032	0.103	5.135	5.200	0.026
60	0.132	0.113	0.137	7.025	5.983	7.289	7.025	7.128	0.035	0.138	5.983	6.073	0.030
75	0.148	0.128	0.151	7.899	6.836	8.077	7.899	8.038	0.039	0.178	6.836	6.956	0.034
90	0.164	0.141	0.169	8.763	7.505	9.038	8.763	8.941	0.044	0.222	7.505	7.659	0.038
105	0.178	0.153	0.184	9.492	8.158	9.853	9.492	9.713	0.047	0.269	8.158	8.350	0.041
120	0.188	0.162	0.191	10.064	8.671	10.231	10.064	10.333	0.050	0.320	8.671	8.904	0.043
120.5	0.194	0.172	0.204	10.377	9.168	10.901	10.377	10.697	0.052	0.371	9.168	9.444	0.046
125	0.019	0.015	0.016	0.880	0.681	0.741	11.257	11.628	0.004	0.376	9.849	10.170	0.003
130	0.023	0.019	0.022	1.060	0.889	1.023	11.437	11.813	0.005	0.381	10.057	10.382	0.004
135	0.026	0.020	0.026	1.209	0.940	1.176	11.586	11.967	0.006	0.387	10.108	10.437	0.005
150	0.031	0.025	0.029	1.440	1.172	1.324	11.817	12.204	0.007	0.394	10.339	10.674	0.006
165	0.033	0.028	0.034	1.533	1.310	1.570	11.910	12.304	0.008	0.402	10.478	10.818	0.007
180	0.038	0.038	0.035	1.764	1.764	1.611	12.141	12.543	0.009	0.411	10.932	11.279	0.009
195	0.040	0.037	0.037	1.829	1.685	1.709	12.206	12.617	0.009	0.420	10.853	11.209	0.008
210	0.040	0.038	0.042	1.857	1.755	1.959	12.234	12.654	0.009	0.429	10.923	11.287	0.009
225	0.045	0.039	0.044	2.056	1.778	2.033	12.433	12.862	0.010	0.440	10.946	11.318	0.009
240	0.046	0.041	0.048	2.130	1.885	2.199	12.507	12.947	0.011	0.450	11.052	11.434	0.009
270	0.053	0.047	0.054	2.454	2.190	2.514	12.831	13.281	0.012	0.463	11.358	11.749	0.011
300	0.057	0.055	0.057	2.611	2.519	2.653	12.988	13.451	0.013	0.476	11.687	12.089	0.013
330	0.064	0.061	0.068	2.945	2.797	3.153	13.322	13.797	0.015	0.490	11.964	12.379	0.014
360	0.071	0.064	0.070	3.297	2.940	3.246	13.674	14.164	0.016	0.507	12.108	12.536	0.015
390	0.078	0.074	0.079	3.607	3.403	3.639	13.984	14.491	0.018	0.525	12.571	13.014	0.017
420	0.078	0.077	0.080	3.616	3.556	3.704	13.993	14.518	0.018	0.543	12.724	13.184	0.018
450	0.083	0.082	0.089	3.815	3.797	4.102	14.192	14.735	0.019	0.562	12.964	13.442	0.019
480	0.089	0.085	0.093	4.111	3.949	4.320	14.489	15.050	0.021	0.583	13.117	13.614	0.020
510	0.095	0.090	0.098	4.408	4.149	4.547	14.785	15.367	0.022	0.605	13.316	13.833	0.021
540	0.102	0.096	0.107	4.723	4.454	4.936	15.100	15.704	0.024	0.628	13.622	14.159	0.022
570	0.107	0.098	0.109	4.945	4.533	5.037	15.322	15.950	0.025	0.653	13.701	14.260	0.023
600	0.108	0.104	0.114	5.005	4.797	5.260	15.382	16.035	0.025	0.678	13.964	14.547	0.024
								Total:	0.678			Total:	0.606

Continuación de la Tabla E7.....

Tiempo (min)	mg perdidos	mg disueltos	mg disuelto	mg	mg perdidos	Resumen estadístico del por ciento disuelto de la mezcla 30% Cef-70% EC.							
	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	Tiempo	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3				
	2	3	3	3	3	(min)	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	Media	sd	cv	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	0.012	2.787	2.787	0.014	0.014	5	2.360	2.072	2.409	2.280	0.182	7.991	
10	0.026	3.537	3.551	0.018	0.032	10	2.738	2.405	3.069	2.737	0.332	12.142	
15	0.043	3.678	3.709	0.018	0.050	15	3.150	3.001	3.206	3.119	0.106	3.401	
30	0.064	5.119	5.169	0.026	0.076	30	4.273	3.736	4.468	4.159	0.379	9.118	
45	0.090	6.258	6.334	0.031	0.107	45	5.579	4.502	5.474	5.185	0.594	11.456	
60	0.120	7.289	7.396	0.036	0.143	60	6.193	5.258	6.392	5.948	0.606	10.184	
75	0.154	8.077	8.221	0.040	0.184	75	6.983	6.022	7.105	6.704	0.593	8.849	
90	0.192	9.038	9.222	0.045	0.229	90	7.768	6.631	7.971	7.457	0.722	9.681	
105	0.232	9.853	10.082	0.049	0.278	105	8.439	7.229	8.714	8.128	0.790	9.719	
120	0.276	10.231	10.509	0.051	0.329	120	8.978	7.709	9.083	8.590	0.765	8.905	
120.5	0.322	10.901	11.230	0.055	0.384	120.5	9.293	8.176	9.706	9.059	0.791	8.737	
125	0.325	11.642	12.026	0.004	0.388	125	10.103	8.805	10.394	9.767	0.846	8.658	
130	0.329	11.924	12.312	0.005	0.393	130	10.264	8.989	10.641	9.964	0.866	8.689	
135	0.334	12.077	12.470	0.006	0.399	135	10.397	9.037	10.777	10.070	0.915	9.088	
150	0.340	12.225	12.624	0.007	0.405	150	10.603	9.241	10.911	10.252	0.889	8.667	
165	0.347	12.470	12.876	0.008	0.413	165	10.690	9.366	11.128	10.395	0.917	8.824	
180	0.355	12.512	12.925	0.008	0.421	180	10.898	9.765	11.171	10.611	0.746	7.026	
195	0.364	12.609	13.030	0.009	0.430	195	10.962	9.704	11.262	10.643	0.826	7.765	
210	0.373	12.859	13.289	0.010	0.439	210	10.994	9.772	11.486	10.750	0.882	8.208	
225	0.382	12.933	13.373	0.010	0.450	225	11.175	9.800	11.558	10.844	0.925	8.528	
240	0.391	13.100	13.550	0.011	0.461	240	11.248	9.899	11.711	10.953	0.941	8.593	
270	0.402	13.415	13.875	0.013	0.473	270	11.539	10.172	11.993	11.235	0.948	8.435	
300	0.414	13.554	14.027	0.013	0.486	300	11.686	10.466	12.124	11.425	0.859	7.517	
330	0.428	14.054	14.540	0.016	0.502	330	11.987	10.718	12.567	11.757	0.946	8.045	
360	0.443	14.146	14.649	0.016	0.518	360	12.306	10.854	12.661	11.940	0.957	8.017	
390	0.460	14.540	15.058	0.018	0.537	390	12.590	11.268	13.015	12.291	0.911	7.414	
420	0.478	14.605	15.141	0.019	0.555	420	12.613	11.415	13.087	12.372	0.862	6.967	
450	0.497	15.003	15.558	0.021	0.576	450	12.802	11.638	13.447	12.629	0.917	7.257	
480	0.517	15.220	15.796	0.022	0.597	480	13.076	11.787	13.653	12.839	0.955	7.440	
510	0.537	15.447	16.045	0.023	0.620	510	13.351	11.977	13.867	13.065	0.977	7.480	
540	0.560	15.836	16.456	0.025	0.645	540	13.644	12.259	14.223	13.375	1.009	7.545	
570	0.582	15.938	16.583	0.025	0.670	570	13.858	12.347	14.333	13.512	1.037	7.675	
600	0.606	16.160	16.830	0.026	0.696	600	13.931	12.595	14.546	13.691	0.998	7.288	
			Total:	0.696			Carga inicial de la tableta:						
							TABLETA 1	115.100	mg				
							TABLETA 2	115.500	mg				
							TABLETA 3	115.700	mg				

Tabla E8. Resultados de los perfiles de disolución de la mezcla 20% Cefalexina- 80% Etilcelulosa con el aparato de Wood.

