



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

*DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE MINI-TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE
DICLOFENACO SÓDICO EN CAPSULAS DE GELATINA DURA*

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ANA LAURA ALVA PULIDO



MÉXICO, D.F.

AÑO 2013



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



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: NORMA TRINIDAD GONZALEZ MONZON**

VOCAL: **Profesor: MARIA DE LOURDES MAYET CRUZ**

SECRETARIO: **Profesor: ENRIQUE AMADOR GONZALEZ**

1er. SUPLENTE: **Profesor: MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD**

2° SUPLENTE: **Profesor: EFREN HERNANDEZ BALTAZAR**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

UNAM, FACULTAD DE QUIMICA, LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA.

ASESOR DEL TEMA:

ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

SUPERVISOR TÉCNICO:

EFREN HERNANDEZ BALTAZAR

SUSTENTANTE

ANA LAURA ALVA PULIDO

RESUMEN

Para lograr un efecto terapéutico prolongado, se debe controlar la velocidad de liberación de un principio activo o fármaco. Una forma de controlar la liberación del fármaco es a través de su inclusión en matrices sólidas hidrofílicas.

Las constantes de velocidad de liberación de fármacos se calculan con base en los modelos matemáticos, a partir de esos sistemas se puede llegar a deducir el mecanismo de liberación del fármaco. Se diseñó una forma de dosificación oral de liberación prolongada de Diclofenaco sódico con múltiples unidades, donde se evaluó el uso de un polímero hidrofílico (HPMC E50 y HPMC K4M) en cuatro formulaciones de mini-matrices contenidas en cápsulas de gelatina dura.

En este trabajo fueron determinados y evaluados los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico 100 mg a partir de la siguiente composición de polímeros: HPMC E50 al 10%; HPMC E50: HPMC K4M al 5:5 (%); y HPMC K4M al 10%. Se utilizaron dos medios de disolución (medio ácido a pH de $1,0 \pm 0,05$ y medio amortiguado con pH de $6,8 \pm 0,05$): propuestos por la FEUM 10ª edición, y evaluados en el aparato 1 (canastillas). Posteriormente se postuló un mecanismo de liberación del fármaco desde la matriz hidrofílica, utilizando modelos matemáticos (Higuchi, Korsmeyer-Peppas, orden cero y orden uno).

Con base en los resultados se obtuvo para las cuatro formulaciones liberan siguiendo una cinética de orden cero y ajustándose también al modelo cinético de Higuchi. Los perfiles de disolución obtenidos a partir de las formulaciones estudiadas mostraron que las características de liberación varían considerablemente entre diferentes cantidades de polímero, siendo el polímero de mayor viscosidad (HPMC K4M al 10%), que mostro una velocidad de liberación con una constante de 5,03 mg/h; en comparación con el polímero de menor viscosidad (HPMC E50 al 10%) que mostro una velocidad de liberación con una constante de 8,15 mg/h.

AGRADECIMIENTOS:

Gracias mamá porque pusiste tú fe en este trabajo, siendo mi cobijo y soporte cuando más lo necesite. Te agradezco tu paciencia y tolerancia además de los ánimos infundidos cuando creía que la batalla no tendría fin; cada regaño que me diste forjo la disciplina que me motiva a concluir cada reto. Todas esas palabras de aliento: Fighting!!, Run Anis Run!!, son tan motivantes para no detener mis proyectos o cada nuevo reto.

A mi familia Pulido, cada uno contribuyo, apoyo, cuestiono, me brindaron esa calidez, cariño y confianza para iniciar proyectos, ideas nuevas, para mi formación. También agradezco que este círculo familiar permita crecer y arropar con cariño en esos momentos cruciales o ignominiosos que se presentan de vez en cuando a lo largo de la vida. ¡Los quiero!

Por último quiero agradecer a una persona que me ayudo en los momentos de mayor angustia a lo largo de la carrera a la doctora Perla Castañeda por darme la confianza y apoyo cuando lo requirí. ¡Gracias!

TABLA DE CONTENIDO

gUNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO	1
TABLA DE CONTENIDO	1
OBJETIVOS	4
Objetivo General	4
Objetivos Específicos.....	4
CAPITULO I	5
SISTEMAS MATRICIALES	5
1.1 ANTECEDENTES	5
1.2 SISTEMAS DE LIBERACION MODIFICADA	7
1.3 SISTEMAS MATRICIALES	14
1.4 MECANISMOS DE LIBERACION DE LOS SISTEMAS MATRICIALES	19
1.5 MINIMATRICES POLIMÉRICAS	20
1.6 FARMACO MODELO: Diclofenaco sódico	22
CAPITULO II	25
POLÍMEROS	25
2.1 GENERALIDADES.....	25
2.2 LOS POLÍMEROS EN EL ÁREA DE FARMACIA	27
2.3 INTERACCIÓN MATRIZ POLIMÉRICA-FÁRMACO.....	30
2.4 ESTADO DE TRANSICIÓN VÍTREO	32
2.5 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA.....	34
2.5.1 Fórmula estructural.....	34
2.5.2 Sinónimos.....	34
2.5.3 Nombre químico y número de registro CAS.	34

2.5.4 Aplicaciones en tecnología y formulación de medicamentos.....	35
2.5.5 Sistemas matriciales.....	35
2.5.6 Propiedades físico-químicas.....	37
2.5.7 Estabilidad y condiciones de almacenamiento.	39
2.5.8 Incompatibilidades.....	40
2.5.9 Método de fabricación.....	40
2.5.10 Seguridad.....	40
CAPITULO III	41
MODELOS MATEMÁTICOS	41
3.1 MODELADO	41
3.2 CINÉTICA DE LIBERACIÓN ORDEN CERO	42
3.3 CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE PRIMER ORDEN	43
3.4 MODELO DE HIGUCHI.....	45
3.5 MODELO DE KORSMEYER–PEPPAS	47
CAPITULO IV	49
ELABORACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.....	49
4.1 PROCESO DE FABRICACIÓN.....	49
4.1.1 Equipos.....	49
4.1.2 Instrumentos.....	49
4.1.3 Materias primas	50
4.1.4 Descripción del proceso de formulación.....	51
4.2 CURVA DE CALIBRACIÓN	53
4.3 METODOLOGIA PARA EL ENSAYO DE LIBERACION	54
4.3.1 Descripción del equipo:.....	54
4.3.2 Procedimiento para la utilización del equipo de disolución:	56

CAPITULO V	60
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	60
5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	61
5.2 CURVA DE CALIBRACIÓN	63
5.3 ENSAYOS DE LIBERACIÓN EN MATRICES POLIMÉRICAS (HPMC K4M Y HPMC E50).	64
5.4 ENSAYOS DE LIBERACIÓN EN SISTEMAS MATRICIALES EN CÁPSULAS DE GELATINA DURA ...	73
CAPITULO VI	83
CONCLUSIONES	83
CAPITULO VII	85
BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS	85
ANEXO 1 RESULTADOS FARMACOTÉCNICOS DE LAS MINITABLETAS	91
ANEXO 2 RESULTADOS CURVA PATRÓN	94
ANEXO 3 PERFIL DE LIBERACIÓN EN MEDIO AMORTIGUADO TABLETAS FORMULACIÓN D	102
ANEXO 4 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA MINITABLETAS EN MEDIO AMORTIGUADO MODELO DE HIGUCHI.....	106
ANEXO 5 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA MINITABLETAS EN MEDIO AMORTIGUADO MODELO LINEAL.....	110
ANEXO 6 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA SISTEMAS MATRICIALES EN MEDIO ÁCIDO MODELO DE HIGUCHI.....	114
ANEXO 7 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA SISTEMAS MATRICIALES EN MEDIO ÁCIDO MODELO LINEAL.....	118
ANEXO 8 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA SISTEMAS MATRICIALES EN MEDIO AMORTIGUADO MODELO DE HIGUCHI.....	122
ANEXO 9 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA SISTEMAS MATRICIALES EN MEDIO AMORTIGUADO MODELO LINEAL.....	126

OBJETIVOS

Objetivo General

Desarrollar formulaciones para la elaboración de sistemas matriciales de Hidroxipropilmetilcelulosa en forma de minitabletas con Diclofenaco sódico como principio activo que se dosifiquen en cápsulas de gelatina dura, para lograr una liberación modificada del fármaco.

Objetivos Específicos

Formular minimatrices hidrofílicas con base en Hidroxipropilmetilcelulosa conteniendo Diclofenaco sódico como sustancia activa.

Elaborar minitabletas de Diclofenaco sódico por compresión directa y evaluar las propiedades farmacotécnicas de las minimatrices fabricadas para la obtención de una forma farmacéutica viable

Evaluar los perfiles de liberación obtenidos para cada una de las formulaciones de las minimatrices

Conformar sistemas de liberación modificada multifuncionales de Diclofenaco sódico, dosificadas en cápsulas de gelatina dura, logrando así una liberación modificada del fármaco.

Determinar por medio de modelos matemáticos el tipo de liberación del Diclofenaco sódico a partir de las combinaciones de minimatrices incluidas en cápsula de gelatina dura.

CAPITULO I

SISTEMAS MATRICIALES

1.1 ANTECEDENTES

En el caso de los principios activos de eliminación rápida, puede plantearse una forma farmacéutica que controle la liberación del fármaco, de forma que las curvas de concentración plasmática resultantes no presenten picos tóxicos y se mantenga largo tiempo la concentración plasmática de la sustancia activa. Igualmente, existen nuevas formas farmacéuticas cuyo fin fundamental es evitar el efecto de primer paso por el hígado, utilizando por ejemplo la piel como lugar de administración, liberación y absorción del fármaco véase la Figura 1. (Rabasco AM, 1997).

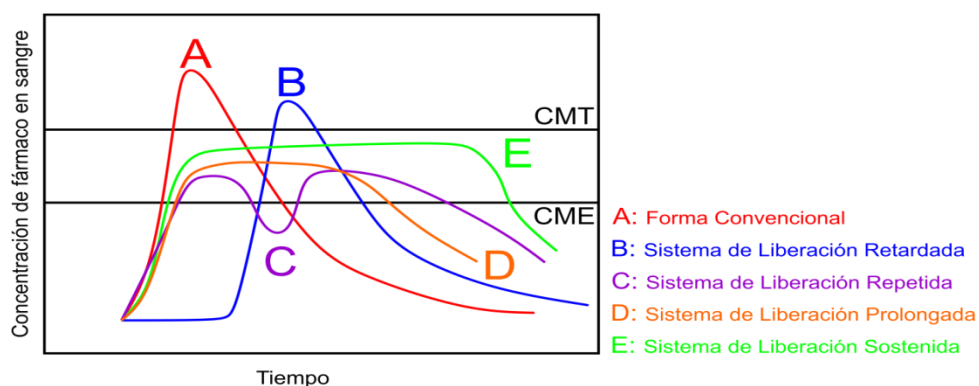


Figura 1: Perfiles de concentración plasmática (Rabasco AM, 1997).

De esta manera, los objetivos que persigue el diseño de una forma farmacéutica se han visto considerablemente ampliados, pudiéndose señalar como los más importantes:

- Administración por la vía más adecuada y en la dosis exacta.
- Asegurar la estabilidad del producto durante un tiempo perfectamente estudiado y establecido (tiempo de caducidad o periodo de validez).
- Posibilitar una administración cómoda y lo menos desagradable posible (mejorar características organolépticas del fármaco), con el fin de favorecer el mantenimiento de la ventana terapéutica.

-
- Posibilitar la administración segura de principios activos utilizados en dosis muy reducidas, asegurando una homogeneidad de dosis en las distintas unidades.
 - Proteger el fármaco de los agentes externos, tanto medio ambientales (por ejemplo: oxígeno, humedad), como fisiológicos (por ejemplo: jugo gástrico).
 - Controlar la liberación y absorción de un principio activo.
 - Dirigir selectivamente el principio activo a determinados órganos o tejidos.
 - Optimizar acciones farmacológicas y reducir efectos colaterales (sistemas terapéuticos).

En los últimos tiempos se ha incrementado el desarrollo de sistemas o dispositivos que permiten al fármaco liberarse de manera controlada o bien orientarse a una región determinada del cuerpo. Es así como la investigación en nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada ha experimentado un desarrollo importante en los últimos años, avalada tanto por el conocimiento farmacocinético de los medicamentos como por los grandes avances en la obtención de polímeros biocompatibles. La modificación de los excipientes que pueden usarse y la cantidad de trabajo llevada a cabo para su selección durante el desarrollo permiten apreciar cómo han evolucionado los primeros sistemas en lo que concierne a su concepción, diseño y propiedades biofarmacéuticas. (Navarro, A. 2005)

En general, una de las consecuencias del desarrollo de la “ciencia de materiales”, es que los métodos de caracterización aplicados en otros campos tales como el de polímeros o de ingeniería, se empiezan a aplicar en la evaluación y posible aprovechamiento de estos materiales y técnicas de desarrollo farmacéutico. El progreso alcanzado en la manufactura de los sistemas matriciales deriva directamente de los avances en la ciencia de los polímeros y del conocimiento cada vez más exacto de los factores que influyen el comportamiento de estos sistemas matriciales. (Rabasco AM, 1997).

1.2 SISTEMAS DE LIBERACION MODIFICADA

Para toda sustancia farmacológicamente activa existe un índice terapéutico con dos concentraciones límite estas son: la concentración mínima efectiva (CME) y la concentración mínima tóxica (CMT), y dependen de la naturaleza del fármaco y las interacciones con el organismo, las cuales deben ser correctamente determinadas. Ver Figura 1(Katzung B., 2002).

La CME es el límite en donde, por debajo de este, las dosis administradas no presentan valor terapéutico, por lo tanto el fármaco resulta totalmente ineficaz y la CMT, indica que sobre el límite, el fármaco resulta tóxico para el organismo (Florez y col., 1997). Ambos límites definen el índice terapéutico (IT), como se muestra en la ecuación [Ec-1] y Figura 1.

$$\text{Índice Terapéutico} = \frac{CMT}{CME} \quad [Ec-1]$$

La dosificación de un determinado fármaco siempre debe situarse entre estos límites, cuanto más alto sea el valor del índice terapéutico, mayor será la tolerancia y la posibilidad de dosificación de un fármaco. Ver Figura 1 (Katzung B., 2002).

Luego de la administración de un fármaco de dosis única, la concentración del fármaco aumenta hasta un valor máximo y luego disminuye debido a procesos farmacocinéticos como la excreción y/o biotransformación metabólica (figura 1). Para obtener un nivel terapéutico efectivo durante un amplio período de tiempo se requieren altas dosis, pero la concentración del fármaco siempre debe mantenerse abajo de la concentración mínima tóxica, lo cual, en muchos casos no es posible (Florez y col., 1997).

La solución a este problema radica en la utilización de sistemas de liberación modificada, lo que permite administrar fármacos que se liberan paulatinamente en el tiempo, con lo que se obtienen concentraciones constantes de fármaco en el organismo. (Florez y col., 1997)

El término “sistema de entrega controlada” o “sistema de liberación controlada” indica que la liberación del fármaco tiene una cinética establecida de antemano y es estadísticamente reproducible. Para diseñar los sistemas de entrega controlada y dirigidos a su sitio de acción, es necesario por una parte, un conocimiento sólido de principios fisicoquímicos, farmacodinámicos y farmacocinéticos, por otra parte, el dominio de la tecnología y comportamiento de polímeros y membranas (artificiales y biológicas). Así, los medicamentos diseñados para dirigirse al sitio blanco, permiten obtener mayor potencia y menos efectos adversos. (Katzung B., 2002)

Desde el primer trabajo realizado para incorporar un fármaco en un polímero, las formas y apariencias de los productos farmacéuticos elaborados con ellos, han experimentado variaciones notables. Su tamaño puede ir de micrómetros (por ejemplo las microcápsulas) a milímetros (minitables) y tamaños más grandes como tabletas y cápsulas. El conocimiento de los parámetros de la formulación y el escalamiento industrial de las diferentes tecnologías usadas permiten producir diversas formas de dosificación como tabletas, cápsulas y minigránulos y también la asociación y combinación de éstos en una sola forma farmacéutica. (Navarro, A. 2005)

En esta misma área, la comprensión de los mecanismos de liberación de fármaco (nótese que la variabilidad biológica es uno de los factores que modifican la respuesta de un fármaco), desde sistemas matriciales, y el empleo de la correlación de los datos in vitro e in vivo, permite diseñar nuevas formas farmacéuticas usando asociaciones de diferentes tipos de matrices, optimizando así; los sistemas de entrega de fármacos y la seguridad para el paciente. (Katzung B., 2002).

En la actualidad existen en el mercado numerosos productos formulados para administración oral y parenteral que liberan el principio activo en forma controlada. Sin embargo, muchos de estos preparados emplean tecnologías muy sofisticadas en su elaboración, difícilmente alcanzables en países en desarrollo y con mercados reducidos, lo que hace que éstos sean dependientes de la compra de tecnología. Por este motivo, es interesante el desarrollo de este tipo de formulaciones en forma de matrices, que llevan el fármaco uniformemente disperso y desde donde se libera principalmente por mecanismos de difusión y cuya gran ventaja es que el producto farmacéutico se puede obtener mediante tecnologías convencionales. (Navarro, A. 2005)

El concepto de liberación modificada es extremadamente amplio, pues hace referencia a aquellos productos que modifican la velocidad y/o tiempo de liberación de un fármaco (generalmente fármacos pocos solubles), mejorando la biodisponibilidad del producto al mantener una concentración óptima de fármaco en sangre y reduciendo a la mitad la frecuencia de dosificación en comparación con las formas convencionales. También se puede referir a sistemas de liberación retardada o extendida. (Navarro, A. 2005)

El estado actual de la tecnología permite modificar y controlar la liberación de principios activos por cualquiera de las vías de administración, siendo las vías oral, transdérmica, parenteral y subcutánea las que han tenido mayor éxito terapéutico. La vía de administración oral sigue siendo la más utilizada en el ser humano y es por ello que goza de mayor investigación para hallar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada. (Katzung B., 2002)

Las formas farmacéuticas de liberación modificada a menudo se han descrito en la bibliografía bajo la denominación de formas retardadas. Las formas de liberación modificada no sólo están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo, sino también a prolongar su acción. En efecto, la liberación modificada de fármacos en el tracto gastrointestinal implica, un suministro de fármaco en el organismo mediante una forma farmacéutica que actúa como un dispositivo con un perfil de liberación determinado, generado como consecuencia de un mecanismo conocido, el cual puede ser catalogado en una de las siguientes categorías (Navarro, A. 2005):

A.- Sistemas que liberan el principio activo durante un período prolongado de tiempo de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de prolongar el tiempo en que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.

B.- Sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto digestivo y/o liberar el principio activo en un área específica para obtener un efecto local o sistémico.

La terminología utilizada para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada, es amplia y compleja. No obstante, han existido diversos intentos de clasificación, siendo tal vez el más clarificador el propuesto por Ballard y Nelson, que las dividen en las siguientes (Navarro, A. 2005):

1. *Formas farmacéuticas de liberación controlada*: Liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para conseguir la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y, posteriormente, en una cantidad adecuada y constante para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado, normalmente de 10 a 24 horas. Por lo tanto, estas formas farmacéuticas presentan una cinética de liberación del principio activo de orden cero, con lo que se consigue que el nivel plasmático del fármaco se mantenga constante. Un ejemplo de estos son los sistemas osmóticos. (Aiache, J-M. y col. 1983; Habib, M. y col. 1995; Delgado, M. y Vila, J-M 1991).

2. *Formas farmacéuticas de liberación prolongada*: Corresponde a aquellas formulaciones en que el fármaco se libera inicialmente en la cantidad suficiente para producir la acción terapéutica o incluso en un pequeño exceso nunca nocivo para el organismo, para después continuar liberándolo de forma lenta pero a una velocidad que no siempre es igual a la velocidad de eliminación. Es decir, estas formas farmacéuticas presentan una liberación lenta pero no constante, observándose un nivel plasmático que varía dentro de la zona terapéutica, describiendo una curva amplia. Un ejemplo de ello serían los sistemas matriciales, tanto hidrófilos como lipófilos. (Aiache, J-M. y col. 1983; Habib, M. y col. 1995; Delgado, M. y Vila, J-M 1991).

3. *Formas farmacéuticas de liberación repetida:* Son aquellas formas farmacéuticas que inicialmente proporcionan una dosis simple de fármaco y a un tiempo posterior liberan otra dosis similar; en el intervalo de tiempo entre la liberación de una dosis y otra, no existe liberación de principio activo. Se trata de liberar el fármaco en dos o más dosis iguales espaciadas en el tiempo. Puede diseñarse un medicamento de liberación repetida introduciendo tres tipos de minigránulos (“pellets”) del fármaco en una cápsula de gelatina dura, de manera que cada tipo se disgregue a un tiempo distinto una vez administrada la cápsula. Igualmente sucede si se diseña un comprimido consistente en un núcleo que contiene la que será la segunda dosis, rodeado por una película gastrorresistente y, cubriendo ésta, otra película gastrosoluble conteniendo la primera dosis: la primera dosis se liberará en el estómago y la segunda dosis no se liberará hasta llegar al intestino delgado, que es en donde se deshará la película gastrorresistente posibilitando la desintegración del núcleo y liberación de la segunda dosis. (Aiache, J-M. y col. 1983; Habib, M. y col. 1995; Delgado, M. y Vila, J-M 1991).

4. *Formas farmacéuticas de liberación retardada o diferida:* Liberan el principio activo después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que no se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica se encuentre en la zona del tracto gastrointestinal en donde se desea que se active el sistema. Ejemplos de ello lo constituyen los clásicos comprimidos gastrorresistentes. Los sistemas de liberación retardada, con recubrimiento debe ser destruido mediante hidrólisis o disolución, liberan el fármaco de su interior después de un tiempo de haber sido ingerido, de este modo retarda su liberación en el tracto gastrointestinal. La mayoría de estos sistemas de liberación retardada contienen más de una dosis del fármaco, los cuales son liberados en forma intermitente. (Habib, M y col. 1995; Delgado, M. y Vila J. 1991).

Estos sistemas de liberación controlada ofrecen variadas ventajas, entre las que se pueden mencionar (Navarro, A. 2005):

- Mejora en la administración de fármacos que presentan escasa solubilidad en agua, fármacos sensibles a pH ácido, que presentan efectos adversos a nivel del tracto gastrointestinal o que es necesario mantener concentraciones estables en un largo periodo de tiempo.
- Mejora el cumplimiento del tratamiento dado que: Simplifica la posología al aumentar los intervalos de administración.

-
- Se minimiza los problemas relacionados con el incumplimiento de los pacientes, generando así adherencia al medicamento.
 - Se logran mantener niveles sanguíneos constantes dentro del margen terapéutico, de este modo se minimizan o se eliminan los efectos adversos provocados por una liberación rápida, como ocurre en algunos sistemas de liberación convencional.
 - Se utilizan menos cantidades de principios activos, ya que no es necesario aumentar la dosis total para obtener niveles elevados del fármaco en un tiempo prolongado.
 - Mejoran la absorción de fármacos, puesto que son liberados lentamente desde la forma farmacéutica.

No es posible dejar de considerar algunos inconvenientes que pueden aparecer con el uso de estos sistemas de liberación controlada, entre los que se pueden encontrar (Virginia M. 2006):

- Observar riesgo de acumulación si la velocidad de eliminación de un fármaco es lenta y la forma farmacéutica de liberación controlada está formulada para mantener la liberación del fármaco por veinticuatro horas.
- Existe una dificultad para eliminar rápidamente el fármaco en caso de una intoxicación grave o cuando se presenta intolerancia.
- No es recomendado para formulaciones de fármacos que presenten un índice terapéutico bajo, por el riesgo que significa para el paciente la liberación repentina del principio activo.

-
- Requiere una educación al paciente en la forma de uso, ya que será modificado el esquema de liberación si la forma farmacéutica se mastica, se rompe y se ingiere, pudiéndose presentar una sobredosificación que puede ser peligrosa.

1.3 SISTEMAS MATRICIALES

Entre los diversos sistemas tecnológicos que existen actualmente para regular la liberación de un fármaco se encuentran los sistemas matriciales, los que se componen de un soporte o matriz inerte que puede presentarse en diversas formas y tamaños, desde micropartículas (“pellets”) hasta comprimidos o cápsulas donde el fármaco se encuentra uniformemente disperso en el soporte como suspensión o disolución. Bajo las condiciones de inercia química de la matriz y en ausencia de interacciones entre el fármaco y la matriz, la liberación del fármaco generalmente se produce por mecanismos de disolución, difusión y/o erosión, siendo muy frecuente la existencia de dos o tres mecanismos que expliquen dicho proceso (García, J. 2002; Wai-Yip, T y Robinson, J. 1985).

Los sistemas matriciales, son comprimidos en los que el principio activo se encuentra repartido en una matriz, generalmente polimérica, que dificulta el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas y a su vez dificulta la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución. También pueden ser considerados actualmente como una de las formas más fáciles y menos costosas de controlar la liberación de los principios activos. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo, mediante un proceso que sigue las leyes de difusión. Los sistemas tecnológicos utilizados para la elaboración de formas farmacéuticas de liberación controlada basados en sistemas matriciales pueden ser subdivididos en tres grandes grupos: (Virginia M. 2006).

1. Matrices inertes o insolubles: Son llamadas también matrices plásticas, generalmente están constituidas por excipientes no tóxicos, no digeribles e insolubles en los fluidos gastrointestinales, razón por lo cual estas matrices se eliminan en forma intacta por las heces. Ejemplos de ellos son los derivados acrílicos, polietilenos y cloruro de polivinilo. El número de excipientes que pueden utilizarse para obtener este tipo de matrices es amplio gracias al desarrollo de la química moderna (Reza, S. y col. 2003). Estos deben cumplir varias exigencias:

- La formación de una red porosa no desintegrable después de la compresión.
- Insolubilidad en los fluidos del tracto gastrointestinal.

- Compatibilidad con fármacos y otros componentes.
- No tóxicos.

El proceso de liberación de fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación véase la Figura 2. (Reza, S. y col. 2003).

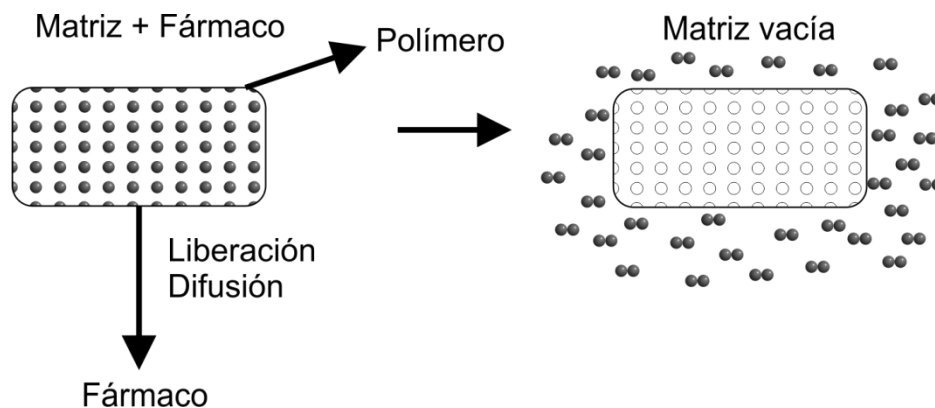


Figura 2: Representación esquemática del proceso de difusión de un fármaco desde una matriz inerte. (Reza, S. y col. 2003).

2. Matrices lipídicas: Las matrices lipídicas son a menudo llamadas “matrices insolubles” o “matrices ceras” a causa de su apariencia, o “matrices erosionables”. El principio activo se suspende en un excipiente lipídico, en el que queda aprisionado o “incrustado”. Los excipientes están constituidos por glicéridos, principalmente saturados (mono-, di- y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y por ceras, constituidas principalmente por ésteres de alcoholes y de ácidos grasos superiores. Estos excipientes, generalmente de origen natural, son tolerados fisiológicamente. Ellos difieren en su punto de fusión, consistencia, hidrofilia, sensibilidad a la actividad de la lipasa y a variaciones del pH (Reza, S. y col. 2003).

La preparación de estas matrices lipídicas se lleva a cabo en dos etapas: la primera es la obtención de un polvo o granulado; la segunda es la compresión. Para obtener un polvo o un granulado se pueden usar diferentes métodos (Reza, S. y col. 2003):

-Inclusión por fusión y congelamiento: el fármaco y los excipientes se mezclan en el lípido fundido (la temperatura usada es cercana al punto de fusión del lípido) y luego se congelan (Reza, S. y col. 2003).

-Disolución y evaporación del disolvente: el principio activo en polvo se incorpora en un disolvente orgánico y luego se adiciona a la sustancia lipídica fundida (Reza, S. y col. 2003).

-Congelamiento por atomización (Spray congealing): el principio activo se suspende en pequeñas partículas en el lípido fundido y este solidifica mediante atomización en aire frío (Reza, S. y col. 2003).

-Secado por atomización (Spray drying): el principio activo micronizado se disuelve en un solvente orgánico que contiene el excipiente disuelto y se seca a una temperatura determinada. La liberación del principio activo se produce de acuerdo a las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos. La liberación de fármaco desde este tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión (Reza, S. y col. 2003).

Según el tipo de excipiente lipídico y a su sensibilidad a la lipólisis, uno u otro de estos dos mecanismos predomina véase Figura 3. (Reza, S. y col. 2003).

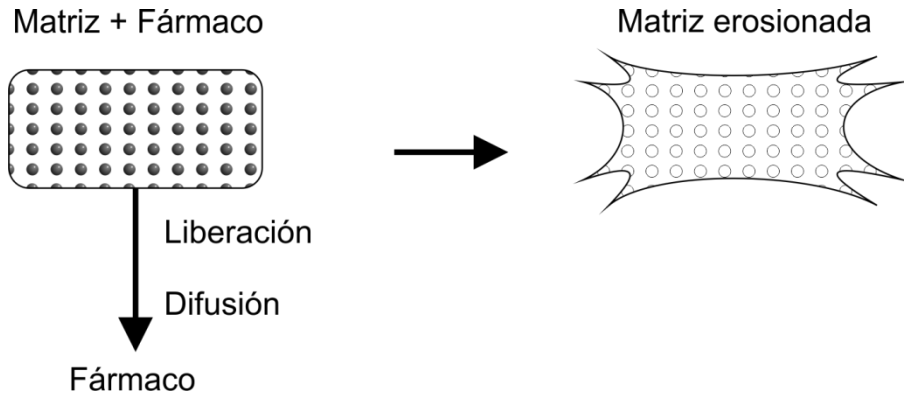


Figura 3: Representación esquemática del proceso de erosión desde matriz lipídica. (Matthews, V. 2006; Navarro, A. 2005).

3. Matrices hidrofílicas: Una matriz hidrofílica o hidrogel es un término ampliamente utilizado para denominar a un material de naturaleza polimérica que se caracteriza por una extraordinaria capacidad de absorber agua u otros fluidos e hincharse, esta propiedad de absorber agua les convierte en materiales de enorme interés industrial, especialmente a nivel farmacéutico, donde son utilizados como sistemas de liberación modificada de principios activos. (Escobar y col., 2002).

Estas matrices están formadas por un polímero o una goma hidrófila no digerible mezclado con un principio activo relativamente soluble. Entre los más utilizados se tienen: derivados de la celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polisacáridos no celulósicos como galactomananos a partir de goma guar, goma de algarroba. (Escobar y col., 2002; Reza, S. y col. 2003; Costa, E. 2001).

Estas son obtenidas por la compresión de una mezcla que contiene un principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como un agente gelificante. Este polímero se hidrata e hincha cuando entra en contacto con los líquidos digestivos. De esta manera hay formación de una capa gelificada, cuyo espesor aumentará con el tiempo. El fármaco tiene que difundir progresivamente a través de esta capa gelificada véase la Figura 4. La liberación del principio activo puede describirse en cuatro pasos no consecutivos (Escobar y col., 2002; Reza, S. y col. 2003; Costa, E. 2001):

-La penetración del líquido del medio de disolución o del tracto gastrointestinal en el comprimido junto con la disolución simultánea de una cantidad pequeña de fármaco que se encuentra en la superficie externa de la forma farmacéutica.

-Hinchamiento del polímero hidrófilo por adsorción de agua y formación de una barrera gelificada.

-Penetración de los líquidos circundantes en la profundidad de los comprimidos por difusión a través de la capa de gel y disolución del fármaco.

-Difusión del fármaco disuelto a través de la barrera gelificada.

