



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN

**“FORMACIÓN DE UNA DISPERSIÓN  
SÓLIDA NANOPARTICULADA DE  
PRINCIPIOS ACTIVOS DE BAJA SOLUBILIDAD  
PARA AUMENTAR SU VELOCIDAD  
DE DISOLUCIÓN”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**  
P R E S E N T A:  
**JESSICA GUTIÉRREZ RAMÍREZ**

ASESOR: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

U. N. A. M.  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ  
Jefa del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán.  
EXÁMENES PROFESIONALES

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos la: Tesis

Formación de una dispersión sólida nanoparticulada de principios activos de baja solubilidad para aumentar su velocidad de disolución

Que presenta la pasante: Jessica Gutiérrez Ramírez  
Con número de cuenta: 304267208 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de abril de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. David Quintanar Guerrero	
VOCAL	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
SECRETARIO	M. en C. Ma. Guadalupe Nava Arzaluz	
1er. SUPLENTE	Dr. Néstor Mendoza Muñoz	
2do. SUPLENTE	QFB. Gabriela Rodríguez Patiño	

NOTA: los sindocales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HHA/pm

## **DEDICATORIA**

A Dios por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio. A mis padres y hermano por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación tanto académica como de la vida por su incondicional apoyo y motivación.

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo expresar mi agradecimiento al Dr. David Quintanar Guerrero por su guía, comprensión, paciencia, entrega y valiosos consejos a lo largo del proceso de investigación y para la elaboración de esta tesis. Asimismo agradezco a las diferentes personas que de diversas maneras me brindaron alguna ayuda o sugerencia.

## INDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	2
ABREVIATURAS.....	3
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>6</b>
1.1 DISPERSIONES SÓLIDAS.....	6
1.2 METODOS DE OBTENCIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS.....	7
1.3 CLASIFICACIÓN DE DISPERSIONES SOLIDAS.....	8
1.4 CARACTERISTICAS DEL ACARREDOR SOPORTE.....	10
1.5 EL CONCEPTO DE DISOLUCIÓN.....	12
1.6 MEDIO DEDISOLUCIÓN.....	13
1.7 TEORIA DE DISOLUCIÓN.....	14
1.8 FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.....	18
1.9 CONDICIONES “SINK” Y NO “SINK”.....	19
1.10 VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA.....	20
1.11 APARATO DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA.....	22
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
1. OBJETIVO GENERAL.....	23
2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	23
<b>4. HIPÓTESIS.....</b>	<b>23</b>
<b>5. MATERIALES Y EQUIPO.....</b>	<b>24</b>
<b>6. METODOLOGÍA.....</b>	<b>25</b>
1. ELABORACIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS Y MEZCLAS FÍSICAS.....	26
2. ELABORACION DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA.....	26
3. CARACTERIZACIÓN.....	27
3.1 TAMAÑO DE PARTÍCULA.....	27
4. CURVA DE CALIBRACIÓN.....	29
<b>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>45</b>
<b>9. PERSPECTIVAS.....</b>	<b>46</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>47</b>
<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>50</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	6
Fig. 2. Equilibrio sólido- líquido en una mezcla binaria de sólidos.....	9
Fig. 3. Efecto de la viscosidad sobre la velocidad de disolución.....	14
Fig. 4. Esquema del modelo de la capa de difusión (Teoría de la película).....	15
Fig. 5. Diagrama esquemático de Wagner que ilustra los procesos involucrados en la disolución de preparados sólidos.....	16
Fig. 6. Efecto de la temperatura sobre las velocidades de disolución y desintegración de comprimidos.....	18
Fig. 7. Curva de disolución intrínseca.....	21
Fig. 8. Aparato de Wood para medir la velocidad de disolución intrínseca.....	22
Fig.9. Diagrama de flujo experimental.....	25
Fig. 10. Termograma de nifedipino puro.....	33
Fig. 11. Termograma de Geleol <sup>®</sup> .....	34
Fig. 12. Termograma mezcla nifedipino- Geleol <sup>®</sup> 1:0.5.....	34
Fig. 13. Termograma mezcla nifedipino- Geleol <sup>®</sup> 1:0.1.....	35
Fig. 14. Termograma mezcla nifedipino- Geleol <sup>®</sup> 1:0.025.....	35

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de dispersiones sólidas.....	11
Tabla 2. Formulaciones de nifedipino para dispersiones sólidas y mezclas físicas.....	26
Tabla 3. Curva de calibración de nifedipino.....	30
Tabla 4. Evaluación de tamaño de partícula para las NP obtenidas.....	31
Tabla 5. Puntos de fusión teóricos y experimentales de las muestras.....	33
Tabla 6. Mecanismo de transporte y tipo de liberación de acuerdo al valor de $n$ en el modelo de Peppas.....	40
Tabla 7. Valores de $n$ obtenidos del modelo de Peppas para mezclas físicas y dispersiones sólidas.....	40
Tabla 8. Constantes de disolución intrínseca de mezclas físicas y dispersiones sólidas.....	41
Tabla 9. Valores de $K_{(H)}$ y de coeficientes de correlación aplicando el modelo de Higuchi en mezclas físicas.....	43
Tabla 10. Valores de $K_{(H)}$ y de coeficientes de correlación aplicando el modelo de Higuchi en dispersiones sólidas.....	44

## ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
BCS	Clasificación Biofarmacéutica
BD	Biodisponibilidad
Cs	Concentración saturada
DS	Dispersión Sólida
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
LSS	Lauril sulfato de sodio
MF	Mezcla física
NP	Nanopartículas
Nm	Nanómetros
PEG 1500	Polietilenglicol 1500
RPM	Revoluciones por minuto

## 1. INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es un área multidisciplinaria que consiste en la creación y utilización de materiales, dispositivos o sistemas de escala nanométrica. En la actualidad la nanotecnología juega un papel importante en el desarrollo de sistemas con aplicaciones biomédicas que facilitan el diagnóstico de patologías (Klibanov,1999).

El mejorar de la biodisponibilidad oral de fármacos de baja solubilidad en agua sigue siendo uno de los aspectos que presenta mayores desafíos para el desarrollo de farmacéuticos. En 1961, Sekiguchi y Obi desarrollaron el método de preparación de dispersiones sólidas. Por lo general, las dispersiones sólidas de fármacos de baja solubilidad en agua han revelado una biodisponibilidad mayor debido al hecho de que tradicionalmente, los soportes utilizados han sido polímeros como el polietilenglicol, la polivinilpirrolidona o materiales con bajo peso molecular como el azúcar. Recientemente, se han identificado otros polímeros como *EUDRAGIT*<sup>®</sup>, carbómeros, derivados de celulosa como potenciales formadores de dispersiones sólidas (Sekiguchi,K,Obi 1961).

La evaluación de las características de las dispersiones sólidas se realizarán mediante espectroscopia de infrarrojo (IR) y ensayos de disolución intrínseca. Un sistema muy utilizado para el estudio de la velocidad de disolución intrínseca de fármacos es el de Wood y colaboradores (Wood, *et al.* 1981). El aparato, consiste en un conjunto de matriz y cuño o punzón como los empleados comúnmente en la elaboración de comprimidos. Para aplicar este sistema, se introduce el fármaco en la matriz y con el punzón se le aplica una fuerza mediante una prensa hidráulica. El punzón se deja colocado y, mediante un dispositivo atornillado en el cuerpo de la matriz, se conecta a un disolutor. Finalmente, la matriz se sumerge en el líquido de disolución y se hace rotar a la velocidad deseada (Aulton,2004).

El nifedipino pertenece al grupo de los medicamentos llamados bloqueantes de calcio, utilizado en el tratamiento de angina de pecho e hipertensión. Este fármaco de baja solubilidad en agua se ha investigado con polímeros solubles en agua como el PEG (Carrasco, 2000).

Para poder realizar perfiles de velocidad de disolución suelen hacerse pruebas comparativas para determinar, la diferencia entre dos formas polifórmicas de un mismo compuesto o entre las velocidades de liberación de un fármaco a partir de dos preparados. Cabe destacar que aunque en la mayoría de las pruebas de disolución se emplean fármacos puros o comprimidos y cápsulas convencionales, también es importante conocer la velocidad de liberación de los fármacos a partir de otros tipos de formas farmacéuticas (Aulton, 2004).

La formulación de dispersiones sólidas es un método eficaz de aumento de la velocidad de disolución de fármacos muy poco solubles. El principal propósito de este estudio fue la preparación de dispersiones sólidas de nifedipino con PEG 1500 y *Geleo*® para mejorar sus propiedades de disolución. Las dispersiones sólidas submicrónicas se prepararon mediante el método de dispersión rotor-estator y se compararon las velocidades de disolución intrínseca de las mezclas físicas y el fármaco puro.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Dispersiones sólidas

Numerosos principios activos de interés terapéutico presentan baja biodisponibilidad debido principalmente a su baja solubilidad acuosa. Esta propiedad junto con sus características de permeabilidad definen su comportamiento biofarmacéutico en cuanto a su capacidad de absorción. Este aspecto puede tener connotaciones regulatorias ya que, de acuerdo a la Clasificación Biofarmacéutica de principios activos (BCS) para medicamentos similares conteniendo fármacos con misma permeabilidad pueden ser requeridos estudios de biodisponibilidad (BD) dependiendo de su solubilidad. De este modo, mientras que para los fármacos de clase I (alta solubilidad, alta permeabilidad) no se requiere este tipo de estudio, si es necesario para fármacos de clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad) (Vasconcelos, *et al.* 2007).

<b>Clase</b>	<b>Solubilidad</b>	<b>Permeabilidad</b>
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Fig. 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

De acuerdo a este análisis, entre las principales estrategias para aumentar la velocidad de disolución se encuentran la posibilidad de incrementar la superficie específica disponible para la disolución (disminuir el tamaño de partícula), modificar las propiedades hidrodinámicas del medio (disminuir el espesor de la capa de difusión y asegurar las condiciones "sink"), y aumentar la solubilidad aparente del compuesto en las condiciones fisiológicas más relevantes. (Vasconcelos, *et al.* 2007).

Una de las alternativas para aumentar la velocidad de disolución de fármacos, es la utilización de dispersiones sólidas. Este término describe aquellas formulaciones donde el activo es dispersado homogéneamente en una matriz

biológicamente inerte. Estos sistemas han sido definidos como **“la dispersión de uno o más principios activos en estado sólido en una matriz inerte (soporte) preparada por fusión, disolución con un solvente orgánico o una combinación fusión- disolución”** (Chiou,1971).

Como soporte para estos sistemas son utilizados materiales hidrosolubles como polietilenglicoles (PEG), polivinilpirrolidona (PVP) y azúcares. Sin embargo, la utilización de polímeros poco solubles también ha sido evaluada para fines de desarrollo tanto en sistemas de liberación inmediata como de liberación prolongada, más recientemente, se han incorporado surfactantes a las dispersiones sólidas con fines de mejorar las propiedades de disolución (Vasconcelos, *et al.* 2007).

En la práctica, estas dispersiones son sistemas en los cuales la liberación del fármaco es mayor a la liberación obtenida a partir de una formulación convencional. Esto se debe, principalmente, a que las partículas de una DS tienen mayor superficie específica (menor tamaño de partícula) y, en consecuencia, presentan una mayor velocidad de disolución (Vasconcelos, *et al.* 2007).

## **1.2 Métodos de obtención de DS.**

### **I. Método de fusión**

Las cantidades correspondientes al fármaco, acarreador y /o agente tensoactivo son pesadas y mezcladas para obtener un conjunto físico que luego es fundido a una temperatura mayor que la temperatura de fusión del acarreador hasta obtener una masa homogénea que se enfría y es sometida a un proceso de pulverización y tamizado.

Este método de preparación es muy usado por simplicidad y economía aunque presenta una gran desventaja debido al uso de altas temperaturas que podrían alterar la estabilidad del fármaco y del acarreador (Chiou and Riegelman, 1971).

## II. Disolución con un solvente orgánico

En este caso las dispersiones sólidas se obtienen por disolución de cada uno de los componentes (fármaco, y /o agente tensoactivo) en un mismo solvente, el cual es posteriormente evaporado a presión reducida a diferentes temperaturas. Con esta técnica se evitan los problemas de estabilidad que genera el uso de altas temperaturas ya que, la evaporación del solvente puede ser realizada a temperatura ambiente, pero hay inconvenientes como la presencia del algún residuo que afectaría la estabilidad del fármaco o del acarreador y por lo tanto, se deben utilizar solventes que sean fáciles de remover, además de ser necesario contar con un método de recuperación de solvente debido al gran volumen que se genera especialmente cuando este procedimiento se realiza en gran escala. (Chiou and Riegelman, 1971).

## III. Fusión y disolución

Se utiliza cuando el fármaco no es directamente soluble en el acarreador y cuando se le agrega un líquido al acarreador afecta sus propiedades como sólido.

La técnica consiste en disolver el fármaco en un solvente líquido para obtener una solución que va a ser incorporada directamente al acarreador fundido, por último el solvente es removido (Chiou and Riegelman, 1971).

### **1.3 Clasificación de Dispersiones Sólidas.**

Las dispersiones pueden construirse en verdaderas mezclas eutécticas obtenidas por el método de fusión. En este caso, cuando el sistema se pone en contacto con un medio acuoso, el acarreador se disuelve rápidamente y el fármaco poco soluble se libera en forma de partículas muy finas que contribuyen a aumentar la velocidad de disolución. En este sistema, los componentes son miscibles entre sí en estados líquidos e inmiscibles en estado sólido y se caracterizan por poseer un punto de congelación de la mezcla líquida, menor al de cada componente por separado. Por otra parte, poseen una "temperatura eutéctica" por debajo de la cual no existe una fase líquida. El punto eutéctico va a ser aquel en donde el líquido se

encuentre en equilibrio con el sólido y va a estar dado por una composición definida de fármaco y matriz (Craig, 2002).