RPM =60 Tiempo (min)	Repetición			Sin dilución			mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]									
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.0344	0.031	0.036	1.767	1.567	1.869	1.767	1.767	0.009	0.009	1.567	1.567	0.008
10	0.040	0.035	0.047	2.085	1.805	2.425	2.085	2.094	0.010	0.019	1.805	1.812	0.009
15	0.047	0.042	0.048	2.442	2.150	2.490	2.442	2.461	0.012	0.031	2.150	2.167	0.011
30	0.060	0.055	0.061	3.165	2.890	3.224	3.165	3.196	0.016	0.047	2.890	2.917	0.014
45	0.076	0.064	0.073	4.007	3.375	3.845	4.007	4.054	0.020	0.067	3.375	3.417	0.017
60	0.088	0.078	0.087	4.660	4.099	4.590	4.660	4.728	0.023	0.091	4.099	4.158	0.020
75	0.105	0.090	0.104	5.589	4.757	5.535	5.589	5.679	0.028	0.119	4.757	4.837	0.024
90	0.114	0.098	0.107	6.042	5.178	5.707	6.042	6.161	0.030	0.149	5.178	5.282	0.026
105	0.118	0.107	0.116	6.264	5.659	6.172	6.264	6.412	0.031	0.180	5.659	5.788	0.028
120	0.126	0.117	0.127	6.695	6.220	6.744	6.695	6.875	0.033	0.214	6.220	6.378	0.031
120.5	0.136	0.123	0.131	7.241	6.523	6.965	7.241	7.454	0.036	0.250	6.523	6.711	0.033
125	0.013	0.013	0.012	0.611	0.602	0.565	7.852	8.102	0.003	0.253	7.125	7.346	0.003
130	0.016	0.015	0.013	0.741	0.667	0.593	7.982	8.234	0.004	0.257	7.190	7.414	0.003
135	0.017	0.017	0.014	0.797	0.769	0.625	8.037	8.294	0.004	0.261	7.291	7.519	0.004
150	0.021	0.018	0.020	0.949	0.838	0.898	8.190	8.450	0.005	0.265	7.361	7.592	0.004
165	0.022	0.019	0.020	0.996	0.871	0.917	8.236	8.502	0.005	0.270	7.393	7.629	0.004
180	0.026	0.022	0.025	1.195	0.996	1.148	8.435	8.706	0.006	0.276	7.518	7.758	0.005
195	0.026	0.028	0.026	1.209	1.306	1.199	8.449	8.725	0.006	0.282	7.828	8.073	0.007
210	0.030	0.029	0.030	1.375	1.348	1.366	8.616	8.898	0.007	0.289	7.870	8.121	0.007
225	0.031	0.032	0.031	1.417	1.496	1.417	8.658	8.947	0.007	0.296	8.018	8.276	0.007
240	0.032	0.033	0.032	1.459	1.514	1.473	8.699	8.995	0.007	0.304	8.037	8.302	0.008
270	0.036	0.037	0.038	1.676	1.704	1.755	8.917	9.220	0.008	0.312	8.227	8.500	0.009
300	0.041	0.042	0.041	1.880	1.945	1.912	9.121	9.432	0.009	0.321	8.467	8.749	0.010
330	0.042	0.043	0.043	1.940	1.977	2.005	9.181	9.502	0.010	0.331	8.500	8.791	0.010
360	0.045	0.042	0.045	2.070	1.931	2.056	9.310	9.641	0.010	0.341	8.453	8.755	0.010
390	0.048	0.045	0.046	2.213	2.061	2.125	9.454	9.795	0.011	0.352	8.583	8.894	0.010
420	0.052	0.049	0.055	2.380	2.241	2.537	9.621	9.973	0.012	0.364	8.764	9.085	0.011
450	0.058	0.052	0.057	2.690	2.422	2.635	9.931	10.295	0.013	0.378	8.944	9.277	0.012
480	0.059	0.054	0.058	2.718	2.514	2.672	9.959	10.336	0.014	0.391	9.037	9.381	0.013
510	0.063	0.061	0.065	2.926	2.806	3.010	10.167	10.558	0.015	0.406	9.329	9.686	0.014
540	0.068	0.066	0.070	3.153	3.033	3.223	10.394	10.800	0.016	0.422	9.555	9.927	0.015
570	0.070	0.075	0.077	3.255	3.482	3.561	10.496	10.917	0.016	0.438	10.004	10.391	0.017
600	0.077	0.072	0.076	3.570	3.324	3.496	10.810	11.248	0.018	0.456	9.847	10.251	0.017
								Total:	0.456			Total:	0.420

Continuación de la Tabla E8.....

Tiempo (min)	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico del porcentaje disuelto de la mezcla 20% Cef-80% EC.							
	2	3	3	3	3	Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.008	1.869	1.869	0.009	0.009	5	2.236	1.985	2.369	2.197	0.195	8.892	
10	0.017	2.425	2.435	0.012	0.021	10	2.651	2.295	3.086	2.677	0.396	14.786	
15	0.028	2.490	2.512	0.012	0.034	15	3.115	2.744	3.183	3.014	0.236	7.835	
30	0.042	3.224	3.258	0.016	0.050	30	4.046	3.695	4.130	3.957	0.231	5.833	
45	0.059	3.845	3.895	0.019	0.069	45	5.132	4.328	4.937	4.799	0.419	8.736	
60	0.079	4.590	4.659	0.023	0.092	60	5.984	5.266	5.905	5.718	0.394	6.890	
75	0.103	5.535	5.627	0.028	0.120	75	7.189	6.126	7.132	6.816	0.598	8.774	
90	0.129	5.707	5.827	0.029	0.148	90	7.799	6.689	7.386	7.291	0.561	7.689	
105	0.157	6.172	6.320	0.031	0.179	105	8.117	7.331	8.010	7.819	0.427	5.455	
120	0.189	6.744	6.923	0.034	0.213	120	8.703	8.077	8.775	8.518	0.384	4.503	
120.5	0.221	6.965	7.178	0.035	0.248	120.5	9.436	8.500	9.098	9.011	0.474	5.260	
125	0.224	7.530	7.778	0.003	0.251	125	10.256	9.304	9.858	9.806	0.478	4.876	
130	0.227	7.558	7.809	0.003	0.254	130	10.423	9.390	9.897	9.903	0.517	5.221	
135	0.231	7.591	7.844	0.003	0.257	135	10.498	9.523	9.942	9.988	0.489	4.901	
150	0.235	7.864	8.120	0.004	0.261	150	10.697	9.616	10.292	10.202	0.546	5.356	
165	0.240	7.882	8.143	0.005	0.266	165	10.762	9.662	10.321	10.248	0.553	5.400	
180	0.245	8.114	8.380	0.006	0.272	180	11.020	9.826	10.620	10.489	0.608	5.795	
195	0.251	8.165	8.436	0.006	0.278	195	11.045	10.225	10.692	10.654	0.411	3.861	
210	0.258	8.331	8.609	0.007	0.284	210	11.264	10.286	10.911	10.820	0.495	4.576	
225	0.266	8.382	8.667	0.007	0.291	225	11.325	10.482	10.984	10.931	0.424	3.879	
240	0.273	8.438	8.729	0.007	0.299	240	11.387	10.515	11.064	10.989	0.441	4.011	
270	0.282	8.720	9.019	0.009	0.308	270	11.671	10.765	11.431	11.289	0.470	4.159	
300	0.291	8.878	9.185	0.010	0.317	300	11.940	11.081	11.642	11.554	0.436	3.775	
330	0.301	8.970	9.287	0.010	0.327	330	12.028	11.134	11.771	11.644	0.460	3.952	
360	0.311	9.021	9.348	0.010	0.337	360	12.204	11.088	11.848	11.714	0.570	4.868	
390	0.321	9.091	9.428	0.011	0.348	390	12.399	11.264	11.949	11.871	0.571	4.814	
420	0.332	9.503	9.851	0.013	0.361	420	12.624	11.506	12.485	12.205	0.609	4.992	
450	0.345	9.600	9.961	0.013	0.374	450	13.032	11.749	12.624	12.468	0.656	5.257	
480	0.357	9.637	10.011	0.013	0.387	480	13.084	11.882	12.688	12.551	0.613	4.882	
510	0.371	9.975	10.362	0.015	0.402	510	13.365	12.267	13.133	12.922	0.579	4.479	
540	0.386	10.188	10.590	0.016	0.418	540	13.671	12.572	13.422	13.222	0.576	4.358	
570	0.404	10.526	10.944	0.018	0.436	570	13.820	13.160	13.871	13.617	0.397	2.912	
600	0.420	10.461	10.897	0.017	0.454	600	14.239	12.983	13.812	13.678	0.639	4.669	
			Total:	0.454			Carga inicial de la tableta:						
							TABLETA 1	78.999	mg				
							TABLETA 2	78.957	mg				
							TABLETA 3	78.900	mg				