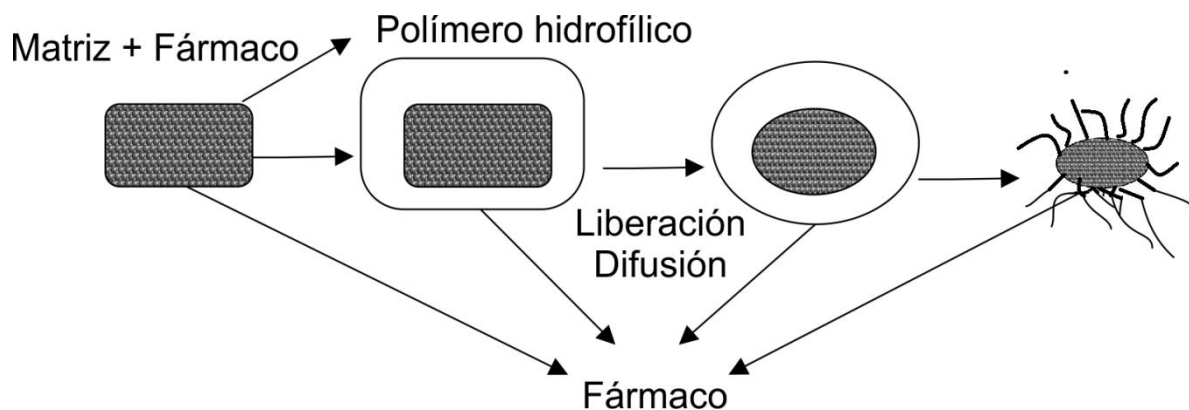


Figura 4: Representación esquemática del proceso de liberación desde una matriz hidrofílica. El sistema comienza con una etapa de hinchamiento, forma una capa de gel que luego se reduce y se erosiona. Finalmente el sistema se disuelve totalmente. (Matthews, V. 2006; Navarro, A. 2005).

1.4 MECANISMOS DE LIBERACION DE LOS SISTEMAS MATRICIALES

Los tipos de mecanismos que gobiernan la liberación de principios activos en sistemas matriciales son (Matthews, V. 2006; Navarro, A. 2005):

A- Tipo I o "Fickiano". Se presenta en las matrices inertes en las que el fármaco hidrosoluble está disperso en una matriz insoluble. La velocidad de liberación disminuye en función del tiempo, debido a que la longitud del trayecto de difusión para las moléculas de principio activo aumenta a medida que el frente del disolvente avanza hacia el centro del comprimido o matriz. La cantidad de fármaco disuelta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido hasta alcanzar una liberación de aproximadamente el 60% de la dosis liberada. (Matthews, V. 2006)

B- Tipo II. Este mecanismo se presenta cuando la liberación del principio activo es controlada por el hinchamiento de la matriz o comprimido matricial. (Navarro, A. 2005).

C- Difusión anómala o "no Fickiana". En este caso la liberación del principio activo depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz. (Matthews, V. 2006)

D- Tipo "Super caso II". El comprimido presenta, en el medio de disolución, una capa superficial totalmente hidratada que sufre erosión continua durante el proceso de liberación. En algunos casos, la liberación de fármaco se acerca a orden cero si la velocidad de avance del frente del medio de disolución hacia el interior del comprimido y la velocidad de erosión (o de disolución, si el polímero es hidrosoluble) se compensan. (Navarro, A. 2005)

1.5 MINIMATRICES POLIMÉRICAS

Las minitabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria fabricadas por compresión directa o por granulación, contienen principios activos y excipientes (polímeros que regulan la liberación del fármaco).

La literatura de minimatrices es escasa, pero sobre salen dos trabajos excepcionalmente notables los cuales son:

1. El artículo de Sujja *et al* (Sujja, 1996), evaluación de la liberación modificada de minimatrices de Diclofenaco sódico en capsulas de gelatina dura y
2. La tesis doctoral de Dale Munday (Munday, 1990) diseño, desarrollo y análisis y evaluación de capsulas con minitabletas de liberación controlada de Teofilina.

En el primer trabajo (Sujja, 1996), los autores formularon y fabricaron minimatrices por compresión directa con el polímero: Goma Xantana, en el intervalo desde el 8.2 al 41.3% con respecto al peso de la minitableta; obtuvieron una cinética de liberación de orden cero y un mecanismo de liberación no Fickiano o anómalo, determinando que existe un mecanismo acoplado, también se presentan los procesos de difusión del principio activo y la erosión de la matriz para cada unidad, con dichos resultados dedujeron que al combinar las diferentes matrices en una capsula de gelatina dura, el aumento de liberación aumenta significativamente en comparación a las unidades, además de suponer posibles combinaciones, y su control de la liberación a lo largo de doce horas. Respecto a los sistemas matriciales, en dicho trabajo se obtuvo una cinética de liberación de orden cero y un mecanismo de liberación acoplado, en donde se presentan los procesos de difusión del principio activo y en mayor proporción la erosión de la matriz deformando la superficie de contacto y modificando la liberación del fármaco con respecto a lo esperado.

En el segundo trabajo (Munday, 1990) la autora formulo y fabrico minimatrices por granulaci3n v3a h3meda y recubrimiento de capa fina utilizando Carboximetilcelulosa al 5% p/v como pol3mero de la matriz y una mezcla de Etilcelulosa y Polietilenglicol para el recubrimiento; encontrando que, dichas unidades retardan la liberaci3n del f3rmaco y presentan un mecanismo de difusivo y la formaci3n de poros en la membrana de recubrimiento debidos a la alta solubilidad del Polietilenglicol, adem3s de suponer posibles combinaciones, y su control de la liberaci3n a lo largo de veinticuatro horas. Los sistemas matriciales, se analizaron in-vitro e in-vivo compar3ndose y obteni3ndose un control de la liberaci3n del f3rmaco y manteniendo constante la concentraci3n plasm3tica en comparaci3n con el caso de la dosificaci3n m3ltiple donde se presentaban picos m3ximos en la concentraci3n plasm3tica en cada dosificaci3n; concluyendo que la correlaci3n in-vivo in-vitro en dicho trabajo es muy baja debido a diversos factores que afectan indirectamente y no pueden ser controlados como en el laboratorio.

1.6 FARMACO MODELO: Diclofenaco sódico

Desde un punto de vista biofarmacéutico, los principios activos susceptibles de ser formulados en sistemas de liberación prolongada deben cumplir una serie de condiciones y características físico-químicas, entre ellas cabe citar (Navarro, A. 2005):

- Peso molecular inferior a 1000 KDa ya que este parámetro puede limitar el paso a través de las membranas biológicas. (Navarro, A. 2005).
- Un coeficiente de reparto favorable a la fase lipídica ($\log P < 2$), de modo de facilitar el traspaso del fármaco a través de membranas. Es necesario considerar este parámetro cuando se desea diseñar un sistema de liberación controlada dado que un principio activo con un coeficiente de reparto favorable a la fase lipídica que sea incluido en una matriz lipofílica puede dar lugar a una liberación incompleta. (Navarro, A. 2005).
- Vida media de eliminación ideal de 1 a 8 horas. Si la vida media de eliminación fuese menor a 1 hora, la cantidad de fármaco requerida por dosis para mantener el efecto 12 o 24 horas sería demasiado grande.
- De acuerdo a la tipificación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), sirve como una herramienta para clasificar fármacos en base a la solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal; obsérvese tabla 1. Con base en dichos criterios el fármaco propuesto en dicho trabajo se clasifica como Clase II.

Tabla 1: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Características de los fármacos	Alta solubilidad	Baja solubilidad
Alta permeabilidad	Clase I	Clase II
Baja permeabilidad	Clase III	Clase IV

Por otro lado, los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90% el sistema gastrointestinal humano.

El fármaco modelo que se utilizó para formular los comprimidos matriciales fue el Diclofenaco sódico, un AINE muy utilizado en la actualidad.

Su denominación química es: acetato de o-(2,6-dicloro-fenil-amino) fenil sódico Su estructura desarrollada véase la Figura 5.

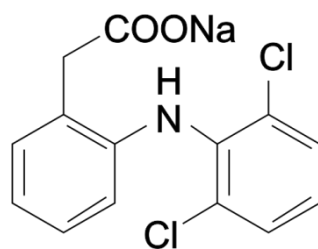


Figura 5: Estructura desarrollada

En cuanto a su solubilidad, es prácticamente insoluble en medio ácido a pH entre 1 y 3, a medida que se incrementa el pH, la solubilidad mejora considerablemente. Tiene un peso molecular de 318,6 g/mol; un punto de fusión de 283 a 285°C, un pKa de 4,2 y un coeficiente de partición en n-octanol/agua de Log P = 13,4 a pH de 7,4 y Log P = 15,45 a pH de 5,2 (Navarro, A. 2005).

Este AINE, actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandina sintetasa, bloqueando de esta manera la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. El Diclofenaco es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, esto es, que inhibe tanto COX1 como COX2, lo que explica su efectividad para aliviar la inflamación, dolor y fiebre. (Katzung B., 2002)

Se absorbe en forma rápida, y sus concentraciones plasmáticas alcanzan un valor máximo al cabo de 20 a 60 minutos. La vida media plasmática del Diclofenaco es de 1,2 a 1,8 horas, se metaboliza en el hígado y se fija en un 99,7% a las proteínas séricas (albúminas). El volumen aparente de distribución aparente es de 0,12 a 0,17 L/Kg. (Katzung B., 2002).

El Diclofenaco sódico se metaboliza en un 50% en el hígado por la isoenzima del citocromo P450, familia CYP2C y sufre de hidrólisis y conjugación con el ácido glucorónico. Sufre múltiples hidroxilaciones y metoxilaciones produciendo 3'-, 4'-, 5-hidroxi, 4'-5-hidroxi y 3'-hidroxi-4'-metoxi derivados del Diclofenaco. Estos derivados fenólicos son inactivos. (Navarro, A. 2005).

Aproximadamente el 60% del fármaco se excreta por orina en forma del conjugado glucorinado de la molécula intacta, menos del 1% se excreta como sustancia inalterada, el resto se elimina como metabolitos de la bilis en las heces, (Katzung B., 2002)

Indicado en padecimientos músculo-esqueléticos, traumatismos deportivos y accidentales, distensiones musculares, tendinosas y ligamentosas, procesos dolorosos no reumáticos, tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, artrosis, reumatismo articular, osteoartritis, procesos inflamatorios postraumáticos, infecciones dolorosas e inflamatorias de garganta, nariz, oído (por ejemplo: faringoamigdalitis), procesos dolorosos o inflamatorios en ginecología, anexitis, dismenorrea primaria, y casos que cursen con inflamación, dolor y contractura muscular (Katzung B., 2002).

De acuerdo a sus características (vida media, solubilidad; entre otros) este principio activo cumple con los requisitos para ser formulado en formas farmacéuticas de liberación controlada, con el doble objetivo de controlar el lugar de liberación del mismo y prolongar su liberación en el organismo.

CAPITULO II

POLÍMEROS

2.1 GENERALIDADES

Los polímeros son macromoléculas formadas por la unión covalente de pequeñas unidades moleculares conocidas como monómeros. Estas macromoléculas pueden estar formadas por un único tipo de monómero, y se denominan homopolímeros, o por varios tipos de monómeros, en cuyo caso se conocen como copolímeros. El número de moléculas de monómero que componen esta cadena es su grado de polimerización. Tanto los homopolímeros como los copolímeros pueden ser lineales, ramificados o entrecruzados véase la Figura 6. Los copolímeros, además, pueden clasificarse, según la forma en que se organicen las diferentes unidades monoméricas, en: al azar, alternantes, en bloque o de injerto véase la Figura 7. (M. Huglin, 1986)

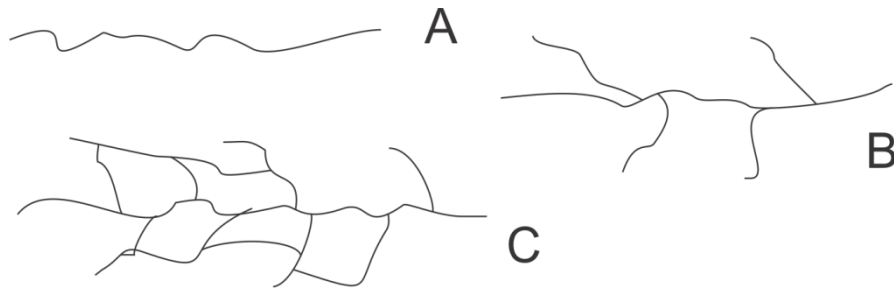


Figura 6: tipos de polímeros A lineal; B ramificado; C reticulado. (M. Huglin, 1986)

Los polímeros poseen, en general, la ventaja de permitir manipularse química y físicamente para adquirir diversas formas y propiedades. Los elevados pesos moleculares de su estructura química son responsables de la resistencia de los polímeros a la biodegradación. Los homopolímeros naturales más conocidos son el caucho, el almidón y la celulosa. Entre los copolímeros, cabe destacar las proteínas y, entre ellas, la lana y la seda. (M. Huglin, 1986)

Es posible hacer modificaciones químicas a estas macromoléculas con el fin de obtener productos con propiedades diferentes, pero sólo permiten un número limitado de modificaciones sin que se destruyan sus estructuras esenciales. Esta limitación llevó a pensar en la creación de nuevos materiales poliméricos obtenidos por síntesis a partir de pequeñas moléculas reactivas. (M. Huglin, 1986).

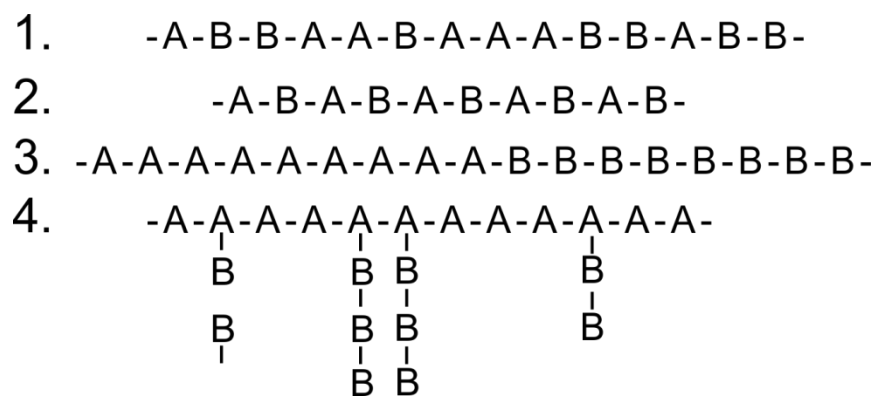


Figura 7: Tipos de copolímeros. A: monómero A; B: monómero B. 1: al azar; 2: alternante; 3: en bloque; 4: de injerto. (M. Huglin, 1986).

2.2 LOS POLÍMEROS EN EL ÁREA DE FARMACIA

Los polímeros en Farmacia se han utilizado como envases de medicamentos, recubrimiento de comprimidos, aglutinantes en granulación, modificadores de la velocidad de disolución, cubiertas entéricas de comprimidos, agentes viscozantes de suspensiones y soluciones oftálmicas, coloides protectores para estabilizar emulsiones y suspensiones, formadores de geles hidrosolubles, bases para ungüentos, y como excipientes, para modificar la liberación de fármacos (matrices inertes o erosionables o como membranas de barrera) (Schott, 1983).

Desde un punto de vista tecnológico, la modificación de la liberación de fármacos puede tener dos finalidades: controlar la distribución del fármaco y/o prolongar el tiempo de su liberación (N. Peppas et al; 2001). El objetivo del control de la distribución es liberar el fármaco en un lugar específico del organismo. Se utiliza en situaciones en las cuales una distribución sistémica provoca grandes efectos adversos por ejemplo: quimioterapia; o cuando la distribución natural del fármaco no permite que éste alcance su lugar de acción por ejemplo: fármacos con acción cerebral y que no pueden atravesar la barrera hemato-encefálica. (N. Peppas et al; 2001).

Según Huglin establece las diferentes estrategias farmacotécnicas para lograr la modificación de la liberación y se presentan de forma resumida en la Figura 8

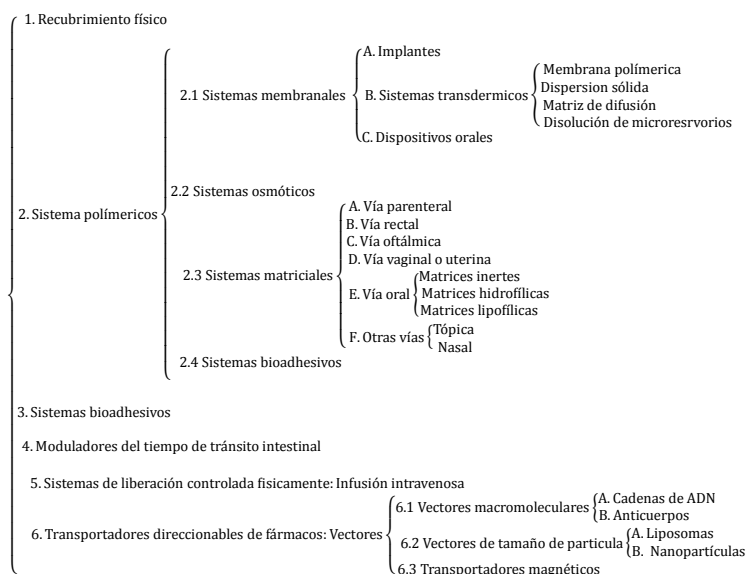


Figura 8: Diferentes estrategias farmacotécnicas para lograr el control de la liberación. (M. Huglin, 1986).

Al igual que con los materiales utilizados en las aplicaciones médicas, la elección de los polímeros dependerá de la vías de administración de la forma farmacéutica. La utilización de polímeros no biodegradables se acepta en aplicaciones en las cuales el sistema de liberación puede recuperarse después de la liberación del fármaco (vgr: retirada o inserto del parche) o para aplicaciones en las cuales el polímero pasa a través del tracto gastrointestinal (vía oral); de lo contrario, se recomienda utilizar polímeros biodegradables (Uhrich y col., 1999).

El término hidrogel se utiliza para denominar a un tipo de material de base polimérica caracterizado por su extraordinaria capacidad para absorber agua y diferentes fluidos. La hidrofília de estos geles es debida a grupos como: -OH, -COOH, -CONH₂, y -SO₃H. Esta propiedad de absorber agua les convierten en materiales de enorme interés, sobre todo en la medicina como sistemas de liberación controlada y/o sostenida de principios activos, dispositivos para diagnóstico, substrato para el cultivo de células, geles para electroforesis, desintoxicantes sanguíneos, membranas para hemodiálisis, sistemas terapéuticos biodegradables. Estos hidrogeles se obtienen mediante polimerización y entrecruzamiento simultáneo de uno o varios monómeros mono o polifuncionales. Las características de estos monómeros (tipo de grupos que lo forman) y el grado de entrecruzamiento determina las propiedades de hinchamiento del xerogel (hidrogel seco) y por tanto su aplicabilidad. En la mayoría de los casos, un solo monómero no proporciona al mismo tiempo buenas propiedades mecánicas y gran retención de agua, por ello es necesario recurrir a la copolimerización, para poder obtener un mejor sinergia de estas dos propiedades. Los monómeros más utilizados para preparar hidrogeles pueden dividirse estructuralmente en tres categorías (Navarro, A. 2005).

- Monómeros con sustituyentes laterales no ionizables. En esta categoría pueden ser incluidos la N-vinil-2-pirrolidona, el metacrilato de 2-hidroxietilo, etc.
- Monómeros con grupos funcionales ionizables, tales como los ácidos acrílicos, metacrílicos, 2-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, ácido vinil-sulfónico, acrilamida, metaacrilamida. Los hidrogeles preparados a partir de estos monómeros adsorben, en general grandes cantidades de agua y por ello presentan propiedades mecánicas muy pobres por sí solos. Por esta razón, las estructuras mencionadas se utilizan para modificar otros monómeros menos hidrófilos.

-
- Monómeros zwitteriónicos son moléculas cuya cabeza polar puede adquirir una carga eléctrica positiva, negativa o neutra, dependiendo de las condiciones fisicoquímicas del sistema. Por ejemplo: las sulfobetainas ($\text{RN}^+(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$), el ácido de la β -N-Alquilaminopropiónico, las N-alquilbetainas.

2.3 INTERACCIÓN MATRIZ POLIMÉRICA-FÁRMACO

La tecnología de la liberación controlada surgió durante la década de los ochenta como una alternativa de los sistemas de liberación tradicionales. Lo más importante es crear un medio en el cual se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo. (Reza, S. y col. 2003).

Con los polímeros biodegradables se elaboran sistemas para la liberación controlada de fármacos en los que el principio activo habitualmente se encuentra disperso en el seno del material polimérico. La liberación se produce, de forma prolongada en el tiempo, por un mecanismo combinado de difusión a través de la matriz polimérica y degradación o erosión de la misma. Podemos considerar cuatro mecanismos-tipo de liberación de fármaco (Reza, S. y col. 2003):

- A- Sistemas de difusión controlada, en ellos el medicamento se libera por difusión de la solución a través de una membrana polimérica, o bien se incrusta en una matriz polimérica que controla la velocidad de liberación de la sustancia activa, véase la Figura 9.

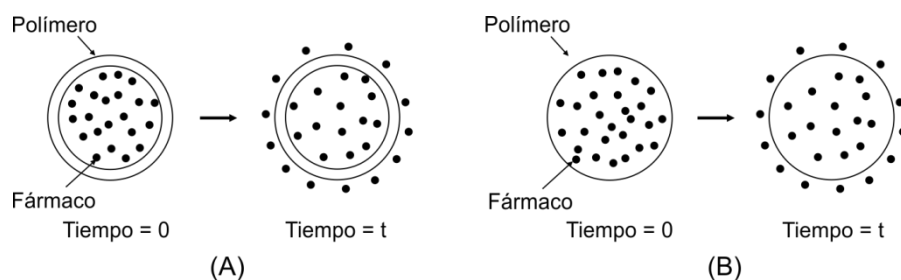


Figura 9: (A) el medicamento puede encontrarse en el interior de una membrana, cápsula, microcapsula o liposoma inerte, (B) formar parte de un sistema monolítico en el cual el agente activo se encuentra disperso en una matriz polimérica inerte.

- B- Sistemas de erosión controlada, en cuyo interior la liberación del fármaco tiene lugar debido a la disolución, desintegración o biodegradación del polímero.
- C- Sistemas controlados por vía osmótica, donde el contenido es liberado según la velocidad de absorción osmótica del agua en el medio.

D- Sistemas con control químico: usualmente formados por polímeros biodegradables o con cadenas laterales, donde el medicamento es liberado debido a la degradación de la matriz polimérica o a una reacción de hidrólisis de la cadena lateral que contiene el compuesto activo. En cuanto a la hidrólisis del polímero, se puede controlar la velocidad de captación de agua y, por tanto, de dilución en un medio acuoso de los polímeros hidrófilos bien mediante su entrecruzamiento (formando puentes entre las cadenas poliméricas utilizando moléculas pequeñas), o bien por copolimerización (combinando dos monómeros con diferente hidrofilia para formar la estructura polimérica), véase en la Figura 10. (Reza, S. y col. 2003).

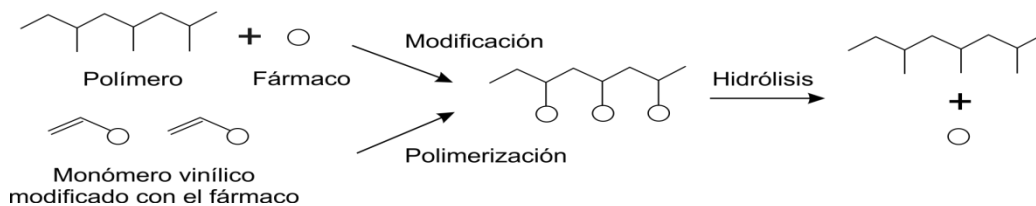


Figura 10: Representación de sistemas de liberación controlados químicamente. (Reza, S. y col. 2003).

Desde el punto de vista químico, los sistemas de dosificación controlada ofrecen la posibilidad de reunir en la matriz polimérica diferentes grupos funcionales, que pueden controlar los procesos fisiológicos y bioquímicos a los que estará sometido el sistema una vez introducido en el organismo. En este sentido, uno de los modelos de sistemas de dosificación controlada que fue desarrollado en la década de los setenta, y aceptado hoy día, es el propuesto por Ringsdorf (H. Ringsdorf; et al; 1975-1987). Este modelo propone el sistema constituido por varios componentes fundamentales, incorporados a una matriz polimérica bioestable o biodegradable, como se representa en el esquema de la Figura 11.

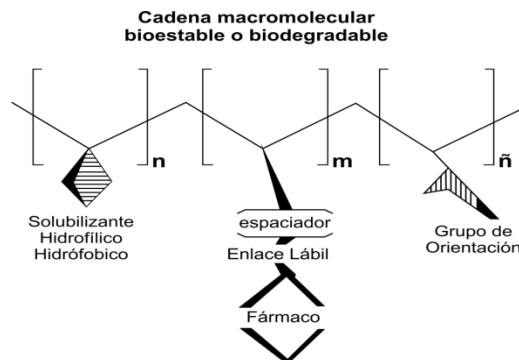


Figura 11: Modelo del sistema de dosificación controlada de naturaleza macromolecular propuesto por Ringsdorf. (H. Ringsdorf, et al 1975-1987)

2.4 ESTADO DE TRANSICIÓN VÍTREO

En general, la liberación de fármacos incorporados en polímeros hidrofílicos presentan una transición del estado vítreo (“glassy”) a un estado elástico o gomoso (“rubbery”), como consecuencia de la penetración de agua en la matriz (Colombo y col., 1990; 1992; 1996 y 2000).

Cuando un sistema matricial constituido por un polímero hinchable entra en contacto con agua, ocurre un cambio del estado vítreo al elástico, que está asociado a un proceso de hinchamiento, véase la Figura 12. (Colombo y col., 1990; 1992; 1996 y 2000).

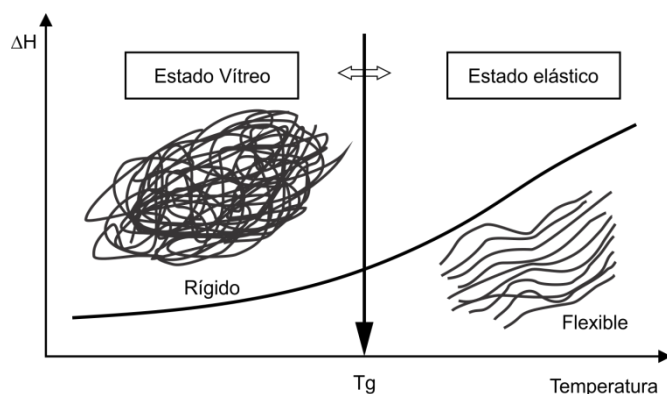


Figura 2.4.1: Temperatura de transición vítrea (T_g) del estado vítreo al estado flexible. (Colombo y col., 1990; 1992; 1996 y 2000).

El análisis del hinchamiento dinámico del polímero y su efecto en la difusión del soluto, requiere el conocimiento de la termodinámica del sistema polímero/medio de disolución y del sistema soluto/polímero/medio de disolución. La entrada de disolvente en un polímero que se encuentra en estado vítreo produce un aumento considerable de movilidad macromolecular, lo que implica una disminución de la temperatura de transición vítrea (T_g). (Colombo y col., 1990; 1992; 1996 y 2000).

Desde un punto de vista termodinámico, la compatibilidad entre el disolvente y el polímero se puede expresar mediante el parámetro de solubilidad y la interacción polímero-disolvente. Si el disolvente es poco compatible con el polímero, el descenso de la temperatura de transición vítrea no es suficiente para que el polímero alcance su estado elastomérico. (Colombo y col., 1990; 1992; 1996 y 2000).

Cuando el sistema alcanza el equilibrio termodinámico, el polímero permanece en estado vítreo, bajo estas condiciones, la liberación del fármaco se realiza lentamente y la aplicación farmacológica es limitada. Por el contrario, en presencia de un buen disolvente la probabilidad de alcanzar el estado elastomérico es alta y el principio activo puede difundir sin problemas desde las regiones hinchadas hacia el medio. (Colombo y col., 1990; 1992; 1996 y 2000).

2.5 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA

La Farmacopea Europea describe a la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como una celulosa parcialmente o-metilada y o-(2-hidroxipropilada). Existen distintos tipos dependiendo del número de sustituciones y la viscosidad. En la USP se distinguen cuatro tipos de HPMC, clasificados según su contenido relativo de -OCH₃ y de -OCH₂CH(CH₃)OH: y son HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 y HPMC 2910. Los primeros dos números indican el contenido aproximado de grupos metoxi, mientras que los últimos dos números indican el porcentaje de grupos hidropoxi, calculados sobre sustancia seca. El peso molecular oscila aproximadamente entre 10.000 – 1.500.000. KDa. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

2.5.1 Fórmula estructural.

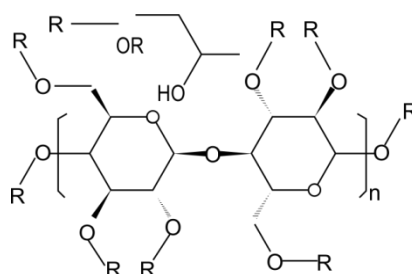


Figura 13: R representa un CH₃, o un grupo de (CH₂CH(CH₃)OH), o un átomo de hidrógeno. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

2.5.2 Sinónimos.

Hipromelosa, hidroxipropil metil eter de celulosa; E464; HPMC; Methocel; metilcelulosa propilenglicol eter; Metolose, Pharmacoat (Raymond C Rowe, et al; 2009).

2.5.3 Nombre químico y número de registro CAS.

Celulosa, 2- Hidroxipropil metil eter [9004-65-3]

2.5.4 Aplicaciones en tecnología y formulación de medicamentos.

La HPMC se utiliza ampliamente en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas. En comprimidos, su uso principal es como diluyente, en películas de recubrimiento, y en formulaciones de liberación controlada. También se emplea como estabilizante, dispersante y viscosante en suspensiones (Raymond C Rowe, et al; 2009).

A concentraciones que oscilan entre 2 y 5 % p/p, se puede utilizar como diluyente en procesos de granulación por vía húmeda y seca. Las variedades de alta viscosidad se suelen emplear para retardar la liberación de fármacos en concentraciones de 10- 80 % p/p, en comprimidos y cápsulas. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

La HPMC se usa también como agente dispersante espesante en formulaciones tópicas, especialmente las oftálmicas. A concentraciones de entre 0,45 – 1 % p/p también se usa como viscosante y en disoluciones de lágrimas artificiales, ya que presenta mayor transparencia que la celulosa y apenas aparecen fibras sin dispersar. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

Otra aplicación importante de la HPMC es en la fabricación de cápsulas, como adhesivo de vendas plásticas, y como agente humectante en lentes de contacto. También se usa en la industria cosmética y alimentaria (Raymond C Rowe, et al; 2009).

2.5.5 Sistemas matriciales

La HPMC es un polímero que es usado como matriz hidrofílica. Esto significa que el material se hidrata y forma un gel de tal consistencia que la difusión del fármaco a través del mismo puede ser controlada. Un sistema de liberación controlada (SLC) basado en matrices hidrofóbicas es un sistema dinámico en varios pasos: humectación del polímero, hidratación del mismo y disolución. A la vez, otros excipientes solubles o fármacos también se humectarán, disolverán y difundirán fuera de la matriz; mientras que los materiales insolubles se mantendrán en el mismo lugar hasta que el polímero que lo rodea se erosione o disuelva. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

Inicialmente, la superficie se humecta y la HPMC comienza a hidratarse parcialmente formando una capa de gel en la superficie de la matriz. Como el agua continúa permeando la matriz, la capa de gel se vuelve más espesa y el fármaco disuelto comienza a difundir a través de la capa de gel. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

Finalmente, el agua disolverá la capa hinchada de la matriz y continuará penetrando en el núcleo del fármaco. Así, la liberación viene controlada por la disolución del fármaco en el agua que penetra y por su difusión a través de la barrera gelosa. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

Para formular de manera exitosa un SLC tipo matricial hidrofílico, se debe de seleccionar un polímero que se humecte e hidrate rápidamente para formar la capa de gel y proteger el interior de la matriz de una disolución y desintegración rápida en la fase inicial. Si el polímero se hidrata demasiado lento, los fluidos gástricos penetrarán al interior del núcleo, disolverán el fármaco y permitirán que el activo difunda prematuramente. Entre las HPMC hay diferencias en la velocidad a la cual estos polímeros se hidratan. Esto se debe a las diferentes proporciones de los dos sustituyentes químicos unidos a la cadena de la celulosa, hidroxipropil y metilo. El metilo es relativamente hidrofóbico y no contribuye a la naturaleza hidrofílica del polímero, ni a la velocidad a la cual se hidrata. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

Al aumentar la cantidad de polímero en la matriz, aumenta la viscosidad del gel formado en la superficie de la tableta. Así, un incremento en la concentración de polímero lleva a una disminución en la difusión y liberación del fármaco. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

Aunque hay muchos polímeros que se usan como matrices hidrófilas y se han realizado numerosas y extensas revisiones sobre ellos, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es probablemente uno de los más populares, gracias a sus propiedades de difusión e hinchamiento. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

Este tipo de celulosas, además, poseen buenas propiedades de compresión directa para formular matrices de liberación controlada, sin necesidad de realizar granulaciones u otro tipo de operaciones previas. (Raymond C Rowe, et al; 2009)

También cabe indicar que la principal ventaja de las matrices de HPMC es que el proceso de liberación es, generalmente, independiente de variables tales como la dureza, el tamaño de partícula del principio activo y la incorporación de lubricante (Raymond C Rowe, et al; 2009).