Fig. 2. Equilibrio sólido- líquido en una mezcla binaria de sólidos (Craig, 2002).

En segundo lugar, un sistema disperso de este tipo puede enmarcarse en la definición de solución sólida, la cual es un sistema monofásico, homogéneo, compuesto de cristales mixtos en el cual el fármaco se encuentra disperso molecularmente en la matriz como si se tratara de una disolución líquida existiendo un estado de miscibilidad total en la fase sólida. Este caso ideal no es frecuente y generalmente son solo miscibles entre sí dentro de ciertos límites (Chiou and Riegelman, 1971).

Se ha observado que, con las soluciones sólidas se logran mejores velocidades de disolución en relación a las mezclas eutécticas debido a que el tamaño de partícula es menor en las primeras, generalmente entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ ; y por otro lado, el compuesto disuelto (fármaco) se encuentra en un estado amorfo dentro del cristalino (Chiou and Riegelman, 1971).

Las dispersiones sólidas también pueden ser consideradas dispersiones vítreas en donde el soluto se encuentra disuelto en un sistema vítreo, originando formaciones homogéneas caracterizadas por su transparencia y su fragilidad. Estos sistemas

son obtenidos por un rápido enfriamiento del producto fundido, que no le permitiría reordenarse y adquirir la estructura característica de los líquidos sobrenfriados. El fármaco puede hallarse disuelto o precipitado, formado una solución o una suspensión vítrea. En estos sistemas la energía de red cristalina es menor que la de una solución sólida por lo que, la velocidad de disolución de los fármacos en las soluciones vítreas es teóricamente mayor que en las soluciones sólidas.

También, podemos hablar de dispersiones amorfas en las cuales el principio activo se encuentra como un precipitado sólido en estado amorfo en la matriz, la que a su vez puede hallarse en estado amorfo o cristalino.

Las dispersiones sólidas también pueden ser enmarcadas dentro de dos grandes grupos:

- a) Dispersiones sólidas binarias, formadas por el fármaco y el acarreador o soporte.
- b) Dispersiones sólidas ternarias a las cuales se les incorpora un agente tensoactivo.

#### **1.4 Características del soporte.**

Al momento de elegir el soporte es importante que éste cumpla con ciertas características como:

- a) Ser solubles en agua o tener la capacidad de captarla en altas proporciones y a velocidades adecuadas.
- b) No ser tóxicos.
- c) Deben ser química, física y térmicamente estables y con un punto de fusión bajo para evitar un calentamiento excesivo si el método de obtención es por fusión.
- d) Ser solubles en el solvente orgánico a utilizar cuando el método de obtención es por disolución.
- e) Ser químicamente compatibles con el fármaco en el estado sólido y no deben formar complejos de constantes de asociación fuertes para no reducir la velocidad de disolución, y

f) Fisiológicamente inertes.

Como soportes de una dispersión sólida se pueden usar materiales hidrosolubles como polietilenglicoles (PEG'S) o insolubles pero con alta capacidad de absorción de agua como la carboximetilcelulosa entrecruzada.

El PEG es un polímero de óxido de etileno ampliamente utilizado como acarreador debido a su alta solubilidad en agua y en solventes orgánicos, un bajo punto de fusión, los PEG's son principalmente utilizados en la preparación de dispersiones sólidas por medio de la técnica de fusión debido a que el fármaco no es sometido a altas temperaturas evitando así la posibles degradación o alteración del fármaco y el acarreador. En la Tabla 1 se describen brevemente las características de las dispersiones sólidas con PEG.

Tabla 1. Características de dispersiones sólidas.

PROPIEDAD	CARACTERÍSTICAS
Relación fármaco: acarreador	Esta descrito que el aumento de la velocidad de disolución es proporcional a la cantidad de soporte en el sistema por lo cual es un problema el diseño de dispersiones sólidas con principios activos que presentan altas dosis.
Estabilidad	Para el caso de algunos fármacos en particular se ha comprobado que la estabilidad física de los sistemas disminuye con el tiempo.
Propiedades fisicomecánicas	El material sólido obtenido no siempre presenta propiedades de compactación y flujo convenientes para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida.

En los últimos años, se empezó a estudiar que el uso de agentes surfactantes como acarreador afectaba la velocidad de disolución de fármacos poco solubles en agua. Entre ellos, podemos mencionar a un tipo de surfactante no iónico formado por copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, el poloxámero que comúnmente es utilizado en formas farmacéuticas como agente dispersante, emulsificante, solubilizante y humectante (Launer and Dressman, 2000).

### **1.5 El concepto de disolución.**

Disolución procede del latín *dissolutio*. El término hace mención a la acción y efecto de disolver (separar lo que estaba unido de algún modo, mezclar de forma homogénea las moléculas de una sustancia en el seno de un líquido). Por lo tanto es la mezcla homogénea resultante tras disolver cualquier sustancia en un líquido.

La teoría cinética de la materia establece que en las fases condensadas los movimientos térmicos de las moléculas disminuyen suficientemente para que las fuerzas de atracción intermolecular den lugar a la formación de masas coherentes de moléculas, a diferencia de lo que sucede en la fases gaseosas, en las que las moléculas se mueven con independencia dentro de los límites del recipiente. En las fases condensadas sólidas, el movimiento térmico de las moléculas se reduce prácticamente a vibraciones alrededor de las posiciones medias y los componentes tienden a formar estructuras tridimensionales o mallas cristalinas. (Aulton, 2004).

Cuando una sustancia se disuelve en un líquido, el aumento del volumen del segundo es menor de lo que cabría esperar. Por consiguiente, podemos considerar que el proceso de la disolución implica la recolección de una molécula de soluto que pasa de un medio en que está rodeada por otras moléculas idénticas, y con las que experimentan atracciones intermoleculares, a una cavidad en el seno de un líquido, en donde está rodeada por moléculas diferentes, con las que puede interactuar de modo distinto. En la mayoría de los sistemas reales, la disolución se acompaña de un cambio en las fuerzas intermoleculares experimentadas por el soluto y el disolvente antes y después del proceso. Por consiguiente, en esos sistemas la disolución se acompaña de una variación en la entalpía ( Aulton, 2004).

Noyes y Whitney (1987), sugieren que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. La relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido. Sin embargo, el trabajo de Noyes y Whitney, se

concentro en el estudio de los aspectos fisicoquímicos de la disolución como se aplica a las sustancias químicas. La velocidad de disolución es por lo tanto una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa acerca de la disponibilidad biológica de un fármaco, la disolución se considera hoy en día una de las pruebas de control de calidad más importantes realizadas en los preparados farmacéuticos (Remington, 2000).

### **1.6 Medio de la disolución**

La elección del líquido apropiado para las pruebas de disolución depende ampliamente de la solubilidad del fármaco, así como de simples motivos económicos y prácticos:

i)      pH del medio de disolución

Las soluciones ácidas tienden a desintegrar los comprimidos más rápidamente que el agua y por lo tanto puede incrementar la velocidad de disolución por medio del aumento del área de superficie efectiva. Sin embargo, debido a la acción corrosiva de las emanaciones ácidas sobre el equipo de disolución intrínseca. Otro enfoque para evitar los efectos deletéreos del ácido clorhídrico consiste en reemplazarlo con soluciones amortiguadoras ácidas como el fosfato ácido de sodio para mantener pH requerido (Riegelman, 1971).

ii)     Tensión superficial del medio de disolución

Las sustancias tensoactivas y los agentes humidificantes reducen el ángulo de contacto y por lo tanto mejoran el proceso de penetración de la matriz por el medio de disoluciones otros estudios realizados con comprimidos y cápsulas convencionales también se observó un incremento significativo de la velocidad de disolución incluso con un nivel por debajo de la concentración micelar crítica probablemente por la reducción de la tensión superficial (Noyes, 1987).

iii) Viscosidad del medio de disolución

En el caso de procesos de disolución controlados por difusión sería de esperar que la velocidad de disolución disminuyera con el aumento de la viscosidad. Sin embargo en el caso de los procesos de disolución controlados a nivel de la interface la viscosidad debe tener poco efecto (Figura 1).

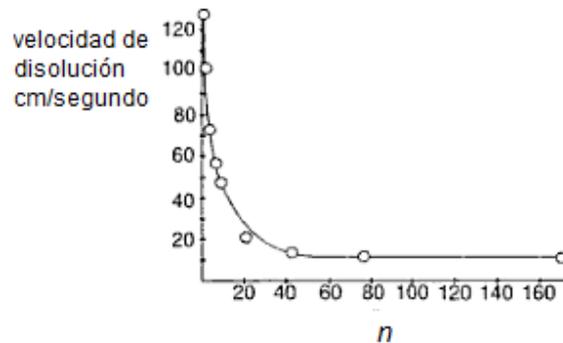


Fig.3.Efecto de la viscosidad sobre la velocidad de disolución (Noyes, 1987).

### 1.7 Teoría de la disolución

Modelo de la capa de difusión (teoría de la película)

Para poder examinar los datos cualitativamente, Noyes y Whitney describen el fenómeno de la disolución de la siguiente forma:

$$\frac{dc}{dt}=K(C_2-C_1) \quad \text{Ec. 1.}$$

Donde la  $dc/dt$  es la velocidad de disolución del fármaco, K es la constante de proporcionalidad, C es la concentración en el tiempo t y  $C_2-C_1$  es el gradiente de concentración. La constante de proporcionalidad K también denominada constante de disolución. Se ha demostrado que la ecuación sigue una cinética de primer orden (Figura 2).

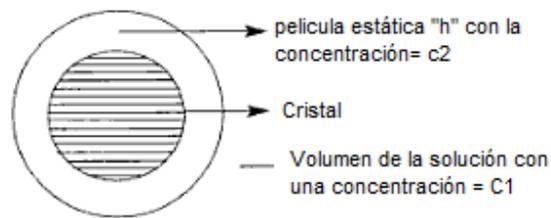


Fig.4. Esquema del modelo de la capa de difusión (Teoría de la película).

Para poder explicar el mecanismo de la disolución, Nernst (1904) propuso la teoría del modelo de película, bajo la influencia de fuerzas no reactivas o químicas, una partícula sólida sumergida en un líquido es sometida a dos pasos consecutivos:

1. La disolución del sólido en la interfase, con la formación de una delgada capa estática o película  $h$  alrededor de la película.
2. La difusión desde esa capa en el límite con la masa del líquido (Nernst, 1904).

El primer paso, la solución, es casi instantánea. En el segundo la difusión es mucho más lenta y por lo tanto es el paso limitante de la velocidad de entrega del fármaco al medio de disolución. Durante el mismo año Brunner estaba investigando otros factores, además del área de superficie, que afectan el proceso de disolución para poder determinar los componentes fundamentales de la constante de proporcionalidad en la ecuación 1. Por medio de la primera ley de difusión de Fick y la reciente propuesta teoría de la película, Nernst Brunner, amplió la ecuación 2 para incluir el coeficiente de difusión estático,  $h$  y el volumen del medio de disolución llegando a:

$$\frac{dC}{dt} = K_2 S (C_2 - C_1) \quad \text{Ec. 2.}$$

$$\frac{dC}{dt} = K_2 \frac{DS}{v/t} (C_2 - C_1) \quad \text{Ec. 3.}$$

La constante de proporcionalidad  $K_2$  se conoce como la constante de velocidad intrínseca y es característica de cada componente químico.

Para determinar la velocidad de disolución de fármacos de preparados sólidos en condiciones estandarizadas, deben considerarse diversos procesos

fisicoquímicos. Estos incluyen las características de humidificación de los preparados sólidos, la capacidad de penetración del medio de disolución en los mismos, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la desagregación. Wagner propuso un esquema general (Figura 3.) para los procesos involucrados en la disolución de preparados sólidos (Wagner, 1975).

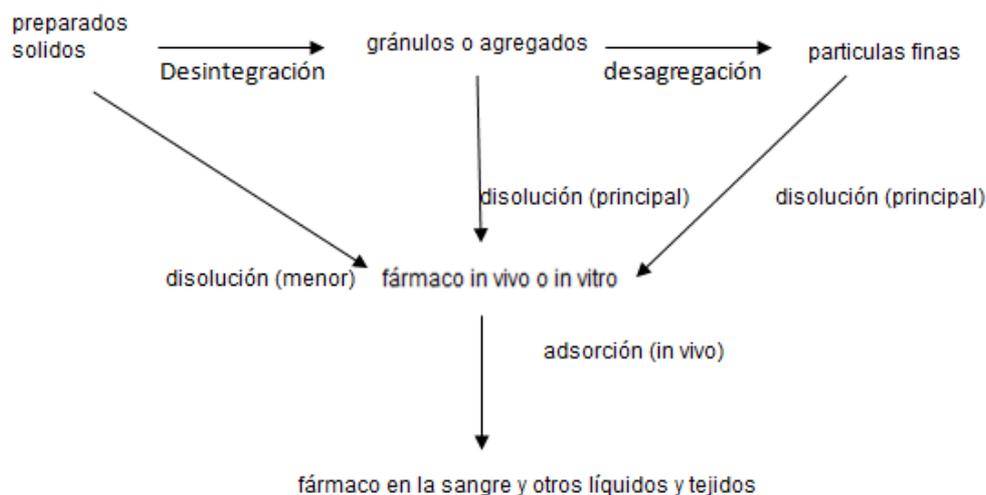


Fig.5. Diagrama esquemático de Wagner que ilustra los procesos involucrados en la disolución de preparados sólidos (Wagner, 1975).