Tabla E9. Resultados de los perfiles de disolución de la mezcla 10% Cefalexina- 90% Etilcelulosa con el aparato de Wood.

RPM =60	Repetición			Sin dilución			mg disueltos	mg disueltos	mg	mg perdidos	mg disueltos	mg disueltos	mg
	Vaso			Concentraciones [µg/ml]			sin corregir	corregidos	perdidos	acumulados	sin corregir	corregidos	perdidos
	1	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.0137	0.011	0.011	0.649	0.525	0.498	0.649	0.649	0.003	0.003	0.525	0.525	0.003
10	0.018	0.016	0.015	0.876	0.773	0.725	0.876	0.879	0.004	0.008	0.773	0.776	0.004
15	0.019	0.017	0.022	0.919	0.811	1.097	0.919	0.927	0.005	0.012	0.811	0.818	0.004
30	0.024	0.024	0.025	1.205	1.211	1.243	1.205	1.218	0.006	0.018	1.211	1.221	0.006
45	0.028	0.028	0.029	1.410	1.443	1.448	1.410	1.429	0.007	0.025	1.443	1.459	0.007
60	0.033	0.034	0.032	1.680	1.729	1.626	1.680	1.706	0.008	0.034	1.729	1.753	0.009
75	0.035	0.037	0.035	1.794	1.885	1.810	1.794	1.827	0.009	0.043	1.885	1.918	0.009
90	0.038	0.039	0.037	1.961	2.037	1.902	1.961	2.004	0.010	0.052	2.037	2.079	0.010
105	0.040	0.045	0.400	2.085	2.328	2.150	2.085	2.138	0.010	0.063	2.328	2.380	0.012
120	0.044	0.053	0.042	2.285	2.744	2.177	2.285	2.348	0.011	0.074	2.744	2.808	0.014
120.5	0.052	0.053	0.042	2.722	2.744	2.199	2.722	2.797	0.014	0.088	2.744	2.821	0.014
125	0.005	0.003	0.005	0.232	0.148	0.232	2.954	3.042	0.001	0.089	2.892	2.983	0.001
130	0.005	0.006	0.006	0.246	0.260	0.264	2.968	3.057	0.001	0.090	3.003	3.095	0.001
135	0.008	0.008	0.007	0.347	0.343	0.334	3.070	3.160	0.002	0.092	3.087	3.180	0.002
150	0.009	0.009	0.010	0.422	0.389	0.472	3.144	3.236	0.002	0.094	3.133	3.228	0.002
165	0.010	0.011	0.013	0.468	0.514	0.588	3.190	3.284	0.002	0.097	3.258	3.355	0.003
180	0.014	0.014	0.013	0.648	0.621	0.597	3.371	3.467	0.003	0.100	3.364	3.464	0.003
195	0.016	0.015	0.016	0.732	0.704	0.713	3.454	3.554	0.004	0.103	3.448	3.550	0.004
210	0.018	0.016	0.016	0.829	0.732	0.736	3.551	3.655	0.004	0.108	3.476	3.582	0.004
225	0.019	0.019	0.018	0.852	0.857	0.806	3.574	3.682	0.004	0.112	3.601	3.710	0.004
240	0.022	0.021	0.021	1.005	0.986	0.973	3.727	3.839	0.005	0.117	3.730	3.844	0.005
270	0.023	0.023	0.022	1.051	1.047	1.028	3.773	3.890	0.005	0.122	3.790	3.909	0.005
300	0.023	0.023	0.024	1.079	1.065	1.098	3.801	3.923	0.005	0.127	3.809	3.933	0.005
330	0.025	0.025	0.025	1.130	1.135	1.130	3.852	3.980	0.006	0.133	3.878	4.008	0.006
360	0.023	0.025	0.025	1.060	1.153	1.139	3.783	3.916	0.005	0.138	3.897	4.032	0.006
390	0.026	0.026	0.025	1.190	1.181	1.172	3.912	4.051	0.006	0.144	3.925	4.066	0.006
420	0.027	0.026	0.028	1.241	1.209	1.273	3.963	4.108	0.006	0.151	3.952	4.099	0.006
450	0.027	0.030	0.029	1.260	1.389	1.334	3.982	4.132	0.006	0.157	4.133	4.286	0.007
480	0.030	0.031	0.032	1.366	1.431	1.496	4.088	4.245	0.007	0.164	4.175	4.334	0.007
510	0.031	0.032	0.033	1.412	1.477	1.533	4.135	4.298	0.007	0.171	4.221	4.388	0.007
540	0.032	0.036	0.035	1.491	1.681	1.625	4.213	4.384	0.007	0.178	4.425	4.599	0.008
570	0.036	0.040	0.036	1.681	1.843	1.653	4.403	4.581	0.008	0.187	4.587	4.769	0.009
600	0.041	0.040	0.040	1.885	1.857	1.848	4.607	4.793	0.009	0.196	4.601	4.793	0.009
								Total:	0.196			Total:	0.201

Continuación de la Tabla E9.....