2.5.6 Propiedades físico-químicas.

La HPMC se presenta como polvo o gránulos de color blanco amarillento o blanco grisáceo; es inodora e insípida. (Véase las Figuras 14 y 15).

Temperatura de auto-ignición: 360°C

Densidad aparente: 0,341 g/cm³

Densidad compactada: 0,557 g/cm³

Densidad real: 1.326 g/ cm³

Punto de fusión: se oscurece a 190 – 200 °C; se carboniza a 225-230 °C

Temperatura de transición: 170 – 180 °C.

Humedad: adsorbe humedad de la atmósfera, en cantidad que depende del contenido de humedad inicial y de la temperatura y humedad relativa del medio. (Véase las Figuras 16 y 17).

Solubilidad: soluble en agua fría, formando una disolución coloidal viscosa. Es prácticamente insoluble en cloroformo, etanol y diclorometano, y en mezclas de agua y etanol.

Viscosidad: existe una amplia variedad de grados de viscosidad comercialmente disponibles, pueden ir desde los 3mPas (por ejemplo: Methocel E3 LV) hasta los 100 000 mPas (Methocel K100M). Las disoluciones preparadas utilizando disolventes orgánicos tienden a ser viscosas; y además, según se incrementa la concentración se produce un aumento en la viscosidad (Raymond C Rowe, et al; 2009).

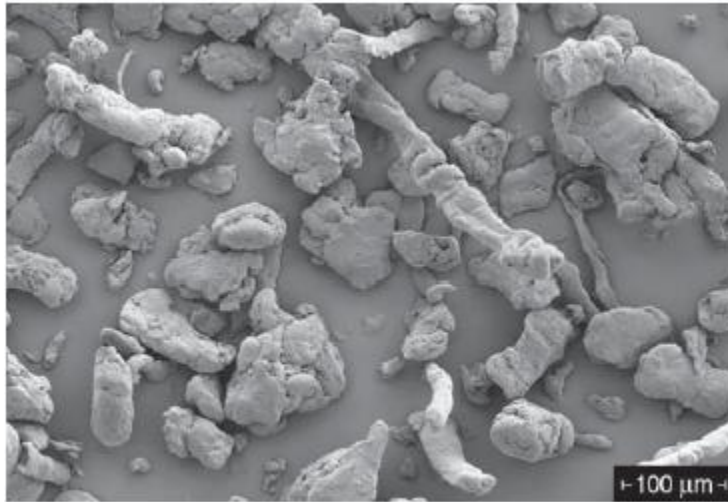


Figura 14: Excipiente: Methocel E50; Fabricante: Dow Wolff Cellulosics; aumento: 200; voltaje: 3KV (Raymond C Rowe, et al; 2009)

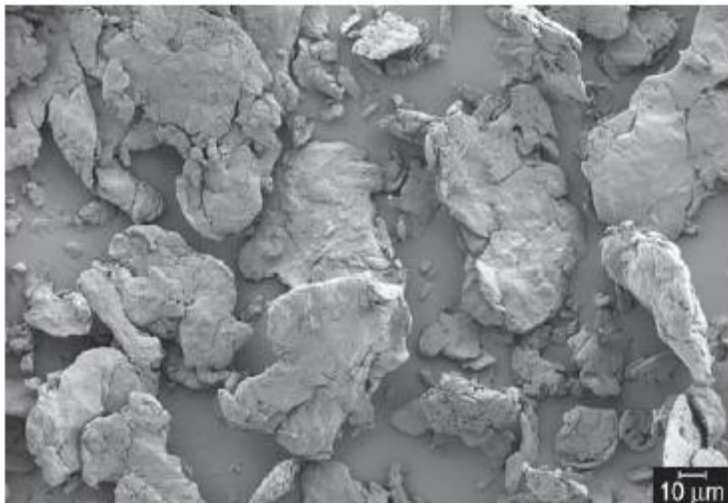


Figura 15: Excipiente: Methocel K4M; Fabricante: Dow Wolff Cellulosics; Aumento: 500; voltaje: 3 KV (Raymond C Rowe, et al; 2009)

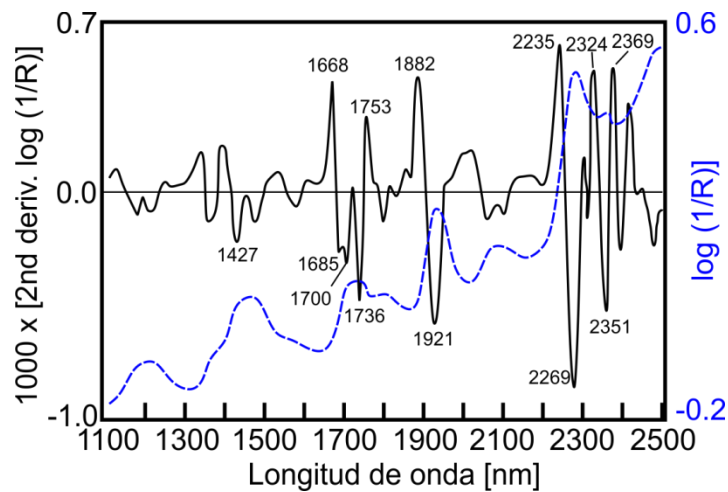


Figura 16: Espectro de infrarrojo de hipromelosa medida por refractancia (Raymond C Rowe, et al; 2009)

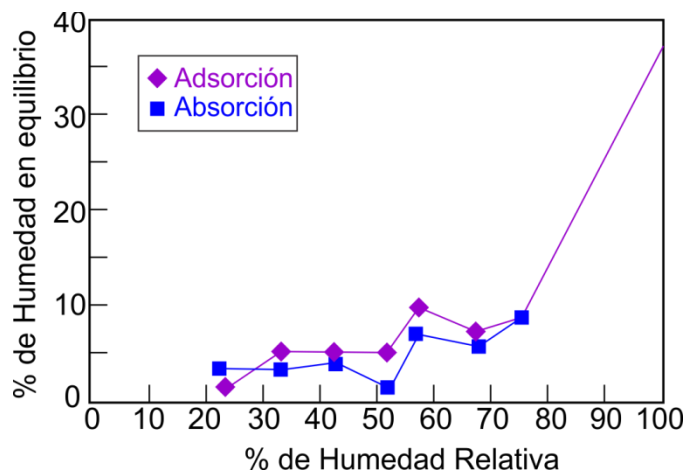


Figura 17: Isotherma de adsorción y adsorción para HPMC (Raymond C Rowe, et al; 2009)

2.5.7 Estabilidad y condiciones de almacenamiento.

La HPMC en polvo es estable, aunque es higroscópico tras la fase de desecación. Las disoluciones son estables entre pH 3 -11. El incremento de la temperatura disminuye la viscosidad en las disoluciones. La HPMC experimenta la transformación reversible de solución a gel, mediante calentamiento y enfriamiento, respectivamente. El punto de gelificación es de 50 – 90°C y depende del tipo y de concentración del material. (Raymond C Rowe, et al; 2009).

Las disoluciones acuosas son relativamente resistentes a las enzimas, proporcionando una buena viscosidad durante el almacenamiento a largo plazo. Sin embargo, las disoluciones acuosas son susceptibles de contaminación microbiana y se recomienda añadir un conservador antimicrobiano. Cuando se utiliza como viscosante en las disoluciones oftálmicas, generalmente se usa cloruro de benzalconio para este propósito.

Las disoluciones acuosas se pueden esterilizar por autoclave; el polímero coagulado se deberá posteriormente redispersar mediante agitación en frío. La HPMC en polvo se debe conservar en recipientes cerrados en lugar fresco y seco (Raymond C Rowe, et al; 2009).

2.5.8 Incompatibilidades

La hidroxipropilmetilcelulosa es incompatible con algunos agentes oxidantes. Por ser una sustancia no iónica, la HPMC no forma complejos con las sales metálicas y los iones orgánicos, dando lugar a la formación de precipitados insolubles (Raymond C Rowe, et al; 2009).

2.5.9 Método de fabricación

La forma purificada de la celulosa se obtiene a partir del algodón o de la pulpa de la madera, haciéndolo reaccionar con una disolución de hidróxido sódico para producir una celulosa básica la cual es más reactiva que la celulosa sin tratar. Esta celulosa alcalina se trata con clorometano y con óxido de polipropileno para formar los éteres metilhidroxipropil de celulosa. El producto de la reacción es fibroso y posteriormente se purifica y se seca hasta obtener un polvo uniforme fino o gránulos (Raymond C Rowe, et al; 2009).

2.5.10 Seguridad

Generalmente, la HPMC es un material no tóxico y no irritante, aunque un consumo oral excesivo puede tener efectos laxantes. La OMS no especifica cuál es la ingesta diaria aceptable, debido a que los niveles consumidos no se considera que puedan perjudicar la salud.

CAPITULO III

MODELOS MATEMÁTICOS

3.1 MODELADO

El control de un sistema de liberación de fármacos se puede mejorar mediante el uso de un modelo cinético adecuado, teniendo en cuenta la existencia de procesos que tienen lugar en la superficie de la tableta, los mecanismos de liberación (erosión, hinchamiento entre otros). La importante relación de los modelos matemáticos con los perfiles de liberación se observa generalmente, en los mecanismos que describen el proceso de liberación. La velocidad a la que el principio activo se liberan en el cuerpo es muy importante, siendo directamente dependiente de la naturaleza del principio activo, y la matriz polimérica además de las condiciones existentes en el medio (pH, temperatura, agitación, etc). Los modelos de liberación se derivan normalmente de la teoría de la difusión, las ecuaciones Tipo Fick se integran para diversas geometrías de acuerdo al tipo de superficie (distribución de los sólidos: uniforme o no uniforme) y las condiciones de frontera (en el sólido-líquido o de membrana interfaz con una capa de difusión externa o con líquido a granel). (N. Peppas et al; 2001).

Los parámetros estimados de los modelos de cinéticos se relacionan con las características de la matriz, y el medio receptor permitiendo así que varíe la velocidad de liberación. Por lo tanto, los modelos sencillos o empíricos se utilizan a menudo para una representación de la liberación inmediata del fármaco, derivando así los posibles mecanismos existentes en la liberación del fármaco. (N. Peppas et al; 2001).

Una correlación estadística de los modelos requiere de los siguientes parámetros como por ejemplo las propiedades estructurales del sistema matricial (porosidad, tortuosidad, tamaño de poro, carga de fármaco, de la difusión y solubilidad del fármaco en el disolvente, el pH, las propiedades del medio, etc), para que sea útil en el apoyo del diseño de un sistema de liberación controlada de un fármaco. (N. Peppas et al; 2001). Un modelo cinético detallado nos permite estudiar la distorsión de los mecanismos de liberación del fármaco cuando los diferentes modelos se acoplan a nuestro trabajo.

3.2 CINÉTICA DE LIBERACIÓN ORDEN CERO

La cinética de liberación de orden cero se refiere al proceso de liberación constante de un fármaco, también se considera como una liberación ideal de fármacos. Esta relación es válida para sistemas en los cuales disuelve una cantidad constante de producto sólido en un mismo volumen. La velocidad de disolución es constante con el tiempo e independiente de la concentración del soluto. (N. Peppas et al; 2001)

La ecuación Ec-2 representa matemáticamente la cinética de liberación de orden cero.

$$Q = Q_0 + K_0t \quad (\text{Ec-2})$$

Donde Q es la cantidad de fármaco liberado o disuelto (asumiendo que la liberación se produce rápidamente, y se expresa en mg o % disuelto), Q_0 es la cantidad inicial de fármaco en solución (normalmente cero), K_0 es la constante de liberación de orden cero (expresada en mg/h o % disuelto/h) y por último t que representa el tiempo de liberación (puede expresarse en minutos u horas).

3.3 CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE PRIMER ORDEN

La primera ecuación que expresa la velocidad de disolución de una manera cuantitativa fue propuesta por Noyes y Whitney como la ecuación Ec-3:

$$\frac{dc}{dt} = k(C_{\infty} - C_t) \quad (\text{Ec-3})$$

Donde dC/dt es el cambio de la concentración con respecto al tiempo, y k es la constante de velocidad de primer orden, C_{∞} representa la concentración en un tiempo infinito (expresada en mg o % disuelto) y C_0 representa la concentración inicial y t representa el tiempo (expresado en minutos u horas).

Integrando la ecuación se obtienen las siguientes ecuaciones Ec-4 y Ec-5:

$$\ln\left(\frac{C_{\infty}}{(C_{\infty}-C_0)}\right) = kt \quad (\text{Ec-4})$$

$$\log C_{\infty} = \log C_0 - \frac{kt}{2.303} \quad (\text{Ec-5})$$

Donde, C_0 es la concentración inicial de fármaco, C_{∞} representa la concentración en un tiempo infinito (expresada en mg o % disuelto), k es la constante de primer orden y t representa el tiempo (expresado en minutos u horas).

La ecuación Ec-5 tiene semejanza con otras ecuaciones cinéticas, predice una dependencia de primer orden en el gradiente de concentración (es decir, $C_0 - C_\infty$) entre la capa de líquido estático próximo a la superficie sólida de la matriz y el medio de disolución total. Noyes y Whitney explicaron sus resultados de disolución utilizando un concepto similar al propuesto por el modelo de difusión. Estas consideraciones se refieren a las condiciones en las que no hay cambio en la forma del sólido durante el proceso de disolución (es decir, el área de la superficie permanece constante). Sin embargo, para tabletas farmacéuticas, la desintegración se produce durante el proceso de disolución y el área de la superficie generada por tanto, varía con el tiempo.

3.4 MODELO DE HIGUCHI

Partiendo de la primera ley de Fick, Higuchi desarrolló un modelo aplicable a la liberación de fármacos en suspensión en vehículos semisólidos, tipo pomadas, posteriormente, extendió la ecuación a la difusión de fármacos sólidos dispersos en sistemas de dosificación matriciales granulares y homogéneos (Higuchi, 1963). Es una de las publicaciones más usada y citada en los trabajos científicos para describir los procesos de liberación modificada en sistemas matriciales. Los términos constantes de la ecuación se agrupan en una constante de liberación K_H y el modelo de Higuchi se expresa del modo siguiente (Ec-6):

$$Q_t = \frac{M_t}{M_\infty} = K_H(t)^{\frac{1}{2}} \quad (\text{Ec-6})$$

Donde M_t es la cantidad acumulada de fármaco liberado al tiempo t (expresada en mg o % disuelto), M_∞ simboliza la cantidad acumulada de fármaco al tiempo infinito (expresada en mg o % disuelto), K_H es la constante de Higuchi, t representa tiempo de liberación (expresado en minutos u horas).

La ecuación (Ec-6) es la conocida relación de la “raíz cuadrada del tiempo” para calcular la cantidad liberada en una delgada película de pomada que contiene gran exceso de principio activo, mucho mayor que la solubilidad del fármaco en el vehículo. Al aplicar este modelo a sistemas de liberación controlados, hay ciertas aproximaciones y suposiciones de esta ecuación que deben tenerse presentes, las cuales son (Higuchi, 1963):

1. Se considera que la concentración inicial de principio activo es mucho mayor que su solubilidad en la matriz. Esta condición es muy importante, ya que proporciona la base para justificar el estado de equilibrio pseudo-estacionario que asume.

-
2. El análisis matemático está basado en la difusión unidimensional. Así, los efectos en los límites deben ser insignificantes.
 3. El principio activo está en una suspensión tan fina, que el tamaño de las partículas es mucho menor que el espesor del sistema.
 4. El hinchamiento o disolución de la matriz (polímero) son despreciables.
 5. El coeficiente de difusión del principio activo es constante (medio de disolución ácido y amortiguado).
 6. Las condiciones "Sink "se mantienen durante el experimento. Es evidente que estas suposiciones no son válidas para la mayoría de los sistemas de liberación modificada de principios activos en matrices de HPMC. Sin embargo, debido a su simplicidad, la ecuación clásica de Higuchi frecuentemente se utiliza para analizar la liberación de principios activos y proporciona una idea aproximada del mecanismo de liberación. Se debe tener precaución a la hora de interpretar los resultados debido a la superposición de varios efectos diferentes, como hinchamiento, transición de las macromoléculas desde el estado vítreo a un estado pseudo-elástico, la disolución de polímero y la difusión de principio activo en el agua, entre otros factores, podría dar lugar a una cinética de raíz cuadrada de tiempo (Siepmann, J. y Peppas N.A. 2000).

3.5 MODELO DE KORSMEYER-PEPPAS

Korsmeyer derivó una relación simple que describe la liberación del fármaco desde un sistema matricial polimérico, para determinar el mecanismo de liberación del fármaco en dichos sistemas. La ecuación del modelo exponencial se expresa de la siguiente forma Ec-7 y en su forma logarítmica se representa por la Ec-8 (Siepman, J. y Peppas N.A. 2000):

$$\frac{N_t}{N_\infty} = Kt^n \quad (\text{Ec-7})$$

$$\log\left(\frac{N_t}{N_\infty}\right) = \log(K) + n \log(t) \quad (\text{Ec-8})$$

Donde N_t y N_∞ son las cantidades acumuladas de principio activo liberadas en el tiempo t y el tiempo infinito, respectivamente (expresada en mg o % disuelto), K es la constante de liberación, y depende de la geometría del dispositivo y t representa tiempo de liberación (expresado en minutos u horas). El exponente de liberación n se utiliza para caracterizar diferentes mecanismos de liberación para matrices en forma cilíndrica y es específico para cada mecanismo de liberación de cada principio activo en el medio indicadas en la Tabla 2. (Siepman, J. y Peppas N.A. 2000).

Tabla 2: Mecanismos de liberación para matrices en forma cilíndrica (Siepman, J. y Peppas N.A. 2000).

Exponente de difusión	Mecanismos de difusión
0.45	Difusión de Fick
$0.45 < n < 0.89$	Difusión anómala (no Fick)
0.89	Transporte Caso II
$n > 0.89$	Transporte Super Caso II

Hay varios procesos simultáneos considerados en este modelo (Siepman, J. y Peppas N.A. 2000):

- La difusión de agua en la tableta.

-
- Hinchamiento de la tableta al contacto con el medio.
 - La formación de gel.
 - La difusión del fármaco y la carga de la tableta.
 - La disolución de la matriz de polímero

Atributos clave del modelo son (Siepman, J. y Peppas N.A. 2000):

- La geometría de la tableta es cilíndrica
- El agua y los coeficientes de difusión de los fármacos varían en función de la concentración de agua
- Cambio en el volumen comprimido es considerable.

CAPITULO IV
ELABORACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

4.1 PROCESO DE FABRICACIÓN

4.1.1 Equipos

Disolutor ELECSA, Modelo DIE 25-250, No. Serie 081.

Malla tamiz #20.

Mezclador de Cubo capacidad 3L, No. Serie 443603.

Tableteadora excéntrica Kilian, Modelo GMBH, No. Serie 575070

4.1.2 Instrumentos

Balanza calibrada Sartorius, Modelo PB310P, No. Serie 50311435.

Espectrofotómetro, No. Equipo 1927365.

Balanza calibrada Sartorius, Modelo PB310P, No. Serie 50311435.

Espectrofotómetro, No. Equipo 1927365.

4.1.3 Materias primas

La tabla 3 muestra las materias primas que se utilizaron para la realización de las formulaciones.

Tabla 3 Materias primas que se utilizaron en las formulaciones.

Componentes	Función	Lote	Proveedor
<i>Diclofenaco sódico</i>	Principio activo	20040626-4DF DCLF-Na	
<i>Ac-Di-Sol</i>	Desintegrante	Vivasolv JRS 3211021032	JRS PHARMA
<i>MICROCELAC 100</i>	Diluyente	Meggle 1020	MEGGLE
<i>HPMC E50</i>	Polímero	Vivapharm HPMC E50 836/09 JRS	JRS PHARMA
<i>HPMC K4M</i>	Polímero	Vivapharm HPMC K4M 10239/11JRS	JRS PHARMA
<i>Estearato de magnesio</i>	<i>Lubricante/Deslizante</i>	02-150609 TCO	
<i>Talco</i>	<i>Lubricante/Deslizante</i>	190697 EST-Mg	<i>Química Barsa</i>

La tabla 4 muestra los componentes de cada tableta liberación inmediata (Tabletas A) y liberación controlada (Tabletas B-D) que se realizaron en este estudio.

Tabla 4 componentes de cada una de las formulaciones

Tabletas Componentes	Tableta A (%)	Tableta B (%)	Tableta C (%)	Tableta D (%)
Diclofenaco sódico	35.7	35.7	35.7	35.7
Ac-Di-Sol	2	-	-	-
MICROCELAC 100	60.3	52.3	52.3	52.3
HPMC E50	-	10	5	-
HPMC K4M	-	-	5	10
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Talco	1	1	1	1
TOTAL	100%	100%	100%	100%

4.1.4 Descripción del proceso de formulación

A partir de la fórmula unitaria para cada dosis, se ajustaron las cantidades necesarias, para elaborar lotes de 50 comprimidos por formulación.

Cada una de las materias primas de cada formulación; fueron pesadas en la balanza posteriormente se pasó por un proceso de tamizado con malla del número # 20 y finalmente secado en termo-balanza durante 20 minutos a una temperatura de 60°C.

La segunda etapa consistió en mezclar (300rpm durante ocho minutos) todo el diluyente con el polímero (mezcla A), seguido se le adicione el principio activo (mezcla B) y por último se agregaron los lubricantes para obtener la mezcla final (a 200rpm durante dos minutos) para cada una de las formulaciones.

Posteriormente se cargó cada una de las mezclas en la tólvra de la máquina de comprimir y se procedió a su compresión. Para ello, se empleó una máquina Tableteadora Killian modelo GMBH, que se caracteriza por poseer una única matriz y dos punzones, superior e inferior. La matriz permanece fija, siendo móvil la tolva de alimentación, la cual se desliza de delante hacia atrás sobre la matriz, produciéndose el llenado continuo de la misma.



Figura 17 Tableteadora Killian modelo GMBH, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química, UNAM

Una vez ajustada la máquina, al inicio de la compresión y a intervalos de tiempo predeterminados, se midieron los siguientes parámetros (tabla 5).

Tabla 5: Parámetros de análisis de cada uno de las formulaciones

<i>Parámetros</i>	<i>Requerimientos</i>
Forma	Circular, Plana y Lisa
Color	Blanco
Peso	65 – 70 mg
Dureza	≈ 5 kP
Grosor	Aprox: 0,3 mm
Diámetro	Aprox: 0,5 mm

Cada uno de estos parámetros se evaluó con 20 comprimidos, para cada uno de los análisis.

4.2 CURVA DE CALIBRACIÓN

Se elaboró una curva de calibración, a distintas concentraciones para la cuantificación del Diclofenaco sódico presente en los mini matrices y los sistemas estudiados.

Se pesaron 12,5 mg de estándar de Diclofenaco de sodio, que se disolvieron en 5 mL de alcohol, posteriormente y se aforó a 250,0 mL con Solución Amortiguadora de Fosfatos a pH $6,8 \pm 0,05$. De esta forma se obtuvo una solución de concentración 50 $\mu\text{g/mL}$ (la cual consideró como solución madre o “*stock*” para la elaboración de la curva de calibración).

Con la solución anterior se tomaron alícuotas de: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 mL, posteriormente se diluyeron con el medio correspondiente hasta un aforo de 25 mL, para obtener las siguientes concentraciones: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente.

La solución *stock* se almacenó en refrigeración hasta realizar los análisis, aislada de la luz. Los estándares de trabajo fueron preparados diariamente por dilución de la solución *stock* con Solución Amortiguadora de Fosfatos pH igual a $6,8 \pm 0,05$.

4.3 METODOLOGIA PARA EL ENSAYO DE LIBERACION

4.3.1 Descripción del equipo:

El disolutor ELECSA, Modelo DIE 25-250, Aparato I, obsérvese Figura 18:



Figura 18 Disolutor ELECSA, Modelo DIE 25-250, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química, UNAM.

Canastillas agitadoras: (figura 18 flecha D) están formadas por una canastilla y un vástago. Éstas deben cumplir con requisitos de verticalidad y posición especificada en la (FEUM, 2010), donde se exige que no debe experimentar una desviación más de 2 mm del eje principal del vaso, debiendo agitar suavemente y sin desplazamiento.

Medio de disolución: se debe utilizar el especificado en la monografía. Si el medio de disolución es una solución amortiguadora, el pH debe ser ajustado al indicado $\pm 0,05$ y envasar en un recipiente hermético.

Ante la exigencia de asegurar resultados reproducibles en cualquier ensayo de disolución, es preciso efectuar una revisión de todos aquellos factores que podrían inducir a error en la obtención e interpretación de los resultados (Navarro, A. 1994).

Intervalo de muestreo: Se tomaron muestras a los siguientes tiempos: 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 390 y 480 minutos.

Volumen de muestreo: La toma de muestras del medio de disolución se realiza en una zona equidistante entre la superficie del mismo y la parte superior de la canastilla, a 10 mm como mínimo de la pared del envase. En cada toma de muestra se retiran 10 ml, y este volumen se repone con 10 ml de medio a 37 °C.

Medidas en espectrofotómetro: Una vez extraídas las muestras, se cuantifican mediante espectrofotometría UV a una $\lambda = 276\text{nm}$. La cantidad de principio activo disuelto en función del tiempo se expresa en porcentaje liberado respecto a la dosis inicial.

4.3.2 Procedimiento para la utilización del equipo de disolución:

Se estudió la liberación de Diclofenaco sódico desde una matriz hidrofílica previamente preparada, con distintas proporciones de HPMC K4M y HPMC E50. Los comprimidos fueron almacenados en envases de plástico sellados herméticamente, a temperatura ambiente y en un desecador para controlar el exceso de humedad, hasta el momento de su utilización.

Las condiciones experimentales utilizadas se presentan en la Tabla 6. Los perfiles de liberación fueron determinados por triplicado para cada formulación obteniendo así los perfiles de disolución.

Tabla 6: Condiciones experimentales utilizadas para la determinación de los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde matrices hidrofílicas de distinta concentración de HPMC

Parámetros a controlar	Características de la FEUM (FEUM, 2010) para el aparato I (Canastillas)
<i>Temperatura del medio de disolución</i>	37 ± 0,5°C
<i>Medio de disolución</i>	Medio Ácido y Amortiguado
<i>Tiempo total del ensayo</i>	8 horas
<i>Alícuota</i>	10 mL
<i>Volumen total del medio de disolución *</i>	900 mL
<i>Número total de Muestras</i>	12
<i>Velocidad de rotación</i>	25 rpm
<i>Método de cuantificación</i>	Espectrofotométrica
<i>Longitud de Onda</i>	276 nm
<i>Equipo</i>	Espectrofotómetro UV- Vis

Las condiciones experimentales utilizadas en los sistemas matriciales se presentan en la Tabla 7. Los perfiles de liberación fueron determinados por triplicado para cada sistema matricial obteniendo así diversos perfiles de liberación.

Tabla 7: Condiciones experimentales utilizadas para la determinación de los perfiles de liberación de Diclofenaco sódico desde sistemas matriciales (se combinaron de distintas formulaciones en cápsulas de gelatina dura)

Parámetros a controlar	Características de la FEUM (FEUM, 2010) para el aparato I (Canastillas)
<i>Temperatura del medio de disolución</i>	37 ± 0,5°C
<i>Medio de disolución</i>	Medio Ácido y Amortiguado
<i>Tiempo total del ensayo</i>	8 horas
<i>Alícuota</i>	10 mL
<i>Volumen total del medio de disolución*</i>	900 mL
<i>Número de Muestras</i>	15
<i>Velocidad de rotación</i>	25 rpm
<i>Método de cuantificación</i>	Espectrofotométrica
<i>Longitud de Onda</i>	276 nm
<i>Equipo</i>	Espectrofotómetro UV- Vis

Los medios de disolución* fueron preparados según las indicaciones de la FEUM (FEUM, 2010), cabe destacar que para cada forma farmacéutica y principio activo es diferente la preparación de medios y dependiendo de cuan adecuado sea para dicha forma farmacéutica o sea semejante a la simulación del Tracto gastrointestinal (USP30/NF25 <1092> y Sarfaraz, 2009). Para este trabajo la preparación de los medios fue de la siguiente forma:

Medio Ácido: HCl 0,1 N pH de 1,0 ± 0,05. Para su elaboración se diluyeron 4,25 mL de HCl concentrado (37% p/p, $\delta = 1,19$ g/mL) por cada litro de agua destilada.

Medio Amortiguado: Solución de Fosfatos pH 6,8 ± 0,05. Se disolvieron 3,4 g de fosfato monobásico de potasio con 3,55g de fosfato dibásico de sodio para cada 1000 mL de agua destilada (de acuerdo al número de perfiles de liberación a realizar es el volumen que se preparó), se utilizó HCl 0,1 N o NaOH 0,1N; para ajustar pH.

➤ *Primera parte: “etapa A”*

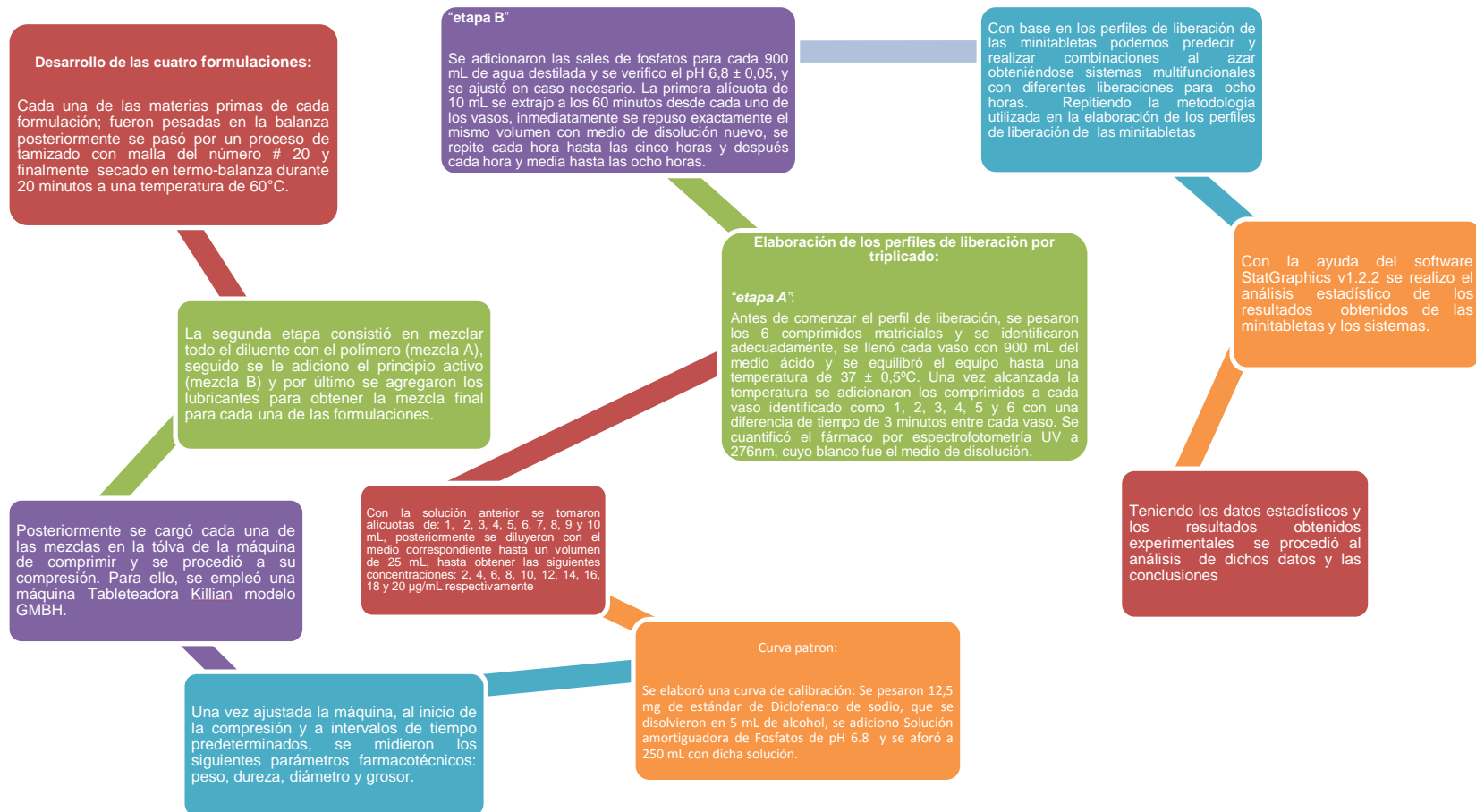
Antes de comenzar el perfil de liberación, se pesaron los 6 comprimidos matriciales y se identificaron adecuadamente, se llenó cada vaso con 900 mL del medio ácido y se equilibró el equipo hasta una temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Una vez alcanzada la temperatura se adicionaron los comprimidos a cada canastilla de cada vaso identificado como 1, 2, 3, 4, 5 y 6 con una diferencia de tiempo de 3 minutos entre cada vaso (Disolutor ELECSA, Modelo DIE 25-250).