Carstensen (1975) explicó que la humidificación de la superficie de los preparados sólidos controla el acceso de líquido hacia la superficie del sólido y muchas veces, es el factor limitante en el proceso de la disolución. La velocidad de humidificación depende directamente de la tensión superficial en la fase y el ángulo de contacto, entre la superficie del sólido y el líquido. En general, un ángulo de más de 90° indica una pobre capacidad de humidificación. La incorporación de una sustancia tensoactiva en el preparado o en el medio de disolución, reduce el ángulo de contacto e incrementa la disolución. Además, la presencia de aire en el medio de disolución hace que las burbujas de aire sean atrapadas en los poros de los comprimidos y actúen como una barrera en la interfase.

Una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de disgregación, el gran tamaño de los poros facilita la penetración pero si es demasiado grande puede inhibirla por disminución de la tensión interna causada por el hinchamiento del desintegrante.

i) Correlación entre desintegración y disolución

Ambos procesos presentan curvas con forma de S y se sugirió una función de tipo Probit o Weibul para explicar los datos. (Vaquero, 2002) Sin embargo, en general la desintegración ha resultado ser un mal indicador de Biodisponibilidad debido a su turbulenta agitación mantenida durante la prueba.

Se ha encontrado que varios factores como la solubilidad, el tamaño de partícula y la estructura cristalina, entre otros, afectan la disolución de la sustancia pero no tienen importancia para la desintegración (Gibaldi, 1982).

### **1.8 Factores que afectan la velocidad de disolución.**

Los factores que afectan la velocidad de disolución de los preparados pueden clasificarse en tres categorías principales.

a) Efecto de la solubilidad sobre la disolución

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco desempeñan un papel primario en el control de su disolución a partir del preparado. La ecuación de Noyes y Whitney modificada muestra que la solubilidad acuosa del fármaco es el principal factor que determina su velocidad de disolución.

b) Efecto del tamaño de partícula.

Dado que el área superficial aumenta con la disminución del tamaño de partícula, pueden lograrse velocidades de disolución mayores por medio de la reducción del tamaño de las partículas. Este efecto ha sido puesto de relieve por la velocidad de disolución superior observada después de la micronización de ciertos fármacos escasamente solubles en opción a la forma regularmente molida. La micronización

aumenta el área de superficie expuesta a medios de disolución y por ende mejora la velocidad de disolución.

No obstante, se debe reconocer que el simple aumento del área superficial del fármaco no siempre garantiza un aumento equivalente de la velocidad de disolución. (Remington, 2000).

### c) Efecto de la temperatura

Dado que la solubilidad de los fármacos depende de la temperatura, su cuidadoso control durante el proceso de disolución es muy importante y debe mantenerse dentro de un espectro de  $\pm 0.5$  grados. En general, siempre se mantiene una temperatura de  $37^\circ$  durante las determinaciones de disolución (Figura 4.)

Para una molécula disuelta, el coeficiente de difusión,  $D$  depende de la temperatura  $T$  de acuerdo con la ecuación de Stokes:

$$D = \frac{KT}{6\pi\eta r} \quad \text{Ec. 4.}$$

Donde  $K$  es la constante de Boltzmann y  $(6\pi\eta r)$  es la fuerza de Stokes para una molécula esférica,  $\eta$  es la viscosidad en unidades poise y  $r$  es el radio de la molécula.

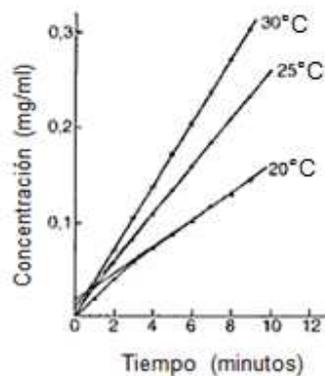


Fig. 6. Efecto de la temperatura sobre las velocidades de disolución y desintegración de comprimidos (Remington, 2000).

## Métodos de Disolución

Los métodos de disolución se clasifican teniendo en cuenta varios factores, según lo señalado por Hersey (1976) cuando el área superficial de los fármacos puros permanece constante, se mide la velocidad de disolución intrínseca, la cual se expresa en  $\text{mg}/\text{cm}^2 \times \text{h}^{-1}$ . En cambio, en aquellos en los cuales el área superficial va disminuyendo con el tiempo, se mide la velocidad de disolución aparente, la cual se expresa en masa/tiempo.

Otra clasificación, puede ser realizada en base al gradual aumento concentración del medio líquido o si la concentración puede ser mantenida constante. En el primer caso tenemos los llamados métodos “no sink” y el segundo, los métodos “sink”. Los métodos que miden la velocidad de disolución intrínseca son aún utilizados para medir las características de disolución de fármacos puros y la influencia de ciertos factores como la composición del medio de disolución, tipo de sal o éster, etc. (Marín, 1987).

### **1.9 Métodos que emplean condiciones “sink”**

Cuando una sustancia se disuelve en un medio líquido cualquiera de las moléculas disueltas provocan una disminución del gradiente de concentración y por consiguiente, la velocidad de disolución va disminuyendo con el tiempo. Los denominados métodos “sink”. Se presentan cuando el volumen del medio de disolución es 5 a 10 veces mayor que el volumen requerido para preparar una solución saturada  $C < 0.15 C_s$  o  $C \ll C_s$ .

Los métodos “sink” son bastante adecuados, sobre todo si se imagina que “in vivo”, la disolución de fármacos se realiza conforme a un modelo semejante ya que generalmente, y según las condiciones fisicoquímicas imperantes en el tracto gastrointestinal, el principio activo va siendo absorbido a medida que se disuelve desde el líquido de disolución (Gibaldi y Feldman, 1971).

### 1.9 Métodos que emplean condiciones “no sink”

Debido a la dependencia de la disolución de la concentración del medio disolvente los métodos llamados “no sink” permiten obtener cinéticas que corresponden , la mayoría de veces a procesos de primer orden, se emplean a menudo grandes volúmenes de líquido de ensayo o bien se limita la disolución de la sustancia a una cantidad determinada de producto por lo general 10% de lo necesario para lograr la saturación del líquido de disolución( Gibaldi y Feldman,1971).

### 1.10 Velocidad de disolución intrínseca.

En los estudios de disolución del fármaco en estado puro, se estudia la velocidad de disolución de un fármaco contenido en un comprimido que no contiene excipientes y se calcula la constante. El comprimido se obtiene con el disco de Wood:

$$K = \frac{D}{l \text{ cm} \cdot s^{-1}}$$

Donde K constante de disolución intrínseca D diámetro, la velocidad de disolución es un elemento clave en el control de la duración del efecto del fármaco. Se define como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interface líquida/sólida, la temperatura y la composición del solvente (Shah, 1989).

La velocidad de disolución intrínseca aumenta si:

- i) La constante de velocidad aumenta
- ii) El área superficial aumenta
- iii) Cs aumenta

Como una constante del fármaco se implica que si:

- i)  $K > 1$  generalmente no estará limitada por la disolución.
- ii)  $K < 0.1$  posiblemente la absorción estará limitada por la disolución.
- iii)  $0.1 < K < 1$  entre límites se requiere de más información.

La disolución intrínseca es una prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene el fármaco puro que está contenido en una forma farmacéutica sólida. La pendiente determina la velocidad de disolución (Figura 5), el paso del fármaco a través de la capa exterior (Shah, 1989).

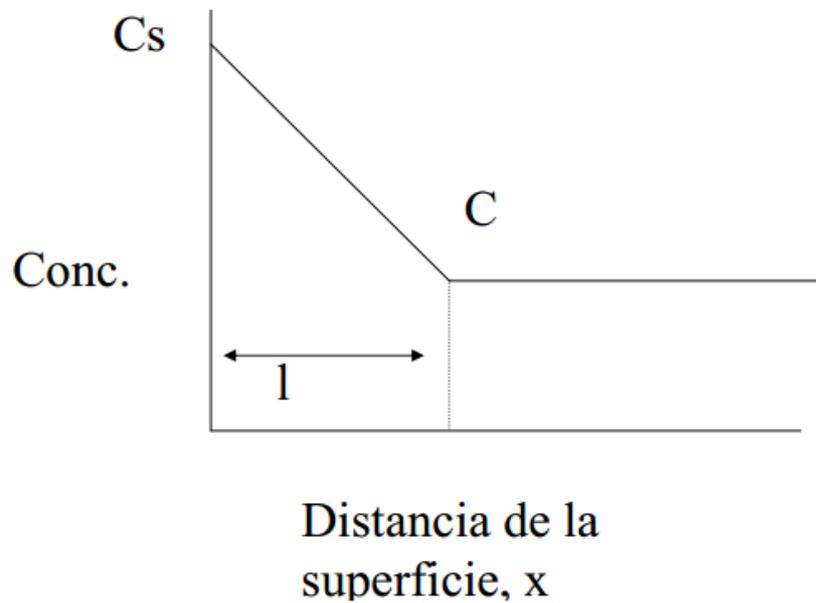


Fig. 7. Curva de disolución intrínseca

### 1.11 Aparato de disolución intrínseca

Un sistema para el estudio de la velocidad de disolución intrínseca de fármacos es el de Wood y colaboradores (1981). El aparato consiste en un conjunto de matriz y cuño o punzón como los empleados en la elaboración de comprimidos (Figura 6). Se introduce el fármaco en la matriz y con el punzón se comprime fuertemente mediante una prensa hidráulica y mediante un dispositivo atornillado en el cuerpo de la matriz, se conecta con un motor. Finalmente, la matriz se sumerge en el líquido de disolución y se hace rotar a la velocidad deseada.

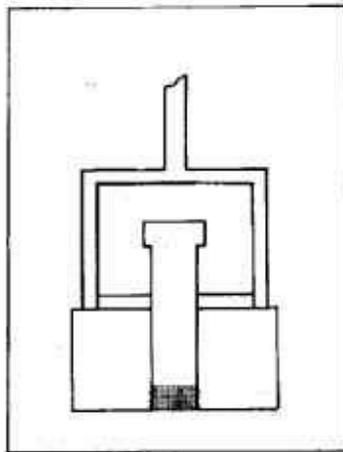


Fig. 8. Aparato de Wood para medir velocidad de disolución intrínseca

### 1.12 Justificación del trabajo.

Considerando la creciente necesidad por desarrollar dispersiones sólidas dentro de nanopartículas en el presente trabajo se evalúan diferentes aspectos para la obtención de dichas dispersiones con un principio activo modelo de baja solubilidad con la finalidad de aumentar su velocidad de disolución y presentarlas como sistemas con potencial en el área farmacéutica que permitan mejorar el tratamiento de enfermedades.

### **3. HIPÓTESIS**

“Si se preparan nanodispersiones con materiales que modifican la disolución, entonces, será posible aumentar la velocidad de disolución de fármacos de baja solubilidad”

### **4. OBJETIVOS**

#### **1. Objetivo General**

Se preparara nanodispersiones con un principio activo modelo (nifedipino) mediante el uso de materiales modificadores de la disolución tales como el Geleol<sup>®</sup> y el Polietilenglicol por el método de dispersión rotor con estator para aumentar su velocidad de disolución y proponer esta técnica como una estrategia para resolver los problemas de disolución de principios activos de baja solubilidad.

#### **2. Objetivos particular**

- a) Realizar la caracterización de los materiales y principio activo mediante diferentes pruebas como lo son tamaño de partícula, DSC y velocidad de disolución intrínseca.
  
- b) Determinar las condiciones preparativas óptimas para obtener nanodispersiones sólidas del principio activo modelo.
  
- c) Evaluar la eficiencia de las nanodispersiones y sus mezclas físicas equivalentes mediante pruebas de disolución intrínseca.

## 5. MATERIALES Y EQUIPO

- Reactivos
  - PEG 1500; Clariant, México
  - Geleol<sup>®</sup>; Gattefosse, España
  
- Surfactantes
  - LSS; Sigma Steinheim Alemania.
  
- Principios activos
  - Nifedipino; Sigma, México
  
- Solventes
  - Agua desionizada; Milli-Q<sup>®</sup>, Francia
  
- Equipos e Instrumentos
  - Balanza Analítica; Boeco<sup>®</sup> BBC32, Alemania
  - Contador Submicrónico de Partículas; Nanosizer<sup>®</sup> N4Plus, Coulter, EUA.
  - Parrilla Eléctrica con agitación; Cimarec<sup>®</sup>, Thermoline, EUA.
  - Espectrofotómetro UV/Vis; Cary<sup>®</sup> UV 500, Varian, Australia.
  - Agitador Mecánico; Ultraturrax<sup>®</sup> Modelo T 18, IKA, EUA.
  - Prensa Hidráulica; Carver<sup>®</sup> Modelo C, EUA.
  - Disolutor; Mod. TDT-06L, MEX.
  - Aparato de Wood
  - DSC; MTDSC TA Instruments<sup>®</sup> Modelo Q10, MEX.

## 6. METODOLOGÍA

El siguiente diagrama muestra la metodología experimental seguida en este trabajo.

