

**EVALUACIÓN DEL MATERIAL POLIMÉRICO CLORHIDRATO DE EUDRAGIT  
E-100 COMO POTENCIAL EXCIPIENTE DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE  
FÁRMACOS EN MATRICES SÓLIDAS.**

**JULIE PAOLA GUTIÉRREZ ORTEGÓN**

**UNIVERSIDAD ICESI  
FACULTAD CIENCIAS NATURALES  
PROGRAMA QUÍMICA FARMACÉUTICA  
SANTIAGO DE CALI**

**2014**

**EVALUACIÓN DEL MATERIAL POLIMÉRICO CLORHIDRATO DE EUDRAGIT  
E-100 COMO POTENCIAL EXCIPIENTE DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE  
FÁRMACOS EN MATRICES SÓLIDAS.**

**JULIE PAOLA GUTIÉRREZ ORTEGÓN**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**Asesor: Constain Salamanca Mejía PhD**

**UNIVERSIDAD ICESI  
FACULTAD CIENCIAS NATURALES  
PROGRAMA QUÍMICA FARMACÉUTICA  
SANTIAGO DE CALI**

**2014**

## CONTENIDO

LISTA DE ILUSTRACIONES .....	3
LISTA DE TABLAS .....	4
LISTA DE GRÁFICAS.....	5
1. RESUMEN.....	6
2. ABSTRACT.....	7
3. INTRODUCCIÓN.....	8
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
5. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE.....	11
5.2 Formas farmacéuticas de liberación modificada .....	11
5.3 Mecanismos implicados en la liberación controlada.....	12
5.3.1 Sistemas matriciales.....	12
5.3.2 Sistemas reservorio.....	13
5.3.3 Sistemas activados por el disolvente .....	13
5.3.4 Sistemas controlados químicamente.....	13
5.4 Sistemas poliméricos .....	13
5.5 Polímero Eudragit® E-100.....	14
5.6 Perfiles de disolución .....	15
5.7 Fármaco modelo (5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide).....	16
6. OBJETIVOS.....	17
6.1 Objetivo general .....	17
6.2 Objetivos específicos .....	17
7. METODOLOGÍA PROPUESTA.....	18
7.1 Determinación de los parámetros de validación.....	18
7.2 Determinación de los parámetros para la obtención de los comprimidos de estudio.....	20
7.3 Obtención de los Perfiles de disolución del fármaco modelo contenido en una matriz sólida comprimida.....	22
7.4 Tratamiento y análisis de datos.....	23
7.5 Matriz de marco lógico .....	24
8. RESULTADOS .....	26
8.1 Obtención de los parámetros de validación.....	26

8.2 Determinación de los parámetros para la obtención de los comprimidos de estudio.....	27
8.3 Realización de los ensayos de disolución .....	30
8.4 Tratamiento y análisis de datos.....	34
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	36
9.1 Obtención de los parámetros de validación.....	36
8.2 Determinación de los parámetros para la obtención de los comprimidos de estudio.....	37
8.3 Evaluación de los perfiles de disolución .....	39
10. CONCLUSIONES .....	41
11. RECOMENDACIONES .....	42
12. REFERENCIAS.....	43
ANEXO 1: Obtención de los parámetros de validación de la metodología de cuantificación del fármaco 5h-dibenzo [b,f]azepine-5-carboxamide por espectrofotometría UV .....	45
1.1 Selectividad .....	45
1.2 Linealidad.....	47
1.3 Repetibilidad.....	56
1.3.1 Repetibilidad del sistema .....	56
1.3.2 Repetibilidad del método .....	57
ANEXO 2 Preparación de los sistemas buffer utilizados en el estudio .....	59
2.1 Preparación del buffer pH 1.2 con fuerza iónica 0.15M.....	59
2.2 Preparación del buffer pH 7.4 con fuerza iónica 0.15M.....	60
ANEXO 3 Determinación de humedad de los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina .....	62
ANEXO 4 Datos obtenidos en los perfiles de disolución.....	64
ANEXO 5 Certificado de análisis de calidad de la celulosa microcristalina pH102 .....	71
ANEXO 6 Certificado de análisis de calidad de Eudragit E100 .....	73
ANEXO 7 Obtención y caracterización del material polimérico .....	74
7.1 Modificación del sistema polimérico Eudragit E100 .....	74
7.2 Purificación del sistema polimérico clorhidrato de Eudragit E100 .....	74
7.2 Caracterización del sistema polimérico clorhidrato de Eudragit E100.....	75

## LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Estructura química del monómero del copolímero Eudragit E 100, Tomado de ficha técnica (Evonik industries) .....	15
Ilustración 2 Estructura química del Fármaco modelo .....	16
Ilustración 3 Reacción de ionización del sistema polimérico Eudragit E100 en medio ácido.....	18
Ilustración 4 Espectro de FTIR para el Eudragit® E-100. ....	76
Ilustración 5 Espectro de FTIR para el Eudragit® E-100 modificado.....	76

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Parámetros para la realización de los ensayos de disolución.....	23
Tabla 2	Diseño experimental para analizar los perfiles de disolución.....	24
Tabla 3	Determinación de diametro y espesor.....	27
Tabla 4	Elección de dureza para comprimidos de celulosa microcristalina pH 102 con el fármaco .....	28
Tabla 5	Elección de dureza comprimidos de clorhidrato de Eudragit E100 con el fármaco.....	29
Tabla 6	Test de desintegración - celulosa microcristalina pH 102 .....	29
Tabla 7	Test de desintegración clorhidrato de eudragit E100 .....	29
Tabla 8	Curvas de calibración en medio acuoso .....	47
Tabla 9	Curvas de calibración en buffer pH 7.4.....	49
Tabla 10	Curvas de calibración en buffer pH 1.2.....	51
Tabla 11	Promedio de las absorbancias de cada medio .....	52
Tabla 12	Repetibilidad del sistema en medio acuoso .....	56
Tabla 13	Repetibilidad del sistema en buffer pH 7.4.....	56
Tabla 14	Repetibilidad del sistema en buffer pH 1.2.....	57
Tabla 15	Repetibilidad del método en medio acuoso .....	57
Tabla 16	Repetibilidad del método en buffer 7.4.....	58
Tabla 17	Repetibilidad del método en pH 1.2 .....	58
Tabla 18	Compresión y humedad del clorhidrato de Eudragit E100 .....	62
Tabla 19	Compresión y humedad de la celulosa microcristalina pH 102.....	63
Tabla 20	Absorbancias obtenidas de los comprimidos de Clorhidrato de Eudragit E100 en los tres medios de estudio .....	64
Tabla 21	Absorbancias obtenidas de los comprimidos de celulosa microcristalina pH102 en los tres medios de estudio.....	65
Tabla 22	Absorbancias obtenidas de los comprimidos comerciales de liberación inmediata en los tres medios de estudio.....	67
Tabla 23	Absorbancias obtenidas de los comprimidos comerciales de liberación retardada en los tres medios de estudio .....	69

## LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Capacidad de adsorción de humedad de los comprimidos .....	28
Gráfica 2 Perfiles de disolución clorhidrato de Eudragit E100 .....	31
Gráfica 3 Perfiles de disolución celulosa microcristalina pH 102 .....	31
Gráfica 4 Perfiles de disolución comprimidos comerciales de liberación inmediata .....	32
Gráfica 5 Perfiles de disolución de comprimidos comerciales de liberación retardada .....	32
Gráfica 6 Perfiles de disolución en medio acuoso .....	33
Gráfica 7 Perfiles de disolución en buffer pH 7.4 .....	33
Gráfica 8 Perfiles de disolución en buffer pH 1.2 .....	34
Gráfica 9 Interacción para AUC. El polimero (-1) corresponde a la celulosa microcristalina pH102 y el polimero (1) corresponde al clorhidrato de Eudragit E100 .....	35
Gráfica 10 Efectos principales para AUC. El polimero (-1) corresponde a la celulosa microcristalina pH102 y el polimero (1) corresponde al clorhidrato de Eudragit E100. El pH (-1) corresponde a medio acuoso, (0) buffer pH 1.2 y (1) buffer pH 7.4 .....	35
Gráfica 11 Curvas de calibración para determinación de linealidad en medio acuoso. curva 1 (arriba izquierda), curva 2 (arriba derecha) y curva 3 .....	48
Gráfica 12 Curvas de calibración para determinación de linealidad en buffer pH 7.4. Curva 1 (arriba izquierda), curva 2 (arriba derecha) y curva 3 .....	50
Gráfica 13 Curvas de calibración para determinación de linealidad en buffer pH 1.2. Curva 1 (arriba izquierda), curva 2 (arriba derecha) y curva 3 .....	52
Gráfica 14 Regresión lineal medio acuoso .....	53
Gráfica 15 Regresión lineal buffer pH 7.4 .....	54
Gráfica 16 Regresión lineal buffer pH 1.2 .....	55

## 1. RESUMEN

Se evaluó el efecto del sistema polimérico modificado clorhidrato de Eudragit E-100, como potencial excipiente de liberación modificada, sobre el perfil de disolución del fármaco modelo, 5H-dibenzo [b,f]azepine-5-carboxamide en medio acuoso y dos sistemas buffer pH 1.2 y 7.4 con fuerza iónica 0.15M a 37°C de temperatura.

Inicialmente, se obtuvieron parámetros de validación de la técnica analítica (espectrofotometría UV) para la cuantificación del fármaco modelo en cada uno de los medios de estudio, tales como: selectividad, repetibilidad, reproducibilidad y linealidad.

Posteriormente, se realizaron estudios preliminares con el fin de establecer los parámetros claves para la obtención de los comprimidos de estudio, entre estos tenemos: dureza, capacidad de adsorción de humedad, diámetro, espesor y tiempo de desintegración. Una vez determinadas estas características, se evaluaron los perfiles de disolución para los comprimidos de estudio y referencia, compuestos por el clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina pH102 respectivamente, junto con el fármaco modelo en proporciones 1:1 polímero: fármaco. Los datos obtenidos fueron analizados por medio de un análisis estadístico (ANOVA), donde se estableció que existe un efecto significativo del sistema polimérico empleado en cada tableta y el medio de disolución (buffer pH 1.2, medio acuoso y buffer pH 7.4) sobre el porcentaje de disolución del fármaco. A partir de los resultados se concluye que el polímero de estudio, no retrasa la liberación del fármaco, puesto que se observa un comportamiento similar al de una forma farmacéutica de liberación inmediata.

**Palabras claves** Perfil de disolución – Clorhidrato de Eudragit E-100– Sistema de liberación modificada



## 2. ABSTRACT

The effect of the polymer system modified Clorhidrato Eudragit E-100, as modified release excipient potential on the dissolution profile of the drug model, 5H-dibenzo [b, f] azepine-5-carboxamide in aqueous media was determined and two systems buffer pH 1.2 and 7.4 with 0.15M ionic strength at 37 ° C temperature

In this study were obtained validation parameters of the method for the quantification the drug such as: selectivity, repeatability, reproducibility and linearity.

Also were performed previous studies for determining specific parameters for obtaining the tablets of the study. Among these are hardness, moisture adsorption capacity, diameter, thickness and disintegration time. Once these characteristics are determined, were evaluated dissolution profiles for the tablets of the study and reference, these tablets were composed of Clorhidrato de Eudragit E100 and microcrystalline cellulose pH 102, respectively, together with the model drug in proportions 1:1 polymer: drug. The data obtained were analyzed by a statistical analysis (ANOVA), which established one significant effect between the dissolution medium (buffer pH 1.2, aqueous medium and buffer pH 7.4) and polymeric system, on the dissolution percentage of the drug. This study concluded that the polymer system of study, no delay of release the drug, because is observed the behavior of an immediate release dosage form.

**Keywords** Dissolution Profile – Clorhidrato de Eudragit E-100 – Modified release system

### 3. INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo de un producto farmacéutico, los estudios de pre-formulación, específicamente los estudios fisicoquímicos, cumplen un papel fundamental, ya que en estos se caracterizan tanto los excipientes como los principios activos que van a ser empleados dentro de la formulación. Entre estos estudios se encuentran los ensayos de disolución, donde se evalúa el perfil cinético que se genera cuando el fármaco se libera desde una matriz sólida en un periodo de tiempo determinado. (Aguilar , Caamaño, Martin, & Monrjo, 2008)

Este proyecto de grado ha centrado su atención en la evaluación de los perfiles de disolución de una matriz sólida comprimida compuesta por el sistema polimérico modificado clorhidrato de Eudragit E100 y un fármaco modelo, con el fin de evaluar su potencialidad como excipiente farmacéutico dentro de una formulación de liberación modificada. Uno de los intereses principales de caracterizar un sistema polimérico anfifílico de tipo catiónico, es tratar de entender como a partir de su estructura y sus características tanto físicas como químicas, se generan los mecanismos de liberación de los fármacos.