Se cuantificó el fármaco por espectrofotometría UV a 276 nm, cuyo blanco fue el medio de disolución.

➤ *Segunda parte: “etapa B”*

Al finalizar la etapa ácida y luego de tomada las alícuotas respectivas, se preparó la solución de fosfatos adicionando las sales de fosfatos para cada 900 mL de agua destilada, se verificó el pH $6,8 \pm 0,05$, se ajustó en caso necesario y se cambió de medio para cada perfil de liberación. La primera alícuota de 10 mL se extrajo a los 60 minutos desde cada uno de los vasos, inmediatamente se repuso exactamente el mismo volumen con medio de disolución nuevo, se repite cada hora hasta las cinco horas y después cada hora y media hasta las ocho horas.



CAPITULO V

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se presentan y analizan los resultados obtenidos utilizando varios modelos para comparar la liberación del principio activo a partir de matrices de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCK4M y HPMCE50), de diferentes concentraciones.

La primera parte de los resultados obtenidos a partir de las cuatro formulaciones se realizaron en el aparato I (disolutor con canastillas), manteniendo la misma velocidad de agitación en todos los ensayos. Se realizaron triplicados para cada uno de las cuatro formulaciones.

La segunda parte de los resultados se obtuvieron a partir de las cuatro formulaciones mezcladas predeterminadamente y encapsuladas, se llevaron a cabo en el aparato I (disolutor con canastillas), manteniendo la misma velocidad de agitación en todos los ensayos. Se realizaron triplicados para cada uno de los cinco sistemas.

La variabilidad entre las medidas se expresa mediante el coeficiente de variación (*CV*) representada por la ecuación (Ec-9), que se obtiene dividiendo la desviación estándar (*ds*) por la media (*X*), y se expresa en tanto por ciento.

$$CV = \frac{ds}{x} (100\%) \quad (Ec-9)$$

Los modelos se ajustan por métodos de regresión lineal o no lineal. La variable dependiente utilizada es M_t/M_0 , siendo M_t la cantidad de principio activo acumulada liberada en el tiempo t , y M_0 la cantidad inicial de fármaco.

5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

En las Tabla 8 se presentan los promedios y la desviación estándar de las 20 muestras de cada formulación para las pruebas utilizadas en el estudio de peso, la dureza, el diámetro, el grosor. La FEUM (FEUM, 2010) establece tolerancias para el peso medio de formas farmacéuticas sólidas, en nuestro caso comprimidos o tabletas que contienen 50 mg o menos del principio activo o cuando este representa el cincuenta por ciento o más del peso total de dicha forma farmacéutica. Dicha tolerancia acepta que la desviación estándar alcance un valor de hasta un 10-15% en dependencia con el valor medio del peso de la forma farmacéutica.

Tabla 8: Resultados promedio con desviación estándar del estudio de las propiedades farmacotécnicas para las mini tabletas.

Formulas		Peso (mg)	Diámetro (cm)	Grosor (cm)	Dureza (kP)
Características					
Formula A	Promedio(x)*	70,9 (0,911909506)	0,50 (0)	0,30 (0)	5,39 (0,66324561)
Formula B	Promedio(x)*	70,8 (0,905630936)	0,50 (0)	0,30 (0)	5,94 (0,77350875)
Formula C	Promedio(x)*	71,15 (0,74515982)	0,50 (0)	0,30 (0)	5,62 (0,78646444)
Formula D	Promedio(x)*	70,65 (0,933302004)	0,50 (0)	0,30 (0)	5,72 (0,84951999)

Nota: Promedio(x)* significa valor promedio (desviación estándar)

Esta verificación se realiza con el objetivo de determinar si el peso, la dureza, el diámetro y el grosor de los comprimidos se encuentra dentro de los intervalos permitidos y establecer que es posible determinar los perfiles de liberación del fármaco de la matriz sin error asociado a la formulación inicial. Analizando los valores de peso de los comprimidos, se observa que se encuentran dentro de límites establecidos por la FEUM (FEUM, 2010). Con ello es posible seguir la determinación de los perfiles de disolución de Diclofenaco.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y la lactosa, actúan también como aglutinantes y diluentes favoreciendo la adhesión entre partículas. Además, estos excipientes aumentan la resistencia a la fractura, disminuyen la friabilidad del comprimido e impiden los problemas de ruptura. El estearato magnesio y talco como lubricantes, con objeto de reducir la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo y reduce las fuerzas de reacción en las paredes de la matriz. Además proporciona al comprimido un acabado correcto, al conferirle brillo y ausencia de tacto pulverulento. Se adicionó Croscarmelosa sódica como agente desintegrante para la primera formulación, lo cual permite una liberación inmediata en el medio ácido del principio activo.

Como se puede observar en la tabla 7 los valores de dureza para comprimidos representa una ligera variabilidad, esto pudo ser causado por las propiedades higroscópicas de la matriz, causando en ello algunos cambios, también se puede observar en la misma tabla que el control de la masa utilizada para preparar los comprimidos no varió significativamente, por otra parte el equipo para realizar los comprimidos la fuerza aplicada fue realizada de forma manual debido a las dificultades de realizarlos automáticamente, sin embargo este factor simplemente fue de forma cualitativa. Por otra parte los valores obtenidos para el diámetro y grosor representan valores constantes debido al hecho de que solo se utilizó el mismo punzón para la fabricación de los comprimidos y no presenta un desgaste en las paredes causado por el uso que pudieren afectar en la compresión de las formulaciones.

5.2 CURVA DE CALIBRACIÓN

Se determinaron distintos parámetros (concentraciones y absorbancias) para establecer la validez de la curva de calibración que es utilizada para la cuantificación de Diclofenaco sódico. La curva de calibración utilizada en este estudio se presenta en la siguiente Tabla 9 y Figura 19, con su respectiva línea de tendencia, regresión lineal y valor de r^2

Tabla 9: Valores de absorbancias obtenidos para la curva patrón de Diclofenaco sódico en medio amortiguado por triplicado.

Concentración (µg/mL)	Absorbancia	Concentración (µg/mL)	Absorbancia	Concentración (µg/mL)	Absorbancia
1.984	0.009	1.984	0.009	2.016	0.01
3.968	0.1	3.968	0.1	4.032	0.099
5.952	0.151	5.952	0.151	6.048	0.15
7.932	0.199	7.932	0.199	8.064	0.198
9.92	0.276	9.92	0.275	10.08	0.27
11.904	0.352	11.904	0.352	12.096	0.351
13.888	0.421	13.888	0.42	14.112	0.419
15.872	0.49	15.872	0.49	16.128	0.494
17.85	0.562	17.85	0.562	18.144	0.557
19.84	0.683	19.84	0.683	20.16	0.678

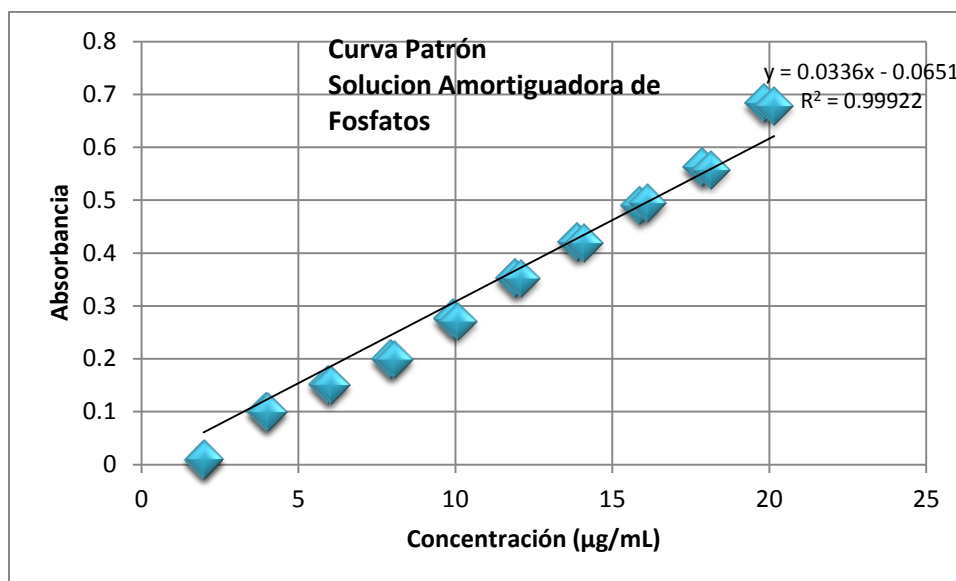


Figura 19: Curva patrón de Diclofenaco Sódico.

La curva patrón permite la cuantificación del principio activo, de este modo, el error asociado a la determinación del fármaco disminuye y los resultados obtenidos poseen una confiabilidad mayor (ver anexo 2).

5.3 ENSAYOS DE LIBERACIÓN EN MATRICES POLIMÉRICAS (HPMC K4M Y HPMC E50).

El principio activo se analiza en matrices de HPMC K4M, HPMC E50 y un blanco; para comprobar el efecto de dicho excipiente en la cinética de liberación; mediante una representación gráfica de los perfiles de disolución, y se calculan las correspondientes constantes cinéticas con los modelos que se ajustan a los datos. En la figura 20 observamos las mini matrices de cada formulación.

El cálculo de los valores de K y n del modelo de Peppas se realiza mediante un algoritmo de regresión, utilizando el software StatGraphics Plus 5.0, se observa en las tablas 11 y 13. Se analizó los cálculos de cantidad liberada en función del tiempo respecto a la dosis inicial de cada matriz.

En las tablas 10 y 12 se agrupan las cantidades liberadas acumuladas de principio activo en función del tiempo (horas).

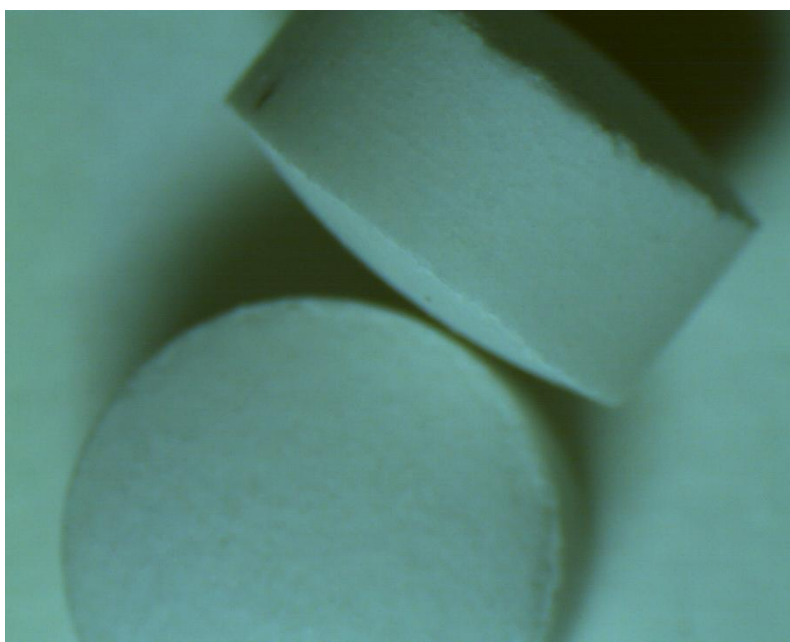


Figura 20: Fotografía de las mini-matrices de las cuatro formulaciones.

Tabla 10: Concentraciones obtenidas en el perfil de liberación en medio ácido de las tabletas

Tiempo (Hr)	Formula A1 (mg)	Formula A2 (mg)	Formula A3 (mg)
0.17	1.04	0.94	1.24
0.33	5.69	5.89	5.39
0.5	9.43	10.24	9.84
0.75	12.32	12.67	13.08
1	19.04	19.54	19.14
1.5	23.18	23.49	23.29

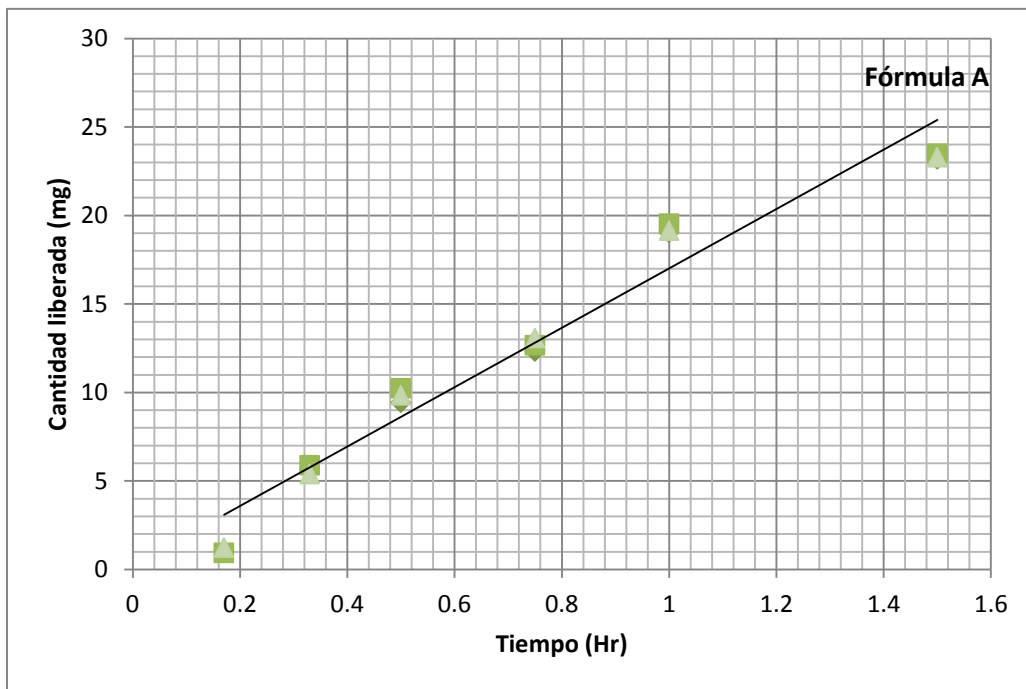


Figura 21: Perfil de liberación en medio ácido de las tabletas (triplicado de la fórmula A)

Tabla 11: Correlaciones calculadas con sus coeficientes de correlación para diferentes modelos para las mini-matrices en medio ácido

Modelo matemático	Ecuación	Variables	Fórmula A	Intervalo de trabajo (mg)
Orden cero.	$y = a + b(x)$	a	0.16182	0,94 – 23,49
		b	16.66960	
		r^2	0.97802	
Primer orden.	$y = a + b \ln(x)$	a	17.93710	0,94 – 23,49
		b	10.36060	
		r^2	96.45090	
Modelo de Higuchi.	$y = a + b(X)^{\frac{1}{2}}$	a	10.36290	0,94 – 23,49
		b	28.0050	
		r^2	98.58990	

La tabla 11, muestra los coeficientes de regresión (a, b y r^2) calculados en el software StatGraphics Plus 5.0, para varios modelos (cinética orden cero, cinética orden uno y modelo de Higuchi) y su respectivo coeficiente de correlación r^2 , para la Formulación A que en medio ácido es la única que se disuelve. Con ello es posible seguir la determinación de los perfiles de disolución de medio ácido de las mini-matrices de Diclofenaco de sodio. Se determinó el mecanismo de liberación del principio activo, para los comprimidos con la formulación sin HPMC, se explica principalmente por el modelo de Higuchi y secundariamente por el modelo de cinética de liberación de primer orden, con ello se entiende que se debe a la desintegración total de la tableta debido al desintegrante existente en la formula.

Tabla 12: Concentraciones obtenidas en el perfil de liberación en medio amortiguado de las tabletas

Tiempo (Hr)	Formula A1 (mg)	Formula A2 (mg)	Formula A3 (mg)	Formula B1 (mg)	Formula B2 (mg)	Formula B3 (mg)	Formula C1 (mg)	Formula C2 (mg)	Formula C3 (mg)	Formula D1 (mg)	Formula D2 (mg)	Formula D3 (mg)
0,0	30,57	30,77	31,08	4,17	4,78	4,48	1,45	1,75	1,65	0,33	0,44	0,33
1,0	75,88	75,86	76,62	19,26	20,77	20,25	8,56	8,07	8,53	2,61	3,06	2,5
2,0	89,37	89,91	89,54	26,01	26,28	26,24	16,99	17,85	17,53	9,69	10,03	10,14
3,0	102,48	101,92	103,13	33,53	34,37	34,29	23,84	24,71	24,42	19,58	19,91	19,92
5,0	110,71	109,68	110,0	46,9	47,85	47,32	30,81	31,33	30,97	22,95	23,28	23,06

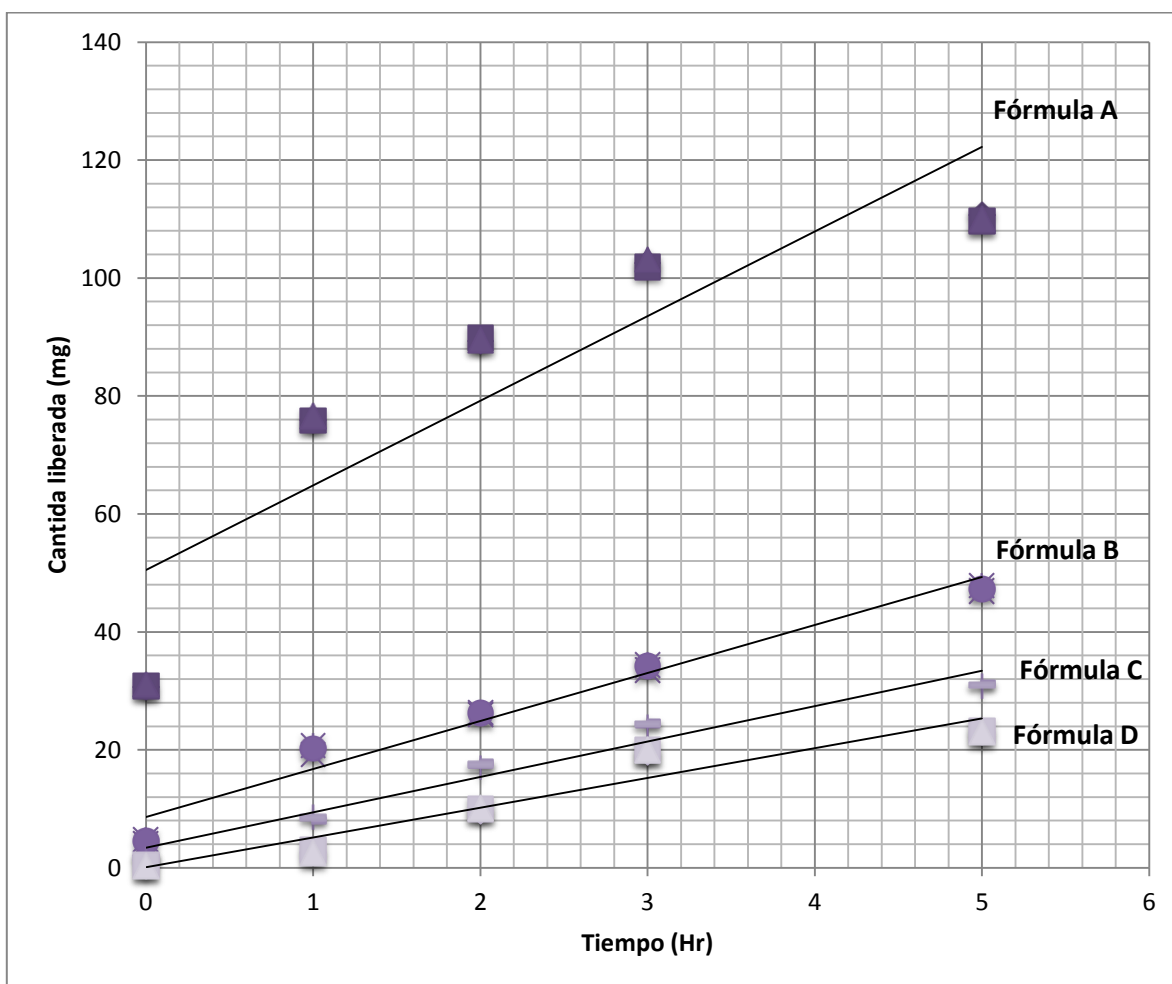


Figura 22: Perfil de liberación en medio amortiguado de las cuatro formulaciones de tabletas

Tabla 13 Correlaciones calculadas con sus coeficientes de correlación para diferentes modelos para las mini-matrices en medio amortiguados

Modelo matemático	Ecuación	Variables	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C	Fórmula D
Orden cero.	$y = a + b(x)$	a	50.12320	8.49838	3.29721	0.12207
		b	14.41430	8.15225	6.03036	5.03027
		r^2	0.88505	0.98242	0.97937	0.95987
Modelo de Higuchi.	$y = a + b(X)^{\frac{1}{2}}$	a	35.14650	2.58831	-0.83328	-2.83052
		b	36.57610	18.68050	13.62920	10.98280
		r^2	0.98606	0.98841	0.97187	0.92017
Intervalo de trabajo (mg)			30.57 -101.92	4,17 - 47,85	1.45 - 30.97	0.33 - 23.28

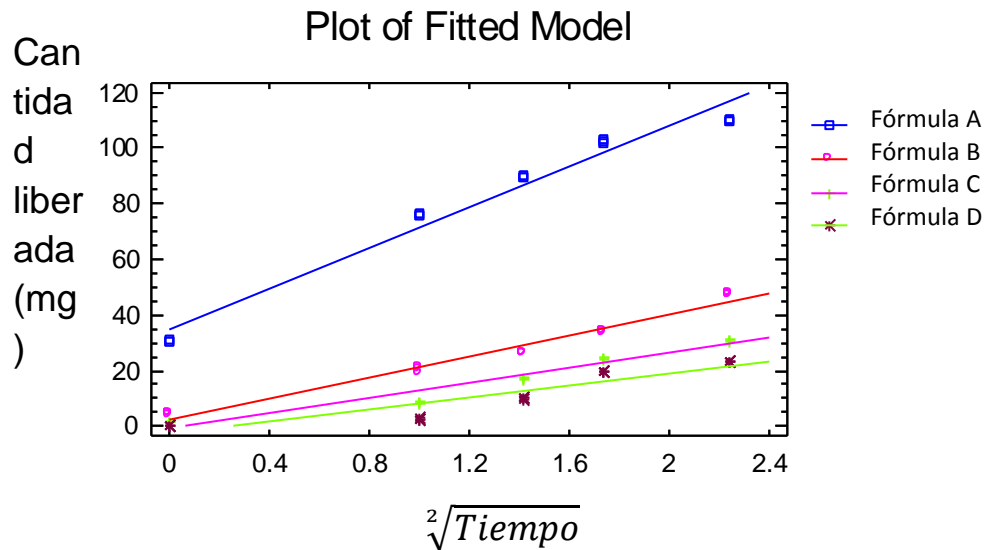


Figura 23: Representación gráfica de la modelo de Higuchi de las cuatro formulaciones de tabletas en medio amortiguado.

La tabla 13, muestra los coeficientes de regresión (a , b y r^2) calculados en el software StatGraphics Plus 5.0, para los modelos matemáticos lineal, primer orden, Korsmeyer -Peppas y Higuchi, con su respectivo coeficiente de correlación (r^2). Con ello se determinaron los perfiles de disolución de medio amortiguado de las mini-matrices de Diclofenaco de sodio. Para los comprimidos con la formulación A (formula sin HPMC),el cual se explica principalmente por el modelo de Higuchi (Higuchi, 1963) es debido a la desintegración total de las tabletas.

Para el caso de la formulación B (HPMC E50 al 10%), se explica principalmente por el modelo de Higuchi y secundariamente por el modelo de cinética de liberación de orden cero, con ello se tiene que existe un mecanismo acoplado, en donde se presentan los procesos de difusión del principio activo y la erosión de la matriz.

Para el caso de la formulación C (mezcla HPMC E50/HMPC K4M 5%/5%) y la formulación D (HPMC K4M al 10%), se explica principalmente por el modelo de cinética de liberación de orden cero y secundariamente por el modelo de Higuchi (Higuchi, 1963), con ello se tiene que existe un mecanismo acoplado, en donde se presentan los procesos de difusión del principio activo y la erosión de la matriz.

Para el caso de la comparación de regresiones del medio de disolución amortiguado para los comprimidos con la formulación A, B, C y D, se encontró que la comparación de regresiones se ajustan al modelo de Higuchi (Higuchi, 1963) con una $r^2 = 98.96\%$ y secundariamente por el modelo de modelo cinético de orden cero con una $r^2 = 95.67\%$ en ambos casos existen diferencias estadísticas significativas con respecto a la pendiente y la ordenada al origen para cada formulación dicho esto con un nivel de confianza del 99%. Con todos estos datos podemos deducir que coexisten procesos de difusión del principio activo y erosión de los comprimidos.

En las figuras 24 a la 26 observamos la microscopía de una matriz (resolución de 0.8x) después de 4 horas respectivamente en disolución en azul de metileno al 1% p/v, la cual; presentan una barrera de gel pigmentada de azul. Cuando un sistema matricial constituido por un polímero hinchable (en nuestro caso HPMC) entra en contacto con agua, ocurre un cambio del estado vítreo al elástico, que está asociado a un proceso de hinchamiento. También observamos la formación de un frente de hinchamiento, que es una interfase entre el polímero no hidratado en el interior de la matriz y el polímero gelificado, dicha interfase avanza hacia el interior de la matriz donde el principio activo está esencialmente inmóvil en la región interna de la matriz, pero difunde rápidamente por entre las cadenas poliméricas en estado de relajación (gel). Posteriormente la matriz con el transcurso del tiempo se va erosionando.

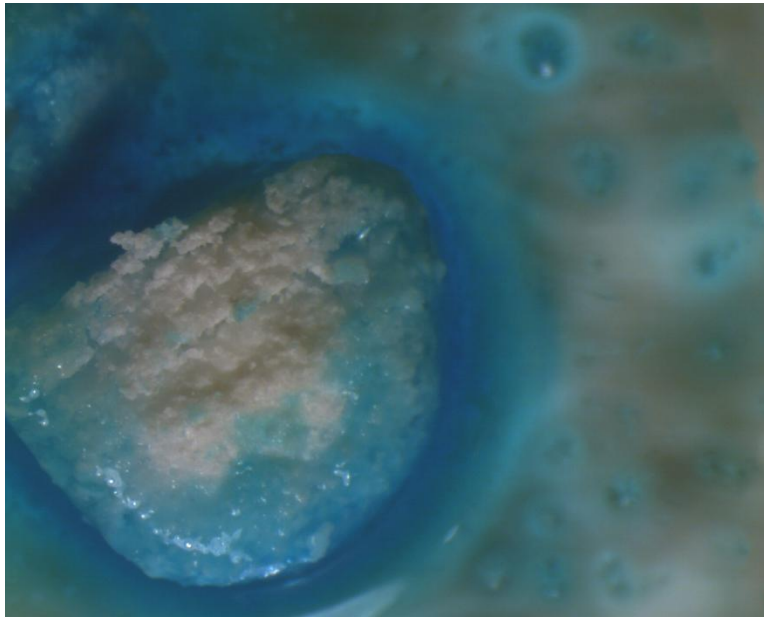


Figura 24: Microscopía de una matriz de la Formula B (resolución de 0.8x) después de 4 horas en disolución en azul de metileno al 1% p/v

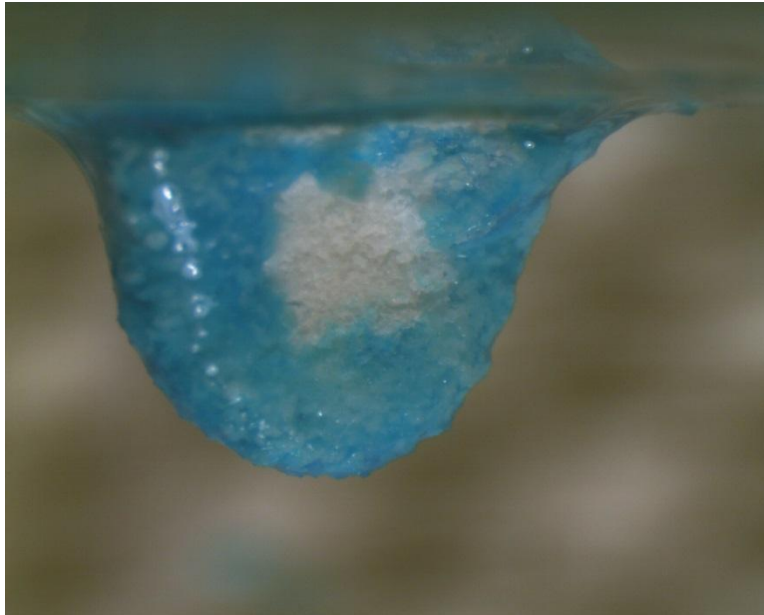


Figura 25: Microscopía de una matriz de la Formula C (resolución de 0.8x) después de 4 horas en disolución en azul de metileno al 1% p/v

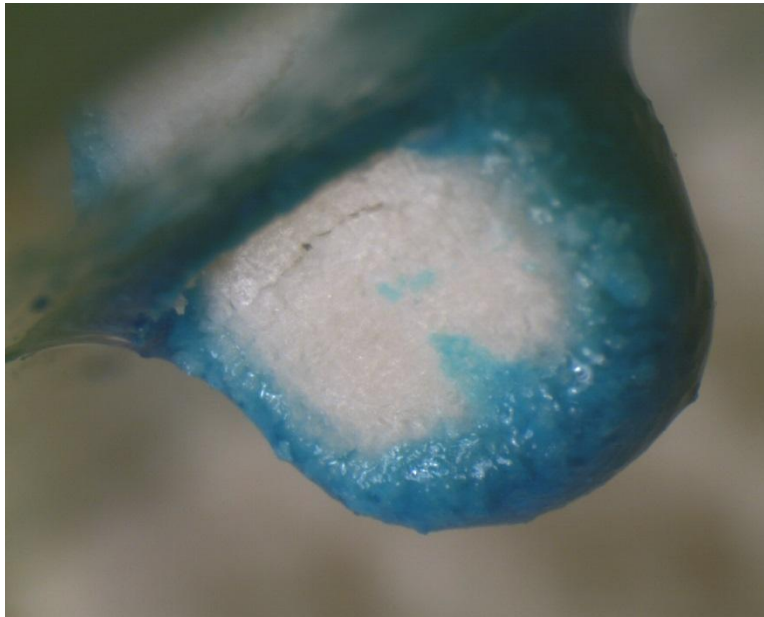


Figura 26: Microscopía de una matriz de la Formula D (resolución de 0.8x) después de 4 horas en disolución en azul de metileno al 1% p/v

Con toda esta información y datos del comportamiento en los perfiles de liberación de cada una de las formulaciones de las minimatrices se puede estimar el comportamiento esperado en un sistema matricial, es decir, se logra controlar el porcentaje de liberación considerando las velocidades de liberación de las formulaciones iniciales se procedió a proponer combinaciones de minimatrices para colocar en cápsulas y controlar los perfiles de liberación resumiéndose en la tabla 14.