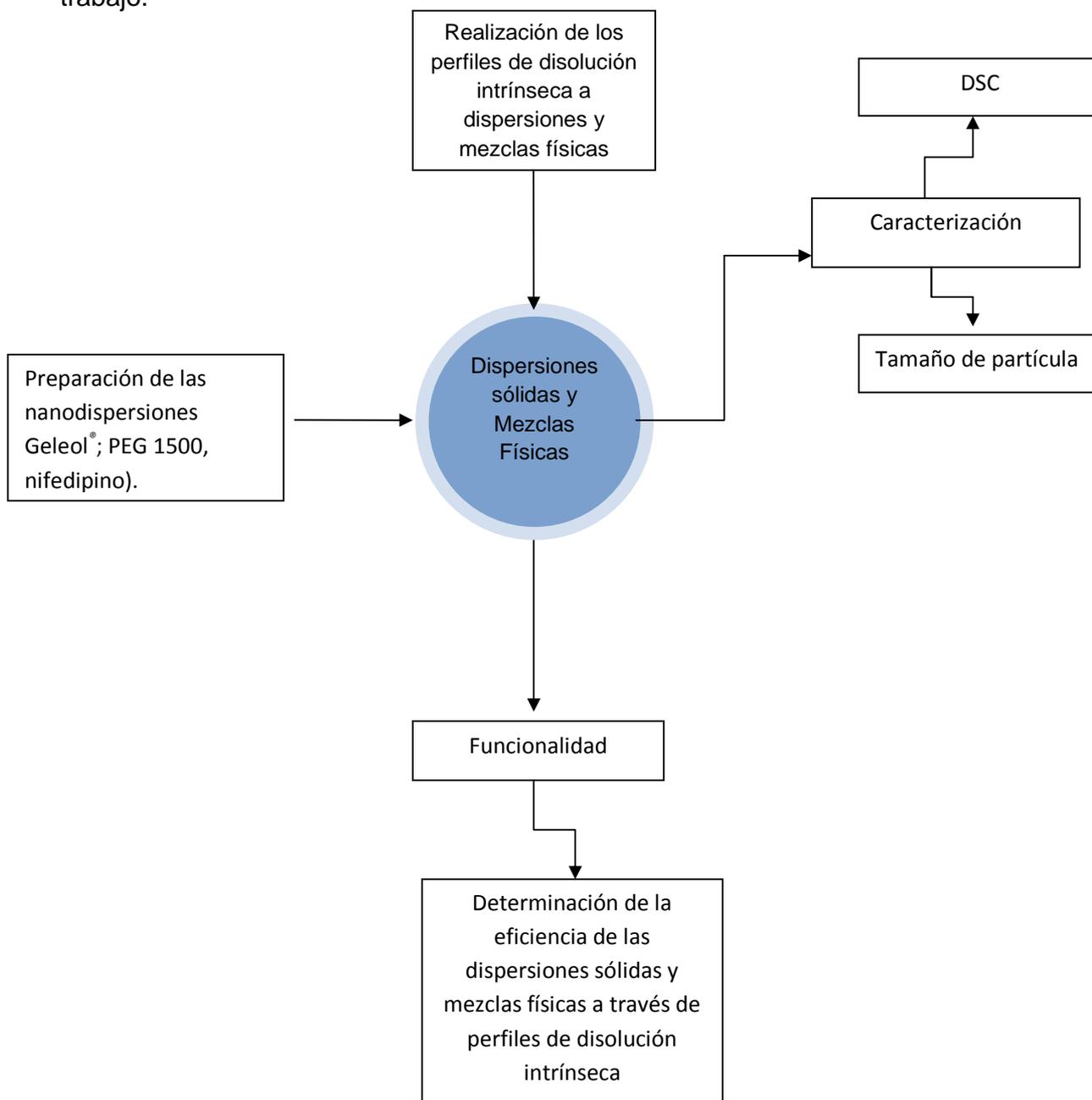


Fig. 9. Diagrama de flujo experimental

## 1. Elaboración de las dispersiones sólidas y las mezclas físicas.

Se prepararon las nanodispersiones de nifedipino por el método rotor- estator. Para la elaboración de las nanopartículas se utilizaron dos modificadores de la disolución (Geleol<sup>®</sup> y PEG 1500) en una proporción equivalente al peso de los comprimidos (450 mg) y una cantidad específica de nifedipino como se muestra en la Tabla 2.

Tabla. 2. Formulaciones de nifedipino para dispersiones y mezclas físicas.

FORMULACIÓN	REACTIVO		
	Nifedipino (mg)	Geleol <sup>®</sup> (mg)	PEG 1500 (mg)
1	100	-----	-----
2	10	440	-----
3	10	-----	440
4	10	20	420
5	10	40	400
6	10	100	340
7	10	150	290

El Geleol<sup>®</sup> fue fundido junto con el nifedipino a una temperatura de  $71^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ , mientras que el PEG 1500 fue mezclado en agua a una temperatura de  $46^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ . Cada uno de los modificadores fundidos se mezcló manteniendo una temperatura de  $50^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .

Las mezclas fundidas se dispersaron con Ultraturax<sup>®</sup> Modelo T18 por ciclos (1-4) de 5 min manteniendo la temperatura mencionada. Las mezclas físicas se realizaron solo agregando los modificadores de Geleol<sup>®</sup>, PEG 1500 y el principio activo en un mortero y de manera manual con el pistilo para disgregarlos.

## 2. Elaboración de los perfiles de disolución.

Se realizaron los perfiles a nifedipino puro, mezclas físicas y nanodispersiones. Para la realización de esta prueba las muestras de las dispersiones sólidas se

lío filizaron mientras que para las mezclas físicas se tomará el polvo como tal, y se pesará el equivalente a 450 mg para cada uno de los sistemas. Se llenó la matriz con el polvo previamente pesado y se comprime con una Prensa Hidráulica (Carver<sup>®</sup> Modelo C, EUA) a una presión de 217 kPa por 10 segundos. La disolución se lleva a cabo por el procedimiento normal en donde la superficie compacta tiene que ser libre de poros visibles y en un recipiente de fondo plano a una temperatura de 37°C a 100 rpm. Con un medio de LSS a un volumen de 900ml se toman muestras a diferentes tiempos 1, 5, 10, 14, 30, 45 y 60 minutos.

### 3. Caracterización de los sistemas.

#### 3.1 Tamaño de partícula

La determinación del tamaño de partícula de las nanodispersiones se realizó empleando un contador submicrómico de partículas (Nanosizer<sup>®</sup> N4Plus, Coulter, EUA.) a un ángulo de 90°. Todas las medidas se hicieron por triplicado para calcular el tamaño de partícula promedio.

#### 3.2 DSC

La determinación se preparó empleando un equipo (MTDSC TA Instruments<sup>®</sup> Modelo Q10). Se realizó calibración de línea base, calibración de la constante de celda y calibración de temperatura.

##### Método de Calibración Línea Base

La línea base es la respuesta gráfica del equipo en ausencia de muestra. Obtenida la calibración, al correr el experimento con muestra, el equipo corrige automáticamente con respecto a esta línea base.

1. Se cubre la celda sin los portamuestras (completamente vacías).
2. Se fija el flujo de gas inerte (nitrógeno) a 50.00 ml/min.
3. Se programa en el modo de calibración de línea base y se fijan parámetros de velocidad de calentamiento e intervalo de temperatura.
4. Se inicia el experimento.
5. Se aceptan los resultados para registrar la calibración.

Método de calibración de la constante de celda.

Se basa en una corrida en la cual un metal estándar, como por ejemplo Indio, se calienta a través de la transición de fusión y se obtiene un valor experimental de energía empleada en la fusión de esa muestra. La relación entre este valor y el calor de fusión teórico de la muestra es la constante de celda.

1. Se selecciona un material de referencia. El equipo provee el Indio como material de referencia, cuyo calor de fusión es conocido.
2. Se montan en el portamuestras el estándar de calibración encapsulado (6.19 mg) y una capsula vacia de referencia, Se cubre la celda y se fija el flujo de gas inerte a 50.00 ml/min.
3. Se programa en modo calibración de constante de celda, se registra nombre y peso de la muestra, velocidad de calentamiento y tipo de material de capsula empleado. Según el estándar utilizado, el software contiene los límites de temperatura para realizar el experimento.
4. Se da inicio al experimento.
5. Se aceptan los resultados para registrar la calibración.

Método de calibración de Temperatura

Se basa en la determinación de puntos de fusión de varios estándares, cuyas temperaturas se encuentran en el intervalo de operación, estos intervalos del equipo es de 25 °C a 550°C si se emplean cápsulas de Aluminio. Cada material es calentado hasta una temperatura mayor a la de fusión, la misma velocidad de calentamiento y velocidad de gas de purga que se utilizará en experimentos posteriores.

1. Se seleccionan los materiales de calibración de Estaño y Plomo . Estos estándares los provee el equipo previamente encapsulados.
2. Se cubre la celda y se fija el flujo de gas a 50.00 ml/min.
3. Se programa en modo calibración de temperatura, se ingresa el nombre y peso de la muestra, la velocidad de calentamiento y tipo de material de capsula empleado.

4. Se da inicio al experimento.
5. Se aceptan los resultados para registrar la calibración.

#### Determinación de transiciones térmicas (fusión)

El programa TA Universal Analysis proporciona un medio eficaz y de fácil manejo, para determinar las temperaturas y calores de las diferentes transiciones térmicas. Mediante el uso de herramientas, se escogen límites y la forma de llevar a cabo la integración según las características o cambios en la línea base para una muestra determinada.

#### Método de Transición de Fusión.

1. Se pesa la muestra (entre 1 y 3 mg).
2. Se prensa la cápsula y se monta en el portamuestras, al igual que la cápsula de referencia.
3. Se cubre la celda y se fija un flujo de nitrógeno a 50 ml/min.
4. Se establece un procedimiento de calentamiento:
  - Equilibrio a 30°C
  - Se establece una rampa de calentamiento de 10 °C/min hasta una temperatura por encima del punto de fusión de la muestra, en este caso fue hasta los 200°C
5. Se da inicio al experimento.
6. Se escogen límites de temperatura adecuados para calcular los parámetros de la transición de fusión.

#### 4. Curva de calibración

La cuantificación de nifedipino se realiza mediante una curva de calibración. Se pesaron exactamente 2 mg de nifedipino con una pureza de 99.9999%. Esta cantidad se disolvió en LSS al 3% solución acuosa y se llevó a un volumen de aforo de 25 ml en un matraz volumétrico (STD). La preparación de los sistemas se realizó de acuerdo a la Tabla 4 (n=3).

Tabla 3. Curva de calibración de Nifedipino.

REACTIVO	SISTEMAS								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
STOCK	62.5µl	0.25ml	0.5ml	1ml	1.5ml	2ml	2.5ml	3ml	3.5ml
Volumen de aforo	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml	25ml

Para considerar adecuada esta curva de calibración se determinó el coeficiente de variación (C.V.), el cual debe de ser < 2%, así como el coeficiente de correlación  $r^2 > 99\%$  (CIPAM, 2006).

a) Preparación de la muestra de nifedipino.

Se peso exactamente una cantidad de la muestra conocida y se disolvió en aproximadamente 1ml de solución de Lauril Sulfato de Sodio llevando a marca de aforo en un matraz volumétrico de 100ml, enseguida se toman alícuotas con una pipeta volumétrica llevando la solución a una marca de aforo en un matraz volumétrico de 25 ml. Se lee frente a un blanco a 240 nm (cada cuantificación se hizo por triplicado). Se determinaron los mg de Nifedipino por sistema.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 1. Caracterización.

Para obtener las características de las nanopartículas de nifedipino, fueron sometidas a diferentes evaluaciones como: tamaño de partícula y DSC.

#### 1.1 Tamaño de partícula.

El tamaño de partícula fue analizado por un equipo contador submicrónico de partículas (Nanosizer<sup>®</sup> N4Plus.) que se basa en el principio de dispersión de luz. Las condiciones utilizadas para la elaboración de las NP de nifedipino fueron: una temperatura de  $50^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$  y una agitación mecánica de 15500 rpm. Las partículas obtenidas bajo estas condiciones se evaluaron en tamaño obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Evaluación de tamaño de partícula para las NP obtenidas.

FORMULACIONES	TAMAÑO DE PARTICULA PROMEDIO (nm)
4	423.4
5	365.7
6	270.9
7	243.6

Como se puede observar en la Tabla 4 se lograron obtener NP con un tamaño submicrónico promedio de 325.9 nm, dichos resultados concuerdan con los referidos en la literatura consultada donde las nanopartículas deben tener un tamaño de partícula de 50-1000 nm (Graham, 1981), observándose que el tamaño entra en el rango referido ya que este proceso físico influye directamente en el tamaño de partícula. El tamaño de las partículas es uno de los primeros parámetros que hay que determinar para proponer un aumento de la velocidad de disolución. La velocidad de absorción al estar en función de la solubilidad y de la

velocidad de disolución del principio activo en los medios biológicos, hace destacar la importancia que tiene la superficie efectiva de las partículas en contacto con el disolvente. La velocidad de disolución al ser proporcional a la superficie efectiva del principio activo en contacto con el disolvente, hace pensar en disminuir el tamaño de las partículas del principio activo, para aumentar la superficie de contacto entre el soluto y el disolvente, disminución que producirá en consecuencia un aumento en la velocidad de absorción, si está limitada por la disolución, la reducción del tamaño de las partículas influye no sólo sobre la velocidad de disolución, sino también, en menor grado, sobre la solubilidad del producto. Sin embargo, la incidencia de este aumento de solubilidad es pequeña respecto a la del aumento de la superficie por disminución del tamaño de partícula. Higuchi (1963), confirma que la solubilidad sólo aumenta un 1%, aunque el tamaño de las partículas se disminuya hasta una micra. Se decidió utilizar 4 ciclos en todos los sistemas para la preparación de las nanopartículas con la idea de garantizar tamaños subcrómicos en toda la población.

#### 1.2 DSC (Calorimetría de Barrido Diferencial)

Calorimetría de Barrido Diferencial: Mide el flujo de calor diferencial requerido para mantener a la misma temperatura una muestra del material y una referencia inerte. La prueba se realiza en un intervalo de temperatura a una velocidad determinada de calentamiento. La diferencia básica entre calorimetría de barrido diferencial y el análisis térmico diferencial estriba en que el primero es un método calorimétrico en el que se miden diferencias de energía, mientras que en análisis térmico diferencial se registran diferencias de temperatura. Los puntos de fusión de los materiales Geleol<sup>®</sup>, y nifedipino se muestran en la tabla 5 y sus termogramas correspondiente en las figuras 8, 9, 10 11 y 12.