Los sistemas poliméricos, son considerados como una de las alternativas más utilizadas en las formulaciones de liberación modificada, principalmente como sistemas matriciales donde el principio activo se encuentra disperso y atrapado en estos excipientes (Colombo, Stepmann, Colombo, Sonvico, Rossi, & Strusi, June 2008). Entre las ventajas que ofrecen estos sistemas, se encuentran seguridad en términos de suministro, economía y fáciles de formular, además de que se puede obtener una disolución controlada del fármaco en virtud de la lenta disolución de la matriz.

El sistema polimérico de estudio del presente trabajo es el Eudragit E100, el cual fue sometido a una reacción de ionización en medio ácido, obteniéndose la formación de sus ionómeros, denominados clorhidrato de Eudragit E100 (anexo 7). Con la modificación química, el sistema polimérico adquiere características anfifílicas, ya que en su estructura presenta tanto grupos polares (interacción favorable con el agua) como grupos apolares (cadenas alquílicas), estos últimos tienen la capacidad de formar pseudo-fases hidrófobas que pueden actuar como reservorios de fármacos, y de esta manera modificar el perfil de disolución del mismo. Uno de los estudios que permite demostrar la formación de estas pseudo-fases hidrofobas, corresponde al empleo de sondas fluorescentes de pireno, ya que este compuesto al tener una naturaleza química apolar, se va a ver favorecido en este ambiente, con lo cual la cantidad de compuesto en solución disminuye, con lo que se genera una disminución del cociente de intensidades de las bandas de emisión 1 y 3. (Velazquez Salicio & Merchán Moreno, 2005)

La reorganización intramolecular que se genera en el sistema polimérico depende en gran medida del pH (Acevedo, 2002) En el caso de que el sistema polimérico se encuentre en un medio ácido, este se va a encontrar en su forma ionizada, debido a que uno de los monómeros que conforma el polímero presenta un grupo amino terciario, de tal manera se favorece una conformación polimérica de cadena extendida con el fin de disminuir las fuerzas de repulsión electrostáticas existentes entre las cadenas. Por otra parte si el sistema polimérico se encuentra en un medio acuoso o menos ácido, este tenderá a adquirir una conformación más ovillada en virtud a las interacciones de tipo favorable dentro de la estructura polimérica.

Un aspecto importante, es evidenciar algunas de las características del sustrato carbamazepínico, el cual fue empleado como fármaco modelo para los estudios. Este fármaco presenta al menos cuatro formas polimórficas y un dihidrato (Kaneniwa, Ichikawa, Yamaguchi, Hayashi, Watari, & Sumi, 1987), una clasificación biofarmacéutica tipo II, es decir, que tiene una alta permeabilidad pero una baja solubilidad. (Ambroggi, Marmottini, & Pagano, 2013). Además presenta una alta estabilidad química, lo cual lo hace un fármaco modelo ideal para realizar este tipo de estudios, ya que disminuye la probabilidad de degradación del mismo durante los ensayos. Actualmente en el mercado se encuentran comprimidos que presentan concentraciones de 200mg y 400mg, los comprimidos del presente estudio están compuestos por una concentración de 250 mg.

Bajo este contexto, la pregunta de investigación planteada en este proyecto es ¿Logrará el polímero modificado clorhidrato de Eudragit E100 modificar el perfil de disolución del fármaco modelo?

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los sistemas poliméricos, son considerados como una de las alternativas más útiles para la obtención de una forma farmacéutica sólida de liberación modificada. Sin embargo, a pesar de su alta utilidad como sistema matricial, existe poca información reportada por el proveedor (EVONIK, 2011) donde se presente una adecuada caracterización fisicoquímica y termodinámica de estos sistemas, la cual cumple un papel fundamental para entender los mecanismos de liberación de los fármacos.

En este contexto, este proyecto proveerá información fisicoquímica útil del sistema modificado clorhidrato de Eudragit E100 para la etapa de pre-formulación de productos farmacéuticos sólidos de liberación modificada, donde se evaluó los perfiles de disolución de matrices solidas comprimidas, que contenían dicho material polimérico asociado a un fármaco modelo.

Para el desarrollo del presente trabajo se planteó la siguiente pregunta de investigación ¿Lograra el polímero modificado clorhidrato de Eudragit E100 modificar el perfil de disolución del fármaco modelo?

## **5. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE**

### **5.1 Estado del arte**

Este proyecto de investigación hace parte de un proyecto de mayor amplitud, el cual contribuye al desarrollo científico enfocado a la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de sistemas ionoméricos anfífilos, que permitan ayudar a mejorar características farmacotécnicas, biofarmacéuticas y fisicoquímicas de algunos fármacos.

La propuesta de investigación presenta como finalidad evaluar la potencialidad del sistema polimérico clorhidrato de Eudragit E-100, como excipiente de formulaciones para formas farmacéuticas de liberación modificada. En este contexto, se espera que el sistema polimérico, presente la capacidad de formar pseudo fases hidrófobas donde sea posible asociar el fármaco modelo, y de esta manera modificar el perfil de disolución del mismo.

### **5.2 Formas farmacéuticas de liberación modificada**

El término liberación modificada (LM), describe aquellas formas farmacéuticas que liberan el fármaco a velocidad suficientemente controlada, de tal manera se proporcionan periodos de tiempo prolongados de acción terapéutica tras la administración de una dosis; este comportamiento difiere de una forma farmacéutica convencional.