Tabla 14: Composición de los sistemas matriciales y su concentración máxima esperada a las 8 horas.

Sistema	Composición de mini-tabletas				Cantidad estimada (8hrs)
	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C	Fórmula D	
1	0	3	1	0	≈ 50 mg
2	0	2	1	1	≈ 40 mg
3	1	1	0	2	≈ 60 mg
4	1	1	2	0	≈ 70 mg
5	1	3	0	0	≈ 80 mg

5.4 ENSAYOS DE LIBERACIÓN EN SISTEMAS MATRICIALES EN CÁPSULAS DE GELATINA DURA

Con los resultados anteriores se puede predecir el comportamiento de mezclas de matrices en capsulas de gelatina dura, llamadas sistemas matriciales; validando así, el efecto del control de la liberación del fármaco en un sistema. Se presentan gráficamente los perfiles de disolución, y se calculan las correspondientes constantes cinéticas con los modelos que se ajustan a los datos. En la figura 27 se observan las mini matrices de cada formulación.

El cálculo de los valores de K y n de los modelos matemáticos se realizaron con un algoritmo de regresión, utilizando el software StatGraphics Plus 5.0, se observa en las tablas 16 y 18. Se realizan los cálculos con la concentración liberada en función del tiempo respecto a la dosis inicial de cada sistema.

En las tablas 15 y 17 se agrupan las cantidades liberadas acumuladas de principio activo en función del tiempo (horas).



Figura 27: Fotografía de los sistemas matriciales (conjunto de cuatro minitables en una capsula de gelatina dura)



Tabla 15: Concentraciones obtenidas en el perfil de liberación en medio ácido de las cápsulas o sistemas matriciales

Tiempo (Hr)	Sistema 3.1 (mg)	Sistema 3.2 (mg)	Sistema 3.3 (mg)	Sistema 4.1 (mg)	Sistema 4.2 (mg)	Sistema 4.3 (mg)	Sistema 5.1 (mg)	Sistema 5.2 (mg)	Sistema 5.3 (mg)
0,17	0,27	0,24	0,3	0,27	0,24	0,27	0,27	0,22	0,27
0,33	1,42	1,48	1,5	1,42	1,4	1,42	1,42	1,45	1,4
0,5	2,6	2,66	2,68	2,57	2,68	2,63	2,58	2,55	2,5
0,75	3,38	3,53	3,43	3,3	3,64	3,59	3,12	3,17	3,19
1	5,12	5,17	5,17	5,07	5,01	5,01	4,83	4,77	4,85
1,5	6,49	6,43	6,51	6,41	6,43	6,41	6,94	6,89	6,92

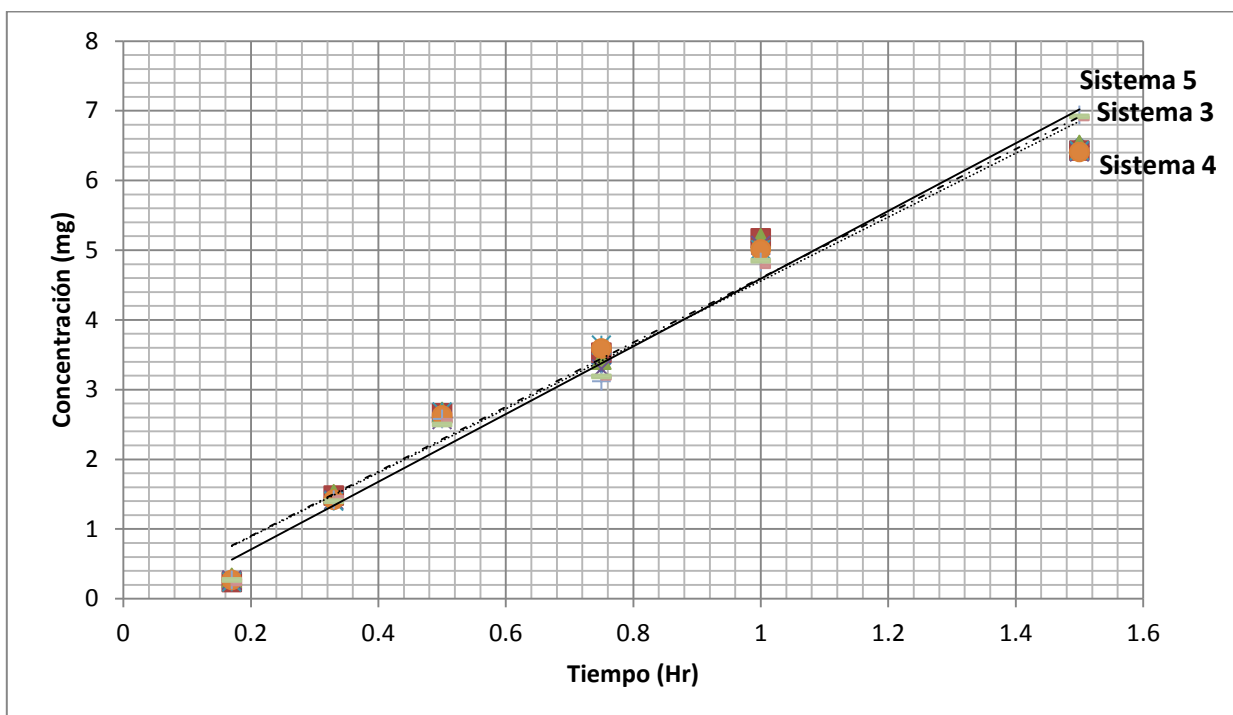


Figura 28: Perfil de liberación en medio ácido de los sistemas matriciales

Tabla 16: Correlaciones calculadas con sus coeficientes de correlación para diferentes modelos para los sistemas matriciales en medio ácido

Modelo matemático	Ecuación	Variables	Sistema 3	Sistema 4	Sistema 5
Orden cero.	$y = a + b(x)$	a	0.044413	0.047598	0.271622
		b	4.64112	4.59818	4.88072
		r^2	0.983346	0.984023	0.993745
Primer orden	$y = a + b \ln(x)$	a	4.89466	4.84798	4.8759
		b	2.8669	2.8447	2.93464
		r^2	0.981386	0.983559	0.965362
Modelo de Korsmeyer-Peppas	$y = a + b(x)^n$	a	5.01092	4.97249	4.91705
		b	1.41268	1.42699	1.44417
		r^2	0.960586	0.961142	0.964396
Modelo de Higuchi.	$y = a + b(X)^{\frac{1}{2}}$	a	-2.95523	-2.93641	-3.2436
		b	7.77308	7.70697	8.06207
		r^2	0.995254	0.993395	0.991962
Intervalo de trabajo (mg)			0.24 - 6.51	0.24 - 6.43	0.22 - 6.94

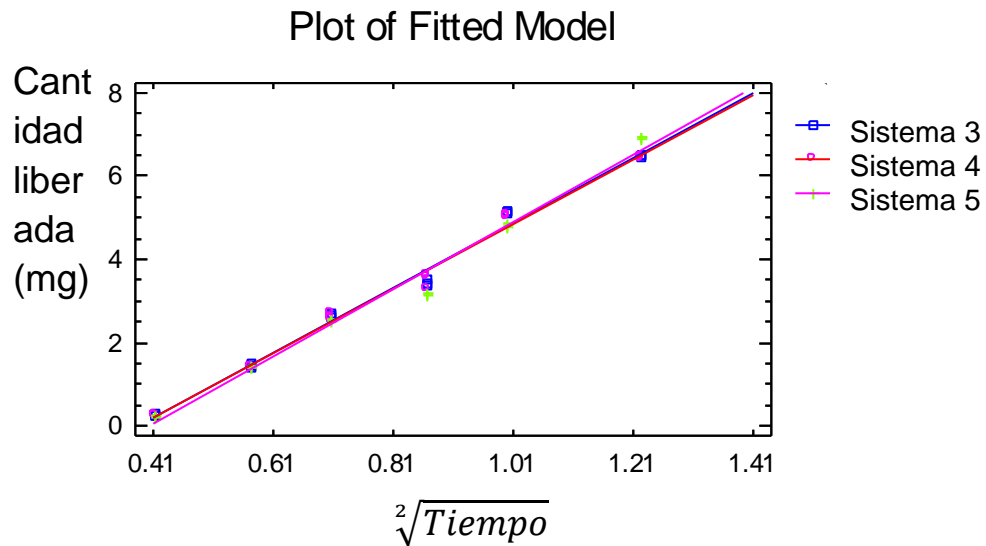


Figura 29: Representación gráfica de la modelo de Higuchi de los sistemas tres, cuatro y cinco en medio ácido.

La tabla 16, muestra las constantes de la regresión lineal (a , b y r^2) calculadas en el software StatGraphics Plus 5.0, para varios modelos matemáticos y su respectivo coeficiente de correlación r^2 . Con ello es posible seguir la determinación de los perfiles de disolución de medio ácido de los sistemas matriciales, que contienen las diversas combinaciones de formulaciones.

Para los sistemas 3, 4 y 5, se encuentra una buena concordancia con el modelo de Higuchi (Higuchi, 1963), y secundariamente por el modelo de cinética de liberación de orden cero; de acuerdo a Sujja (Sujja, 1996), existe el mecanismo de difusión del principio activo. En la tabla 16 se muestran los valores obtenidos para cada sistema.

Para el caso de la comparación de regresiones en medio de disolución ácido para los sistemas tres cuatro y cinco se encontró en la comparación de regresiones que se ajusta al modelo de Higuchi con una $r^2 = 98.9136\%$ y secundariamente por el modelo de modelo cinético de orden cero con una $r^2 = 97.4667\%$ en ambos casos no existen diferencias estadísticas significativas con respecto a la pendiente y la ordenada al origen para cada sistema dicho esto con un valor de confianza del 90%. Con todos estos datos podemos deducir que coexisten procesos de difusión del principio activo y erosión de los comprimidos contenidos en las cápsulas.

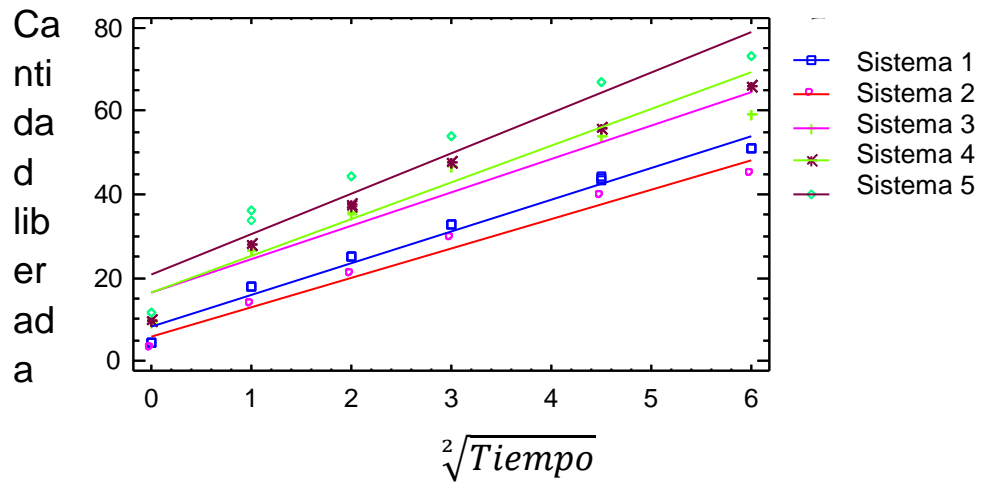
Tabla 17: Concentraciones obtenidas en el perfil de liberación en medio amortiguado (pH 6,8) de las cápsulas o sistemas matriciales

Tiempo (Hr)	Sistema 1.1 (mg)	Sistema 1.2 (mg)	Sistema 1.3 (mg)	Sistema 2.1 (mg)	Sistema 2.2 (mg)	Sistema 2.3 (mg)	Sistema 3.1 (mg)	Sistema 3.2 (mg)	Sistema 3.3 (mg)	Sistema 4.1 (mg)	Sistema 4.2 (mg)	Sistema 4.3 (mg)	Sistema 5.1 (mg)	Sistema 5.2 (mg)	Sistema 5.3 (mg)
0,0	4,29	4,26	4,26	3,01	3,07	2,98	9,54	9,59	9,51	9,67	9,73	9,76	11,6	11,66	11,71
1,0	17,9	17,81	17,9	13,58	13,67	13,64	26,78	26,77	26,72	27,86	27,98	28,04	36,04	33,73	36,21
2,0	25,25	25,13	25,16	21,02	21,02	21,02	35,77	35,19	35,74	37,26	37,41	37,38	44,22	44,34	44,42
3,0	32,78	32,81	32,78	29,68	29,65	29,63	46,63	46,74	46,69	47,56	47,56	47,56	54,02	54,09	54,09
4,5	44,11	43,43	43,77	39,29	39,3	39,29	53,8	53,97	53,83	55,69	55,72	55,81	66,66	66,72	66,72
6,0	51,11	51,17	51,14	44,77	44,8	44,8	59,32	59,33	59,31	65,78	65,78	65,92	73,24	73,33	73,35

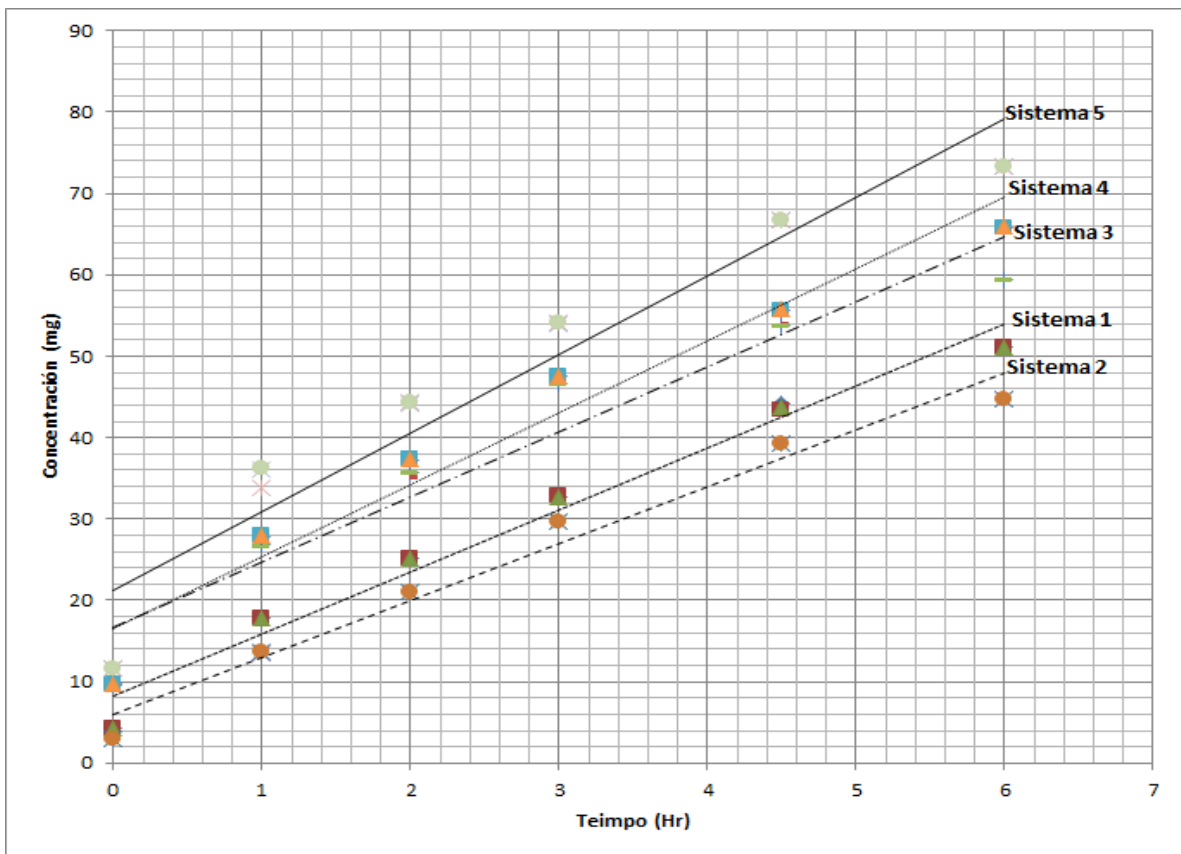
Tabla 18: Correlaciones calculadas con sus coeficientes de correlación para diferentes modelos para los sistemas matriciales en medio amortiguado

Modelo matemático	Ecuación	VARIABLES	Sistema 1	Sistema 2	Sistema 3	Sistema 4	Sistema 5
Orden cero.	$y = a + b(x)$	a	8.26447	6.01798	16.62660	16.40440	20.88020
		b	7.60201	6.98781	7.99903	8.83213	9.70315
		r^2	0.988008	0.987527	0.961557	0.975783	0.963652
Modelo de Higuchi.	$y = a + b(X)^{\frac{1}{2}}$	a	1.0960	-0.453085	8.015670	7.38931	10.4047
		b	19.3235	17.6808	21.0678	22.9229	25.5768
		r^2	0.986149	0.981153	0.994448	0.994452	0.997424
Intervalo de trabajo (mg)			4.26 - 51.17	2.98 - 44.8	9.51 - 59.33	9.67-65.92	11.6 - 73.35

Plot of Fitted Model



Grafica 31: Representación gráfica de la modelo de Higuchi de los cinco sistemas en medio amortiguado



Grafica 30: Perfil de liberación en medio amortiguado de los sistemas matriciales

La tabla 18 muestra las constantes de la regresión lineal (a , b y r^2) calculadas en el software StatGraphics Plus 5.0 para varios modelos matemáticos y su respectivo coeficiente de correlación r^2 . Con ello es posible seguir la determinación de los perfiles de disolución de medio amortiguado de los sistemas matriciales, que contienen las diversas combinaciones de formulaciones. Para el caso del sistema 1, encontramos que el mecanismo de liberación del principio activo, se explica principalmente por el modelo de cinética de liberación de orden cero, con ello se tiene que hay una liberación constante del principio activo.

Para el sistema 2, se explica principalmente por el modelo de cinética de liberación de orden cero y secundariamente por el modelo de Higuchi, con ello se tiene que existe un mecanismo acoplado, en donde se presentan los procesos de difusión y una liberación constante del principio activo, de acuerdo al trabajo de Sujja (Sujja, 1996). Ver tabla 18.

Para los sistemas 3, 4 y 5, se encuentra una buena concordancia con el modelo de Higuchi (Higuchi, 1963), y secundariamente por el modelo de cinética de liberación de orden cero; de acuerdo a Sujja (Sujja, 1996), existe el mecanismo de difusión del principio activo. En la tabla 18 se muestran los valores obtenidos para cada sistema.

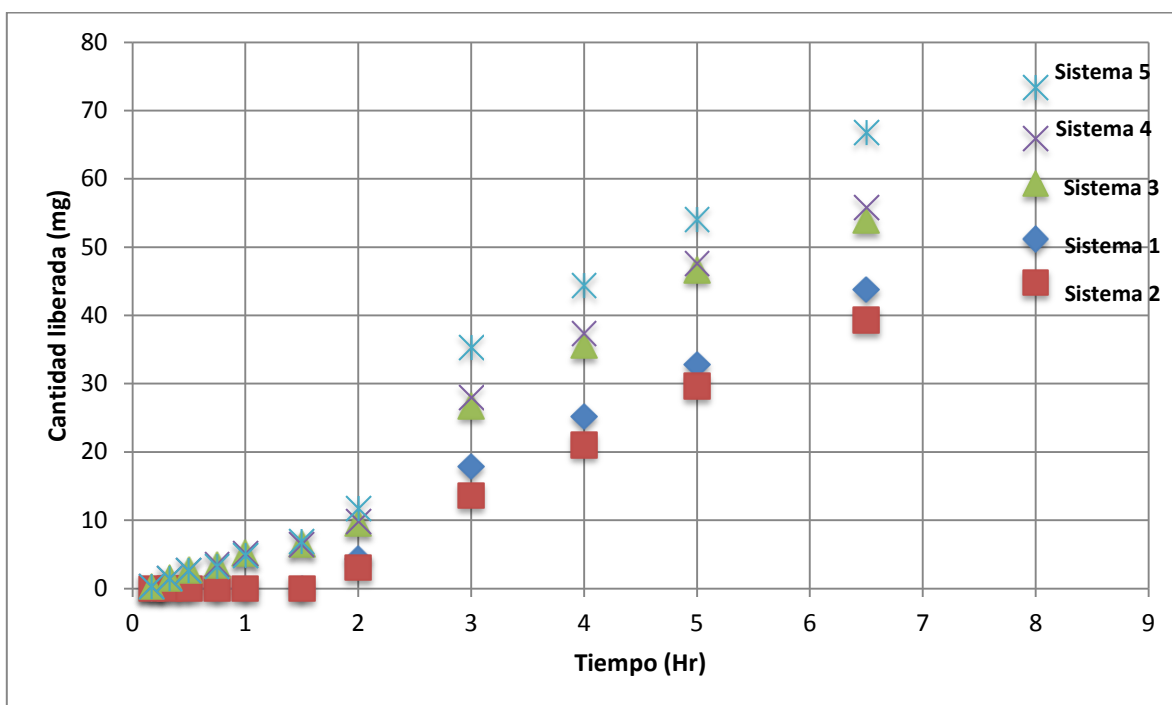


Figura 31 Gráfico de los cinco sistemas en ambos medios (modelo lineal)

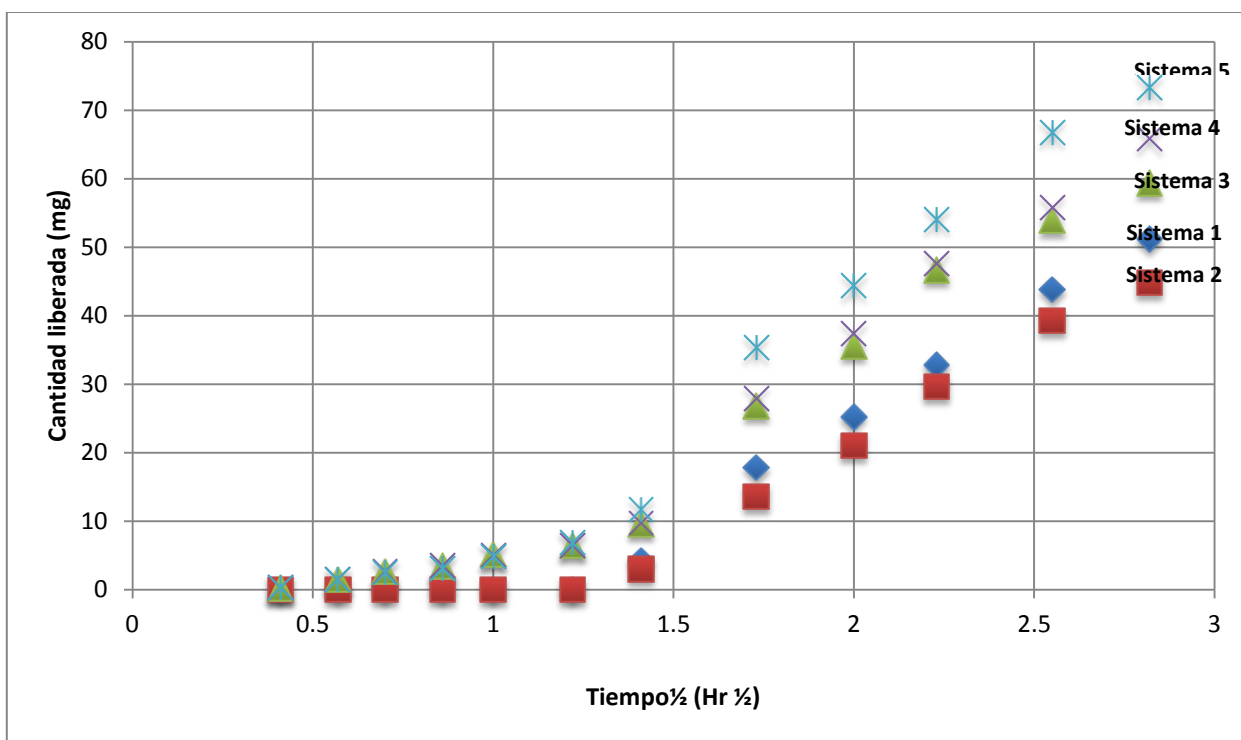


Figura 32 Gráfico de los cinco sistemas en ambos medios (modelo de Higuchi)

En las figura 31 y 32 se muestra el grafico de los cinco sistemas en ambos medios en el cual se observa que un cambio de pH del medio (ácido a básico) la liberación del principio activo aumenta apreciablemente, esto es debido a la insolubilidad del principio activo en cuanto al medio ácido, la liberación del principio activo disminuye esto es causado por la protonación del principio activo.

La Figura 31 muestra la cantidad liberada en función del tiempo, observándose un comportamiento no lineal en ambas etapas en comparación a la Figura 32, que ejemplifica la cantidad liberada con respecto a la raíz cuadrada del tiempo y en la cual se aprecia una tendencia lineal en cada etapa para cada sistema ajustándose al modelo propuesto por Higuchi (Higuchi, 1963) por lo cual se concluye que se ajusta al modelo de Higuchi.

Para la comparación de regresiones en medio de disolución básico, para los cinco sistemas se encontró una buena concordancia con el modelo de Higuchi, esto se puede verificar por el cálculo de un buen coeficiente de regresión igual a $r^2 = 98.7067\%$; seguido por el modelo de modelo cinético de orden cero con una $r^2 = 95.677\%$ en ambos casos existen diferencias estadísticas significativas con respecto a la pendiente y la ordenada al origen para cada sistema, dicho esto con un valor de confianza del 99%. Con todos estos datos se deduce que coexisten procesos de difusión del principio activo y erosión de los comprimidos contenidos en las cápsulas; por otra parte se entiende que existe un efecto de la formulación en la velocidad de liberación del Diclofenaco sódico

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

Se desarrollaron formulaciones para la elaboración de sistemas multifuncionales basados en HPMC E-50 y HPMC K4M que modifican la liberación del fármaco.

Se fabricaron minimatrices de Diclofenaco sódico por el método de compresión directa considerando las adecuadas características farmacotécnicas (peso, dureza, diámetro y grosor), de esta composición.

La modificación en la composición del polímero en cada formulación de minitables, varió la liberación de Diclofenaco sódico en cada formulación, de acuerdo al medio de disolución. En medio ácido la formulación A fue la única que liberó el principio activo encontrándose una $K_H = 28.0050 \text{ mg/h}^{1/2}$ con una $r^2 = 0.9929$, se debe a la desintegración total de la tableta.

Para el medio amortiguado, la liberación es mayor con respecto al medio ácido, encontrándose que la formulación A tiene una $K_H = 36.57610 \text{ mg/h}^{1/2}$ con una $r^2 = 0.98606$, la Formulación B tuvo una $K_H = 18.68050 \text{ mg/h}^{1/2}$ con una $r^2 = 0.98841$, la Formulación C obtuvo una $K_0 = 6,03036 \text{ mg/h}$ con una $r^2 = 0.97937$ y la Formulación D tuvo una $K_0 = 5.03027 \text{ mg/h}$ con una $r^2 = 0.95987$; concluyendo la existencia de un efecto de control en la liberación del fármaco y un mecanismo de liberación difusivo.

Con los datos del comportamiento en los perfiles de liberación de cada una de las formulaciones de las minimatrices se pudo estimar el comportamiento esperado en un sistema matricial; proponiendo cinco combinaciones de minimatrices para colocar en cápsulas de gelatina dura.

Al combinar diferentes minimatrices en una cápsula de gelatina dura se modificó la liberación del principio activo para cada sistema. En el medio ácido el Sistema 1 tuvo una $K_H = 7.77308 \text{ mg/h}^{1/2}$ con una $r^2 = 0.995254$, el Sistema 2 tiene una $K_H = 7.70697 \text{ mg/h}^{1/2}$ con una $r^2 = 0.993395$, el Sistema 3 obtuvo una $K_H = 8.06207 \text{ mg/h}^{1/2}$ con una $r^2 = 0.99196$. Por lo tanto, no existen diferencias estadísticas significativas con respecto a la pendiente, en estos sistemas el mecanismo de liberación es difusivo.

La liberación en el medio amortiguado fue mayor en comparación a la liberación del medio ácido como se describe a continuación El Sistema 1 tuvo una $K_0 = 7.60201 \text{ mg/h}$ con una $r^2 = 0.9880084$, el Sistema 2 tiene una $K_0 = 6.98781 \text{ mg/h}$ con una $r^2 = 0.987527$, el Sistema 3 obtuvo una $K_H = 21.0678 \text{ mg/h}^{1/2}$; con una $r^2 = 0.994448$, Sistema 4 tuvo una $K_H = 22.9229 \text{ mg/h}^{1/2}$ con una $r^2 = 0.994452$, el Sistema 5 tiene una $K_H = 25.5768 \text{ mg/h}^{1/2}$ con una $r^2 = 0.997424$. Concluyendo que hay un efecto de control en la liberación del fármaco. Por lo tanto, existen diferencias estadísticas significativas con respecto a la pendiente y todos los sistemas tienen un mecanismo de liberación difusivo.

En este trabajo se pudo controlar los perfiles de liberación a partir de la correcta combinación de minitabletas que permiten generar, sistemas matriciales multifuncionales.

CAPITULO VII
BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

Aiache, J. M. (1983). Biofarmacia. México, Manual Moderno.

Andrea Gazzaniga, Luca Palugan, Anastasia Foppoli, Maria Edvige Sangalli. "Oral pulsatile delivery systems based on swellable hydrophilic polymers". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **68** (2008) 11-18.

Ansel, H. C., N. G. Popovich and H. C. Ansel (1990). Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Philadelphia, Lea & Febiger.

Ballard, B. E. (1978). An Overview of Prolonged Action Drug Dosage Forms. Sustained and controlled release drug delivery systems. J. R. Robinson. New York, M. Dekker: 1-51.

Banker, G. S. and C. T. Rhodes (1989). Modern pharmaceutics. New York, N.Y., M. Dekker.

Brem, H. and P. Gabikian (2001). "Biodegradable polymer implants to treat brain tumors." Journal of Controlled Release **74**(1-3): 63-67.

C. De Brabander, C. Verveat, J. P. Remon. "Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion". Journal Controlled Release **89** (2003) 235-247.

C. De Brabander, C. Verveat, L. Fiermans, J. P. Remon "Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures". International Journal of Pharmaceutics **199** (2000) 195-203.

Costa, E. (2001). Estudio de sistemas matriciales a base de glicéridos y evaluación biofarmaceutica. Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Chien, Y. W. (1992). Novel drug delivery systems. New York, M. Dekker.

Dale Leslie Munday, (1990) Diseño, desarrollo y análisis y evaluación de capsulas con minitables de liberación controlada de Teofilina. Doctorado en Filosofía, Universidad de Rhodes.

Das, S. K. and B. K. Gupta (1988). "Simulation of Physiological pH - Time Profile in In Vitro Dissolution Study: Relationship Between Dissolution Rate and Bioavailability of Controlled Release Dosage Form." Drug Development and Industrial Pharmacy **14**(4): 537-544.

Delgado, M. B. and J. L. Villa (1991). "In vitro study of prolonged-release formulation containing amoxicillin and Gelucire® 64/02." S.T.P. Pharma Sciences **1**(5): 300-306.

Domenech Berrozpe, J. and E. Escribano (1998). Preparados Orales de Cesión Modificada: Cinética. Biofarmacia y Farmacocinética: Biofarmacia. J. Domenech Berrozpe, J. Martinez Lanao and J. M. Pla Delfina. Madrid, Síntesis. **2**.

E. Verhoeven, C. Vervaet, J. P. Remon. "Xanthan gum to tailor drug release of sustained release ethylcellulose mini-matrices prepared via hot melt extrusion in vitro and in vivo evaluation". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **63** (2006) 320-330.

E. Verhoeven, T. R. M. De Beer, E. Schacht, G. Van den Mooter, J. P. Remon, C. Vervaet. "influence of polyethylene glycol/polyethylen oxide on the release characteristics of sustained-release ethylcellulose mini-matrices produced by hot melt extrusion: in vitro and in vivo evaluations". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **72** (2009) 463-470.