Tiempo (min)	mg perdidos acumulados	mg disueltos sin corregir	mg disueltos corregidos	mg perdidos	mg perdidos acumulados	Resumen estadístico del por ciento disuelto de la mezcla 10% Cef-90% EC.							
	2	3	3	3	3	Tiempo (min)	Ensayo 1 % Disuelto	Ensayo 2 % Disuelto	Ensayo 3 % Disuelto	Media	sd	cv	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	0.003	0.498	0.498	0.002	0.002	5	1.675	1.356	1.279	1.437	0.210	14.591	
10	0.006	0.725	0.727	0.004	0.006	10	2.268	2.004	1.868	2.047	0.203	9.932	
15	0.011	1.097	1.103	0.005	0.012	15	2.391	2.112	2.834	2.446	0.364	14.893	
30	0.017	1.243	1.255	0.006	0.018	30	3.140	3.154	3.222	3.172	0.044	1.386	
45	0.024	1.448	1.466	0.007	0.025	45	3.685	3.769	3.765	3.740	0.047	1.269	
60	0.032	1.626	1.651	0.008	0.033	60	4.400	4.527	4.241	4.389	0.143	3.256	
75	0.042	1.810	1.843	0.009	0.042	75	4.714	4.953	4.734	4.800	0.133	2.771	
90	0.052	1.902	1.944	0.010	0.052	90	5.168	5.368	4.994	5.177	0.187	3.616	
105	0.064	2.150	2.202	0.011	0.063	105	5.514	6.147	5.656	5.772	0.332	5.758	
120	0.077	2.177	2.239	0.011	0.073	120	6.056	7.251	5.752	6.353	0.792	12.473	
120.5	0.091	2.199	2.272	0.011	0.084	120.5	7.213	7.286	5.835	6.778	0.818	12.061	
125	0.092	2.430	2.515	0.001	0.086	125	7.846	7.705	6.459	7.337	0.764	10.408	
130	0.093	2.463	2.548	0.001	0.087	130	7.885	7.994	6.545	7.475	0.807	10.797	
135	0.095	2.532	2.619	0.002	0.089	135	8.151	8.212	6.727	7.697	0.841	10.922	
150	0.097	2.671	2.760	0.002	0.091	150	8.347	8.336	7.088	7.924	0.724	9.136	
165	0.099	2.787	2.878	0.003	0.094	165	8.471	8.664	7.391	8.176	0.686	8.394	
180	0.103	2.796	2.890	0.003	0.097	180	8.943	8.946	7.422	8.437	0.879	10.417	
195	0.106	2.912	3.009	0.004	0.100	195	9.166	9.169	7.727	8.688	0.832	9.574	
210	0.110	2.935	3.035	0.004	0.104	210	9.427	9.250	7.796	8.824	0.895	10.142	
225	0.114	3.004	3.108	0.004	0.108	225	9.497	9.582	7.984	9.021	0.899	9.970	
240	0.119	3.171	3.279	0.005	0.113	240	9.902	9.928	8.422	9.418	0.862	9.155	
270	0.124	3.227	3.340	0.005	0.118	270	10.035	10.096	8.577	9.569	0.860	8.984	
300	0.129	3.296	3.414	0.005	0.124	300	10.120	10.158	8.769	9.682	0.791	8.171	
330	0.135	3.329	3.452	0.006	0.129	330	10.265	10.351	8.866	9.827	0.834	8.481	
360	0.141	3.338	3.467	0.006	0.135	360	10.100	10.413	8.904	9.806	0.796	8.121	
390	0.147	3.370	3.505	0.006	0.141	390	10.449	10.500	9.002	9.984	0.850	8.516	
420	0.153	3.472	3.613	0.006	0.147	420	10.595	10.587	9.279	10.154	0.758	7.461	
450	0.160	3.532	3.679	0.007	0.154	450	10.659	11.069	9.450	10.393	0.842	8.099	
480	0.167	3.694	3.848	0.007	0.161	480	10.950	11.194	9.883	10.676	0.697	6.531	
510	0.174	3.731	3.893	0.008	0.169	510	11.087	11.333	9.998	10.806	0.711	6.576	
540	0.183	3.824	3.993	0.008	0.177	540	11.308	11.878	10.255	11.147	0.823	7.385	
570	0.192	3.852	4.029	0.008	0.185	570	11.817	12.318	10.347	11.494	1.024	8.911	
600	0.201	4.046	4.231	0.009	0.195	600	12.364	12.378	10.868	11.870	0.868	7.310	
			Total:	0.195			Carga inicial de la tableta:						
							TABLETA 1	38.7688	mg				
							TABLETA 2	38.7198	mg				
							TABLETA 3	38.9354	mg				

Tabla E10. Resumen de resultados de perfiles de disolución de diferentes mezclas cefalexina- etilcelulosa con el aparato de Wood.

Tiempo (min)	Proporciones de las mezclas.								
	90%Cef-10%EC	80%Cef-20%EC	70%Cef-30%EC	60%Cef-40%EC	50%Cef-50%EC	40%Cef-60%EC	30%Cef-70%EC	20%Cef-80%EC	10%Cef-90%EC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	4.971	4.981	5.819	2.570	3.022	1.780	2.280	2.197	1.437
10	8.077	7.037	8.546	3.689	4.162	2.479	2.737	2.677	2.047
15	10.704	9.214	10.492	4.526	4.930	2.857	3.119	3.014	2.446
30	17.392	17.523	14.537	8.048	7.181	4.101	4.159	3.957	3.172
45	24.144	21.883	18.167	10.363	9.222	5.291	5.185	4.799	3.740
60	30.754	26.980	21.738	12.490	11.042	6.072	5.948	5.718	4.389
75	36.157	31.947	25.026	14.756	12.825	6.992	6.704	6.816	4.800
90	44.021	44.346	28.165	16.681	14.519	7.607	7.457	7.291	5.177
105	49.972	47.347	30.978	18.657	16.066	8.324	8.128	7.819	5.772
120	55.444	51.168	34.238	20.790	17.558	9.103	8.590	8.518	6.353
120.5	57.426	53.038	34.671	21.210	18.262	9.291	9.059	9.011	6.778
125	59.822	55.246	36.659	22.540	19.535	10.042	9.767	9.806	7.337
130	60.664	55.990	36.939	22.781	19.651	10.264	9.964	9.903	7.475
135	61.481	56.509	37.423	23.064	19.786	10.427	10.070	9.988	7.697
150	63.839	58.496	38.671	23.808	20.300	10.584	10.252	10.202	7.924
165	66.419	60.642	39.848	24.512	20.939	10.711	10.395	10.248	8.176
180	68.486	62.607	41.006	25.219	21.276	10.797	10.611	10.489	8.437
195	70.864	64.592	42.260	25.926	21.710	11.000	10.643	10.654	8.688
210	73.099	66.669	43.267	26.670	22.188	11.082	10.750	10.820	8.824
225	75.309	68.677	44.415	27.388	22.573	11.239	10.844	10.931	9.021
240	77.467	70.733	45.859	28.033	23.005	11.394	10.953	10.989	9.418
270	81.740	74.543	47.480	29.293	23.878	11.561	11.235	11.289	9.569
300	87.583	78.503	51.476	30.504	24.579	11.839	11.425	11.554	9.682
330	89.928	81.423	52.988	31.643	25.392	12.119	11.757	11.644	9.827
360	93.023	84.332	54.946	32.741	26.123	12.388	11.940	11.714	9.806
390	96.168	87.691	56.863	33.934	26.971	12.662	12.291	11.871	9.984
420	97.274	91.195	58.750	34.830	27.759	12.944	12.372	12.205	10.154
450	98.120	93.254	60.579	35.822	28.541	13.174	12.629	12.468	10.393
480	98.746	95.263	62.198	36.952	29.312	13.447	12.839	12.551	10.676
510	99.552	97.555	63.860	37.860	29.976	13.753	13.065	12.922	10.806
540	99.977	98.335	65.509	38.927	30.538	13.954	13.375	13.222	11.147
570	100.485	98.837	66.945	39.804	31.183	14.373	13.512	13.617	11.494
600	101.323	99.639	68.454	40.562	31.751	14.795	13.691	13.678	11.870

APÉNDICE F:

**COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS DOS APARATOS
UTILIZADOS (PALETAS Y WOOD) PARA LAS DIFERENTES MEZCLAS
UTILIZADAS EN PORCIENTO DISUELTO.**

Tabla F.1. Resultados de las pruebas de disolución en diferentes aparatos utilizados para cada una de las mezclas expresado en porcentaje disuelto.