Esta forma farmacéutica exhibe ciertas ventajas, en comparación a una convencional, entre estas tenemos: control de la concentración plasmática terapéutica del fármaco, reducción del número y la frecuencia de las dosis necesarias para mantener una respuesta terapéutica, y disminución de la incidencia y gravedad de los efectos secundarios digestivos localizados producidos por la liberación rápida de fármacos irritantes. (Collett J., Moreton C., 1988)

Existen otras formulaciones de formas farmacéuticas que son controladas por el tiempo (Vilara G, Tulla-Puchea J, Albericio F., 2012) entre estas tenemos:

#### **Sistemas de liberación prolongada**

En estos sistemas, la liberación del principio activo se da inicialmente en una cantidad suficiente, para producir un efecto terapéutico, luego continúa con una liberación, la cual no es necesariamente constante, sino que extiende la acción

terapéutica. De tal manera que se obtiene una disminución de los picos de concentración característicos de los sistemas convencionales.

### **Sistemas de liberación acelerada**

Son formas farmacéuticas sólidas, que se disuelven instantáneamente en la cavidad bucal sin la necesidad de administración de líquidos (Vilara G, Tulla-Puchea J, Albericio F., 2012)

### **Sistema de liberación retardada**

El fármaco es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico. Son formas con cubierta entérica o sensible al pH, en las que el principio activo es liberado en un lugar concreto del intestino delgado, pasando por el estómago sin degradarse. Está cubierta entérica puede tener dos objetivos diferentes: por un lado proteger al estómago de la posible acción lesiva del fármaco, o proteger al fármaco del medio ácido del estómago, que impide su absorción. (Sacylite, 2004, boletín N°4)

## **5.3 Mecanismos implicados en la liberación controlada**

El proceso que interviene con mayor frecuencia en estas formas de dosificación es la difusión, (Vila, 1997) pero, puesto que los mecanismos capaces de controlarla son múltiples, se establece la siguiente clasificación:

- Sistemas monolíticos o matriciales.
- Sistemas reservorios.
- Sistemas activados por el disolvente.
- Sistemas controlados químicamente.

### **5.3.1 Sistemas matriciales**

Las matrices son sistemas monolíticos constituidos por sustancias activas dispersadas y atrapadas en un excipiente continuo. La principal característica que debe cumplir la matriz, es que no se desintegre inmediatamente se encuentre en contacto con el medio de disolución. Sin embargo, esto no significa que no se disuelva, si no que su disolución es más lenta, ya que mantiene una estructura sólida, lo cual permite la estabilización de los mecanismos para la liberación controlada de fármacos. (Colombo, Stepmann, Colombo, Sonvico, Rossi, & Strusi, June 2008)

Existen tres tipos de matrices, llamadas inerte, erosionable o hinchable. Las matrices inertes dejan ciertos residuos, las erosionables se desintegran lentamente y las hinchables incrementan su volumen hasta alcanzar el equilibrio fisicoquímico, en respuesta a diferentes factores como la fuerza iónica, temperatura, pH, campo eléctrico o concentración de disolvente. (Colombo, Stepmann, Colombo, Sonvico, Rossi, & Strusi, June 2008). Cabe mencionar que las matrices hinchables, también se erosionan durante su tiempo de liberación, pero la liberación del fármaco puede ser concomitantemente o anticipada a la erosión o disolución de la matriz. Este comportamiento está directamente relacionado con la combinación de los polímeros hidrofílicos usados para elaborar la matriz.

### **5.3.2 Sistemas reservorio**

Están constituidos por un reservorio de principio activo rodeado de una membrana polimérica que regula el proceso de difusión. El modelo implica la existencia de dos capas de difusión, una en el interior del reservorio y otra en el exterior, separadas por una membrana. (Vila, 1997). Las moléculas del fármaco solo pueden ser liberadas a través de la membrana polimérica que controla la velocidad. Esta puede ser microporosa o no porosa. (Schwartz, 2003).

### **5.3.3 Sistemas activados por el disolvente**

El ejemplo más característico es aquel en el que la liberación del principio activo viene controlada por la presión osmótica. Estos sistemas están constituidos por un núcleo que contiene el principio activo y un agente osmótico, rodeado de una membrana permeable al agua, que se encuentra en el exterior del sistema. (Vila, 1997).

### **5.3.4 Sistemas controlados químicamente**

Son aquellos en los que la liberación de un principio activo está controlado por una reacción química hidrolítica o enzimática, que rompe uniones lábiles de un polímero, o bien por una ionización o protonización. (Vila, 1997)

## **5.4 Sistemas poliméricos**

Los sistemas poliméricos, son los excipientes más utilizados en formulaciones farmacéuticas de liberación controlada. Un polímero es una molécula grande la

cual se forma uniendo elementos repetitivos entre sí de pequeñas moléculas llamadas monómeros. El proceso de unirlos se llama polimerización. Los polímeros sintéticos, son elaborados en laboratorios y fábricas. Si el polímero es formado a partir de un solo monómero se denominan homopolímeros; mientras que si es formado por dos o más monómeros diferentes, el producto que resulta es un copolímeros. (Bruice, 2008)

Una de las características más relevantes de los polímeros utilizados como excipientes farmacéuticos, es la solubilidad en medios acuosos, un polímero es soluble en agua cuando posee un número suficiente de grupos hidrófilos a lo largo de la cadena principal o de las cadenas laterales, los cuales le permiten interactuar con el agua, por medio de enlaces de puente de hidrogeno o interacciones ion – dipolo. Estos grupos comprenden principalmente aminas, amidas, grupos carboxilos y grupos sulfónicos. (Bruice, 2008)

Una de las características fundamentales que deben presentar los sistemas poliméricos para ser utilizados como matrices farmacéuticas, es que estos deben tener una macro-estructura química que les confiera bio-compatibilidad a los preparados farmacéuticos, además de presentar una mejoría en las características fisicoquímicas, farmacotécnicas y biológicas de los agentes farmacológicos. En este sentido, los sistemas poliméricos que puedan solubilizarse en medios acuosos y contener o asociar a diferentes agentes farmacológicos, brindándoles estabilidad de tipo químico y biológico, corresponden al modelo ideal que se debe alcanzar al momento de diseñar una nueva forma farmacéutica. Uno de los sistemas macromoleculares que ha venido mostrando estas características corresponde a los sistemas poliméricos de tipo iónico. En general, podemos definir a los polímeros iónicos como sistemas macromoleculares que presentan una fracción significativa de cargas en su cadena principal polimérica, por lo que comúnmente se denominan polielectrólitos o poliiones. (Abuin E.B and Scaino J.C, 1984) (Olea A.F and Tomas J.K, 1989). Estos se pueden clasificar según la carga como aniónicos, catiónicos o anfóteros.