Tabla 5. Puntos de fusión de las muestras.

MUESTRA	PUNTO DE FUSIÓN (°C) TEORICO	PUNTO DE FUSIÓN (°C) EXPERIMENTAL
Nifedipino	172-173	173.56
Geleol®	50-63	62

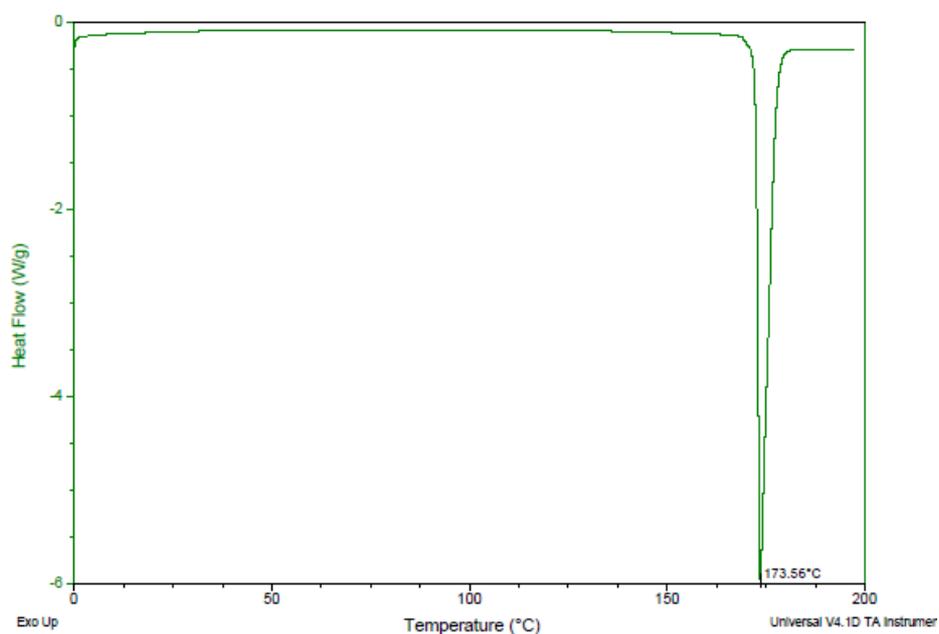


Fig. 10. Termogr ama de nifedipino puro.

Los termogr amas se llevaron a cabo en las siguientes muestras: a) mezclas f sicas de nifedipino- Geleol® (0.1,0.25,0.5,1 g de nifedipino con 500, 100,250,1000 mg de Geleol).

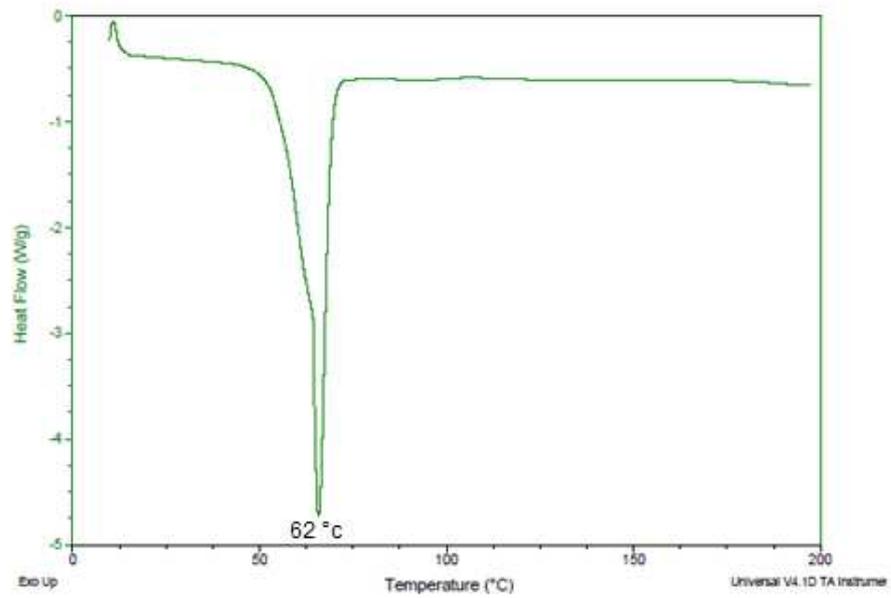


Fig. 11. Termogr ma de Geleol®.

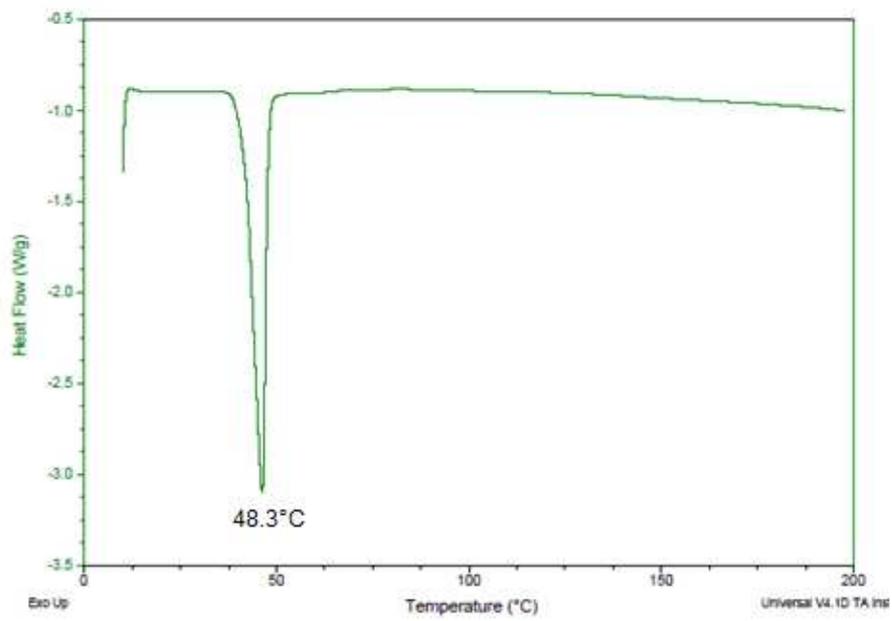


Fig. 12. Termogr ma mezcla f sica 1:0.5

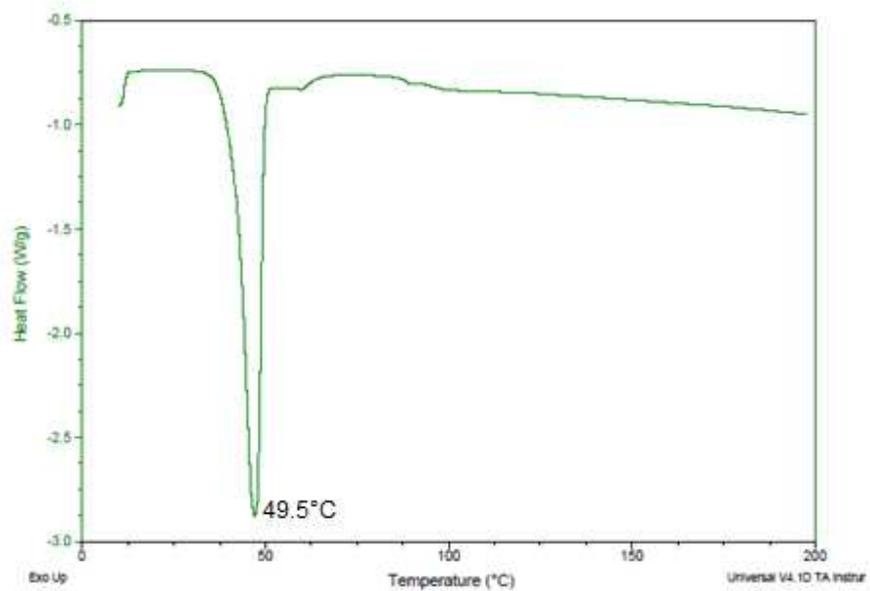


Fig. 13. Termográmamezcla física 1:0.1.

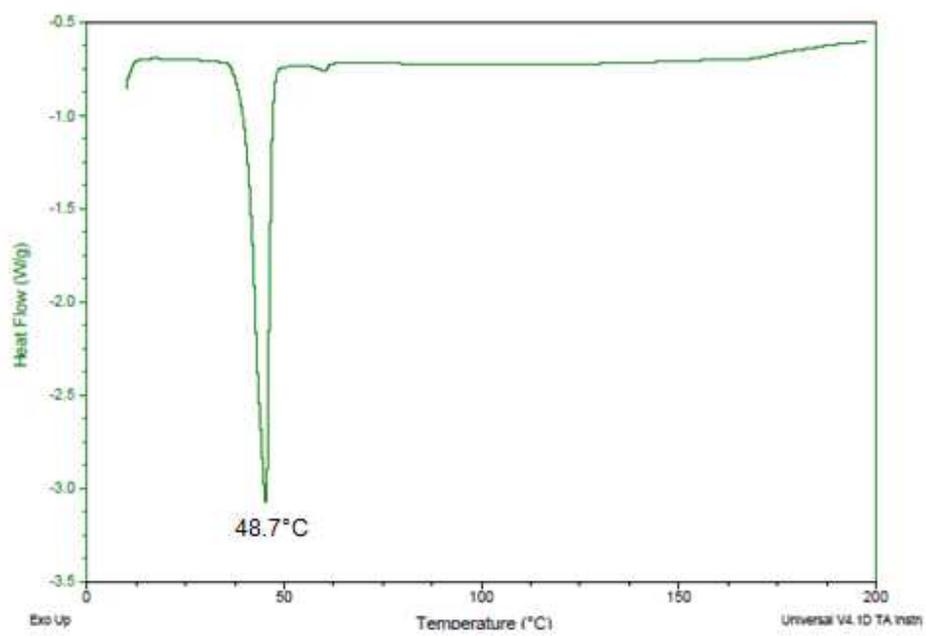


Fig. 14. Termográmamezcla física 1:0.025.

Como se puede observar en los Termogramas 10, 11 y 12 el nifedipino no se encuentra en forma cristalina por qué no se evidencia su punto de fusión, lo que sugiere que el fármaco está dispersado molecularmente dentro de la dispersión. Ya que las dispersiones moleculares o mezclas físicas poseen por lo menos dos fases separadas, de las cuales una o más es fase interna y la otra es una fase continua o externa, denominada medio de dispersión o vehículo. Las partículas dispersas habitualmente son demasiado finas para ser visibles con el microscopio debido a que por lo menos miden  $1\mu\text{m}$  o menos. Estas pueden prepararse ya sea como soluciones de bajo peso molecular, como dispersiones moleculares o como suspensión, lo que dependerá del medio de dispersión y de la técnica de dispersión que se elija (Langer, 1990).

## 2. Perfiles de disolución intrínseca.

Se realizaron mezclas físicas de diferentes composiciones de PEG 1500 y Geleol® con la misma dosis de nifedipino para comprobar si la modificación de la solubilidad se puede justificar por la formación de la dispersión sólida a través de la técnica de rotor-estator o se debe a la simple presencia del polímero. Para las dispersiones sólidas se utilizan polímeros hidrofílicos como transportadores o vehículos, particularmente el PEG 1500. (Ping Ruan, 2005).

En la obtención de las dispersiones sólidas se debe conseguir la interposición del principio activo en el vehículo, fundiendo conjuntamente estos componentes, haciéndose miscible, tras enfriar la mezcla. El principio activo queda interpuesto en el seno de la matriz. Posteriormente, la dispersión sólida hace contacto con el agua y el principio activo se libera de su soporte en un estado de diminuta talla. La composición de Geleol®-PEG 1500 en un líquido es estable durante largos periodos de tiempo, la proporción de Geleol® tiene una estructura de núcleo-concha en el medio de PEG, este funciona como dispersante para facilitar la solubilidad en agua y la matriz funcionando como una estructura micelar en los fluidos corporales o en medio acuoso. Al añadirse un fármaco (nifedipino) a la composición Geleol®-PEG 1500 este está contenido dentro del núcleo hidrófobo, la formulación es capaz de solubilizarse eficazmente en un medio acuoso

formando una micela en la que el principio activo queda atrapado y así se favorece la velocidad de disolución (Gennaro, 2003).

Es importante señalar que en una mezcla física no ocurre reacción pero puede formar puentes de hidrogeno y enlaces de atracción entre el oxígeno del nifedipino y el hidrógeno de los grupos OH del PEG 1500 la cual formaría una atracción entre ambos compuestos y cada uno de sus componentes mantienen su identidad y propiedades químicas. Además, de las propiedades de solubilización del PEG 1500 son excedentes lo que propicia una rápida la velocidad de disolución (De Paula, 2007) como se muestra en los gráficos.

En las gráficas 3 y 4 se muestran los resultados obtenidos para la liberación de nifedipino en mezclas físicas y dispersiones sólidas, el porcentaje liberado se obtuvo considerando la cantidad liberada ( $M_t$ ) a un tiempo  $t$  dividido entre la cantidad máxima liberada en el sistema ( $M_\infty$ ), en el cual se observa al inicio una liberación rápida debido a que el 60% de nifedipino se libera en los primeros minutos en ambos casos la cual disminuye hasta hacerse prácticamente constante alrededor de los 50 minutos, lo cual nos indica que el principio activo encapsulado ha sido liberado en su totalidad. Por otro lado, al realizar un análisis de varianza (anexo) observado el valor crítico para  $F$  tiene en ambos casos un valor de 4.7570 y la  $F$  en ambos casos fue de 0.00571, el valor calculado de  $F$  es menor al valor crítico,  $0.00571 < 4.7570$  por tanto se acepta la hipótesis nula:

$$H_0: \sigma^2 = \sigma^2$$

Por tanto no existe una diferencia significativa entre mezclas físicas y dispersiones sólidas (Marín, 1987). Únicamente podemos apreciar una liberación un poco más rápida a partir de los 30 min.