Tiempo (min)	90% C.f.-10% E.C.		80% C.f.-20% E.C.		70% C.f.-30% E.C.		60% C.f.-40% E.C.		50% C.f.-50% E.C.	
	Paletas	Con el AW	Paletas	Con erosión						
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	58.860	4.971	53.898	59.956	4.981	54.975	59.905	5.819	52.964	50.395
10	78.369	8.077	70.292	84.398	7.037	77.361	75.059	8.546	70.015	66.326
15	86.817	10.704	76.113	90.780	9.214	81.566	86.345	10.492	80.796	76.270
30	92.302	17.392	74.910	97.934	17.523	80.411	96.282	14.537	93.756	85.708
45	94.122	24.144	69.978	98.516	21.883	77.633	97.026	18.167	95.305	84.942
60	98.567	30.754	67.813	99.692	26.980	72.712	98.519	21.738	94.556	82.066
75	36.157	36.157	99.703	99.703	31.947	67.755	98.519	25.026	96.680	81.924
90	44.021	44.021	44.346	44.346	44.347	44.346	28.165	28.165	95.953	79.272
105	49.972	49.972	47.347	47.347	30.978	30.978	30.978	30.978	94.080	75.424
120	55.444	55.444	51.168	51.168	34.238	34.238	34.238	34.238	95.646	74.856
120.5	57.426	57.426	53.038	53.038	34.671	34.671	34.671	34.671	22.540	
125	59.822	59.822	55.246	55.246	36.659	36.659	36.659	36.659	22.781	
130	60.664	60.664	55.990	55.990	36.939	36.939	36.939	36.939	23.064	
135	61.481	61.481	56.509	56.509	37.423	37.423	37.423	37.423	23.808	
150	63.839	63.839	58.496	58.496	38.671	38.671	38.671	38.671	24.512	
165	66.419	66.419	60.642	60.642	39.848	39.848	39.848	39.848	25.219	
180	68.486	68.486	62.607	62.607	41.006	41.006	41.006	41.006	25.926	
195	70.864	70.864	64.592	64.592	42.260	42.260	42.260	42.260	26.670	
210	73.099	73.099	66.669	66.669	43.267	43.267	43.267	43.267	27.388	
225	75.309	75.309	68.677	68.677	44.415	44.415	44.415	44.415	28.093	
240	77.467	77.467	70.733	70.733	45.859	45.859	45.859	45.859	29.293	
270	81.740	81.740	74.543	74.543	47.480	47.480	47.480	47.480	30.504	
300	87.583	87.583	78.503	78.503	51.476	51.476	51.476	51.476	31.643	
330	89.928	89.928	81.423	81.423	52.988	52.988	52.988	52.988	32.741	
360	93.023	93.023	84.332	84.332	54.946	54.946	54.946	54.946	33.934	
390	96.168	96.168	87.691	87.691	56.863	56.863	56.863	56.863	34.830	
420	97.274	97.274	91.195	91.195	58.750	58.750	58.750	58.750	35.822	
450	98.120	98.120	93.254	93.254	60.579	60.579	60.579	60.579	36.952	
480	98.746	98.746	95.263	95.263	62.198	62.198	62.198	62.198	37.860	
510	99.552	99.552	97.555	97.555	63.860	63.860	63.860	63.860	38.927	
540	99.977	99.977	98.335	98.335	65.509	65.509	65.509	65.509	39.804	
570	100.485	100.485	98.686	98.686	66.945	66.945	66.945	66.945	40.562	
600	101.323	101.323	99.379	99.379	68.454	68.454	68.454	68.454		

Continuación de la Tabla F1.....

50% Ccf-50% EC	50% Ccf-50% EC	40% Ccf-60% EC	40% Ccf-60% EC	30% Ccf-70% EC	30% Ccf-70% EC	20% Ccf-80% EC	20% Ccf-80% EC	10% Ccf-90% EC	10% Ccf-90% EC	Con el AW	Con erosión	
Con el AW	Con erosión	Paletas	Con el AW	Con erosión	Paletas	Con el AW	Con erosión	Paletas	Con el AW	Con erosión	Con el AW	Con erosión
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.281	27.166	21.562	1.780	19.782	10.844	2.280	8.563	8.252	2.197	6.055	7.695	1.437
3.163	48.595	31.952	2.479	29.473	16.685	2.737	13.948	14.563	2.677	11.886	11.507	9.461
3.747	61.623	42.208	2.857	39.350	22.782	3.119	19.663	22.913	3.014	19.899	15.350	12.904
5.455	79.927	61.361	4.101	57.260	39.839	4.159	35.680	43.019	3.957	39.062	24.199	21.027
8.404	87.982	73.773	5.291	68.483	52.160	5.185	46.975	53.627	4.799	48.828	32.302	28.562
9.758	88.287	90.372	6.992	77.824	63.423	5.948	57.475	62.421	5.718	56.703	39.483	35.094
11.043	87.932	93.115	7.607	85.508	72.731	6.704	66.028	71.812	6.816	64.997	45.557	40.757
12.234	86.740	93.701	8.324	85.376	86.448	8.128	78.320	84.548	7.819	76.729	54.874	49.102
13.398	85.577	93.701	9.103	84.598	90.910	8.590	82.320	88.443	8.518	79.924	58.642	52.289
13.962			9.291			9.059		91.081	9.011	82.070	63.631	56.853
14.964			10.042			9.767		92.800	9.806	83.303	68.989	62.864
15.041			10.264			9.964		93.109	9.903	83.584	70.201	63.531
15.138			10.427			10.070		93.488	9.988	84.404	71.006	64.350
15.521			10.584			10.252		94.392	10.202		72.046	7.924
15.990			10.711			10.395			10.248		73.725	8.176
16.262			10.797			10.611			10.489		75.534	8.437
16.599			11.000			10.643			10.654		76.813	8.688
16.972			11.082			10.750			10.820		77.719	8.824
17.261			11.239			10.844			10.931		78.831	9.021
17.591			11.394			10.953			10.989		79.231	9.418
18.243			11.561			11.235			11.289		80.042	9.569
18.723			11.839			11.425			11.554		80.775	9.682
19.347			12.119			11.757			11.644		81.233	9.827
19.907			12.388			11.940			11.714		81.587	9.806
20.560			12.662			12.291			11.871		82.327	9.984
21.155			12.944			12.372			12.205			10.154
21.790			13.174			12.629			12.468			10.393
22.342			13.447			12.839			12.551			10.676
22.884			13.753			13.065			12.922			10.806
23.335			13.954			13.375			13.222			11.147
23.817			14.373			13.512			13.617			11.494
24.275			14.795			13.691			13.678			11.870

Tabla F2. Resumen de resultados de las pruebas de disolución de las diferentes mezclas de Cefalexina-Etilcelulosa con efecto de erosión (% disuelto vs. tiempo).

Tiempo (min)	Proporciones								
	90 % Cef-10 % EC	80 % Cef-20 % EC	70 % Cef-30 % EC	60 % Cef-40 % EC	50 % Cef-50 % EC	40 % Cef-60 % EC	30 % Cef-70 % EC	20 % Cef-80 % EC	10 % Cef-90 % EC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	53.888	54.975	54.086	50.395	27.166	19.782	8.563	6.055	6.258
10	70.292	77.361	66.513	66.326	48.595	29.473	13.948	11.886	9.461
15	76.113	81.566	75.854	76.270	61.623	39.350	19.663	19.899	12.904
30	74.910	80.411	81.744	85.708	79.927	57.260	35.680	39.062	21.027
45	69.978	77.633	78.859	84.942	87.982	68.483	46.975	48.828	28.562
60	67.813	72.712	76.781	82.066	89.779	77.824	57.475	56.703	35.094
75		67.755		81.924	88.287	83.379	66.028	64.997	40.757
90				79.272	87.932	85.508	72.808	71.965	45.492
105				75.424	86.740	85.376	78.320	76.729	49.102
120				74.856	85.577	84.598	82.320	79.924	52.289
120.5								82.070	56.853
125								83.303	62.864
130								83.584	63.531
135								84.404	64.350
150									65.802
165									67.358
180									68.376
195									69.032
210									70.007
225									70.210
240									70.624
270									71.206
300									71.551
330									71.759
360									72.521

APÉNDICE G:

OBTENCIÓN DE LOS DIFERENTES COEFICIENTES DE DIFUSIÓN APARENTE A PARTIR DE LA ECUACIÓN DE HIGUCHI PARA LAS DIFERENTES MEZCLAS DE CEFALEXINA-ETILCELULOSA.

Tabla G1. Obtención del coeficiente de difusión aparente en diferentes aparatos empleando la ecuación de Higuchi en la mezcla 50% Cefalexina-50% Etilcelulosa.