## **5.5 Polímero Eudragit® E-100**

Los Polimetacrilatos, más conocidos en la industria por su nombre comercial, Eudragit®, son copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico cuyas propiedades fisicoquímicas son determinadas por sus grupos funcionales.

El polímero Eudragit® E-100, [poli (butilmetacrilato, (2-dimetil aminoetil) metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1], presenta un grupo funcional denominado dimetil aminoetil, el cual le provee un carácter catiónico, dependiendo del pH en el que se encuentre. Es utilizado para sellar activos sensibles y aumentar la aceptación del paciente al enmascarar sabores y olores. Se presenta como



granulo, es soluble en fluido gástrico hasta pH 5, hinchable y permeable por encima de pH 5.0. (Evonik industries).

Por otra parte, el Eudragit RL o RS son los sistemas poliméricos empleados para obtener una liberación del fármaco controlada por el tiempo, de esta manera se obtiene el perfil de disolución deseado. (Evonik industries)

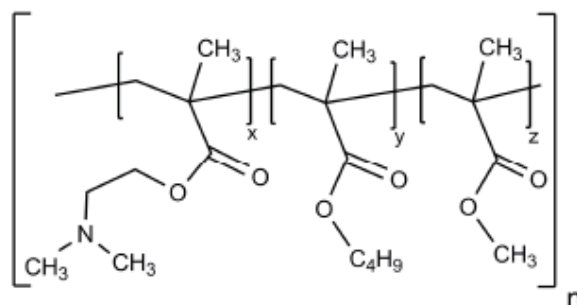


ILUSTRACIÓN 1 ESTRUCTURA QUÍMICA DEL MONÓMERO DEL COPOLÍMERO EUDRAGIT E 100, TOMADO DE FICHA TÉCNICA (EVONIK INDUSTRIES)

Estos copolímeros pueden adquirir carga positiva (catiónicos), cuando se encuentran en medios acuosos acidulados, lo cual le permite generar zonas interfaciales específicas que pueden interaccionar electrostáticamente, con moléculas iónicas de carga opuesta, formando complejos de asociación iónica polímero – fármaco, con esta asociación se pueden modificar las características fisicoquímicas del fármaco, como es su solubilidad en medio acuoso y su perfil de disolución.

## 5.6 Perfiles de disolución

Los perfiles de disolución son ensayos *in vitro* que permiten evaluar la velocidad a la cual se disuelve el principio activo de una forma farmacéutica sólida como cápsulas o tabletas (Vila, 1997).

Aunque los ensayos de disolución son de gran importancia en el control de comprimidos que contienen fármacos muy poco solubles, es preciso señalar que, por si solos, no constituyen una medida de la biodisponibilidad, que debe ser evaluada siempre *in vivo*. Si las correlaciones entre los resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo* son aceptables, los ensayos de disolución pueden considerarse buenos indicadores de la biodisponibilidad del fármaco en la formulación ensayada. Se ha propuesto diversos procedimientos para llevar a cabo este ensayo, los más habituales son los métodos recogidos en la USP: Método del cestillo y método de la paleta. (Vila, 1997)

Los métodos para comparar perfiles de disolución pueden clasificarse en tres grupos: los basados en análisis de varianzas (ANOVA); los métodos dependientes de modelo, y los independientes de modelo (Yuksel N., Kanik A., Baykara T., 2000) Dependiendo de las características del fármaco, de la forma farmacéutica y del análisis que se desee realizar, se escogerá la mejor forma de analizar los perfiles. Los perfiles de disolución obtenidos en el presente trabajo van a ser analizados empleando un (ANOVA), con el fin de identificar las diferencias estadísticas significativas entre las áreas bajo la curva (AUC) obtenidas en los tres medios de disolución.

### 5.7 Fármaco modelo (5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide)

El 5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide es un fármaco que de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) es de clase II ya que presenta baja solubilidad en medio acuoso (~170 µg/ml a 25°C), pero presenta alta permeabilidad (Ambrogi, Marmottini, & Pagano, 2013). Es uno de los fármacos antiepilépticos más utilizados, derivado de los antidepresivos tricíclicos (Rang, Dale, Ritter, Flower, & Henderson, 2011) Después de la administración oral, muestra un perfil farmacocinético impredecible asociado principalmente a la lenta velocidad de disolución debido a su baja solubilidad; por lo tanto, son requeridas altas dosis con el fin de obtener y mantener el efecto terapéutico .

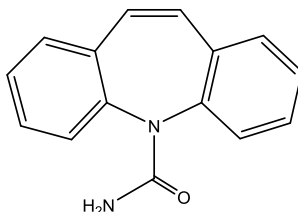


ILUSTRACIÓN 2 ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FÁRMACO MODELO

Propiedades fisicoquímicas (Moffat A, Osselton M, Widdop B, 2003) Fórmula molecular C<sub>15</sub> H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O; Peso molecular 236 g/mol; N°CAS-298-46-4; Punto de fusión: 189°C - 193°C; Solubilidad: Insoluble en agua y éter, soluble en alcohol acetona y cloroformo; Los valores de Pka Pka1=2,3 (protonación del átomo de nitrógeno en el anillo de siete miembros) y Pka2=13,9 (des protonación del grupo NH2); (Sun, Zeng, & Lemely, 2013) Coeficiente de partición: log P (octanol/agua) 2.45; Espectro ultravioleta: 285 nm

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 Objetivo general

Determinar el efecto del polímero modificado clorhidrato de Eudragit E-100 sobre el perfil de disolución del fármaco modelo (clase II) en medio acuoso, buffer pH 1.2 y 7.4 con fuerza iónica 0.15 M y 37°C de temperatura.

### 6.2 Objetivos específicos

- Obtener parámetros de validación para la cuantificación del fármaco modelo, empleando espectrofotometría UV en medio acuoso, buffer pH 1.2 y 7.4 con fuerza iónica 0.15M y 37 °C de temperatura.
- Determinar algunos parámetros farmacotécnicos tales como: dureza, espesor, diámetro, capacidad de adsorción de humedad y desintegración; necesarios para la obtención de los comprimidos de estudio de Clorhidrato de Eudragit E100 (polímero de estudio) y celulosa microcristalina pH102 (polímero de referencia)
- Realizar los perfiles de disolución del fármaco modelo contenido en una matriz sólida comprimida, compuesta por una proporción 1:1 polímero:fármaco

## 7. METODOLOGÍA PROPUESTA

Para el desarrollo del presente trabajo, se requería la modificación del sistema polimérico convencional Eudragit E100, con el fin de generar las formas iónicas del mismo (Ionómeros). Sin embargo como se disponía de cantidad suficiente en el laboratorio de investigación, no se realizó la metodología previamente estandarizada para su obtención.