Escobar, J. L., D. M. García, D. Zaldivar and I. Katime (2002). "Hidrogeles. Principales Características en el Diseño de Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos." Revista Iberoamericana Polímeros **3**(3): 1-25.

Florez, J., J. A. Armijo and A. Mediavilla (1997). Farmacología humana. México, Masson.

Giunchedi, P., E. Gavini, M. Moretti and G. Pirisino (2000). "Evaluation of alginate compressed matrices as prolonged drug delivery systems." AAPS PharmSciTech **1**(3): 31-36.

Grant, G. T., E. R. Morris, D. A. Rees, P. J. C. Smith and D. Thom (1973). "Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: The egg-box model." FEBS Letters **32**(1): 195-198.

Gupta, P. K. and J. R. Robinson (1992). Oral Controlled- Release Delivery. Treatise on controlled drug delivery : fundamentals, optimization, applications. A. F. Kydonieus. New York, M. Dekker: 225-313.

Habib, M. J. and R. Mesue (1995). "Development of Controlled Release Formulations of Ketoprofen for Oral Use." Drug Development and Industrial Pharmacy **21**(12): 1463-1472.

Higuchi, T. (1960). "Physical Chemical Analysis of Percutaneous Absorption Process from Creams and Ointments." Journal of the Society of Cosmetic Chemists **11**(2): 85-97.

Higuchi, T. (1961). "Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension." Journal of Pharmaceutical Sciences **50**(10): 874-875.

Higuchi, T. (1963). "Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices." Journal of Pharmaceutical Sciences **52**(12): 1145-1149.

Hildebrand, J. H. and R. L. Scott (1964). The solubility of nonelectrolytes. New York,, Dover Publications.

Huglin, M. B., M. M. A. M. Rehab and M. B. Zakaria (1986). "Thermodynamic interactions in copolymeric hydrogels." Macromolecules **19**(12): 2986-2991.

J. Goole, F. Vanderbist, K. Amighi. "Development and evaluation of new multiple-unit levodopa sustained-release floating dosage forms". International Journal of Pharmaceutics **334** (2007) 35-41.

J. Sujja-Areevath, D.L. Munday, Cox a, K.A. (1996). "Release characteristics of diclofenac sodium from encapsulated natural gum mini-matrix formulations." International Journal of Pharmaceutics **139** (1996): 53-62.

Jerzewski, R. L. and C. Y. W. (1992). Osmotic Drug Delivery. Treatise on controlled drug delivery : fundamentals, optimization, applications. A. F. Kydonieus. New York, M. Dekker: 225-254.

Katzung, B. G. (2002). Farmacologia basica y clinica. México, Manual Moderno.

Korsmeyer, R. W., R. Gurny, E. Doelker, P. Buri and N. A. Peppas (1983). "Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers." International Journal of Pharmaceutics **15**(1): 25-35.

Kydonieus, A. F. (1992). Treatise on controlled drug delivery : fundamentals, optimization, applications. New York, M. Dekker.

L. B. Xie, L. S. Shieh, J. S. H. Tsai, Y. Zhang. "Approximated modeling and minimal realization of transfer function matrices with multiple time delay" Journal of Process Control **23** (2013) 3-11.

Lastres García, J. L. (2002). "Nuevos sistemas orales de liberación modificada." Schironia **1**: 63-71.

Liew, C. V., L. W. Chan, A. L. Ching and P. W. S. Heng (2006). "Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets." International Journal of Pharmaceutics **309**(1-2): 25-37.

Longer, M. A. and J. R. Robinson (1987). Sistemas de Liberación Sostenida de Drogas. Remington Farmacia. A. R. Gennaro. Buenos Aires, Médica Panamericana. **1**.

Matthews Stuvan, V. P. (2006). Efecto de un agente dispersante sobre la liberación de fármacos desde una matriz lipídica. Licenciatura, Universidade Chile.

McHugh, D. J. and Food and Agriculture Organization of the United Nations (1987). Production and utilization of products from commercial seaweeds. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations.

Miñarro, M., J. A. Pacheco, E. García Montoya, J. M. Suñé Negre and J. R. Ticó (1997). "spectos tecnológicos de las formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral: sistemas matriciales, flotantes y bioadhesivos." Ciencia farmacéutica **7**(3): 113-121.

Moffat, A. C. (2004). Clarkes Analysis of Drugs and Poisons. London ; Chicago, Pharmaceutical Press.

Moore, J. W. and H. H. Flanner (1996). "Mathematical comparison of dissolution profiles." Pharmaceutical Technology **20**(6): 64-74.

Nathalie Rouge, Jean-Christophe Leroux, Ewart t. Cole, Eric Doelker, Pierre Buri. "Prevention of sticking tendency of floating minitablets filled into hard gelatin capsules". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **43** (1997) 165-171.

Navarro Leiva, A. (1994). Desarrollo y evaluación de formulaciones orales de cesión prolongada de Diclofenaco Sódico. Doctoral, Universidad Complutense de Madrid.

Okhamafe, A. O. and P. York (1982). "Moisture permeation mechanism of some aqueous-based film coats." Journal of Pharmacy and Pharmacology **34**(S12): 53P-53P.

Peppas, N. A. (1985). "Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers." Pharmaceutical Acta Helvetica **60**(4): 110-111.

Peppas, N. A. and N. M. Franson (1983). "The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanisms in swellable polymers." Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition **21**(6): 983-997.

Peppas, N. A. and J. J. Sahlin (1989). "A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation." International Journal of Pharmaceutics **57**(2): 169-172.

Pértegas Díaz, S. and S. Pita Fernández (2001). "Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal " Cadernos de Atención Primaria **2002**(9): 209-211.

Pértegas Díaz, S. and S. Pita Fernández (2001). "Métodos paramétricos para la comparación de dos medias. t de Student." Cadernos de Atención Primaria(8): 37-41.

Rabasco, A. M. (1997). Tecnología farmacéutica :Formas farmacéuticas J. L. Lastres Garcia and J. L. Vila Jato. Madrid, Síntesis. **2**: 383-445.

Research, C. f. D. E. a. (1995). Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. U. S. D. o. H. a. H. Services. USA, Food and Drug Administration.

Ringsdorf, H. (1975). "Structure and properties of pharmacologically active polymers." Journal of Polymer Science: Polymer Symposia **51**(1): 135-153.

Ritger, P. L. and N. A. Peppas (1987). "A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices." Journal of Controlled Release **5**(1): 37-42.

Robinson, J. R. and V. H. L. Lee (1987). Controlled drug delivery : fundamentals and applications. New York, Dekker.

Rowe, R. C. (1988). "Adhesion of film coatings to tablet surfaces —a theoretical approach based on solubility parameters." International Journal of Pharmaceutics **41**(3): 219-222.

Sarfraz K.Niazi. (2009). Hand book of pharmaceutical Manufacturing Formulation Compressed Solid Products.

Theeuwes, f., P. S. L. Wong and S. I. Yum (1988). Drug Delivery and Therapeutic Systems. Encyclopedia of pharmaceutical technology. J. Swarbrick and J. C. Boylan. New York, M. Dekker. **4**: v. <1-18, 20 >.

USP30 NF25. "<1092>"

Zentner, G. M., R. Rathi, C. Shih, J. C. McRea, M.-H. Seo, H. Oh, B. G. Rhee, J. Mestecky, Z. Moldoveanu, M. Morgan and S. Weitman (2001). "Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs." Journal of Controlled Release **72**(1–3): 203-215.

ANEXO 1 RESULTADOS FARMACOTÉCNICOS DE LAS MINITABLETAS

Tabla 19: Resultados promedio con desviación estándar del estudio de las propiedades farmacotécnicas para las mini tabletas.

Formulas		Peso (mg)	Diámetro (cm)	Grosor (cm)	Dureza (kP)
Características					
Formula A	<i>Promedio(x)*</i>	70,9 (0,911909506)	0,50 (0)	0,30 (0)	5,39 (0,66324561)
Formula B	<i>Promedio(x)*</i>	70,8 (0,905630936)	0,50 (0)	0,30 (0)	5,94 (0,77350875)
Formula C	<i>Promedio(x)*</i>	71,15 (0,74515982)	0,50 (0)	0,30 (0)	5,62 (0,78646444)
Formula D	<i>Promedio(x)*</i>	70,65 (0,933302004)	0,50 (0)	0,30 (0)	5,72 (0,84951999)

Tabla 20: Características físicas de los comprimidos de la formulación A

# Tableta	Peso (mg)	Diámetro (cm)	Grosor (cm)	Dureza (kP)
1	72	0,50	0,30	5,2
2	72	0,50	0,30	6,2
3	73	0,50	0,30	4,0
4	71	0,50	0,30	6,0
5	70	0,50	0,30	6,0
6	71	0,50	0,30	5,0
7	71	0,50	0,30	5,0
8	71	0,50	0,30	5,2
9	71	0,50	0,30	5,2
10	71	0,50	0,30	5,6
11	71	0,50	0,30	6,0
12	69	0,50	0,30	5,8
13	70	0,50	0,30	5,2
14	70	0,50	0,30	4,0
15	72	0,50	0,30	6,4
16	70	0,50	0,30	5,0
17	71	0,50	0,30	5,6
18	71	0,50	0,30	6,2
19	71	0,50	0,30	5,0
20	70	0,50	0,30	5,2
Promedio	70,9	0,50	0,30	5,39

Tabla 21 Características físicas de los comprimidos de la formulación B

# Tableta	Peso (mg)	Diámetro (cm)	Grosor (cm)	Dureza (kP)
1	70	0,50	0,30	7,4
2	70	0,50	0,30	4,2
3	70	0,50	0,30	6,4
4	70	0,50	0,30	5,0
5	70	0,50	0,30	6,0
6	69	0,50	0,30	6,4
7	69	0,50	0,30	6,0
8	71	0,50	0,30	6,2
9	71	0,50	0,30	6,4
10	72	0,50	0,30	5,2
11	72	0,50	0,30	5,2
12	72	0,50	0,30	6,2
13	72	0,50	0,30	6,0
14	72	0,50	0,30	6,6
15	70	0,50	0,30	6,8
16	71	0,50	0,30	7,0
17	71	0,50	0,30	5,4
18	70	0,50	0,30	5,4
19	72	0,50	0,30	5,2
20	72	0,50	0,30	5,8
Promedio	70,8	0,50	0,30	5,94

Tabla 22 Características físicas de los comprimidos de la formulación C

# Tableta	Peso (mg)	Diametro (cm)	Grosor (cm)	Dureza (kP)
1	72	0,50	0,30	4,8
2	72	0,50	0,30	5,4
3	71	0,50	0,30	5,4
4	71	0,50	0,30	4,6
5	70	0,50	0,30	7,2
6	72	0,50	0,30	5,4
7	71	0,50	0,30	5,4
8	71	0,50	0,30	6,0
9	71	0,50	0,30	4,0
10	71	0,50	0,30	4,8
11	71	0,50	0,30	5,6
12	71	0,50	0,30	5,2
13	71	0,50	0,30	6,8
14	71	0,50	0,30	5,0
15	70	0,50	0,30	6,0
16	73	0,50	0,30	6,6
17	72	0,50	0,30	6,2
18	71	0,50	0,30	5,8
19	70	0,50	0,30	6,0
20	71	0,50	0,30	6,2
Promedio	71,15	0,50	0,30	5,62

Tabla 23 Características físicas de los comprimidos de la formulación D

# Tableta	Peso (mg)	Diametro (cm)	Grosor (cm)	Dureza (kP)
1	71	0,50	0,30	7,6
2	70	0,50	0,30	5,6
3	71	0,50	0,30	5,4
4	71	0,50	0,30	4,0
5	71	0,50	0,30	6,2
6	71	0,50	0,30	6,2
7	71	0,50	0,30	6,0
8	71	0,50	0,30	5,4
9	71	0,50	0,30	5,4
10	71	0,50	0,30	5,8
11	71	0,50	0,30	6,4
12	71	0,50	0,30	5,4
13	70	0,50	0,30	5,4
14	70	0,50	0,30	5,2
15	69	0,50	0,30	4,0
16	68	0,50	0,30	6,6
17	72	0,50	0,30	6,8
18	72	0,50	0,30	6,2
19	70	0,50	0,30	5,2
20	71	0,50	0,30	5,6
Promedio	70,65	0,50	0,30	5,72

ANEXO 2 RESULTADOS CURVA PATRÓN

Datos curva patrón en Solución Amortiguadora de Fosfatos.

Tabla 24 Valores de absorbancias obtenidos para la curva patrón por triplicado en Solución Amortiguadora de Fosfatos.

Concentración (µg/mL)	Absorbancia	Concentración (µg/mL)	Absorbancia	Concentración (µg/mL)	Absorbancia
2	0.01	1.984	0.009	2	0.01
4	0.099	3.968	0.098	4	0.099
6	0.149	5.952	0.151	6	0.15
8	0.198	7.932	0.199	8	0.198
10	0.273	9.92	0.273	10	0.27
12	0.349	11.904	0.347	12	0.351
14	0.419	13.888	0.418	14	0.419
16	0.494	15.872	0.496	16	0.494
18	0.558	17.85	0.557	18	0.557
20	0.679	19.84	0.677	20	0.678

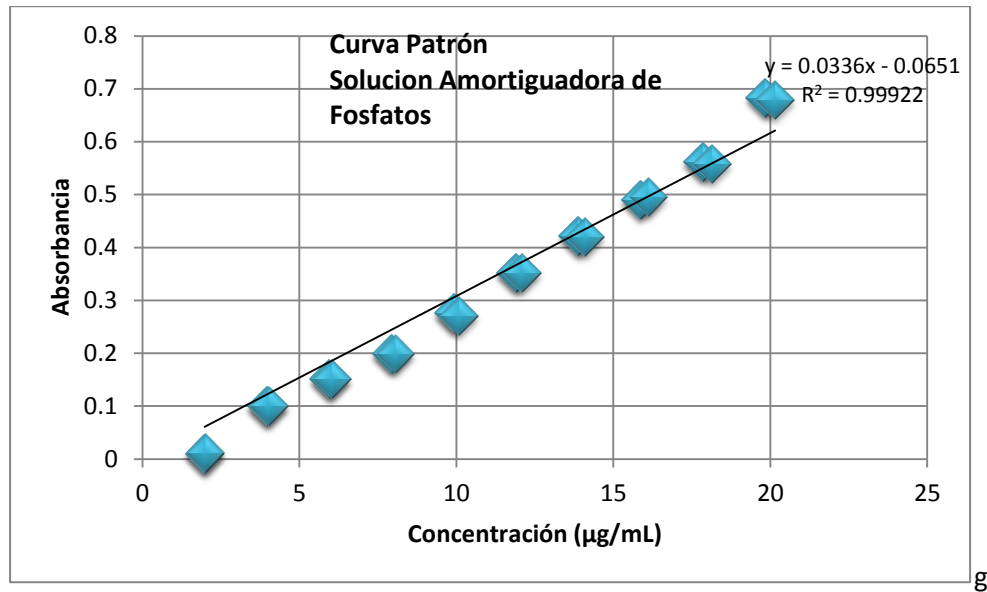


Figura 33: Curva patrón de Diclofenaco Sódico.

Analysis of Variance					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	1.25287	1	1.25287	3669.91	0.0000
Residual	0.0095589	28	0.000341389		
Total (Corr.)	1.26243	29			

Correlation Coefficient = 0.996207
 R-squared = 99.2428 percent
 R-squared (adjusted for d.f.) = 99.2158 percent
 Standard Error of Est. = 0.0184767
 Mean absolute error = 0.0145183
 Durbin-Watson statistic = 1.50942 (P=0.0663)
 Lag 1 residual autocorrelation = 0.191034

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear model to describe the relationship between absorbancias and concentracion. The equation of the fitted model is

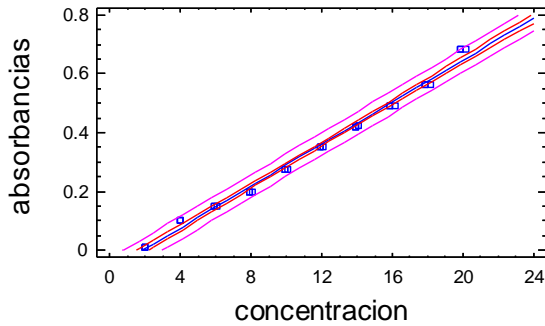
$$\text{absorbancias} = -0.0667715 + 0.0356626 \cdot \text{concentracion}$$

Since the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between absorbancias and concentracion at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 99.2428% of the variability in absorbancias. The correlation coefficient equals 0.996207, indicating a relatively strong relationship between the variables. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 0.0184767. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu.

The mean absolute error (MAE) of 0.0145183 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is greater than 0.05, there is no indication of serial autocorrelation in the residuals.

Plot of Fitted Model

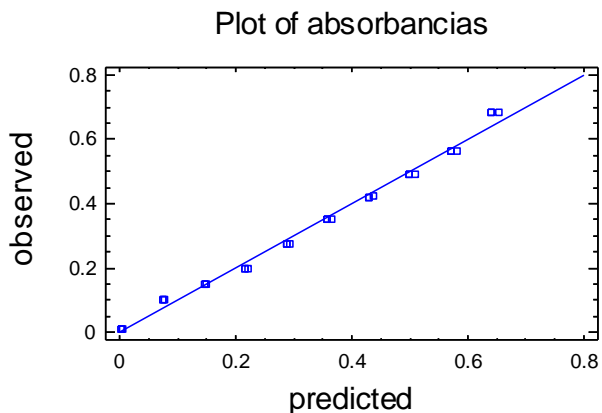


Analysis of Variance with Lack-of-Fit

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	1.25287	1	1.25287	3669.91	0.0000
Residual	0.0095589	28	0.000341389		
Lack-of-Fit	0.0095579	18	0.000530995	5309.95	0.0000
Pure Error	0.000001	10	1.E-7		
Total (Corr.)	1.26243	29			

The StatAdvisor

The lack of fit test is designed to determine whether the selected model is adequate to describe the observed data, or whether a more complicated model should be used. The test is performed by comparing the variability of the current model residuals to the variability between observations at replicate values of the independent variable X. Since the P-value for lack-of-fit in the ANOVA table is less than 0.01, there is statistically significant lack-of-fit at the 99% confidence level. You might consider selecting a different model form from the Analysis Options dialog box.



Predicted Values

X	Predicted Y	95.00% Prediction Limits		95.00% Confidence Limits	
		Lower	Upper	Lower	Upper
1.984	0.00398315	-0.0359874	0.0439537	-0.00886916	0.0168355
20.16	0.652187	0.61215	0.692225	0.639128	0.665247

The StatAdvisor

This table shows the predicted values for absorbancias using the fitted model. In addition to the best predictions, the table shows:

- (1) 95.0% prediction intervals for new observations
- (2) 95.0% confidence intervals for the mean of many observations

The prediction and confidence intervals correspond to the inner and outer bounds on the graph of the fitted model.

Datos de curva patrón en Hidróxido de Sodio

Tabla 25 Valores de absorbancias obtenidos para la curva patrón por triplicado en Hidróxido de Sodio.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia
1.984	0.009	1.984	0.009	2.016	0.01
3.968	0.1	3.968	0.1	4.032	0.099
5.952	0.151	5.952	0.151	6.048	0.15
7.932	0.199	7.932	0.199	8.064	0.198
9.92	0.276	9.92	0.275	10.08	0.27
11.904	0.352	11.904	0.352	12.096	0.351
13.888	0.421	13.888	0.42	14.112	0.419
15.872	0.49	15.872	0.49	16.128	0.494
17.85	0.562	17.85	0.562	18.144	0.557
19.84	0.683	19.84	0.683	20.16	0.678

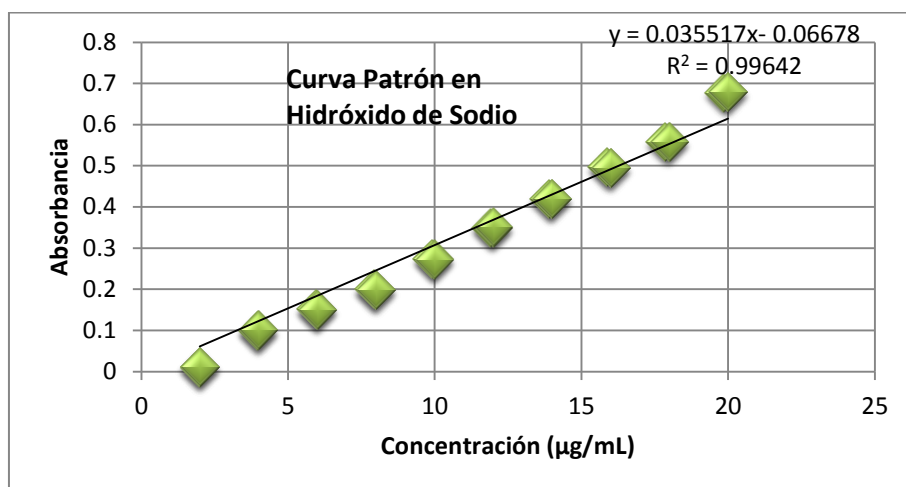


Figura 34: Curva patrón de Diclofenaco Sódico.

Regression Analysis - Linear model: $Y = a + b \cdot X$

Dependent variable: absorbancias
Independent variable: concentracion

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
Intercept	-0.0668121	0.00697429	-9.57976	0.0000
Slope	0.0355053	0.000563507	63.0077	0.0000

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	1.24149	1	1.24149	3969.98	0.0000
Residual	0.00875613	28	0.000312719		
Total (Corr.)	1.25024	29			

Correlation Coefficient = 0.996492
R-squared = 99.2996 percent
R-squared (adjusted for d.f.) = 99.2746 percent
Standard Error of Est. = 0.0176839
Mean absolute error = 0.0140884
Durbin-Watson statistic = 1.51865 (P=0.0700)
Lag 1 residual autocorrelation = 0.15017

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear model to describe the relationship between absorbancias and concentracion. The equation of the fitted model is

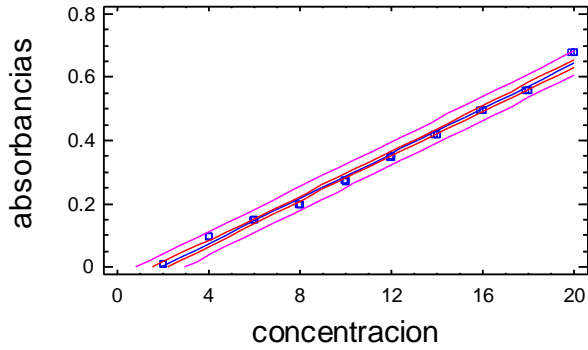
$$\text{absorbancias} = -0.0668121 + 0.0355053 \cdot \text{concentracion}$$

Since the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between absorbancias and concentracion at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 99.2996% of the variability in absorbancias. The correlation coefficient equals 0.996492, indicating a relatively strong relationship between the variables. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 0.0176839. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu.

The mean absolute error (MAE) of 0.0140884 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is greater than 0.05, there is no indication of serial autocorrelation in the residuals.

Plot of Fitted Model



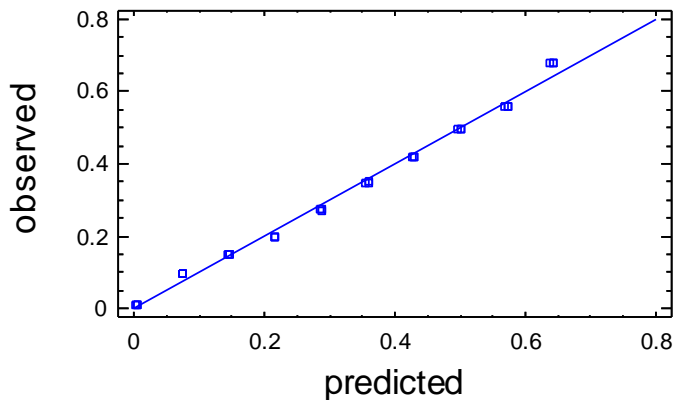
Analysis of Variance with Lack-of-Fit

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	1.24149	1	1.24149	3969.98	0.0000
Residual	0.00875613	28	0.000312719		
Lack-of-Fit	0.00875213	18	0.000486229	1215.57	0.0000
Pure Error	0.000004	10	4.E-7		
Total (Corr.)	1.25024	29			

The StatAdvisor

The lack of fit test is designed to determine whether the selected model is adequate to describe the observed data, or whether a more complicated model should be used. The test is performed by comparing the variability of the current model residuals to the variability between observations at replicate values of the independent variable X. Since the P-value for lack-of-fit in the ANOVA table is less than 0.01, there is statistically significant lack-of-fit at the 99% confidence level. You might consider selecting a different model form from the Analysis Options dialog box.

Plot of absorbancias



Predicted Values

X	Predicted Y	95.00% Prediction Limits		95.00% Confidence Limits	
		Lower	Upper	Lower	Upper
1.984	0.00363045	-0.0346253	0.0418862	-0.00867158	0.0159325
20.0	0.643294	0.605025	0.681563	0.63095	0.655638

The StatAdvisor

This table shows the predicted values for absorbancias using the fitted model. In addition to the best predictions, the table shows:

- (1) 95.0% prediction intervals for new observations
- (2) 95.0% confidence intervals for the mean of many observations

The prediction and confidence intervals correspond to the inner and outer bounds on the graph of the fitted model.

Resultados de especificidad ante excipientes

Se realizó la especificidad disolviendo la cantidad (mg) de excipientes por tableta en 900mL de Solución Amortiguadora de Fosfatos y se midió espectrofotométricamente obteniendo los siguientes resultados.

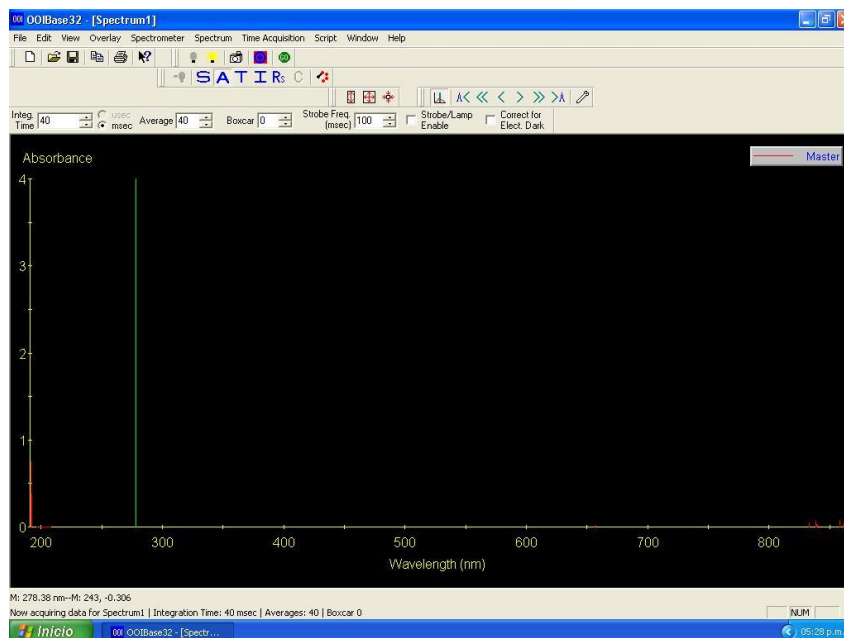


Figura 35: Imagen de especificidad del Estearato de Magnesio.

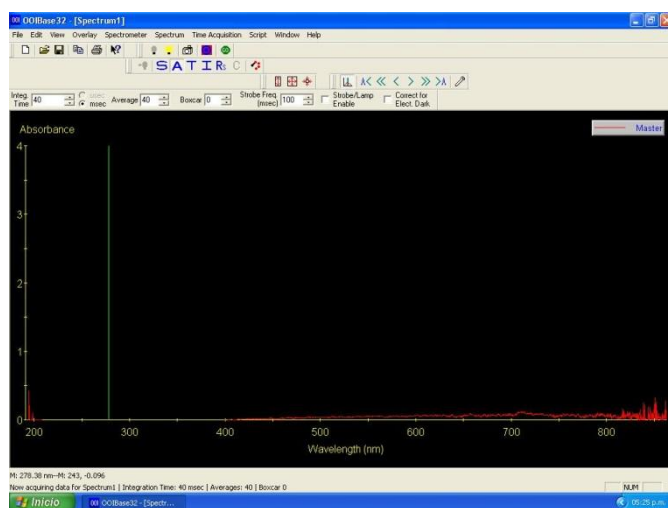


Figura 36: Imagen de especificidad del Talco.

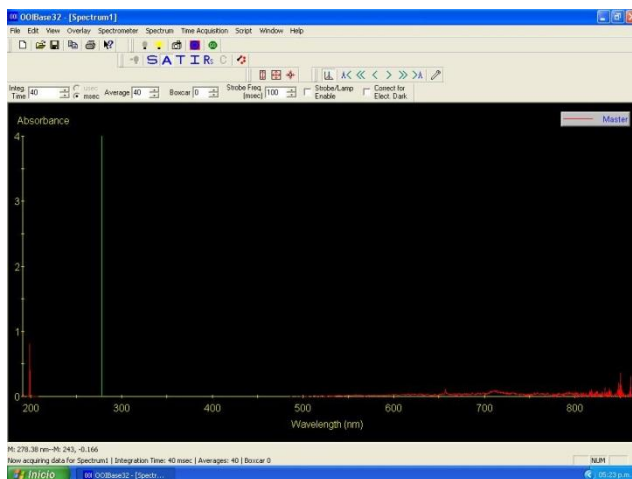


Figura 37: Imagen de especificidad del Ac-Di-Sol.