$t^{1/2}$ (min)	A. Wood	Paletas	Erosión
	Q tableta	Q tableta	
	mg disueltos /3.76cm ²	mg disueltos / 3.76 cm ²	
0	0	0	0
2.236	19.812	70.588	50.776
3.162	27.473	124.023	96.550
3.873	32.547	156.671	124.123
5.477	47.376	204.629	157.253
6.708	60.873	227.632	166.759
7.746	72.992	240.560	167.568
8.660	84.752	232.818	148.066
9.487	95.911	235.971	140.060
10.247	106.256	234.258	128.002
10.954	116.362	233.952	117.590
10.977	121.257	W (mg/cm ³) =	519.816
11.180	129.959	Volumen (cm ³) =	0.476
11.402	130.626	Do inicial (cm ² /seg) =	7.31x10-6 cm ² /s en FGS
11.619	131.468		4.931x10-6 cm ² /s en FIS
12.247	134.800		
12.845	138.872		
13.416	141.235		
13.964	144.160		
14.491	147.403		
15.000	149.910		
15.492	152.774		
16.432	158.440		
17.321	162.612		
18.166	168.029		
18.974	172.894		
19.748	178.567		
20.494	183.738		
21.213	189.249		
21.909	194.043		
22.583	198.749		
23.238	202.664		
23.875	206.845		
24.495	210.825		
Análisis estadístico de la ecuación de Higuchi			
pendiente =	3.032	mg/min ^{1/2} *cm ²	FGS
r ² =	0.990		
pendiente =	1.758	mg/min ^{1/2} *cm ²	FIS
r ² =	0.997		
Dapp.	2.870E-06	cm ² /seg	FGS
Dapp.	1.288E-06	cm ² /seg	FIS

Tabla G2. Obtención del coeficiente de difusión aparente en diferentes aparatos empleando la ecuación de Higuchi en la mezcla 40% Cefalexina-60% Etilcelulosa.

t ^{1/2} (min)	A. Wood	Paletas	Erosión
	Q tableta	Q tableta	
	mg disueltos /3.76cm ²	mg disueltos / 3.76 cm ²	
0	0	0	0
2.236	12.516	41.382	28.866
3.162	17.428	61.311	43.883
3.873	20.082	80.977	60.896
5.477	28.828	117.710	88.882
6.708	37.177	141.524	104.347
7.746	42.675	160.938	118.263
8.660	49.152	173.356	124.204
9.487	53.468	178.616	125.147
10.247	58.514	179.741	121.226
10.954	63.984	177.718	113.735
10.977	65.306	W (mg/cm ³) =	403.745
11.180	70.580	Volumen (cm ³) =	0.490
11.402	72.142	Do inicial (cm ² /seg) =	7.31x10-6 cm ² /s en FGS
11.619	73.286		4.931x10-6 cm ² /s en FIS
12.247	74.386		
12.845	75.282		
13.416	75.889		
13.964	77.316		
14.491	77.891		
15.000	78.992		
15.492	80.085		
16.432	81.259		
17.321	83.208		
18.166	85.180		
18.974	87.071		
19.748	88.999		
20.494	90.978		
21.213	92.595		
21.909	94.514		
22.583	96.658		
23.238	98.079		
23.875	101.015		
24.495	103.987		
Análisis estadístico de la ecuación de Higuchi			
pendiente =	1.628	mg/min ^{1/2} *cm ²	FGS
r ² =	0.997		
pendiente =	0.635	mg/min ^{1/2} *cm ²	FIS
r ² =	0.985		
Dapp.	1.083E-06	cm ² /seg	FGS
Dapp.	2.186E-07	cm ² /seg	FIS

Tabla G3. Obtención del coeficiente de difusión aparente en diferentes aparatos empleando la ecuación de Higuchi en la mezcla 30% Cefalexina-70% Etilcelulosa.

t ^{1/2} (min)	A. Wood	Paletas	Erosión
	Q tableta	Q tableta	
	mg disueltos / 3.76cm ²	mg disueltos / 3.76 cm ²	
0	0	0	0
2.236	12.421	15.707	3.287
3.162	14.911	24.167	9.256
3.873	16.989	32.999	16.010
5.477	22.652	57.702	35.050
6.708	28.241	75.556	47.315
7.746	32.396	91.879	59.482
8.660	36.513	105.364	68.852
9.487	40.615	116.279	75.664
10.247	44.270	125.237	80.968
10.954	46.787	131.702	84.915
10.977	49.341	W (mg/cm ³) =	285.067
11.180	53.201	Volumen (cm ³) =	0.529
11.402	54.275	Do inicial (cm ² /seg) =	7.31x10-6 cm ² /s en FGS
11.619	54.852		4.931x10-6 cm ² /s en FIS
12.247	55.839		
12.845	56.620		
13.416	57.798		
13.964	57.970		
14.491	58.557		
15.000	59.067		
15.492	59.659		
16.432	61.193		
17.321	62.233		
18.166	64.042		
18.974	65.037		
19.748	66.946		
20.494	67.387		
21.213	68.790		
21.909	69.931		
22.583	71.164		
23.238	72.855		
23.875	73.600		
24.495	74.573		
Análisis estadístico de la ecuación de Higuchi			
pendiente =	1.118	mg/min ^{1/2} *cm ²	FGS
r ² =	0.996		
pendiente =	0.412	mg/min ^{1/2} *cm ²	FIS
r ² =	0.995		
Dapp.	7.454E-07	cm ² /seg	FGS
Dapp.	1.334E-07	cm ² /seg	FIS

Tabla G4. Obtención del coeficiente de difusión aparente en diferentes aparatos empleando la ecuación de Higuchi en la mezcla 20% Cefalexina-80% Etilcelulosa.

$t^{1/2}$ (min)	A. Wood	Paletas	Erosión
	Q tableta	Q tableta	
	mg disueltos /3.76cm ²	mg disueltos / 3.76 cm ²	
0	0	0	0
2.236	8.254	7.966	-0.288
3.162	10.060	14.063	4.003
3.873	11.326	22.126	10.800
5.477	14.868	41.541	26.673
6.708	18.033	51.783	33.750
7.746	21.488	60.273	38.786
8.660	25.610	69.340	43.730
9.487	27.398	76.523	49.125
10.247	29.382	81.630	52.248
10.954	32.009	85.392	53.384
10.977	33.861	87.941	54.081
11.180	36.847	89.927	53.080
11.402	37.213	90.22241916	53.009
11.619	37.530	90.59348671	53.063
12.247	38.334	W (mg/cm ³) =	184.855
12.845	38.509	Volumen (cm ³) =	0.537
13.416	39.413	Do inicial (cm ² /seg) =	7.31x10-6 cm2/s en FGS
13.964	40.034		4.931x10-6 cm2/s en FIS
14.491	40.658		
15.000	41.073		
15.492	41.291		
16.432	42.420		
17.321	43.416		
18.166	43.755		
18.974	44.015		
19.748	44.607		
20.494	45.862		
21.213	46.852		
21.909	47.163		
22.583	48.555		
23.238	49.682		
23.875	51.167		
24.495	51.396		
Análisis estadístico de la ecuación de Higuchi			
pendiente =	0.753	mg/min ^{1/2} *cm ²	FGS
r ² =	0.993		
pendiente =	0.274	mg/min ^{1/2} *cm ²	FIS
r ² =	0.985		
Dapp.	5.533E-07	cm ² /seg	FGS
Dapp.	9.470E-08	cm ² /seg	FIS

Tabla G5. Obtención del coeficiente de difusión aparente en diferentes aparatos empleando la ecuación de Higuchi en la mezcla 10% Cefalexina-90% Etilcelulosa.