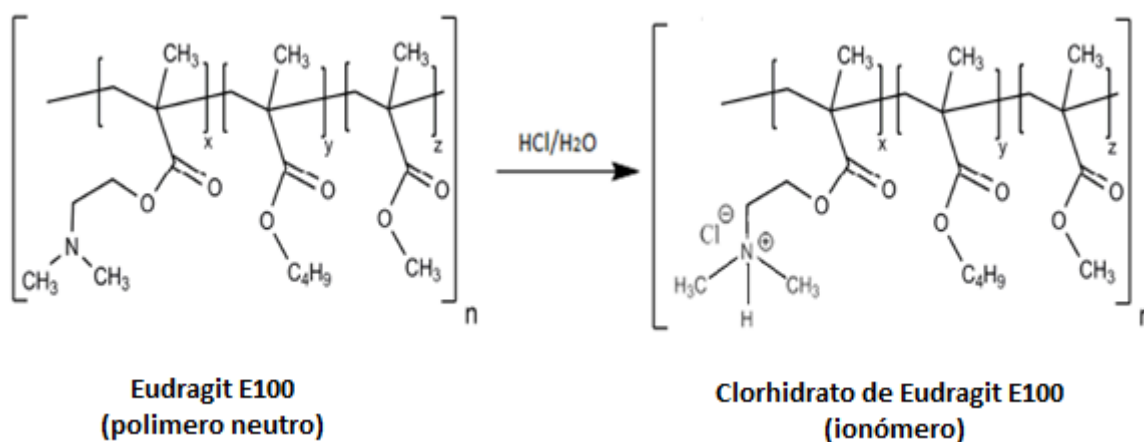


ILUSTRACIÓN 3 REACCIÓN DE IONIZACIÓN DEL SISTEMA POLIMÉRICO EUDRAGIT E100 EN MEDIO ÁCIDO

### 7.1 Determinación de los parámetros de validación

Se determinaron parámetros de validación tales como, selectividad, linealidad, repetibilidad y reproducibilidad para garantizar la confiabilidad de los datos obtenidos en la cuantificación del fármaco modelo empleando la técnica de espectrofotometría ultravioleta.

Para la obtención de cada uno de estos parámetros, se prepararon soluciones madre del fármaco 5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide en cada uno de los medios de estudio, dichas soluciones se encontraban a las siguientes concentraciones: medio acuoso 150 (mg/L), buffer pH1.2 100 mg/L y buffer pH7.4 97mg/L. Para lograr la solubilización del fármaco en cada uno de los medios, se utilizó el sonicador a una temperatura de 60°C por 4 horas para el medio acuoso y 1 hora para cada uno de los buffer.

#### Preparación de los sistemas buffer

Para la preparación de los sistemas buffer pH 1,2 y 7,4, con una fuerza iónica de 0,15 M. Se utilizó ácido clorhídrico y cloruro de potasio para la preparación del

buffer ácido, mientras que para el buffer fisiológico (7.4) se utilizó fosfato de potasio monobásico e hidróxido de sodio. Se siguieron criterios farmacopéicos vigentes (USP 36) para preparación de las soluciones amortiguadoras. (Ver anexo 2)

### **7.1.1 Materiales y equipos**

Los compuestos utilizados fueron: 5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide marca SIGMA, HCl concentrado marca Merck® y cloruro de potasio marca MERCK para la preparación del buffer pH1.2; fosfato de potasio monobásico marca CARLO ERBA e hidróxido de sodio marca MERCK para la preparación del buffer pH 7.4; Agua tipo II obtenida del equipo EULIX 10 UV MILLIPORE del proceso de purificación de agua de la universidad Icesi.

Los materiales empleados fueron: goteros, vidrio reloj, beaker marca SCHOTT, balones volumétricos marca Brand, espátulas y puntas para micropipetas

Los equipos utilizados fueron: espectrofotómetro UV-Visible marca Shimadzu acoplado con una termocupla y un sistema multicelda con capacidad para seis celdas, balanza analítica marca Radwag AS 220, medidor de pH y conductividad marca SCHOTT® Instruments, sonicador marca ELMA y micropipetas marca BRAND

### **7.1.2 Selectividad**

Se prepararon soluciones de 5H-dibenzo [b,f]azepine-5-carboxamide de 18mg/L, en los tres medios de estudio: agua, buffer pH 1.2 y buffer pH 7.4 a partir de la solución madre de cada uno. Posteriormente se realizó un barrido entre 200nm y 800nm a 37°C temperatura. La longitud de onda de óptima absorción obtenida (285) se empleó para la determinación de los otros parámetros de validación

### **7.1.3 Repetibilidad**

#### **7.1.3.1 Repetibilidad del sistema**

Se prepararon soluciones de 5H-dibenzo [b,f]azepine-5-carboxamide a 18mg/L en medio acuoso y buffer pH 1,2 y de 16 mg/L en buffer pH 7.4 a partir de la solución madre de cada uno. Cada solución se leyó 10 veces en tres días diferentes, a la longitud de onda establecida y a 37 °C de temperatura.

Con los datos obtenidos, se calculó la desviación estándar, el promedio, y el coeficiente de variación. Con el fin de establecer si el equipo estaba funcionando adecuadamente, y de esta manera determinar si resultados iban hacer confiables.

#### **7.1.3.2 Repetibilidad del método**

Se prepararon soluciones de 5H-dibenzo [b,f]azepine-5-carboxamide a 18mg/L en medio acuoso y buffer pH 1,2 y de 16 mg/L en buffer pH 7.4, a partir de la solución madre de cada uno. Estas soluciones se prepararon en tres días diferentes y se leyó 10 veces su absorbancia, a la longitud de onda establecida y a 37 °C de temperatura.

Se determinaron las desviaciones estándar, los promedios y los coeficientes de variación para cada medio. Con el fin de establecer si la metodología implementada era reproducible.