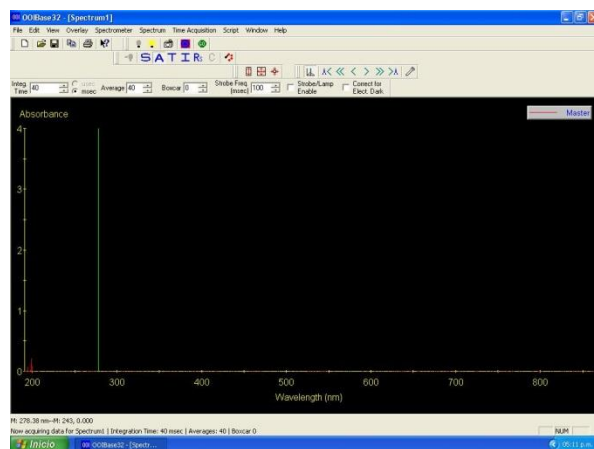


Figura 38: Imagen de especificidad del HPMC E50

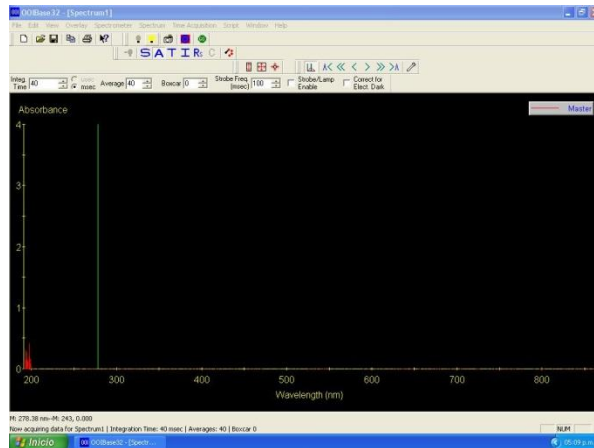


Figura 39: Imagen de especificidad del HPMC K4M

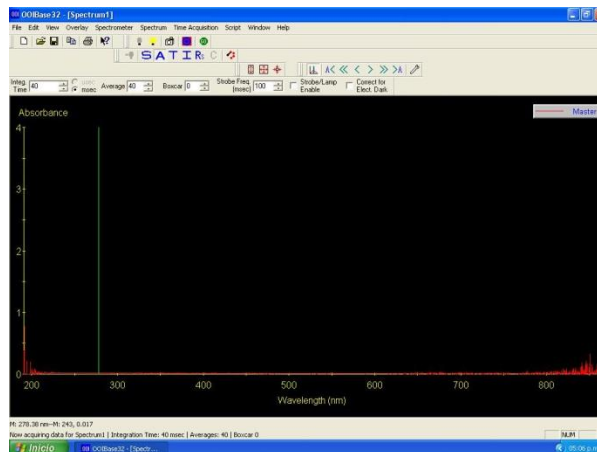


Figura 40: Imagen de especificidad del MicroCellLac 100

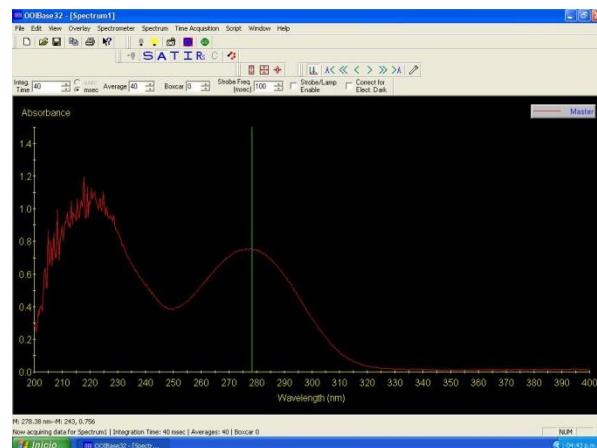


Figura 41: Imagen de especificidad del Diclofenaco de Sodio

ANEXO 3 PERFIL DE LIBERACIÓN EN MEDIO AMORTIGUADO TABLETAS FORMULACIÓN D

Se realizó la prueba de disolución establecida para comprimidos de liberación modificada según metodología USP (USP30 NF25) realizando la disolución de la formulación D (10% HPMC K4M) solo en medio amortiguado a pH 6.8 durante cinco horas obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 26: Concentraciones obtenidas en el perfil de liberación en medio amortiguado de las tabletas fórmula D

Tiempo (Hr)	Formula D1 (mg)	Formula D2 (mg)	Formula D3 (mg)
0.5	0.54	0.54	0.54
1	1.29	1.19	1.29
1.5	3.37	3.46	3.55
2	5.68	5.43	5.77
3	29.36	29.11	29.24
4	42.81	43.01	43.13
5	58.8	59.15	58.96

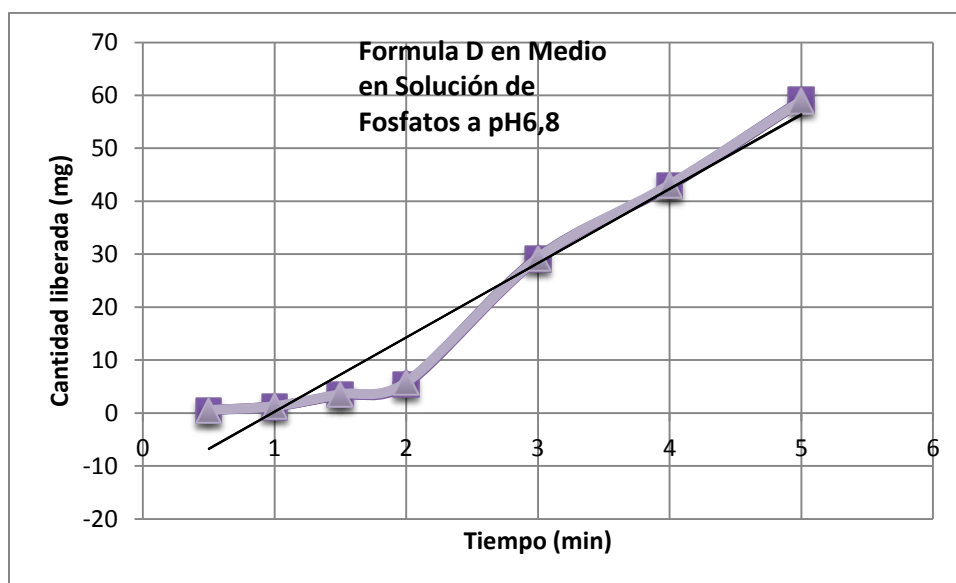


Figura 42: Perfil de liberación en medio amortiguado de las tabletas (triplicado de la formula D)

Con los resultados anteriores podemos observar que a diferencia de los perfiles de liberación en medio amortiguado presentados en este trabajo hay menor control de la liberación debido a la solubilización del principio activo y la lenta formación de la barrera gelosa lo cual facilita la liberación de la sustancia activa.

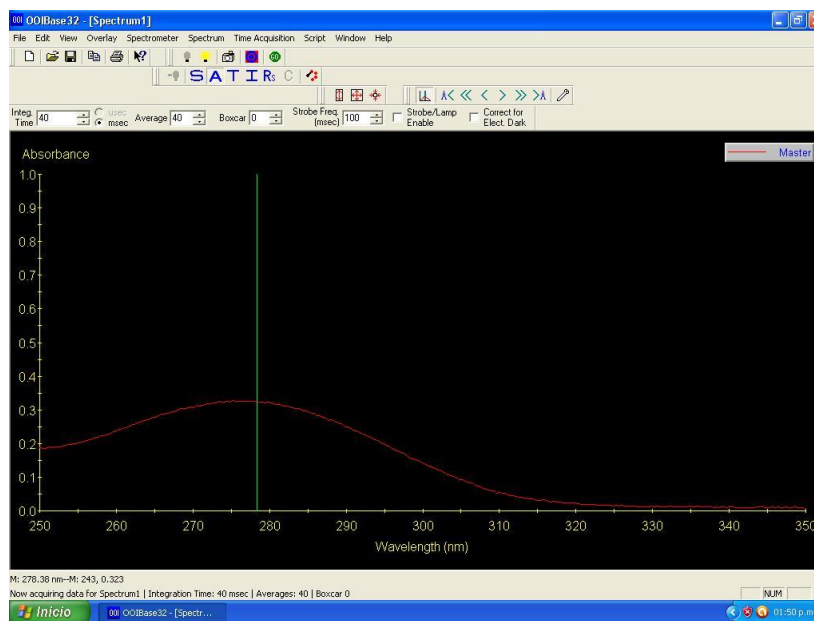


Figura 43: Imagen de la lectura espectrofotométrica a la hora y media de las tabletas de la formula D.

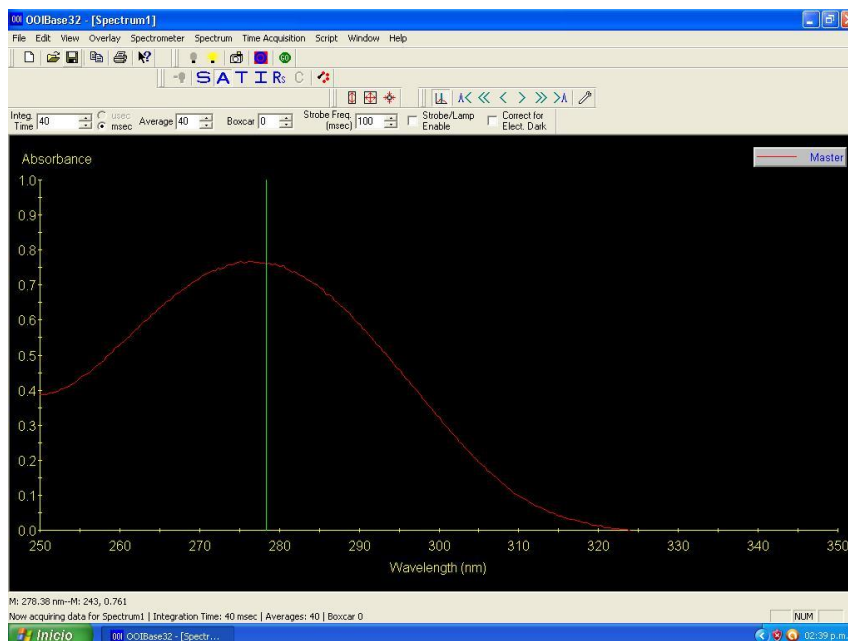


Figura 44: Imagen de la lectura espectrofotométrica a las seis horas de las tabletas de la formula D.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Simple Regression - Cantidad liberada vs. Tiempo

Regression Analysis - Linear model: $Y = a + b \cdot X$

Dependent variable: Cantidad liberada

Independent variable: Tiempo

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
Intercept	-13.7679	2.01214	-6.84244	0.0000
Slope	0.233773	0.011701	19.979	0.0000

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	9569.99	1	9569.99	399.16	0.0000
Residual	455.531	19	23.9753		
Total (Corr.)	10025.5	20			

Correlation Coefficient = 0.977017

R-squared = 95.4563 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 95.2171 percent

Standard Error of Est. = 4.89646

Mean absolute error = 3.56282

Durbin-Watson statistic = 1.29596 (P=0.0356)

Lag 1 residual autocorrelation = 0.286218

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear model to describe the relationship between Cantidad liberada and Tiempo. The equation of the fitted model is

$$\text{Cantidad liberada} = -13.7679 + 0.233773 \cdot \text{Tiempo}$$

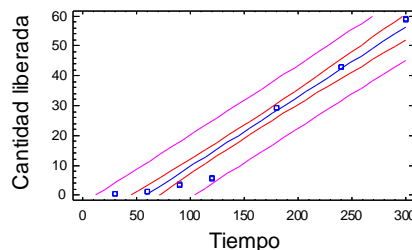
Since the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between Cantidad liberada and Tiempo at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 95.4563% of the variability in Cantidad liberada. The correlation coefficient equals 0.977017, indicating a relatively strong relationship between the variables. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 4.89646.

This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu.

The mean absolute error (MAE) of 3.56282 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is less than 0.05, there is an indication of possible serial correlation. Plot the residuals versus row order to see if there is any pattern which can be seen.

Plot of Fitted Model

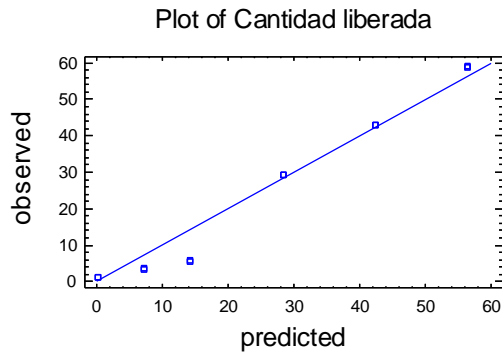


Analysis of Variance with Lack-of-Fit

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	9569.99	1	9569.99	399.16	0.0000
Residual	455.531	19	23.9753		
Lack-of-Fit	455.301	5	91.0601	5546.01	0.0000
Pure Error	0.229867	14	0.016419		
Total (Corr.)	10025.5	20			

The StatAdvisor

The lack of fit test is designed to determine whether the selected model is adequate to describe the observed data, or whether a more complicated model should be used. The test is performed by comparing the variability of the current model residuals to the variability between observations at replicate values of the independent variable X. Since the P-value for lack-of-fit in the ANOVA table is less than 0.01, there is statistically significant lack-of-fit at the 99% confidence level. You might consider selecting a different model from the Analysis Options dialog box.



Predicted Values

X	Predicted Y	95.00% Prediction Limits		95.00% Confidence Limits	
		Lower	Upper	Lower	Upper
30.0	-6.75473	-17.6204	4.11093	-10.3648	-3.14469
300.0	56.3641	45.2147	67.5135	51.9733	60.7548

The StatAdvisor

This table shows the predicted values for Cantidad liberada using the fitted model. In addition to the best predictions, the table shows:

- (1) 95.0% prediction intervals for new observations
- (2) 95.0% confidence intervals for the mean of many observations

The prediction and confidence intervals correspond to the inner and outer bounds on the graph of the fitted model.

ANEXO 4 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA MINITABLETAS EN MEDIO AMORTIGUADO MODELO DE HIGUCHI

Comparison of Regression Lines - concentracion versus SQRT(tiempo) by F

Comparison of Regression Lines

Dependent variable: concentracion
 Independent variable: SQRT(tiempo)
 Level codes: F

Number of complete cases: 60
 Number of regression lines: 4

Multiple Regression Analysis

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
CONSTANT	35.1465	1.82894	19.2169	0.0000
SQRT(tiempo)	36.5761	1.23307	29.6625	0.0000
F=F2	-32.5582	2.58652	-12.5877	0.0000
F=F3	-35.9798	2.58652	-13.9105	0.0000
F=F4	-37.9771	2.58652	-14.6827	0.0000
SQRT(tiempo)*F=F2	-17.8956	1.74383	-10.2622	0.0000
SQRT(tiempo)*F=F3	-22.9468	1.74383	-13.1589	0.0000
SQRT(tiempo)*F=F4	-25.5933	1.74383	-14.6765	0.0000

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	64607.1	7	9229.58	709.18	0.0000
Residual	676.753	52	13.0145		
Total (Corr.)	65283.8	59			

R-Squared = 98.9634 percent
 R-Squared (adjusted for d.f.) = 98.8238 percent
 Standard Error of Est. = 3.60756
 Mean absolute error = 2.96
 Durbin-Watson statistic = 2.02609 (P=0.2934)
 Lag 1 residual autocorrelation = -0.029832

Residual Analysis

	Estimation	Validation
n	60	
MSE	13.0145	
MAE	2.96	
MAPE	73.0727	
ME	7.63833E-15	
MPE	40.3443	

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear regression model to describe the relationship between concentracion, SQRT(tiempo) and F. The equation of the fitted model is

$$\begin{aligned}
 \text{concentracion} = & 35.1465 + 36.5761 * \text{SQRT}(\text{tiempo}) \\
 & - 32.5582 * (\text{F}=\text{F2}) \\
 & - 35.9798 * (\text{F}=\text{F3}) \\
 & - 37.9771 * (\text{F}=\text{F4}) \\
 & - 17.8956 * \text{SQRT}(\text{tiempo}) * (\text{F}=\text{F2}) \\
 & - 22.9468 * \text{SQRT}(\text{tiempo}) * (\text{F}=\text{F3}) \\
 & - 25.5933 * \text{SQRT}(\text{tiempo}) * (\text{F}=\text{F4})
 \end{aligned}$$

where the terms similar to F=F2 are indicator variables which take the value 1 if true and 0 if false. This corresponds to 4 separate lines, one for each value of F. For example, when F=F1, the model reduces to

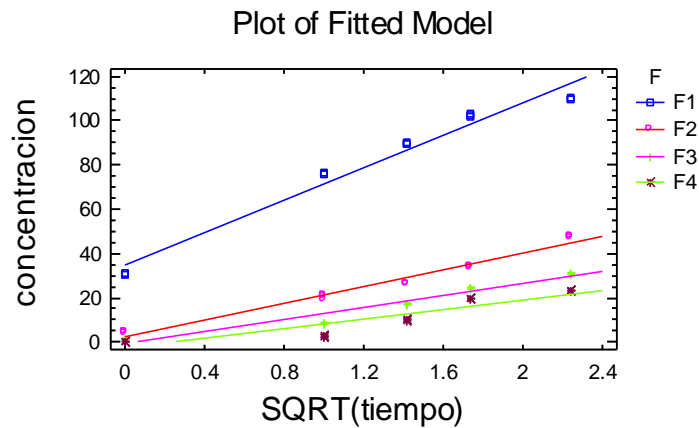
$$\text{concentracion} = 35.1465 + 36.5761 * \text{SQRT}(\text{tiempo})$$

When F=F2, the model reduces to

$$\text{concentracion} = 2.58831 + 18.6805 * \text{SQRT}(\text{tiempo})$$

Because the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between the variables at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 98.9634% of the variability in concentracion. The adjusted R-Squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 98.8238%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 3.60756. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu. The mean absolute error (MAE) of 2.96 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is greater than 0.05, there is no indication of serial autocorrelation in the residuals. To test for statistically significant differences between the intercepts and/or slopes, select Conditional Sums of Squares from the list of Tabular Options.



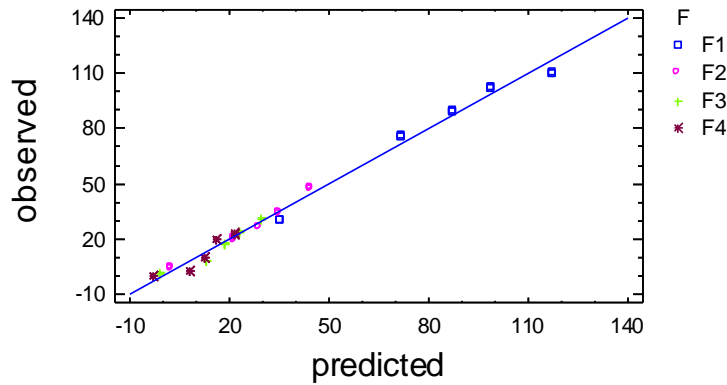
Further ANOVA for Variables in the Order Fitted

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
SQRT(tiempo)	13650.3	1	13650.3	1048.85	0.0000
Intercepts	47546.7	3	15848.9	1217.79	0.0000
Slopes	3410.1	3	1136.7	87.34	0.0000
Model	64607.1	7			

The StatAdvisor

This table allows you to test the statistical significance of the terms in the model. Because the P-value for the slopes is less than 0.01, there are statistically significant differences among the slopes for the various values of F at the 99% confidence level. Because the P-value for the intercepts is less than 0.01, there are statistically significant differences among the intercepts for the various values of F at the 99% confidence level.

Plot of concentracion



95.0% confidence intervals for coefficient estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	Lower Limit	Upper Limit
CONSTANT	35.1465	1.82894	31.4765	38.8166
SQRT(tiempo)	36.5761	1.23307	34.1017	39.0504
F=F2	-32.5582	2.58652	-37.7485	-27.368
F=F3	-35.9798	2.58652	-41.1701	-30.7896
F=F4	-37.9771	2.58652	-43.1673	-32.7868
SQRT(tiempo)*F=F2	-17.8956	1.74383	-21.3948	-14.3963
SQRT(tiempo)*F=F3	-22.9468	1.74383	-26.4461	-19.4476
SQRT(tiempo)*F=F4	-25.5933	1.74383	-29.0925	-22.094

The StatAdvisor

This table shows 95.0% confidence intervals for the coefficients in the model. Confidence intervals show how precisely the coefficients can be estimated given the amount of available data and the noise which is present.

Forecasts

SQRT(tiempo) F	Predicted concentracion	95.00% Prediction Limits		95.00% Confidence Limits	
		Lower	Upper	Lower	Upper
0.0					
F1	35.1465	27.0303	43.2628	31.4765	38.8166
2.58831	-5.52797	10.7046	-1.08174	6.25836	F2
F3	-0.833277	-8.94955	7.283	-4.50333	2.83678
F4	-2.83052	-10.9468	5.28576	-6.50057	0.839534
2.23607					
F1	116.933	109.089	124.778	113.911	119.955
F2	44.3592	36.5147	52.2037	41.3373	47.381
F3	29.6426	21.7982	37.4871	26.6208	32.6645
F4	21.7278	13.8833	29.5723	18.706	24.7496

The StatAdvisor

This table shows the predicted values for concentracion using the fitted model. In addition to the best predictions, the table shows:

- (1) 95.0% prediction intervals for new observations
- (2) 95.0% confidence intervals for the mean of many observations

Unusual Residuals

Row	Y	Predicted Y	Residual	Studentized Residual
10	109.68	116.933	-7.25312	-2.30
15	110.0	116.933	-6.93312	-2.19

The StatAdvisor

The table of unusual residuals lists all observations which have Studentized residuals greater than 2.0 in absolute value. Studentized residuals measure how many standard deviations each observed value of concentration deviates from a model fitted using all of the data except that observation. In this case, there are 2 Studentized residuals greater than 2.0, but none greater than 3.0.

Influential Points

Row	Leverage	Mahalanobis Distance	DFITS	Cook's Distance
1	0.257024	19.0814	-0.875708	0.0178868
5	0.174247	11.2559	-0.895171	0.0136767
6	0.257024	19.0814	-0.835887	0.0163576
10	0.174247	11.2559	-1.05754	0.0185786
11	0.257024	19.0814	-0.774587	0.0141224
15	0.174247	11.2559	-1.00638	0.0169755

Average leverage of single data point = 0.133333

The StatAdvisor

The table of influential data points lists all observations which have leverage values greater than 3 times that of an average data point, or which have an unusually large value of DFITS or Cook's distance. Leverage is a statistic which measures how influential each observation is in determining the coefficients of the estimated model. DFITS is a statistic which measures how much the estimated coefficients would change if each observation was removed from the data set. Cook's distance measures the distance between the estimated coefficients with and without each observation. In this case, an average data point would have a leverage value equal to 0.133333. There are no data points with more than 3 times the average leverage. There are 6 data points with unusually large values of DFITS. There are no data points with unusually large values of Cook's distance.

ANEXO 5 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA MINITABLETAS EN MEDIO AMORTIGUADO MODELO LINEAL

Comparison of Regression Lines - concentracion versus tiempo by F

Comparison of Regression Lines

Dependent variable: concentracion

Independent variable: tiempo

Level codes: F

Number of complete cases: 60

Number of regression lines: 4

Multiple Regression Analysis

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
CONSTANT	50.1232	3.08829	16.2301	0.0000
tiempo	14.4143	1.10578	13.0354	0.0000
F=F2	-41.6248	4.3675	-9.53058	0.0000
F=F3	-46.8259	4.3675	-10.7215	0.0000
F=F4	-50.0011	4.3675	-11.4484	0.0000
tiempo*F=F2	-6.26207	1.56382	-4.00436	0.0002
tiempo*F=F3	-8.38396	1.56382	-5.36122	0.0000
tiempo*F=F4	-9.38405	1.56382	-6.00074	0.0000

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	62460.7	7	8922.96	164.36	0.0000
Residual	2823.11	52	54.2905		
Total (Corr.)	65283.8	59			

R-Squared = 95.6756 percent

R-Squared (adjusted for d.f.) = 95.0935 percent

Standard Error of Est. = 7.36821

Mean absolute error = 4.71748

Durbin-Watson statistic = 1.76848 (P=0.0855)

Lag 1 residual autocorrelation = 0.0471775

Residual Analysis

	Estimation	Validation
n	60	
MSE	54.2905	
MAE	4.71748	
MAPE	28.4834	
ME	1.46549E-14	
MPE	-10.9973	

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear regression model to describe the relationship between concentracion, tiempo and F. The equation of the fitted model is

$$\begin{aligned}
 \text{concentracion} &= 50.1232 + 14.4143 \cdot \text{tiempo} \\
 &- 41.6248 \cdot (F=F2) \\
 &- 46.8259 \cdot (F=F3) \\
 &- 50.0011 \cdot (F=F4) \\
 &- 6.26207 \cdot \text{tiempo} \cdot (F=F2) \\
 &- 8.38396 \cdot \text{tiempo} \cdot (F=F3) \\
 &- 9.38405 \cdot \text{tiempo} \cdot (F=F4)
 \end{aligned}$$

where the terms similar to $F=F2$ are indicator variables which take the value 1 if true and 0 if false. This corresponds to 4 separate lines, one for each value of F . For example, when $F=F1$, the model reduces to

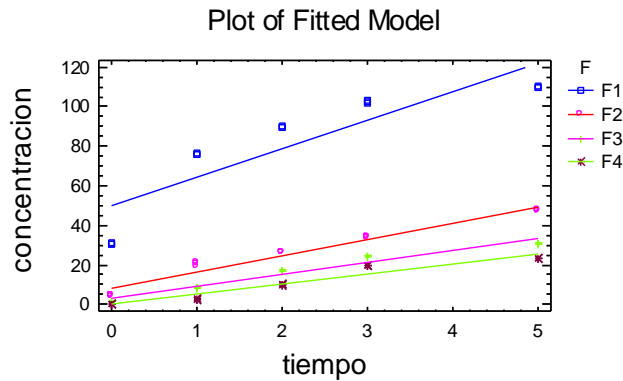
$$\text{concentracion} = 50.1232 + 14.4143 \cdot \text{tiempo}$$

When $F=F2$, the model reduces to

$$\text{concentracion} = 8.49838 + 8.15225 \cdot \text{tiempo}$$

Because the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between the variables at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 95.6756% of the variability in *concentracion*. The adjusted R-Squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 95.0935%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 7.36821. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu. The mean absolute error (MAE) of 4.71748 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is greater than 0.05, there is no indication of serial autocorrelation in the residuals. To test for statistically significant differences between the intercepts and/or slopes, select Conditional Sums of Squares from the list of Tabular Options.



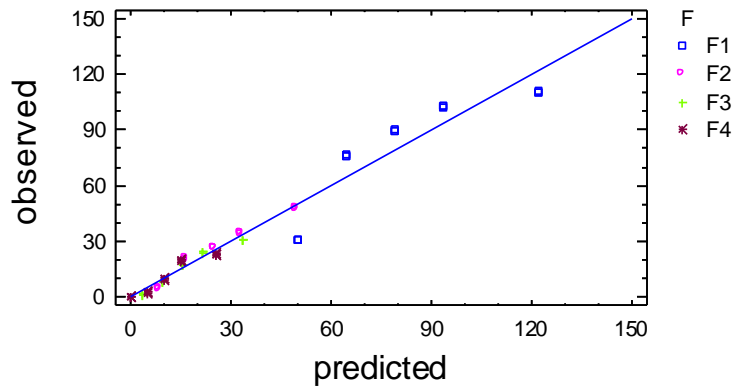
Further ANOVA for Variables in the Order Fitted

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
tiempo	12551.8	1	12551.8	231.20	0.0000
Intercepts	47546.7	3	15848.9	291.93	0.0000
Slopes	2362.24	3	787.413	14.50	0.0000
Model	62460.7	7			

The StatAdvisor

This table allows you to test the statistical significance of the terms in the model. Because the P-value for the slopes is less than 0.01, there are statistically significant differences among the slopes for the various values of F at the 99% confidence level. Because the P-value for the intercepts is less than 0.01, there are statistically significant differences among the intercepts for the various values of F at the 99% confidence level.

Plot of concentracion



95.0% confidence intervals for coefficient estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	Lower Limit	Upper Limit
CONSTANT	50.1232	3.08829	43.926	56.3203
tiempo	14.4143	1.10578	12.1954	16.6332
F=F2	-41.6248	4.3675	-50.3888	-32.8607
F=F3	-46.8259	4.3675	-55.59	-38.0619
F=F4	-50.0011	4.3675	-58.7651	-41.237
tiempo*F=F2	-6.26207	1.56382	-9.4001	-3.12404
tiempo*F=F3	-8.38396	1.56382	-11.522	-5.24593
tiempo*F=F4	-9.38405	1.56382	-12.5221	-6.24602

The StatAdvisor

This table shows 95.0% confidence intervals for the coefficients in the model. Confidence intervals show how precisely the coefficients can be estimated given the amount of available data and the noise which is present.

Forecasts

tiempo	F	Predicted concentracion	95.00% Prediction Limits		95.00% Confidence Limits	
			Lower	Upper	Lower	Upper
0.0	F1	50.1232	34.0915	66.1548	43.926	56.3203
	F2	8.49838	-7.53324	24.53	2.30126	14.6955
	F3	3.29721	-12.7344	19.3288	-2.89991	9.49432
	F4	0.122072	-15.9095	16.1537	-6.07504	6.31919
5.0	F1	122.195	105.709	138.681	114.903	129.487
	F2	49.2596	32.7738	65.7455	41.9675	56.5518
	F3	33.449	16.9631	49.9349	26.1569	40.7411
	F4	25.2734	8.78756	41.7593	17.9813	32.5655

The StatAdvisor

This table shows the predicted values for concentracion using the fitted model. In addition to the best predictions, the table shows:

- (1) 95.0% prediction intervals for new observations
- (2) 95.0% confidence intervals for the mean of many observations

Unusual Residuals

Row	Y	Predicted Y	Residual	Studentized Residual
1	30.57	50.1232	-19.5532	-3.17
6	30.77	50.1232	-19.3532	-3.13
10	109.68	122.195	-12.5148	-2.01
11	31.08	50.1232	-19.0432	-3.07

The StatAdvisor

The table of unusual residuals lists all observations which have Studentized residuals greater than 2.0 in absolute value. Studentized residuals measure how many standard deviations each observed value of concentration deviates from a model fitted using all of the data except that observation. In this case, there are 4 Studentized residuals greater than 2.0, 3 greater than 3.0. You should take a careful look at the Studentized residuals greater than 3.0 to determine whether they correspond to outliers which should be removed from the model and handled separately.

Influential Points

Row	Leverage	Mahalanobis Distance	DFITS	Cook's Distance
1	0.175676	11.3776	-1.46173	0.0329568
5	0.243243	17.6598	-1.0386	0.0237441
6	0.175676	11.3776	-1.4439	0.032286
10	0.243243	17.6598	-1.13878	0.0281941
11	0.175676	11.3776	-1.41646	0.03126
15	0.243243	17.6598	-1.10746	0.0267707

Average leverage of single data point = 0.133333

The StatAdvisor

The table of influential data points lists all observations which have leverage values greater than 3 times that of an average data point, or which have an unusually large value of DFITS or Cook's distance. Leverage is a statistic which measures how influential each observation is in determining the coefficients of the estimated model. DFITS is a statistic which measures how much the estimated coefficients would change if each observation was removed from the data set. Cook's distance measures the distance between the estimated coefficients with and without each observation. In this case, an average data point would have a leverage value equal to 0.133333. There are no data points with more than 3 times the average leverage. There are 6 data points with unusually large values of DFITS. There are no data points with unusually large values of Cook's distance.

ANEXO 6 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA SISTEMAS MATRICIALES EN MEDIO ÁCIDO MODELO DE HIGUCHI

Comparison of Regression Lines - concentracion versus SQRT(tiempo) by F

Comparison of Regression Lines

Dependent variable: concentracion
Independent variable: SQRT(tiempo)
Level codes: F

Number of complete cases: 54
Number of regression lines: 3

Multiple Regression Analysis

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
CONSTANT	-2.95523	0.173086	-17.0738	0.0000
SQRT(tiempo)	7.77308	0.205657	37.7963	0.0000
F=F4	0.0188291	0.244781	0.0769224	0.9390
F=F5	-0.288228	0.244781	-1.17749	0.2448
SQRT(tiempo)*F=F4	-0.066109	0.290843	-0.227301	0.8212
SQRT(tiempo)*F=F5	0.288988	0.290843	0.99362	0.3254

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	240.954	5	48.1907	874.05	0.0000
Residual	2.64649	48	0.0551353		
Total (Corr.)	243.6	53			

R-Squared = 98.9136 percent
R-Squared (adjusted for d.f.) = 98.8004 percent
Standard Error of Est. = 0.234809
Mean absolute error = 0.16125
Durbin-Watson statistic = 2.67445 (P=0.0015)
Lag 1 residual autocorrelation = -0.353135

Residual Analysis

	Estimation	Validation
n	54	
MSE	0.0551353	
MAE	0.16125	
MAPE	8.94227	
ME	-5.13992E-17	
MPE	3.64343	

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear regression model to describe the relationship between concentracion, SQRT(tiempo) and F. The equation of the fitted model is

$$\begin{aligned} \text{concentracion} = & -2.95523 + 7.77308 * \text{SQRT}(\text{tiempo}) \\ & + 0.0188291 * (\text{F}=\text{F4}) \\ & - 0.288228 * (\text{F}=\text{F5}) \\ & - 0.066109 * \text{SQRT}(\text{tiempo}) * (\text{F}=\text{F4}) \\ & + 0.288988 * \text{SQRT}(\text{tiempo}) * (\text{F}=\text{F5}) \end{aligned}$$

where the terms similar to F=F4 are indicator variables which take the value 1 if true and 0 if false. This corresponds to 3 separate lines, one for each value of F. For example, when F=F3, the model reduces to

$$\text{concentracion} = -2.95523 + 7.77308 * \text{SQRT}(\text{tiempo})$$

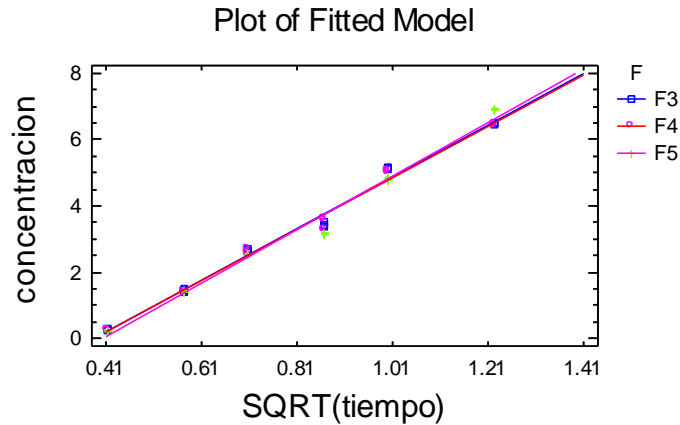
When F=F4, the model reduces to

$$\text{concentracion} = -2.93641 + 7.70697 * \text{SQRT}(\text{tiempo})$$

Because the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between the variables at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 98.9136% of the variability in concentracion. The adjusted R-Squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 98.8004%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 0.234809. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu.