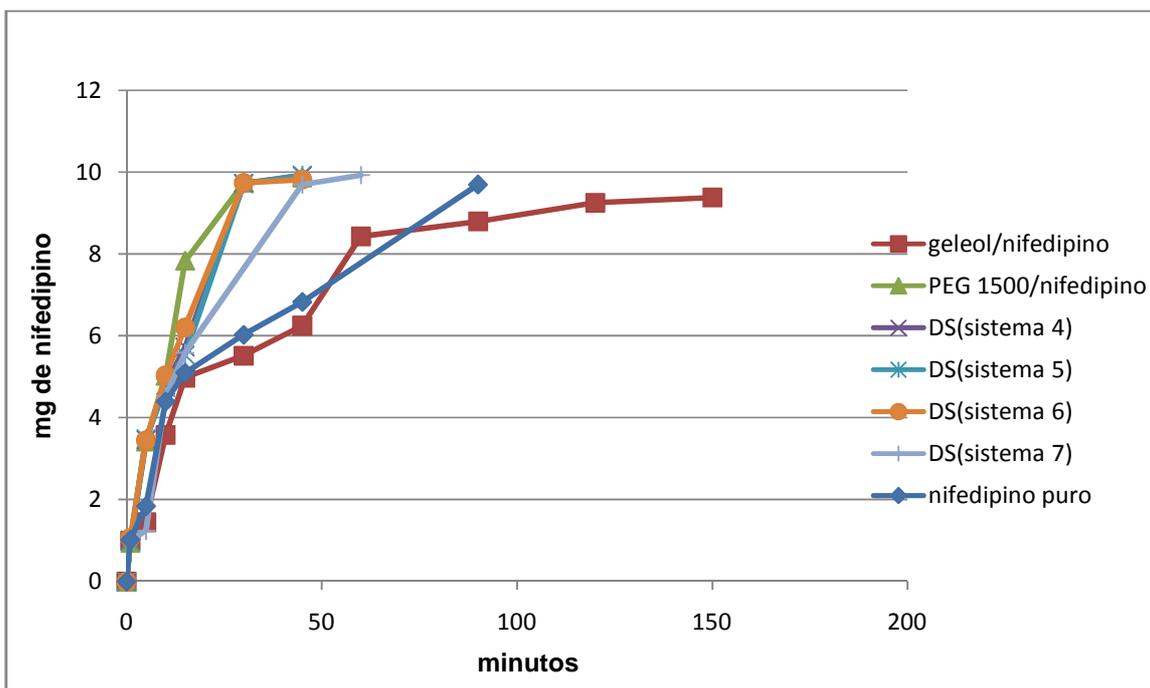


Gráfico 1. Perfiles de disolución intrínseca obtenidas en mg liberados.

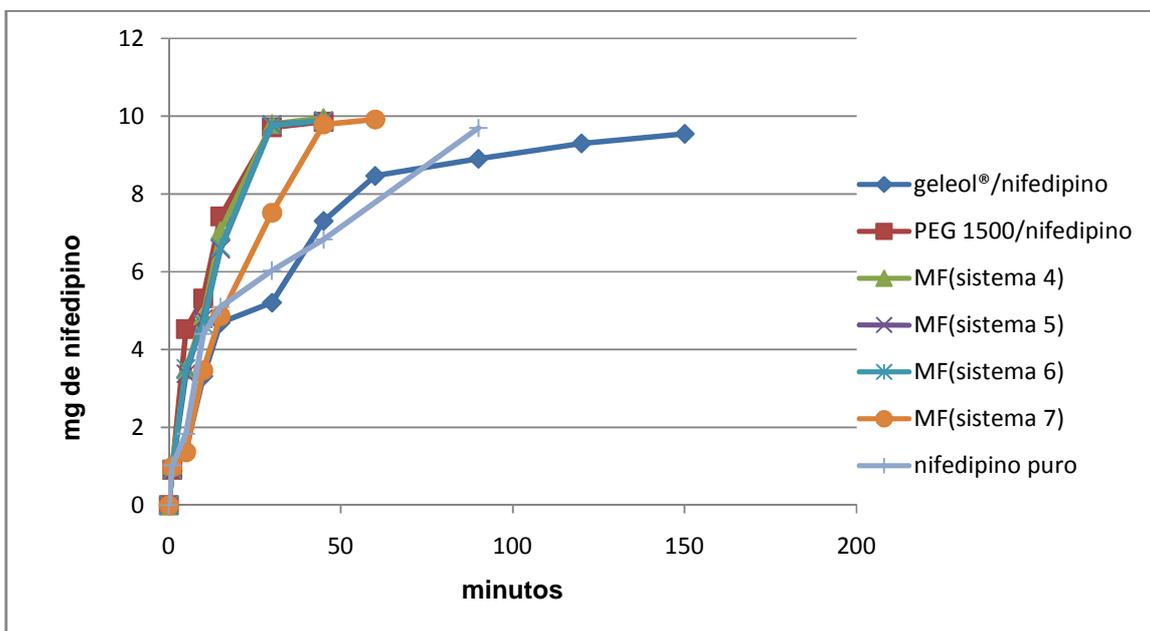


Gráfico 2. Perfiles de disolución intrínseca obtenidas en mg liberados.

Los resultados también se resumen en una gráfica % de nifedipino liberado vs tiempo (Gráfico 3 y 4) con la idea de ponderar la interpretación de la cinética de liberación.

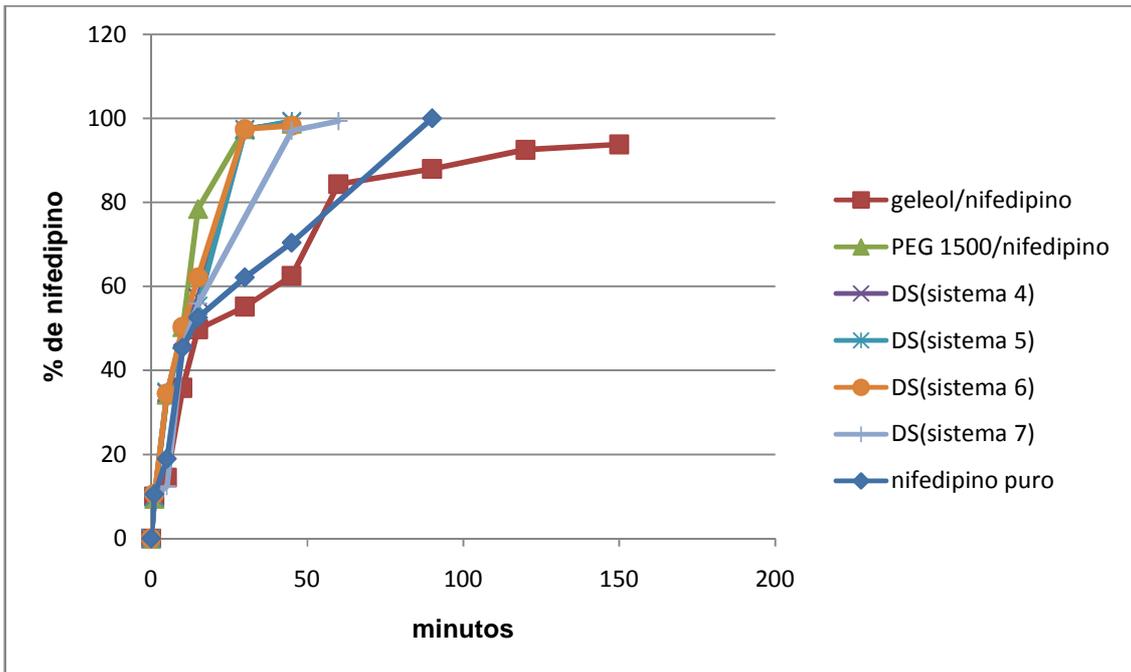


Gráfico 3. Perfiles de disolución intrínseca obtenidas en %.

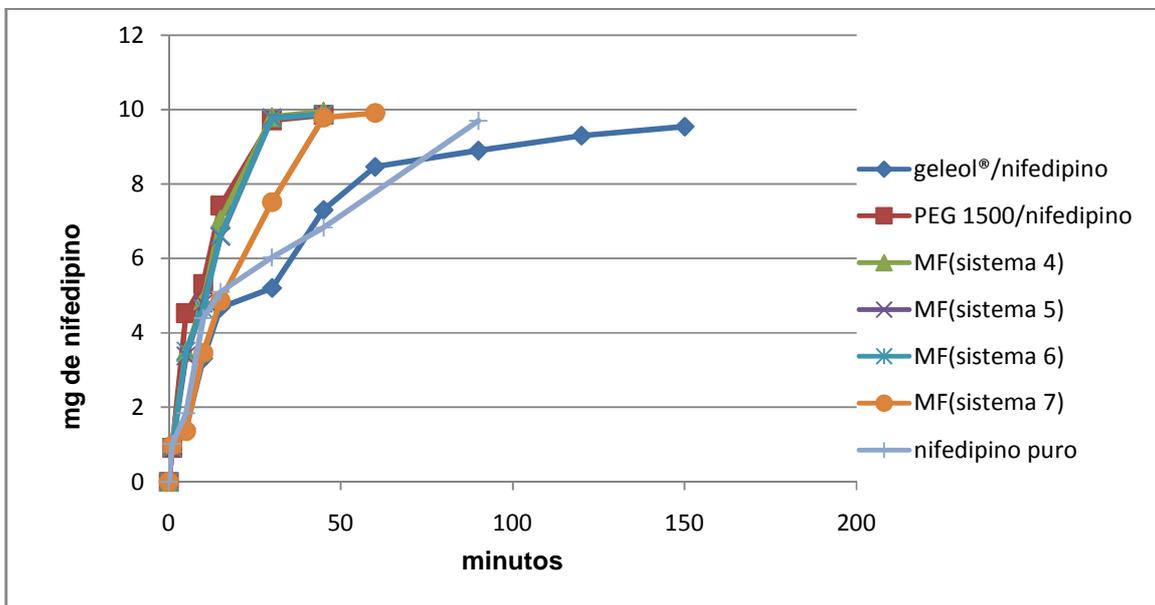


Gráfico 4. Perfiles de disolución intrínseca obtenidas en %.

Tabla 6. Constantes de de disolución intrínseca de mezclas físicas y dispersiones sólidas.

Mezclas Físicas	K (cm/min)	Dispersiones Sólidas	K (cm/min)
Formulación 2	2.46	Formulación 2	2.39
Formulación 3	8.54	Formulación 3	8.86
Formulación 4	8.91	Formulación 4	8.90
Formulación 5	8.93	Formulación 5	8.91
Formulación 6	8.92	Formulación 6	8.78
Formulación 7	6.98	Formulación 7	6.87

En la Tabla 6 podemos observar que las constantes de disolución intrínseca son mayores a 1 por lo tanto la absorción es alta sin problemas *in vivo*.

En este caso los perfiles prácticamente se sobreponen en mezclas físicas y dispersiones sólidas. Para tener una idea más clara del mecanismo de liberación que siguen los perfiles estudiados se aplicó el modelo propuesto por Peppas, en donde solo se consideran los resultados hasta el 60 % de la liberación. En la tabla 6 se puede apreciar el mecanismo y tipo de liberación de acuerdo al exponente difusional  $n$ .

Tabla 7. Mecanismo de transporte y tipo de liberación de acuerdo al valor de  $n$  en el modelo de Peppas.

Valor de "n"	Mecanismo de Transporte	Tipo de liberación
0.5	Difusión fickiana	Dependiente del tiempo ( $t^{1/2}$ )
$0.5 < n < 1$	Transporte no fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo $F(t^{n-1})$
1	Transporte caso II	Independiente del tiempo (orden cero)
$n > 1$	Transporte super caso II	Dependiente del tiempo $F(t^{n-1})$

En la tabla 8 se pueden observar los resultados obtenidos en mezclas físicas y dispersiones sólidas aplicando el modelo de Peppas.

Tabla 8. Valor de  $n$  obtenidos del modelo de Peppas para mezclas físicas y dispersiones sólidas.