#### **7.1.4 Linealidad**

Se realizaron curvas de calibración para la cuantificación de 5H-dibenzo [b,f]azepine-5-carboxamide, partiendo de una solución de 18mg/L obtenida de la solución madre de cada medio de estudio. A partir de esta solución se realizaron diluciones para obtener concentraciones de: 0.5, 2, 5, 9 y 12 mg/L, posteriormente se realizaron tres mediciones de absorbancia a cada muestra, con el fin de determinar repetitividad. Durante la medición la temperatura in situ se encontraba a 37°C. Este procedimiento se realizó por triplicado en 3 días diferentes.

Los resultados obtenidos se evaluaron mediante un análisis de regresión lineal.

### **7.2 Determinación de los parámetros para la obtención de los comprimidos de estudio.**

El objeto de estudio del presente proyecto es evaluar el comportamiento del material polimérico Clorhidrato de Eudragit E100, como sistema de liberación modificada. De esta manera se realizaron comprimidos que contenían proporción 1:1 de polímero:fármaco, para posteriormente realizar los ensayos de disolución. Dado que se requería un referente de comparación y teniendo en cuenta que el fármaco presentaba una baja compactabilidad, se hizo necesario emplear un sistema polimérico tal como la celulosa microcristalina pH102 que actuara como aglutinante para obtener el comprimido de referencia.

#### **7.2.1 Materiales y Equipos**

Los compuestos utilizados fueron: Clorhidrato de Eudragit E100 el cual fue proporcionado por el laboratorio de investigación de fisicoquímica farmacéutica de la universidad ICESI y Celulosa microcristalina pH102 proporcionada por Tecnoquímicas, junto con su correspondiente certificado de análisis de control de calidad (ver anexo 5)

Los materiales empleados fueron: vidrio reloj, beaker marca SCHOTT y espátulas

Los equipos utilizados fueron: balanza analítica marca Radwag AS 220, Tableteadora marca RELIEF VALVES Durómetro marca Logan instruments HDT-400, Equipo desintegrador marca Logan instruments DST-3, termo balanza marca RADWAG A6

### ***7.2.2 Determinación del espesor y diámetro de los comprimidos.***

Se realizaron comprimidos de 500mg y 200 mg del sistema polimérico clorhidrato de Eudragit E100 utilizando el punzón plano de  $\frac{1}{2}$  y de  $\frac{1}{4}$  respectivamente. Se determinó el diámetro y espesor de cada comprimido. A partir de las mediciones realizadas se eligió el punzón de  $\frac{1}{2}$  para la realización de los estudios posteriores.

### ***7.2.3 Determinación de la compactabilidad y adsorción de humedad de los sistemas poliméricos***

Se prepararon cinco comprimidos de 500 mg de sistema polimérico clorhidrato de Eudragit E100, empleando el punzón de  $\frac{1}{2}$  a una fuerza de compresión de 25.24 kN. Luego se dejaron a condiciones ambientales del laboratorio de investigación por 10 días, tomando mediciones de temperatura y humedad (método de pérdida de peso) cada 3 días. Este mismo procedimiento se realizó para la celulosa microcristalina pH102.

### ***7.2.4 Determinación de dureza de los comprimidos.***

Se realizaron 3 comprimidos por cada fuerza de compresión de cada uno de los sistemas poliméricos. Para la celulosa microcristalina pH102 se utilizaron fuerzas de compresión de 9.01KN y 18.03 KN, mientras que para Clorhidrato de Eudragit E100 de 9.01KN y 12.62KN. Posteriormente se determinó la dureza a cada comprimido.

Para los comprimidos de celulosa microcristalina pH 102 se estableció una dureza entre 12Kp – 14Kp, la cual era proporcionada por la fuerza de compresión de 9.01KN, mientras que para los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E-100 se eligió una dureza entre 14Kp – 16Kp la cual era proporcionada por la fuerza de compresión de 12.62KN

### ***7.2.5 Determinación del tiempo en el test de desintegración***

Se realizaron 9 comprimidos de celulosa microcristalina pH102 y de Clorhidrato de Eudragit E100. Posteriormente se determinó el tiempo que se demoraba en desintegrarse 3 comprimidos por cada medio de estudio (medio acuso, buffer 1,2 y buffer 7,4)

### **7.3 Obtención de los Perfiles de disolución del fármaco modelo contenido en una matriz sólida comprimida.**

Una vez determinados los parámetros previos para realizar los comprimidos de estudio, se procedió a fabricarlos teniendo en cuenta las consideraciones de dureza, diámetro, espesor y capacidad de adsorber humedad. Una vez obtenidos los comprimidos tanto del sistema polimérico de estudio (clorhidrato de Eudragit E100) como el de referencia (celulosa microcristalina pH102) se procedió a realizar los ensayos de disolución, con el fin de identificar el efecto de la matriz polimérica del sistema de estudio frente al porcentaje de liberación del fármaco con respecto al tiempo. Cabe mencionar que para la lectura en el equipo, se empleó como blanco soluciones compuestas por el medio de estudio (buffer pH 1.2, buffer pH 7.4 y medio acuoso) con el sistema polimérico (Clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina pH102), según el ensayo que se estuviera realizando.

#### **7.3.1 Materiales y Equipos**

Los compuestos utilizados fueron: Clorhidrato de Eudragit E100 el cual fue proporcionado por el laboratorio de investigación de fisicoquímica farmacéutica de la universidad ICESI, Celulosa microcristalina pH102 proporcionada por tecnoquimicas, junto con su correspondiente certificado de análisis de control de calidad (ver anexo 5), comprimidos comerciales del fármaco modelo de liberación inmediata del laboratorio Laproff y liberación retardada marca MK con contenido de 200mg, HCl concentrado marca Merck® y cloruro de potasio marca MERCK para la preparación del buffer pH1.2; fosfato de potasio monobásico marca CARLO ERBA e hidróxido de sodio marca MERCK para la preparación del buffer pH 7.4; Agua tipo II obtenida del equipo EULIX 10 UV MILLIPORE del proceso de purificación de agua de la universidad Icesi.