$t^{1/2}$ (min)	A. Wood	Paletas	Erosión
	Q tableta	Q tableta	
	mg disueltos / 3.76 cm ²	mg disueltos / 3.76 cm ²	
0	0	0	0
2.236	2.669	3.731	1.062
3.162	3.802	5.580	1.777
3.873	4.545	7.443	2.898
5.477	5.894	11.734	5.840
6.708	6.948	15.662	8.714
7.746	8.154	19.144	10.990
8.660	8.918	22.089	13.171
9.487	9.617	24.568	14.951
10.247	10.724	26.607	15.883
10.954	11.801	28.434	16.634
10.977	12.590	30.853	18.262
11.180	13.628	34.039	20.411
11.402	13.884	34.429	20.545
11.619	14.297	34.934	20.637
12.247	14.718	35.748	21.029
12.845	15.187	36.625	21.438
13.416	15.672	37.245	21.573
13.964	16.138	37.684	21.547
14.491	16.391	38.223	21.832
15.000	16.757	38.417	21.661
15.492	17.494	38.952	21.458
16.432	17.776	39.247	21.471
17.321	17.985	39.741	21.756
18.166	18.255	W (mg/cm ³) =	90.794
18.974	18.216	Volumen (cm ³) =	0.542
19.748	18.545	Do inicial (cm ² /seg) =	7.31x10-6 cm ² /s en FGS
20.494	18.862		4.931x10-6 cm ² /s en FIS
21.213	19.305		
21.909	19.832		
22.583	20.073		
23.238	20.707		
23.875	21.351		
24.495	22.050		
Análisis estadístico de la ecuación de Higuchi			
pendiente =	0.270	mg/min ^{1/2} *cm ²	FGS
r ² =	0.996		
pendiente =	0.141	mg/min ^{1/2} *cm ²	FIS
r ² =	0.970		
Dapp.	1.765E-07	cm ² /seg	FGS
Dapp.	5.866E-08	cm ² /seg	FIS

VI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Alon, U., Balberg, I., & Drory, A., *Phys. Rev., Lett* 66(1991), 2879.
2. Ansel H.C., *Pharmaceutical Dosage Forms & Drug Delivery Systems*, 5th Edition, Ed Lea & Febiger, 1990, Malvern, Pennsylvania, USA, pp. 183-189.
3. Balberg, I., *Phil. Mag.* B55 (1987), 991.
4. Becerril, G.L., *Control estadístico de calidad para el control de los procesos farmacéuticos*, Tesis de Licenciatura, FES-Cuautitlán, UNAM (1997).
5. Bezemer J. M., Grijpma D.W., Dijkstra P.J., van Blitterswijk C.A. & Feijen J., *Control of protein delivery from amphiphilic poly(ether ester) multiblock copolymers by varying their water content using emulsification techniques*, *Journal of Controlled Release*, 66(2000), 307-320.
6. Bonny, J. D. & Leuenberger H., *Matrix type controlled release systems: I. Effect of percolation on drug dissolution kinetics.*, *Pharm. Acta Helv.*, 66 (5-6) (1991), , 160-164.
7. Bonny, J. D. & Leuenberger H., *Matrix type controlled release systems: II. Percolation effects in non-swellaible matrices.*, *Pharm. Acta Helv.*, 68(1993) 25-33.
8. Bonny, J.D. & Leuenberger H., *Determination of fractal dimensions of matrix-type solid dosage forms and their relation with drug dissolution kinetics*, *Eur. J. Pharm Biopharm.*, School of Pharmacy University of Basel, Switzerland, 39 (1), (1993), 31-37.
9. Broadbent, S.R. & Hammersley, J.M., *Proc. Camb. Phil. Soc.* 53(1957),629.
10. Caraballo Isidoro, et al., *Percolation Thresholds in Ultrasound Compacted Tablets*, *Journal of Controlled Release*, Ed. Elsevier Science Publishers, 69(2000)., 345-355
11. Caraballo Isidoro, Melgoza L.M., Alvarez-Fuentes J., Soriano M.C. & Rabasco A.M., *Design of Controlled Release Inert Matrices of Naltroxene Hydrochloride Based on Percolation Concepts*, *International Journal of Pharmaceutics*, Ed. Elsevier Science Publishers, 181, (1999) 23-30.
12. Caraballo I., Millan M. & Rabasco A. M., *Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets*, *Pharmaceutical Research*, Vol. 13, No. 3, (1996), 387-390.
13. Caraballo I., Millan M. & Rabasco A. M., *The role of the drug/excipient particle size ratio in the percolation model for tablets*, *Pharmaceutical Research*, Vol. 15, No. 2, (1998), 216-220.
14. Chien W. Yie, *Novel Drug Delivery Systems*, Ed. Marcel Dekker , Inc., New York U.S.A, 1982, pp. 315-316, 465-466.
15. Chou, T.S., *J. Med. Chem.*, 12, 925, 1969.
16. Dárr, A., *Tecnología Farmacéutica*, Acribia, España (1979).
17. Drory, A., Balberg, I., Alon, U., & Berkowitz, B., *Phys. Rev.* A43(1991), 6604.
18. Egermann H., Krumphuber A. & Frank P., *Novel Approach to estimate quality of binary random powder mixtures: samples of constant volume. III: Range of validity of equation*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 81, No. 8, August 1992, 773-776.
19. El-Arini S.K., & Leuenberger H., *Dissolution properties of praziquantel-PVP systems*, *Pharmaceutical Acta Helvetiae*, 77(1998) 89-94.
20. Enscore, D.J., Hopfenberg, H.B., Stannett, V.T., *Effect of particle size on the mechanism controlling n-hexane sorption in glassy polystyrene microspheres*, *Polymer* 18, 793-800, (1977).
21. Feng, S., Halperin, B.I., & Sen, P.N., *Phys. Rev.* B35(1987), 197.
22. Finkelstein, E. & Quintiliani, R., *J. Pharm. Sci.*, 67, 10, 1978.
23. Fisher, M.E. & Essam, J.W., *J. Math. Phys.*2(1961), 609.
24. Florey, K., *Analytical profiles of drug Substances*, Vol. 4, Academic Press., London (1975).

25. Flory, P.J., *J. Am. Chem. Soc.* 63(1941), 3083.
26. García J.E.S., Revisión bibliográfica de los sistemas terapéuticos de liberación controlada 1982-1992, Tesis de Licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 1993.
27. Gennaro, R.A., Remington Farmacia, 17ª, Tomo I, Médica Panamericana, Buenos Aires (1987).
28. Gennaro, R.A., Remington Farmacia, 19ª, Tomo II, Médica Panamericana, Buenos Aires (1998).
29. Gever, N.L., Guía Profesional de Medicamentos, 2ª ed., Ed. El Manual Moderno, México, 1984.
30. Grant D. & Brittain H., Solubility of pharmaceutical solids in physical characterization of pharmaceutical solids, *Drugs and the pharmaceutical sciences*, Vol. 70, Marcel Dekker Inc., 1995, U.S.A., pp. 321-366.
31. Good, W.R., *Polymeric Delivery Systems*, R. Kostelnik, ed., New York, 1976, p. 139.
32. Gurny R. et al, Realisation et developpment theorique des formes medicamenteuses a liberation controlee par des films methacryles III. Preparation et caracterisation de formes galenique de liberation controlee; *Pharm. Acta Helv.*, 52(8), 182-187, 1977.
33. Haan, S.W. & Zwanzig, R., *J. Phys.* A10(1977), 1547.
34. Hanson W., *Handbook of dissolution testing*, 2nd edition, Aster Publishing Corporation, USA, 1991, 159 pages.
35. Harding S., Baumann H., Gren T. & Seo Anette, NMR microscopy of the uptake, distribution and mobility of dissolution media in small, sub-millimetre drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*, 66, 81-99 (2000).
36. Harland R.S. & Pepas N.A., *J. Pharm. Sci.*, 78, 146 (1989).
37. Harland, R.S., Gazzaniga, A., Sangalli, M.E., Colombo, P., Peppas, N.A., Drug/polymer matrix swelling and dissolution, *Pharm. Res.*, 5, 488-494, 1988.
38. Hastedt J.E. & Wright J.L., Diffusion in porous materials above the percolation threshold, *Pharmaceutical Research*, Vol. 7, No.9, 893-901 (1990).
39. Hendriksen B.A., Characterization of calcium fenoprofen: 3. Mechanism of dissolution from rotating discs, *International Journal of Pharmaceutics*, 75(1991) 63-72.
40. Higuchi, T., Mechanism of sustained action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 52(1963),1145.
41. Hopfenberg, H. B. et al, Factors affecting water sorption in and solute release from glassy ethylene—vinyl alcohol copolymers, *Journal of Membrane Science*, Volume 8, Issue 3, 1981, Pages 273-282.
42. Ju, R.T.C., Nixon, P.R., Patel, M.V., Drug release from hydrophilic matrices, 1. New scaling laws for predicting polymer and drug release based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer, *J. Pharm. Sci.*, 84,1455-1463, 1995.
43. Jung, H & Perez, R., *Drug Dev. And Ind. Pharm.*, 17(16), 2173-2183, 1991.
44. Kerstein, A.R., *J. Phys.* A16(1983), 3071.
45. Kibbe, A.H., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd edition, American Pharmaceutical Association, USA (2000).
46. Koch, H.P., "Controlled drug delivery systems", *Sci. Pharm.*, 59 (Jun 30) 85-100 (1991).
47. Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A., Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems, in: "Controlled Release Delivery Systems", Dekker,77-90, New York, 1983.