<b>Mezclas físicas</b>	<b><math>n</math></b>	<b>Dispersiones sólidas</b>	<b><math>n</math></b>
Formulación 2	0.5273	Formulación 2	0.5753
Formulación 3	0.4406	Formulación 3	0.4462
Formulación 4	0.4387	Formulación 4	0.4491
Formulación 5	0.4495	Formulación 5	0.4488
Formulación 6	0.4490	Formulación 6	0.4450
Formulación 7	0.4382	Formulación 7	0.4492

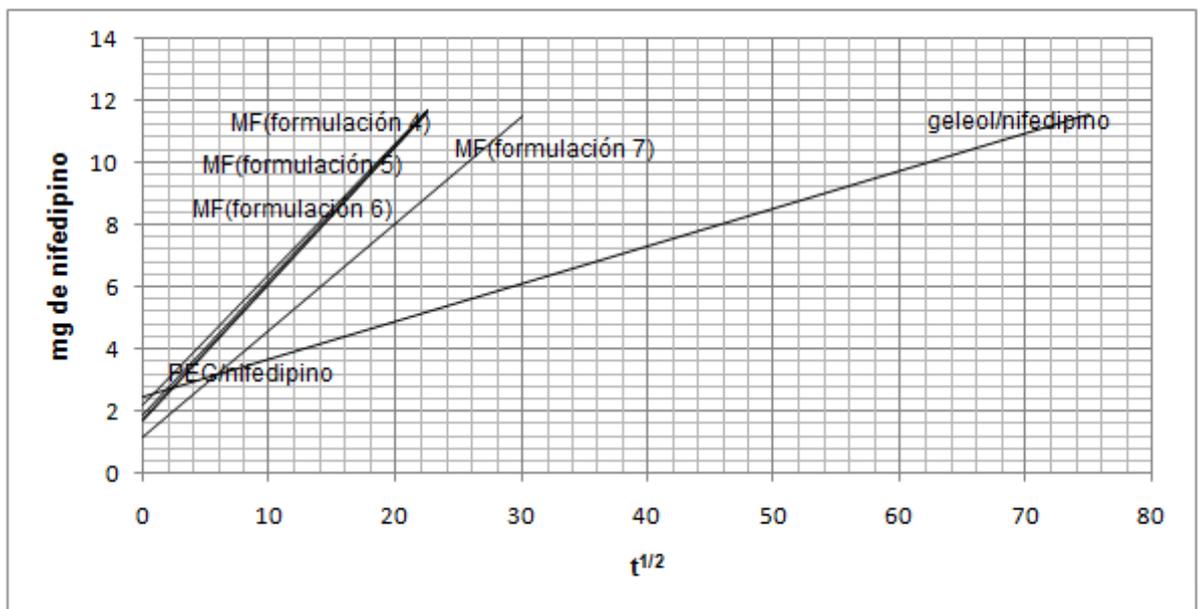
Como podemos observar, los resultados obtenidos indican que los sistemas calculados presentan un tipo de liberación dependiente del tiempo y un tipo de transporte fickiano en mezclas físicas y dispersiones sólidas, por lo que podemos decir que nuestros sistemas coinciden con el método de Higuchi se comportan como sistemas matriciales. Se ha reportado que la liberación está controlada por los mecanismos de difusión y erosión y prevalece uno u otro según las características del fármaco y de la matriz propiamente (Villa, 2001).

En la preparación de dispersiones sólidas influye también sobre las características del proceso de disolución, la velocidad de disolución disminuye al aumentar el peso molecular del polímero; sin embargo para otros fármacos ocurre lo contrario, en el caso de los fármacos poco solubles en medios acuosos, la etapa limitante del proceso, suele ser el de la disolución que confiere gran importancia a la velocidad, puede tener una influencia decisiva en la iniciación, duración e intensidad del efecto terapéutica (Anastasiadou *et al.*, 1983; Mc Ginity *et al.*, 1975).

### 3. Ecuación de Higuchi.

Los resultados de las liberaciones de mezclas físicas y dispersiones sólidas también fueron tratados de acuerdo al modelo de Higuchi el cual estudia la liberación de los fármacos a partir de sistemas matriciales. Este modelo nos explica que al entrar en contacto la matriz con el medio de disolución, este último es capaz de entrar formando una capa de hidratación. Cuando sólo una cara de la matriz está expuesta al medio de disolución, el grosor de la capa de hidratación aumenta de manera unidireccional, sin embargo la hidratación relativa disminuye al incrementar la profundidad de la penetración del medio. Si la velocidad de hidratación de la matriz es menor que la de la disolución del fármaco contenido en la matriz, la liberación obedece el modelo de la raíz cuadrada de Higuchi (Costa et al., 1996).

Este mismo planteamiento se realizó a los perfiles de disolución realizados a mezclas físicas y dispersiones tal como se muestra en los siguientes Gráficos 5 y 6.



Gráfica 5. Análisis por el modelo de Higuchi para las mezclas físicas.

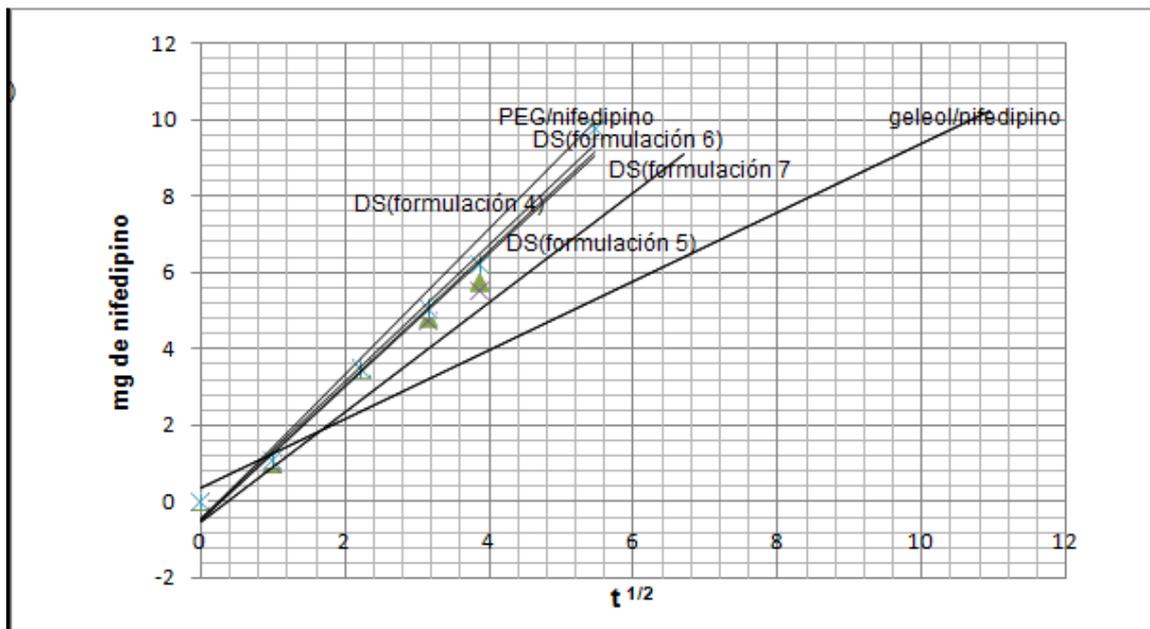


Gráfico 6. Análisis por el modelo de Higuchi para las dispersiones sólidas.

Tabla 9. Valores de  $K_{(H)}$  y de coeficientes de correlación aplicando el modelo de Higuchi en mezclas físicas.

SISTEMA	$K_{(H)}$	$R^2$
Geleol/nifedipino	0.93	0.98
PEG 1500/nifedipino	0.52	0.98
MF ( formulación 4)	1.84	0.98
MF (formulación 5)	1.82	0.99
MF (formulación 6)	1.81	0.98
MF (formulación 7)	1.49	1.0

Tabla 10. Valores de  $K_{(H)}$  y de coeficientes de correlación aplicando el modelo de Higuchi en dispersiones sólidas.

SISTEMA	$K_{(H)}$	$R^2$
Geleol/nifedipino	0.90	0.98
PEG 1500/nifedipino	1.90	0.98
DS (formulación 4)	1.75	0.98
DS (formulación 5)	1.74	0.98
DS (formulación 6)	1.78	0.99
DS (formulación 7)	1.43	0.98

En las gráficas 5, 6 y Tabla 9 y 10 se pueden observar los resultados obtenidos aplicando el modelo de Higuchi. Este modelo asume que el activo se encuentra disperso homogéneamente en toda la matriz, de manera que el fármaco que sale primero es aquel que se encuentra localizado en la parte más superficial de la matriz y posteriormente el que se encuentra en la región más interna (Higuchi,1961). De acuerdo con esto podemos observar que los sistemas en mezclas físicas y dispersiones sólidas al realizarles la regresión lineal encontramos unos coeficientes de determinación de 0.98 y en algunos sistemas mayores de este. Por lo que podemos decir que sigue coincidiendo con Peppas por lo tanto sigue el modelo y es un sistema matricial (Langer, 1990).

## 8. CONCLUSIONES.

- Es posible obtener nanodispersiones de un principio activo modelo (nifedipino) por medio del método de dispersión rotor-estator.
- Se observó que el uso de PEG 1500 como modificador de la disolución es muy buena opción para aumentar la velocidad de disolución ya sea en mezclas físicas como en las nanodispersiones de PEG con Geleol<sup>®</sup>.
- Los estudios de DSC permitieron conocer las interacciones entre el PEG 1500, Geleol<sup>®</sup> y el principio activo de baja solubilidad (nifedipino), encontrándose diferencias entre las muestra analizadas.
- Se evaluó la eficiencia en nanodispersiones y mezclas físicas de acuerdo al mecanismo de liberación aplicándose al modelo de Peppas y Higuchi observándose que ambos tienen un comportamiento fickiano, es decir, que se comportan como un sistema matricial.

## **9. PERSPECTIVAS.**

Dentro de las perspectivas para este trabajo se encuentra la mejora de propiedades de disolución, así como también emplear diferentes principios activos de baja solubilidad y determinar si es posible obtener nanopartículas por medio de esta técnica. Presentar mayores beneficios en cuanto al inicio, duración e intensidad de dichos fármacos, además de implementar el uso de nuevos materiales modificadores de la disolución en una formulación cosmética y/o farmacéutica.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

ASTM. (2005). American Society for Testing and Materials, Standard Test Method for API Gravity of Petroleum and Products. 287.

ASTM. (2005). American Society for Testing and Materials. Standard Test Method for Hydrocarbon Fuels by Calorimeter. 240.

ASTM. (2005). American Society for Testing and Materials. Standard Test Methods for Flash-Point by Pensky-Martens Closed Cup Tester. Philadelphia, US 93.

ASTM. (2005) . American Society for Testing and Materials. Standard Test Method for Cetane Number of Diesel Oil. Philadelphia, US 613.

Aulton, M. (2004). Farmacia: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas. Madrid España: elsevier.

Andrejus Korolkovas, J. H. (1978). Compendio esencial de química farmacéutica. Barcelona.: Reverté.

Aulton., M. E. (2004). Disolución y solubilidad. Madrid : Elsevier.

Ayres., J. W. (1977). Diffusion model for drug release from suspensions. J. Pharm Sci.

Andrejus Korolkovas, J. H. (1978). Compendio esencial de química farmacéutica. Barcelona.: Reverté.

Brochard, F. (1983). Kinetics of polymers dissolution. . Pharm., 235: 135-144.

Carstensen, J. T. (1972). Dissolution rate patterns of log-normally distributed powders. J Pharm Sci.

Carstensen, J. T. (1975). Dissolution patterns of polydisperse powders. J Pharma Sci.

Chandrasekaran., S. (1982). Dissolution controlled transport from dispersed matrixes. J Pharm Sci.

Craig DQM (2002). The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. Int. J. Pharm., 231: 131-144.

Chiou WL, Riegelman S (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion system. J. Pharm. Sci., 60: 1281-1302.

Craig DQM (1990). Polyethylene glycol and drug release. Drug Dev. Ind. Pharm., 16: 2514-2515.

CIPAM "Buenas prácticas de validación" (2006).

Dressman, L. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. Eur J Pharm. 230-235.

Frening, G. (2003). Drug release modeled by dissolution, diffusion and immobilization. J. Pharma.

Gibaldi., M. (1982). Drug and Pharmaceutical Sciences. USA: Dekker Inc. 13: 2314-2315.

Higuchi., T. (1961). Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions. J Pharma Sciens.230-237.

Higuchi., T. (1963). Mechanism of sustained action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. J Pharma Sciens.240-267.

Liegeman (1971). Formulating Poorly Water Soluble Drugs. USA. 15: 1314-1315.

Langer, R. (1990). New methods of drugs delivery. Science.

Langmuir., T. (1916). The constitution and fundamental properties of solids and liquids. J Am Chem.560-564.

Leuenberger, H. (1995). Modeling of drug release from polymer matrices: effect of drug loading. J Pharm Sci.

M.Ashford. (2004). Biodisponibilidad: factores fisicoquímicos y de las formas farmacéuticas. Madrid: Elsevier.

Marín, B. (1987). Comprimidos de liberación controlada de teofilina a base de matrices. Tesis doctoral. Universidad de Granada.

M.Narasimhan. (1996). Molecular analysis of drug delivery systems controlled by dissolution of glassy polymers. *Macromolecules*.

Noyes, A. y Whitney, W.R., *J. Am. Chem. Soc.* 19: 930 (1987).

Nerts. (1904). *Química Física*. Barcelona: Reverté.

Nickerson, B. (2011). *Sample Preparation of Pharmaceutical Dosage Forms*. . USA: Springer.

Noyes., A. (1987b). On the rate of solution of solids in their own solutions. *Z Phys Chem*.

Ping, Ruan. (2005). Methodology for Failure Time Data with Missing.400-406.

Podczec, Fridrun (2004). *Pharmaceutical capsules*. Pharmaceutical Press. USA. 258.

Peppas, N. A. (1982). Modelling of sustained release of water-soluble drug from porous. *Biomaterials*.

Riegelman, W. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. 251: 141-144.

Remington. (2000). *The Science and Practice of Pharmacy*. Médica Panamericana. Uruguay. 1380.

R. O. *Advanced Drug Formulation Design to Optimize Therapeutic Outcomes*. Drugs and the pharmaceutical sciences. (1956).

Serajuddin., A. (1999). Solid dispersions of poorly water soluble drugs:early promise, subsequent problems and recent breakthroughs. *Int J Pharm*.

Tojo, K. (1985). Intrinsic release rate from matrix-type drug delivery systems. *J Pharm Sci*.