The mean absolute error (MAE) of 0.16125 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is less than 0.05, there is an indication of possible serial correlation. Plot the residuals versus row order to see if there is any pattern which can be seen. To test for statistically significant differences between the intercepts and/or slopes, select Conditional Sums of Squares from the list of Tabular Options.

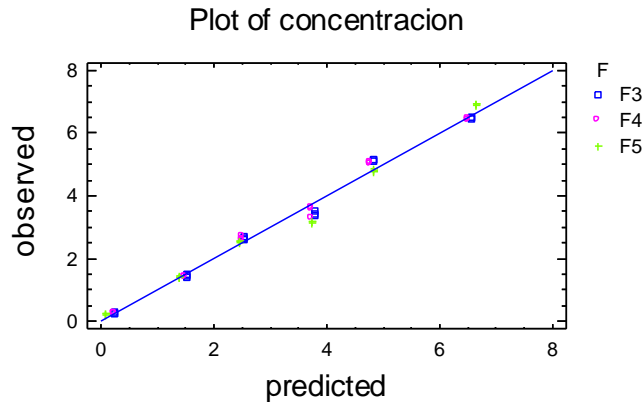


Further ANOVA for Variables in the Order Fitted

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
SQRT(tiempo)	240.83	1	240.83	4367.99	0.0000
Intercepts	0.0303444	2	0.0151722	0.28	0.7606
Slopes	0.0929799	2	0.0464899	0.84	0.4366
Model	240.954	5			

The StatAdvisor

This table allows you to test the statistical significance of the terms in the model. Because the P-value for the slopes is greater than or equal to 0.10, there are not statistically significant differences among the slopes for the various values of F at the 90% or higher confidence level. You can force equal slopes by setting the appropriate checkbox on the Analysis Options dialog box. Because the P-value for the intercepts is greater than or equal to 0.10, there are not statistically significant differences among the intercepts for the various values of F at the 90% or higher confidence level. You can force equal intercepts by setting the appropriate checkbox on the Analysis Options dialog box.



95.0% confidence intervals for coefficient estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	Lower Limit	Upper Limit
CONSTANT	-2.95523	0.173086	-3.30325	-2.60722
SQRT(tiempo)	7.77308	0.205657	7.35958	8.18658
F=F4	0.0188291	0.244781	-0.473337	0.510995
F=F5	-0.288228	0.244781	-0.780395	0.203938
SQRT(tiempo)*F=F4	-0.066109	0.290843	-0.65089	0.518672
SQRT(tiempo)*F=F5	0.288988	0.290843	-0.295793	0.873768

The StatAdvisor

This table shows 95.0% confidence intervals for the coefficients in the model. Confidence intervals show how precisely the coefficients can be estimated given the amount of available data and the noise which is present.

Forecasts

SQRT(tiempo) F	Predicted concentracion	95.00% Prediction Limits		95.00% Confidence Limits	
		Lower	Upper	Lower	Upper
0.412311					
F3	0.249687	-0.26084	0.760214	0.0554085	0.443966
F4	0.241259	-0.269268	0.751786	0.0469802	0.435538
F5	0.0806117	-0.429915	0.591139	-0.113667	0.274891
1.22474					
F3	6.5648	6.04857	7.08104	6.35599	6.77362
F4	6.50266	5.98643	7.0189	6.29385	6.71148
F5	6.63051	6.11428	7.14674	6.4217	6.83932

The StatAdvisor

This table shows the predicted values for concentracion using the fitted model. In addition to the best predictions, the table shows:

- (1) 95.0% prediction intervals for new observations
- (2) 95.0% confidence intervals for the mean of many observations

Unusual Residuals

Row	Y	Predicted Y	Residual	Studentized Residual
40	3.12	3.73849	-0.61849	-2.92
46	3.17	3.73849	-0.56849	-2.65
52	3.19	3.73849	-0.54849	-2.54

The StatAdvisor

The table of unusual residuals lists all observations which have Studentized residuals greater than 2.0 in absolute value. Studentized residuals measure how many standard deviations each observed value of concentration deviates from a model fitted using all of the data except that observation. In this case, there are 3 Studentized residuals greater than 2.0, but none greater than 3.0.

Influential Points

Row	Leverage	Mahalanobis Distance	DFITS	Cook's Distance
40	0.0591639	2.28886	-0.732456	0.00430215
42	0.195622	11.6651	0.733847	0.0137748
54	0.195622	11.6651	0.68441	0.012052

Average leverage of single data point = 0.111111

The StatAdvisor

The table of influential data points lists all observations which have leverage values greater than 3 times that of an average data point, or which have an unusually large value of DFITS or Cook's distance. Leverage is a statistic which measures how influential each observation is in determining the coefficients of the estimated model. DFITS is a statistic which measures how much the estimated coefficients would change if each observation was removed from the data set. Cook's distance measures the distance between the estimated coefficients with and without each observation. In this case, an average data point would have a leverage value equal to 0.111111. There are no data points with more than 3 times the average leverage. There are 3 data points with unusually large values of DFITS. There are no data points with unusually large values of Cook's distance.

ANEXO 7 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA SISTEMAS MATRICIALES EN MEDIO ÁCIDO MODELO LINEAL

Comparison of Regression Lines - concentracion versus tiempo by F

Comparison of Regression Lines

Dependent variable: concentracion
Independent variable: tiempo
Level codes: F

Number of complete cases: 54
Number of regression lines: 3

Multiple Regression Analysis

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
CONSTANT	-0.0441318	0.158786	-0.277932	0.7823
tiempo	4.64113	0.189779	24.4554	0.0000
F=F4	-0.00346593	0.224558	-0.0154345	0.9877
F=F5	-0.22749	0.224558	-1.01306	0.3161
tiempo*F=F4	-0.0429501	0.268388	-0.16003	0.8735
tiempo*F=F5	0.239594	0.268388	0.892715	0.3765

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	237.429	5	47.4858	369.35	0.0000
Residual	6.17111	48	0.128565		
Total (Corr.)	243.6	53			

R-Squared = 97.4667 percent
R-Squared (adjusted for d.f.) = 97.2028 percent
Standard Error of Est. = 0.358559
Mean absolute error = 0.29173
Durbin-Watson statistic = 2.03694 (P=0.2948)
Lag 1 residual autocorrelation = -0.0380968

Residual Analysis

	Estimation	Validation
n	54	
MSE	0.128565	
MAE	0.29173	
MAPE	32.9145	
ME	1.89149E-16	
MPE	-24.1833	

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear regression model to describe the relationship between concentracion, tiempo and F. The equation of the fitted model is

$$\begin{aligned} \text{concentracion} = & -0.0441318 + 4.64113 \cdot \text{tiempo} \\ & - 0.00346593 \cdot (\text{F}=\text{F4}) \\ & - 0.22749 \cdot (\text{F}=\text{F5}) \\ & - 0.0429501 \cdot \text{tiempo} \cdot (\text{F}=\text{F4}) \\ & + 0.239594 \cdot \text{tiempo} \cdot (\text{F}=\text{F5}) \end{aligned}$$

where the terms similar to F=F4 are indicator variables which take the value 1 if true and 0 if false. This corresponds to 3 separate lines, one for each value of F. For example, when F=F3, the model reduces to

$$\text{concentracion} = -0.0441318 + 4.64113 \cdot \text{tiempo}$$

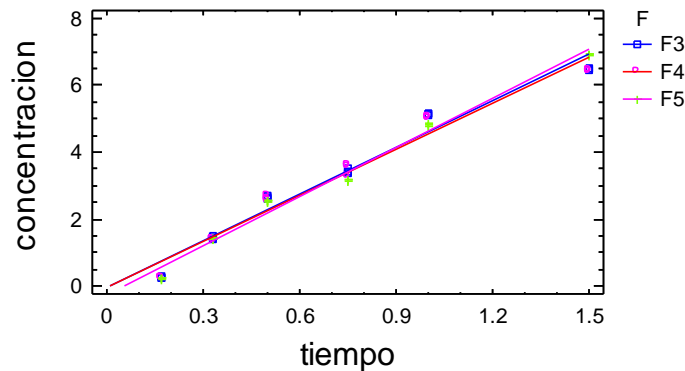
When F=F4, the model reduces to

$$\text{concentracion} = -0.0475978 + 4.59818 \cdot \text{tiempo}$$

Because the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between the variables at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 97.4667% of the variability in concentracion. The adjusted R-Squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 97.2028%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 0.358559. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu. The mean absolute error (MAE) of 0.29173 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is greater than 0.05, there is no indication of serial autocorrelation in the residuals. To test for statistically significant differences between the intercepts and/or slopes, select Conditional Sums of Squares from the list of Tabular Options.

Plot of Fitted Model

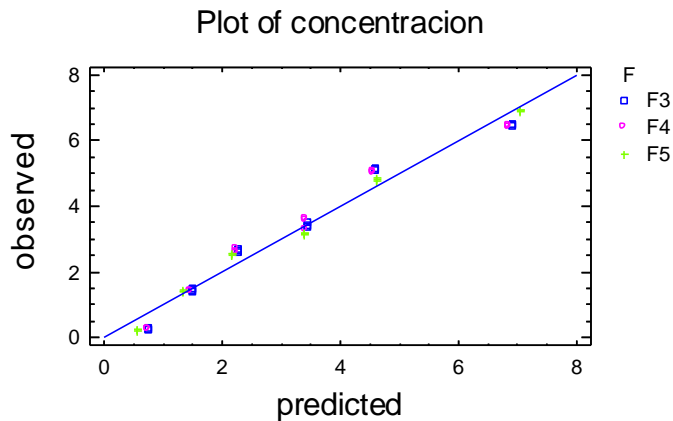


Further ANOVA for Variables in the Order Fitted

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
tiempo	237.233	1	237.233	1845.24	0.0000
Intercepts	0.0303444	2	0.0151722	0.12	0.8889
Slopes	0.16549	2	0.0827452	0.64	0.5299
Model	237.429	5			

The StatAdvisor

This table allows you to test the statistical significance of the terms in the model. Because the P-value for the slopes is greater than or equal to 0.10, there are not statistically significant differences among the slopes for the various values of F at the 90% or higher confidence level. You can force equal slopes by setting the appropriate checkbox on the Analysis Options dialog box. Because the P-value for the intercepts is greater than or equal to 0.10, there are not statistically significant differences among the intercepts for the various values of F at the 90% or higher confidence level. You can force equal intercepts by setting the appropriate checkbox on the Analysis Options dialog box.



95.0% confidence intervals for coefficient estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	Lower Limit	Upper Limit
CONSTANT	-0.0441318	0.158786	-0.363393	0.27513
tiempo	4.64113	0.189779	4.25955	5.0227
F=F4	-0.00346593	0.224558	-0.45497	0.448038
F=F5	-0.22749	0.224558	-0.678994	0.224014
tiempo*F=F4	-0.0429501	0.268388	-0.582581	0.496681
tiempo*F=F5	0.239594	0.268388	-0.300037	0.779225

The StatAdvisor

This table shows 95.0% confidence intervals for the coefficients in the model. Confidence intervals show how precisely the coefficients can be estimated given the amount of available data and the noise which is present.

Forecasts

tiempo F	Predicted concentracion	95.00% Prediction Limits		95.00% Confidence Limits	
		Lower	Upper	Lower	Upper
0.17					
F3	0.74486	-0.023785	1.5135	0.47827	1.01145
F4	0.734092	-0.0345524	1.50274	0.467502	1.00068
F5	0.558101	-0.210544	1.32675	0.291511	0.824691
1.5					
F3	6.91756	6.11764	7.71748	6.57096	7.26415
F4	6.84967	6.04975	7.64959	6.50307	7.19626
F5	7.04946	6.24954	7.84938	6.70286	7.39605

The StatAdvisor

This table shows the predicted values for concentracion using the fitted model. In addition to the best predictions, the table shows:

- (1) 95.0% prediction intervals for new observations
- (2) 95.0% confidence intervals for the mean of many observations

Unusual Residuals

Row	Y	Predicted Y	Residual	Studentized Residual
-----	---	----------------	----------	-------------------------

The StatAdvisor

The table of unusual residuals lists all observations which have Studentized residuals greater than 2.0 in absolute value. Studentized residuals measure how many standard deviations each observed value of concentration deviates from a model fitted using all of the data except that observation. In this case, there are no Studentized residuals greater than 2.0.

Influential Points

Row	Leverage	Mahalanobis Distance	DFITS	Cook's Distance
6	0.231129	14.6505	-0.752435	0.0164655
12	0.231129	14.6505	-0.863236	0.021411
18	0.231129	14.6505	-0.715929	0.0149611
24	0.231129	14.6505	-0.774637	0.0174114
30	0.231129	14.6505	-0.738008	0.0158633
36	0.231129	14.6505	-0.774637	0.0174114

Average leverage of single data point = 0.111111

The StatAdvisor

The table of influential data points lists all observations which have leverage values greater than 3 times that of an average data point, or which have an unusually large value of DFITS or Cook's distance. Leverage is a statistic which measures how influential each observation is in determining the coefficients of the estimated model. DFITS is a statistic which measures how much the estimated coefficients would change if each observation was removed from the data set. Cook's distance measures the distance between the estimated coefficients with and without each observation. In this case, an average data point would have a leverage value equal to 0.111111. There are no data points with more than 3 times the average leverage. There are 6 data points with unusually large values of DFITS. There are no data points with unusually large values of Cook's distance.

ANEXO 8 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA SISTEMAS MATRICIALES EN MEDIO AMORTIGUADO MODELO DE HIGUCHI

Comparison of Regression Lines - concentracion versus SQRT(tiempo) by F

Comparison of Regression Lines

Dependent variable: concentracion
 Independent variable: SQRT(tiempo)
 Level codes: F

Number of complete cases: 90
 Number of regression lines: 5

Multiple Regression Analysis

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
CONSTANT	1.096	1.12654	0.972883	0.3335
SQRT(tiempo)	19.3235	0.679331	28.4448	0.0000
F=F2	-1.54908	1.59317	-0.972324	0.3338
F=F3	6.91967	1.59317	4.34333	0.0000
F=F4	6.29332	1.59317	3.95018	0.0002
F=F5	9.3087	1.59317	5.84287	0.0000
SQRT(tiempo)*F=F2	-1.64262	0.96072	-1.70978	0.0912
SQRT(tiempo)*F=F3	1.74431	0.96072	1.81563	0.0732
SQRT(tiempo)*F=F4	3.59946	0.96072	3.74663	0.0003
SQRT(tiempo)*F=F5	6.25337	0.96072	6.50905	0.0000

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	32421.0	9	3602.33	678.40	0.0000
Residual	424.805	80	5.31006		
Total (Corr.)	32845.8	89			

R-Squared = 98.7067 percent
 R-Squared (adjusted for d.f.) = 98.5612 percent
 Standard Error of Est. = 2.30436
 Mean absolute error = 1.92065
 Durbin-Watson statistic = 1.55509 (P=0.0036)
 Lag 1 residual autocorrelation = 0.210346

Residual Analysis

	Estimation	Validation
n	90	
MSE	5.31006	
MAE	1.92065	
MAPE	13.0395	
ME	2.17012E-14	
MPE	5.24012	

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear regression model to describe the relationship between concentracion, SQRT(tiempo) and F. The equation of the fitted model is

$$\begin{aligned} \text{concentracion} = & 1.096 + 19.3235 \cdot \text{SQRT}(\text{tiempo}) \\ & - 1.54908 \cdot (\text{F}=\text{F2}) \\ & + 6.91967 \cdot (\text{F}=\text{F3}) \\ & + 6.29332 \cdot (\text{F}=\text{F4}) \\ & + 9.3087 \cdot (\text{F}=\text{F5}) \end{aligned}$$


```

- 1.64262*SQRT(tiempo)*(F=F2)
+ 1.74431*SQRT(tiempo)*(F=F3)
+ 3.59946*SQRT(tiempo)*(F=F4)
+ 6.25337*SQRT(tiempo)*(F=F5)

```

where the terms similar to F=F2 are indicator variables which take the value 1 if true and 0 if false. This corresponds to 5 separate lines, one for each value of F. For example, when F=F1, the model reduces to

$$\text{concentracion} = 1.096 + 19.3235 \cdot \text{SQRT}(\text{tiempo})$$

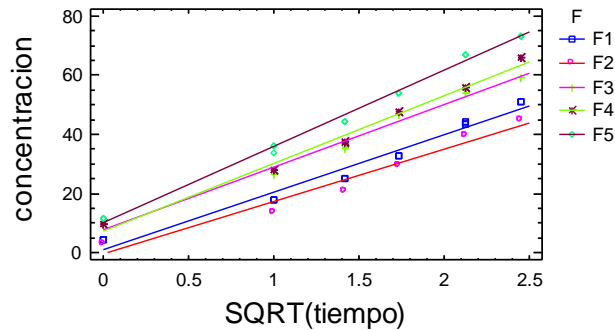
When F=F2, the model reduces to

$$\text{concentracion} = -0.453085 + 17.6808 \cdot \text{SQRT}(\text{tiempo})$$

Because the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between the variables at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 98.7067% of the variability in concentracion. The adjusted R-Squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 98.5612%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 2.30436. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu. The mean absolute error (MAE) of 1.92065 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is less than 0.05, there is an indication of possible serial correlation. Plot the residuals versus row order to see if there is any pattern which can be seen. To test for statistically significant differences between the intercepts and/or slopes, select Conditional Sums of Squares from the list of Tabular Options.

Plot of Fitted Model

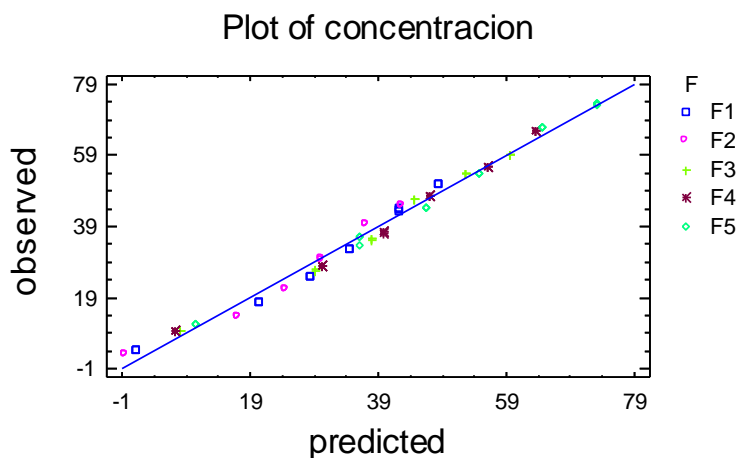


Further ANOVA for Variables in the Order Fitted

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
SQRT(tiempo)	26136.7	1	26136.7	4922.11	0.0000
Intercepts	5847.23	4	1461.81	275.29	0.0000
Slopes	437.045	4	109.261	20.58	0.0000
Model	32421.0	9			

The StatAdvisor

 This table allows you to test the statistical significance of the terms in the model. Because the P-value for the slopes is less than 0.01, there are statistically significant differences among the slopes for the various values of F at the 99% confidence level. Because the P-value for the intercepts is less than 0.01, there are statistically significant differences among the intercepts for the various values of F at the 99% confidence level.



95.0% confidence intervals for coefficient estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	Lower Limit	Upper Limit
CONSTANT	1.096	1.12654	-1.1459	3.33789
SQRT(tiempo)	19.3235	0.679331	17.9715	20.6754
F=F2	-1.54908	1.59317	-4.7196	1.62144
F=F3	6.91967	1.59317	3.74915	10.0902
F=F4	6.29332	1.59317	3.12279	9.46384
F=F5	9.3087	1.59317	6.13818	12.4792
SQRT(tiempo)*F=F2	-1.64262	0.96072	-3.55452	0.269276
SQRT(tiempo)*F=F3	1.74431	0.96072	-0.167584	3.65621
SQRT(tiempo)*F=F4	3.59946	0.96072	1.68756	5.51136
SQRT(tiempo)*F=F5	6.25337	0.96072	4.34148	8.16527

The StatAdvisor

 This table shows 95.0% confidence intervals for the coefficients in the model. Confidence intervals show how precisely the coefficients can be estimated given the amount of available data and the noise which is present.

Forecasts

95.00% SQRT(tiempo) F	95.00%	Prediction Limits		Confidence Limits	
	Predicted concentration	Lower	Upper	Lower	Upper
0.0					
F1	1.096	-4.0085	6.20049	-1.1459	3.33789
F2	-0.453085	-5.55758	4.65141	-2.69498	1.78881
F3	8.01567	2.91117	13.1202	5.77377	10.2576
F4	7.38931	2.28481	12.4938	5.14741	9.63121
F5	10.4047	5.3002	15.5092	8.1628	12.6466
2.44949					

F1	48.4286	43.5282	53.329	46.7013	50.156
F2	42.8559	37.9556	47.7563	41.1286	44.5833
F3	59.621	54.7206	64.5213	57.8936	61.3483
F4	63.5388	58.6384	68.4391	61.8114	65.2661
F5	73.0549	68.1545	77.9552	71.3275	74.7822

The StatAdvisor

This table shows the predicted values for concentracion using the fitted model. In addition to the best predictions, the table shows:

- (1) 95.0% prediction intervals for new observations
- (2) 95.0% confidence intervals for the mean of many observations

Unusual Residuals

Row	Y	Predicted Y	Residual	Studentized Residual
-----	---	-------------	----------	----------------------

The StatAdvisor

The table of unusual residuals lists all observations which have Studentized residuals greater than 2.0 in absolute value. Studentized residuals measure how many standard deviations each observed value of concentracion deviates from a model fitted using all of the data except that observation. In this case, there are no Studentized residuals greater than 2.0.

Influential Points

Row	Leverage	Mahalanobis Distance	DFITS	Cook's Distance
1	0.238999	26.6485	0.899147	0.0144205
7	0.238999	26.6485	0.890431	0.0141509
13	0.238999	26.6485	0.890431	0.0141509
19	0.238999	26.6485	0.977697	0.0169526
25	0.238999	26.6485	0.995307	0.0175451
31	0.238999	26.6485	0.968906	0.0166601

Average leverage of single data point = 0.111111

The StatAdvisor

The table of influential data points lists all observations which have leverage values greater than 3 times that of an average data point, or which have an unusually large value of DFITS or Cook's distance. Leverage is a statistic which measures how influential each observation is in determining the coefficients of the estimated model. DFITS is a statistic which measures how much the estimated coefficients would change if each observation was removed from the data set. Cook's distance measures the distance between the estimated coefficients with and without each observation. In this case, an average data point would have a leverage value equal to 0.111111. There are no data points with more than 3 times the average leverage. There are 6 data points with unusually large values of DFITS. There are no data points with unusually large values of Cook's distance.

ANEXO 9 COMPARACIÓN DE REGRESIONES PARA SISTEMAS MATRICIALES EN MEDIO AMORTIGUADO MODELO LINEAL

Comparison of Regression Lines - concentracion versus tiempo by F

Comparison of Regression Lines

Dependent variable: concentracion
 Independent variable: tiempo
 Level codes: F

Number of complete cases: 90
 Number of regression lines: 5

Multiple Regression Analysis

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
CONSTANT	8.26447	1.66876	4.95246	0.0000
tiempo	7.60201	0.487693	15.5877	0.0000
F=F2	-2.24649	2.35998	-0.951911	0.3440
F=F3	8.36209	2.35998	3.54328	0.0007
F=F4	8.13996	2.35998	3.44916	0.0009
F=F5	12.6158	2.35998	5.3457	0.0000
tiempo*F=F2	-0.614204	0.689702	-0.890536	0.3758
tiempo*F=F3	0.397018	0.689702	0.575638	0.5665
tiempo*F=F4	1.23012	0.689702	1.78355	0.0783
tiempo*F=F5	2.10114	0.689702	3.04645	0.0031

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	31425.8	9	3491.76	196.73	0.0000
Residual	1419.93	80	17.7491		
Total (Corr.)	32845.8	89			

R-Squared = 95.677 percent
 R-Squared (adjusted for d.f.) = 95.1906 percent
 Standard Error of Est. = 4.21297
 Mean absolute error = 3.39629
 Durbin-Watson statistic = 1.43931 (P=0.0005)
 Lag 1 residual autocorrelation = 0.263142

Residual Analysis

	Estimation	Validation
n	90	
MSE	17.7491	
MAE	3.39629	
MAPE	19.7573	
ME	1.70925E-14	
MPE	-10.2631	

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear regression model to describe the relationship between concentracion, tiempo and F. The equation of the fitted model is

$$\begin{aligned} \text{concentracion} = & 8.26447 + 7.60201 * \text{tiempo} \\ & - 2.24649 * (\text{F}=\text{F2}) \\ & + 8.36209 * (\text{F}=\text{F3}) \\ & + 8.13996 * (\text{F}=\text{F4}) \\ & + 12.6158 * (\text{F}=\text{F5}) \end{aligned}$$

```

- 0.614204*tiempo*(F=F2)
+ 0.397018*tiempo*(F=F3)
+ 1.23012*tiempo*(F=F4)
+ 2.10114*tiempo*(F=F5)

```

Where the terms similar to F=F2 are indicator variables which take the value 1 if true and 0 if false. This corresponds to 5 separate lines, one for each value of F. For example, when F=F1, the model reduces to

$$\text{concentracion} = 8.26447 + 7.60201 * \text{tiempo}$$

When F=F2, the model reduces to

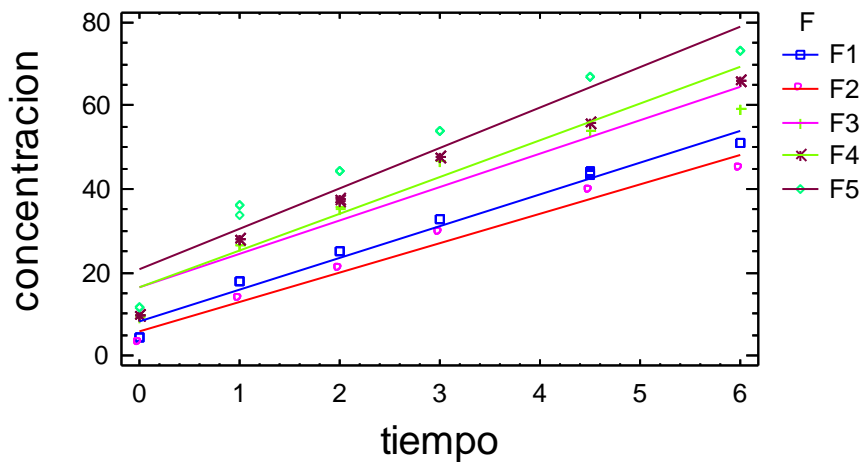
$$\text{concentracion} = 6.01798 + 6.98781 * \text{tiempo}$$

Because the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between the variables at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 95.677% of the variability in concentration. The adjusted R-Squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 95.1906%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 4.21297. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu.

The mean absolute error (MAE) of 3.39629 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is less than 0.05, there is an indication of possible serial correlation. Plot the residuals versus row order to see if there is any pattern which can be seen. To test for statistically significant differences between the intercepts and/or slopes, select Conditional Sums of Squares from the list of Tabular Options.

Plot of Fitted Model



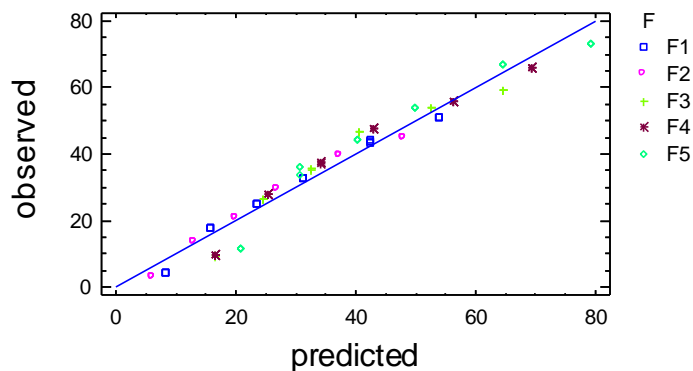
Further ANOVA for Variables in the Order Fitted

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
tiempo	25241.1	1	25241.1	1422.10	0.0000
Intercepts	5847.23	4	1461.81	82.36	0.0000
Slopes	337.556	4	84.3889	4.75	0.0017

The StatAdvisor

This table allows you to test the statistical significance of the terms in the model. Because the P-value for the slopes is less than 0.01, there are statistically significant differences among the slopes for the various values of F at the 99% confidence level. Because the P-value for the intercepts is less than 0.01, there are statistically significant differences among the intercepts for the various values of F at the 99% confidence level.

Plot of concentration



95.0% confidence intervals for coefficient estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	Lower Limit	Upper Limit
CONSTANT	8.26447	1.66876	4.94353	11.5854
tiempo	7.60201	0.487693	6.63147	8.57255
F=F2	-2.24649	2.35998	-6.94302	2.45003
F=F3	8.36209	2.35998	3.66556	13.0586
F=F4	8.13996	2.35998	3.44343	12.8365
F=F5	12.6158	2.35998	7.91923	17.3123
tiempo*F=F2	-0.614204	0.689702	-1.98676	0.758349
tiempo*F=F3	0.397018	0.689702	-0.975535	1.76957
tiempo*F=F4	1.23012	0.689702	-0.142436	2.60267
tiempo*F=F5	2.10114	0.689702	0.728586	3.47369

The StatAdvisor

This table shows 95.0% confidence intervals for the coefficients in the model. Confidence intervals show how precisely the coefficients can be estimated given the amount of available data and the noise which is present.

Forecasts

tiempo F	Predicted concentracion	95.00% Prediction Limits		95.00% Confidence Limits	
		Lower	Upper	Lower	Upper
0.0					
F1	8.26447	-0.753387	17.2823	4.94353	11.5854
F2	6.01798	-2.99988	15.0358	2.69703	9.33892
F3	16.6266	7.6087	25.6444	13.3056	19.9475
F4	16.4044	7.38657	25.4223	13.0835	19.7254

F5	20.8802	11.8624	29.8981	17.5593	24.2012
6.0					
F1	53.8765	44.7033	63.0497	50.1544	57.5987
F2	47.9448	38.7716	57.118	44.2226	51.667
F3	64.6207	55.4475	73.7939	60.8986	68.3429
F4	69.3972	60.224	78.5704	65.675	73.1194
F5	79.0991	69.9259	88.2723	75.377	82.8213

The StatAdvisor

This table shows the predicted values for concentracion using the fitted model. In addition to the best predictions, the table shows:

- (1) 95.0% prediction intervals for new observations
- (2) 95.0% confidence intervals for the mean of many observations

Unusual Residuals

Row	Y	Predicted Y	Residual	Studentized Residual
73	11.6	20.8802	-9.28023	-2.47
79	11.66	20.8802	-9.22023	-2.46
85	11.71	20.8802	-9.17023	-2.44

The StatAdvisor

The table of unusual residuals lists all observations which have Studentized residuals greater than 2.0 in absolute value. Studentized residuals measure how many standard deviations each observed value of concentracion deviates from a model fitted using all of the data except that observation. In this case, there are 3 Studentized residuals greater than 2.0, but none greater than 3.0.

Influential Points

Row	Leverage	Mahalanobis Distance	DFITS	Cook's Distance
37	0.156896	15.3874	-0.802315	0.00826102
42	0.197097	20.6135	-0.700021	0.0076593
43	0.156896	15.3874	-0.79641	0.00814486
48	0.197097	20.6135	-0.698667	0.00763043
49	0.156896	15.3874	-0.805862	0.00833112
54	0.197097	20.6135	-0.701375	0.00768823
55	0.156896	15.3874	-0.760836	0.00746044
61	0.156896	15.3874	-0.753794	0.00732809
67	0.156896	15.3874	-0.750276	0.00726237
73	0.156896	15.3874	-1.06752	0.0141671
78	0.197097	20.6135	-0.77594	0.009358
79	0.156896	15.3874	-1.06009	0.0139845
84	0.197097	20.6135	-0.763659	0.00907272
85	0.156896	15.3874	-1.0539	0.0138332
90	0.197097	20.6135	-0.760933	0.00900992

Average leverage of single data point = 0.111111

The StatAdvisor

The table of influential data points lists all observations which have leverage values greater than 3 times that of an average data point, or which have an unusually large value of DFITS or Cook's distance. Leverage is a statistic which measures how influential each observation is in determining the coefficients of the estimated model.

DFITS is a statistic which measures how much the estimated coefficients would change if each observation was removed from the data set. Cook's distance measures the distance between the estimated coefficients with and without each observation. In this case, an average data point would have a leverage value equal to 0.111111.

There are no data points with more than 3 times the average leverage.

There are 15 data points with unusually large values of DFITS. There are no data points with unusually large values of Cook's distance.