48. Koug, P.M. & Straley, J.P., *J. Phys.* C12(1979), 2151.
49. Lachman, "Sustained Released Dosage Forms", Lea &Febiger, U.S.A., 1976.
50. Langenbucher, F., Material and method parameters in dissolution rate studies, *Pharm. Acta Helv.*, 49 (1974),187.
51. Lee, V.H. & Robinson J.R., *Drug and Pharm. Sci.*, Marcel Dekker. Inc. New York, 167-209 (1978).
52. Lee, P.I., Diffusional release of a solute from a polymeric matrix-approximate analytical solutions, *J. Membr. Sci.*, 1980, 7, 255-275.
53. Leuenberger H., Leu R. & Bonny J.D., Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction, School of Pharmacy, University of Basle, Drug development and industrial pharmacy, 18(6&7), 723-766 (1992).
54. Levich, V.G., *Physicochemical Hydrodynamics*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1962, p.69.
55. Lieberman & Lachman, "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Marcel Dekker Inc., U.S.A., 1980.
56. Lieberman H.A., *Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets Vol. 3*, Marcel Dekker, Inc., New York U.S.A, 1982, pp. 190.
57. Litter, M., *Farmacología Experimental y Clínica*, 7º, Ed. El Ateneo, Buenos Aires, , 1986.
58. Mathiowitz E., *Encyclopedia of controlled drug delivery*, Vol. 1 and Vol. 2, John Willeyand Sons, Inc., 1999, U.S.A.
59. Merck & Co., Inc., *The Merck Index*, and *Encyclopedia of Chemicals, drugs, and biologicals*, 12th. Edition, U.S.A., 1996.
60. Meyers, H.F., *Manual de Farmacología Clínica*, 4ª ed., Ed. EL Manual Moderno, México, 1980.
61. Moffat, A.C., *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*, The Pharmaceutical Press, 1986, London.
62. Najib N.M. & Suleiman M.S., Determination of some parameters influencing the dissolution rate of famotidine, *International Journal of Pharmaceutics*, 61(1990) 173-178.
63. Narvaez, A.M., *Elaboración de un sistema computacional multimedia sobre disolución de polvos y tabletas*. Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán. UNAM (2000).
64. Noyes, A.A., and Whitney, W., The rate of solution of substancesin their own solutions, *J. Am. Chem. Soc.* , 19, 930-936, 1897.
65. Ouano, A.C., Tu, Y.O., Carothers, J.A., Dynamics of polymer dissolution. In: *Structure-solubility relationships in polymers*, Academic Press, New York, 1977, 11-20.
66. Osorio C.S., *El efecto de una mezcla efervescente sobre la liberación a partir de matrices poliméricas*, Tesis de licenciatura, FESC-1, UNAM (1991).
67. Peppas, N.A., Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from polymers, *Pharm. Acta Helv.*, 60, 4(1985), 110-111.
68. Peppas, N. A., Sahlin, J.J., A simple equation for the description of solute release, III. Coupling of diffusion and relaxation., *International Journal of Pharmaceutics*, Elsevier, 57(1989) 169-172.
69. Raygoza T.D., *Estudio de la liberación de clorhidrato de pseudoefedrina en matrices hidrofílicas de PVA-5222 y su relación con el hinchamiento*, Tesis de licenciatura, FESC-1, UNAM (1995).
70. Reynolds T.D., Gehrke H.S., Hussain A.S. and Shenouda L.S., Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl methylcellulosa matrices, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 87, No. 9, USA (1998).

71. Roman F. & Garzón A., Disolución (Revisión bibliográfica) 1er. Parte, Revista de la Sociedad Química de México, Vol. 25, No. 3, 1981, pp. 447-452.
72. Roman F. & Garzón A., Disolución (Revisión bibliográfica) 1er. Parte, Revista de la Sociedad Química de México, Vol. 26, No. 2, 1982, pp. 73-78.
73. Roman F. & Garzón A., Disolución (Revisión bibliográfica) 1er. Parte, Revista de la Sociedad Química de México, Vol. 26, No. 5, 1982, pp. 228-235.
74. Roman F. & Garzón A., Innovación y desarrollo farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, Mexicana 1990, 307 pags.
75. Robinson R. Joseph et al, Controlled Drug Delivery , Fundamental and Applications, 2nd Edition, Ed. Marcel Dekker , Inc., New York U.S.A, 1978, pp. 130-136, 376-378, 388-391, 488-492, 535-536.
76. Robinson, L., "Controlled drug delivery", Marcel Dekker Inc. , U. S. A., 1980.
77. Roseman J. T., Controlled Drug Delivery , Ed. Marcel Dekker , Inc., New York U.S.A, 1983, pp. 8, 77, 88, 122-123, 141, 193.
78. Rosenstein, S.E., Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 40^a ed., PLM, Lima Perú, 1994.
79. Sahimi Mohammad, Applications of Percolation theory, Ed. Taylor & Francis Inc., Great Britain, 1994, pp. 1-120.
80. Scher, H. & Zallen, R., J. Chem. Phys., 53(1970), 3759.
81. Shante, V.K.S. & Kirkpatrick, S., Adv. Phys., 20(1971), 325.
82. Silva A., Estudio comparativo de perfiles de disolución de productos farmacéuticos que contienen Ibuprofeno como monofármaco, Tesis de Licenciatura, FESC Cuautitlán, UNAM, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 1995, 67 pags.
83. Skoug J.H., Halstead, G., Freeman, D., Rhos, D., Strategy for the development and validation of dissolution test for solid oral dosage forms, Pharmaceutical Technology, May 1996
84. Soriano M.C., Caraballo I., Millan M., Piñero R.T., Melgoza L.M. & Rabasco A. M., Influence of two different types of excipient on drug percolation threshold, International Journal of Pharmaceutics, 174(1998) 63-69.
85. Squella, J.A. & Nuñez-Vergara, L.J., J.Pharm. Sci., 67,10, 1978.
86. Stauffer D. & Aharony Ammon, Introduction to percolation theory, 2nd ed., Taylor & Francis Inc., London (1998).
87. Stockmayer, W.H., J. Chem. Phys.11 (1943), 45.
88. Swarbrick, I. J. Pharmaceutical Technology, 25-27 (1997).
89. Swarbrick, J. & Boylan J.C., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 2,3,4,6,9, Marcel Dekker, Inc., USA (1990).
90. United States Pharmacopeia, USP 24, NF 19, The United States Pharmacopeia, Philadelphia, Rockville, M.D., 2000.
91. Usteri, M., Bonny, J.D., Leuenberger, H., Fractal dimension of porous solid dosage forms, Pharm. Acta Helv., 65 (1980), 65.
92. Usteri M., Bonny J.D., Leuenberger H., Fractal Dimension of Porous Solid Dosage Forms, Pharmaceutical Acta Helveticae, Ed. Elsevier Science Publishers, 65, Nr.2(1990) 55-60.
93. Voigt, H.R., Tratado de Tecnología Farmacéutica, Ed. Acribia, España (1976).
94. Wang, T. T., Kwei T. K., Frisch, H.L., Diffusion in glassy polymers, III, J. Polym. Sci., A2 7, 2019-28 (1968).