## 11. ANEXOS

### Anexo 1

#### Análisis de varianza a los 30 minutos de disolución.

#### PORCENTAJE

##### RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	5	262.61	52.522	1121.89052
Columna 2	5	246.91	49.382	1035.52707

##### ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	24.649	3	8.216333333	0.00571262	0.99933726	4.757062664
Dentro de los grupos	8629.67036	6	1438.278393			
Total	8654.31936	9				

#### MILIGRAMOS

##### RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	5	26.2624	5.25248	11.2188289
Columna 3	5	24.693	4.9386	10.3566028

##### ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.246301636	3	0.082100545	0.00570792	0.99933807	4.757062664
Dentro de los grupos	86.30172685	6	14.38362114			
Total	86.54802848	9				

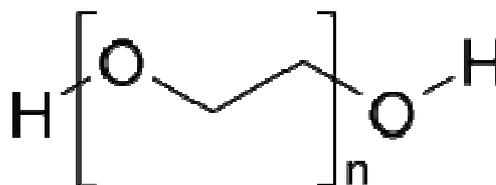
## Anexo 2

### Características de los excipientes y principio activo utilizado.

#### Polietilenglicol 1500

Propiedades Físicas y Químicas

Forma: sólido



Color: Incoloro

Olor: Casi inodoro

Temperatura de fusión 46°C

Temperatura de ebullición >250°C

Densidad (g/ml) ~1.2

Solubilidad en Agua Muy soluble (500g/l, 20°C)

pH: 4-7 (100g/l, 20°C)

Punto de inflamación 260°C

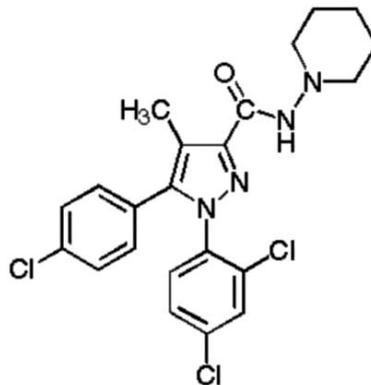
Límites de explosión: inferior: Sin datos

Temperatura de ignición 420°C

Las características son peligrosas son poco probables, el producto debe manejarse con las precauciones apropiadas para los productos químicos. El producto debe manejarse con las precauciones apropiadas para los productos químicos.

## Nifedipino

El nifedipino es el primer antagonista del calcio de la familia de las 1,4-dihidropiridinas entre las que también se encuentran la nitrendipina, la nisoldipina etc. En general, las dihidropiridinas tienen efecto vasodilatador y aumentan el flujo coronario más intensamente que el diltiazem, sin embargo, a diferencia del verapamil, el nifedipino se utiliza en el tratamiento de la hipertensión, la angina de Prinzmetal y otros desórdenes vasculares tales como la enfermedad de Raynaud.



### Mecanismo de acción.

La nifedipina impide la entrada de calcio en las células de los músculos lisos vasculares, al parecer bloqueando los poros del canal de calcio. El descenso del calcio intracelular inhibe el mecanismo contráctil de las células vasculares con la consiguiente vasodilatación, tanto de las arterias coronarias como de los vasos periféricos. La vasodilatación coronaria con el correspondiente aumento de flujo, incrementa la llegada de oxígeno a los tejidos del miocardio, al mismo tiempo que la vasodilatación periférica reduce las resistencias periféricas la presión arterial sistémica y la postcarga. La reducción de la postcarga, a su vez reduce la presión de las paredes del miocardio y en consecuencia, su demanda de oxígeno, el balance positivo entre la demanda reducida y la llegada incrementada del oxígeno explica que el nifedipino y otras dihidropiridinas tengan efectos beneficiosos sobre la angina, en particular la angina coronaria y la angina vasoespástica.

## **Geleol®**

Monoestearato de glicerol 40-55 (Tipo I) EP mono diglicérido NF.

Características principales.

- A punto de fusión alto de lípidos modificados para su uso en formas de dosificación de liberación (matriz lipídica en cápsulas)
- El uso como un aglutinante de lípidos en las técnicas de fusión en donde las propiedades fisicoquímicas y la plasticidad proporciona alta resistencia a la fractura, útil para el flash de la masa fundida y tabletas masticables.

Forma Física

Pellets

Balance hidrófilo-lipófilo (HBL)

3

Vía de administración

Oral

Técnicas de formulación y formas de dosificación.

- El uso de las técnicas de tratamiento en fusión, granulación por fusión, recubrimiento en caliente y extrusión en estado fundido
- Adecuada para el moldeo de gelatina dura.
- El uso en emulsiones y microemulsiones tópicos.

### Anexo 3

#### Resultados

#### Curva de Calibración

mg/ml	abs	abs	abs	abs prom
0	0	0	0	0
1	0.034	0.0368	0.0315	0.0341
5	0.1453	0.1361	0.1231	0.1348
10	0.2114	0.2122	0.2257	0.2164
20	0.3071	0.2876	0.306	0.3002
30	0.4278	0.4311	0.438	0.4323
40	0.5802	0.5851	0.5851	0.5835
50	0.6782	0.6742	0.6773	0.6766
60	0.7008	0.7172	0.7138	0.7106
70	0.8019	0.8201	0.8202	0.8141
STD				
80	1.5967	1.6095	1.6089	1.6050

promedio	0.3903
des. Std	0.2955
R2	0.9774279
CV	1.3206
PENDIENTE	0.01146
Ordenada	0.0623

#### Concentraciones y Porcentajes en Mezclas Físicas

##### Formulación 2

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.0327	0.9589	9.589
5	0.0489	1.434	14.34
10	0.1131	3.3167	33.16
15	0.1264	4.6884	46.88
30	0.1404	5.2077	52.07
45	0.1581	7.3059	73.05
60	0.1832	8.4658	84.65
90	0.1927	8.9048	89.04
120	0.2013	9.3022	93.02
150	0.2066	9.5471	95.47

##### Formulación 3

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.0311	0.912	9.12
5	0.1221	4.5289	45.28
10	0.1432	5.3115	53.11
15	0.1606	7.4214	74.21
30	0.2102	9.7134	97.13
45	0.2133	9.8567	98.56

**Formulación 4**

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.0355	1.041	10.41
5	0.1192	3.4956	34.95
10	0.1315	4.8775	48.97
15	0.1525	7.0471	70.47
30	0.2121	9.8012	98.01
45	0.2154	9.9537	99.53

**Formulación 5**

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.0309	0.9061	9.061
5	0.1153	3.3812	33.81
10	0.1292	4.7922	47.92
15	0.1425	6.585	65.85
30	0.2117	9.7828	97.78
45	0.2135	9.8659	98.65

**Formulación 6**

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.0313	0.9178	9.17
5	0.1199	3.5161	35.16
10	0.1255	4.655	46.55
15	0.1433	6.6219	66.21
30	0.2113	9.7643	97.64
45	0.214	9.889	98.89

**Formulación 7**

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.0333	0.9765	9.76
5	0.0464	1.3607	13.6
10	0.1182	3.4662	34.66
15	0.131	4.859	48.59
30	0.1627	7.5184	75.18
45	0.2118	9.7874	97.87
60	0.2145	9.9121	99.12

**NIFEDIPINO PURO**

MIN	%	[mg]
0	0	0
1	10.51	1.02
5	18.96	1.84
10	45.36	4.4
15	52.57	5.1
30	62.16	6.03
45	70.41	6.83
90	100	9.7

## Concentraciones y Porcentajes en Dispersiones Sólidas

**Formulación 2**

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.034	0.997	9.97
5	0.0494	1.4486	14.48
10	0.1222	3.5835	35.83
15	0.1343	4.9814	49.81
30	0.1488	5.5192	55.19
45	0.1685	6.25	62.5
60	0.1825	8.4334	84.33
90	0.1904	8.7985	87.98
120	0.2002	9.2513	92.51
150	0.203	9.3807	93.8

**Formulación 3**

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.0322	0.9442	9.4
5	0.1166	3.4193	34.19
10	0.1355	5.0259	50.25
15	0.1696	7.8373	78.37
30	0.2108	9.7412	97.41
45	0.2136	9.8706	98.7

**Formulación 4**

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.0336	0.9853	9.85
5	0.118	3.4604	34.6
10	0.1292	4.7922	47.92
15	0.1543	5.7319	57.23
30	0.2106	9.7319	97.31
45	0.2145	9.9121	99.1

**Formulación 5**

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.0333	0.9765	9.76
5	0.1191	3.4926	34.92
10	0.1278	4.7403	47.4
15	0.1492	5.5341	55.34
30	0.2103	9.7181	97.18
45	0.215	9.9353	99.35

**Formulación 6**

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.0364	1.0674	10.6
5	0.1176	3.4486	34.48
10	0.1358	5.037	50.37
15	0.1674	6.2091	62.09
30	0.2107	9.7365	97.36
45	0.2125	9.8197	98.19

**Formulación 7**

min	abs	[mg]	%
0	0	0	0
1	0.034	0.997	9.97
5	0.0423	1.2404	12.4
10	0.1221	4.5289	45.28
15	0.1507	5.5897	55.89
30	0.1743	6.4651	64.65
45	0.21	9.7042	97.04
60	0.2149	9.9306	99.3

### Ecuación de Higuchi en Mezclas Físicas.

**Formula 2**

mg	t	t1/2
0	0	0
0.9589	1	0.5
1.434	5	2.5
3.3167	10	5
4.6884	15	7.5
5.2077	30	15
7.3059	45	22.5
8.4658	60	30
8.9048	90	45
9.3022	120	60
9.5471	150	75

**Formula 3**

mg	t	t1/2
0	0	0
0.912	1	0.5
4.5289	5	2.5
5.3115	10	5
7.4214	15	7.5
9.7134	30	15
9.8567	45	22.5

**Formula 4**

mg	t	t1/2
0	0	0
1.041	1	0.5
3.4956	5	2.5
4.8775	10	5
7.0471	15	7.5
9.8012	30	15
9.9537	45	22.5

**Formula 5**

mg	t	t1/2
0	0	0
0.9061	1	0.5
3.3812	5	2.5
4.7922	10	5
6.585	15	7.5
9.7828	30	15
9.8659	45	22.5

**Formula 6**

mg	t	t1/2
0	0	0
0.9178	1	0.5
3.5161	5	2.5
4.655	10	5
6.6219	15	7.5
9.7643	30	15
9.889	45	22.5

**Formula 7**

mg	t	t1/2
0	0	0
0.9765	1	0.5
1.3607	5	2.5
3.4662	10	5
4.859	15	7.5
7.5184	30	15
9.7874	45	22.5
9.9121	60	30

### Pendientes

Formulación	Pendientes	R <sup>2</sup>
2	0.93	0.98
3	0.52	0.98
4	1.84	0.98
5	1.82	0.99
6	1.81	0.98
7	1.49	1.0

### Ecuación de Higuchi Dispersiones sólidas.

#### Formula 2

mg	t	t1/2
0	0	0
0.997	1	0.5
1.4486	5	2.5
3.5835	10	5
4.9814	15	7.5
5.5192	30	15
6.25	45	22.5
8.4334	60	30
8.7985	90	45
9.2513	120	60
9.3807	150	75

#### Formula 3

mg	t	t1/2
0	0	0
0.9442	1	0.5
3.4193	5	2.5
5.0259	10	5
7.8373	15	7.5
9.7412	30	15
9.8706	45	22.5

#### Formula 4

mg	t	t1/2
0	0	0
0.9853	1	0.5
3.4604	5	2.5
4.7922	10	5
5.7319	15	7.5
9.7319	30	15
9.9121	45	22.5

#### Formula 5

mg	t	t1/2
0	0	0
0.9765	1	0.5
3.4926	5	2.5
4.7403	10	5
5.5341	15	7.5
9.7181	30	15
9.9353	45	22.5

**Formula 6**

mg	t	t1/2
0	0	0
1.0674	1	0.5
3.4486	5	2.5
5.037	10	5
6.2091	15	7.5
9.7365	30	15
9.8197	45	22.5

**Formula 7**

mg	t	t1/2
0	0	0
0.997	1	0.5
1.2404	5	2.5
4.5289	10	5
5.5897	15	7.5
6.4651	30	15
9.7042	45	22.5
9.9306	60	30

**Pendientes**

Formulación	Pendientes	R <sup>2</sup>
2	0.90	0.98
3	1.90	0.98
4	1.75	0.98
5	1.74	0.98
6	1.78	0.99
7	1.43	0.98

**Constantes de disolución intrínseca**

$$K = \frac{m \cdot v}{A \cdot S}$$

$$m = \text{mg/cm}^3 \quad V = 900 \text{ cm}^3 \quad A = 1.227 \text{ cm}^2 \quad S = 0.0201 \text{ mg/cm}^3$$

Mezclas Físicas (mg/cm<sup>3</sup>)

Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Formula 7
0	0	0	0	0	0
0.0011	0.0010	0.0012	0.0010	0.0010	0.0011
0.0016	0.0050	0.0039	0.0038	0.0039	0.0015
0.0037	0.0059	0.0054	0.0053	0.0052	0.0039
0.0052	0.0082	0.0078	0.0073	0.0074	0.0054
0.0058	0.0108	0.0109	0.0109	0.0108	0.0084
0.0081	0.0110	0.0111	0.0110	0.0110	0.0109
0.0094					0.0110
0.0099					
0.0103					
0.0106					

Dispersiones Sólidas (mg/cm<sup>3</sup>)

Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Formula 7
0	0	0	0	0	0
0.0011	0.0010	0.0011	0.0011	0.0012	0.0011
0.0016	0.0038	0.0038	0.0039	0.0038	0.0014
0.0040	0.0056	0.0053	0.0053	0.0056	0.0050
0.0055	0.0087	0.0064	0.0061	0.0069	0.0062
0.0061	0.0108	0.0108	0.0108	0.0108	0.0072
0.0069	0.0110	0.0110	0.0110	0.0109	0.0108
0.0094					0.0110
0.0098					
0.0103					
0.0104					

## Pendientes

Mezclas Físicas	K (cm/min)	Dispersiones Sólidas	K (cm/min)
Formulación 2	2.46	Formulación 2	2.39
Formulación 3	8.54	Formulación 3	8.86
Formulación 4	8.91	Formulación 4	8.90
Formulación 5	8.93	Formulación 5	8.91
Formulación 6	8.92	Formulación 6	8.78
Formulación 7	6.98	Formulación 7	6.87