Los equipos utilizados fueron: espectrofotómetro UV-Visible marca Shimadzu acoplado con una termocupla y un sistema multicelda con capacidad para seis celdas, balanza analítica marca Radwag AS 220, Tableteadora RELIEF VALVES y equipo disolutor marca Hanson modelo visión G2 Classic 6

#### **7.3.2 Realización de los ensayos de disolución**

Se realizaron 9 comprimidos de cada sistema polimérico, empleando una fuerza de compresión para la celulosa microcristalina pH 102 de 9.01KN y para el clorhidrato de Eudragit E100 de 12.62KN. Se emplearon tres comprimidos por medio de estudio con el fin de obtener datos por triplicado. Los ensayos de disolución se realizaron siguiendo los parámetros que se muestran en la tabla 1.



**TABLA 1 PARÁMETROS PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN**

<b>Parámetro</b>	<b>Especificación</b>
Aparato	Aparato 2: paletas
Velocidad de agitación	75 rpm
Tiempo	24 horas
Medio de disolución	Medios de estudio (buffer pH1.2, buffer pH 7.4 y medio acuoso)

Se tomaron muestras cada 10 minutos durante las primeras dos horas, cada hora durante las siguientes 8 horas y una a las 24 horas. A cada muestra se le determinó la absorbancia en el espectrofotómetro UV a la temperatura de ensayo y la longitud de onda establecida. Con el fin de conocer detalladamente el comportamiento de disolución de los comprimidos, se eligieron estos intervalos de tiempo, los cuales no son equivalentes a los que se reportan en la farmacopea americana vigente (USP36)

También se realizaron ensayos de disolución para los comprimidos comerciales de liberación inmediata y retardada del fármaco, siguiendo los mismos parámetros utilizados con los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina pH102

#### **7.4 Tratamiento y análisis de datos**

Para determinar la cantidad de fármaco disuelto en el vaso disolutor, se realizó la conversión de las absorbancias obtenidas a concentración, por medio de las curvas de calibración de cada medio obtenidas anteriormente. Esto con el fin de hallar el porcentaje de disolución del fármaco.

Dado que el ensayo se hizo por triplicado en cada medio, se determinó un promedio aritmético del porcentaje de disolución obtenido en cada muestra, con este valor se realizaron las gráficas de porcentaje disuelto versus el tiempo. Posteriormente se calculó el área bajo la curva (AUC) para cada gráfica y con este parámetro se realizó un análisis de varianza (ANOVA) en el programa minitab 16, con el fin de establecer diferencias estadísticas significativas entre los polímeros empleados y los medios de estudio. El diseño experimental empleado se muestra a continuación.

TABLA 2 DISEÑO EXPERIMENTAL PARA ANALIZAR LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

Variable	Nivel bajo (-1)	Nivel medio (0)	Nivel alto(1)
Polímero	Celulosa microcristalina pH102	N/A	Clorhidrato de Eudragit E100
Medio	Buffer pH 1.2	Acuso	Buffer pH 7.4

### 7.5 Matriz de marco lógico

<p><b>Objetivo General:</b> Determinar el efecto del polímero modificado clorhidrato de Eudragit E-100 sobre el perfil de disolución del fármaco modelo en medio acuoso, buffer pH 1.2 y 7.4 con fuerza iónica 0.15 M y 37°C de temperatura.</p>			
Objetivos Especifico	Actividad	Indicadores	Supuestos
<p>Obtener parámetros de validación para la cuantificación del fármaco modelo, empleando espectrofotometría UV en medio acuoso, buffer pH 1.2 y 7.4 con fuerza iónica 0.15M y 37 °C de temperatura.</p>	<p>Obtención de parámetros de validación, tales como: selectividad, repetibilidad, reproducibilidad y linealidad</p>	<p>Parámetros como coeficiente de variación, desviación estándar, coeficiente de correlación.</p>	<p>No contar con un espectrofotómetro UV calificado</p> <p>Exceder la capacidad de vida útil de la lámpara UV</p> <p>No contar con un estándar de referencia USP del fármaco</p>

<p>Determinar los parámetros para la obtención de los comprimidos de estudio de Clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina pH102.</p>	<p>Determinación de dureza, humedad, desintegración y compactabilidad, de los comprimidos.</p>	<p>Establecer la dureza de cada comprimido</p> <p>Conocer el tiempo que se demora el comprimido en desintegrarse.</p> <p>Determinar la capacidad que presenta los sistemas poliméricos para comprimirse.</p>	<p>Equipos de dureza, desintegrador y balanza de humedad no se encuentren calificados</p>
<p>Determinar los perfiles de disolución del fármaco modelo contenido en una matriz sólida comprimida</p>	<p>Realización de los ensayos de disolución de los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina pH102.</p> <p>Determinación del porcentaje de disolución de los comprimidos, empleando los dos sistemas poliméricos</p>	<p>Cambios del porcentaje de disolución del fármaco modelo respecto al tiempo.</p>	<p>Falta de capacitación para el manejo adecuado del equipo de disolución.</p>

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Obtención de los parámetros de validación

Se determinaron parámetros de validación para la técnica analítica de espectroscopia UV, con el fin de garantizar confiabilidad en los datos obtenidos en la cuantificación del fármaco modelo. Dentro estos parámetros se encuentran: selectividad, linealidad y repetibilidad tanto del sistema como del método. Ver anexo1.

#### **Selectividad**

Con el fin de identificar que la señal del analito de interés se encuentre libre de interferencias tanto de solvente como de posibles impurezas durante el análisis, se realizó un barrido entre 200 y 800 nm para cada medio de estudio (medio acuoso, buffer pH1.2 y buffer pH7.4) obteniéndose en cada uno la banda de máxima absorbancia a 285nm lo cual se encuentra acorde a lo reportado por la literatura para este fármaco.

#### **Linealidad**

Se determinó un promedio de las tres curvas de calibración realizadas en cada medio, posteriormente se evaluaron los resultados mediante un análisis de regresión lineal, obteniéndose las siguientes ecuaciones de la recta para cada medio de estudio. Para el medio acuoso se tiene que  $y = 0,0512x + 0,0198$ ; buffer pH7.4 se tiene que  $y = 0,055x + 0,0058$  y buffer pH1.2 se tiene que  $y = 0,0764x + 0,0048$ .

La linealidad en cada uno de los sistemas evaluados fue del 99.9% de correlación, lo cual indica que el modelo es lineal, y de esta manera que hay una relación directa entre la absorbancia y la concentración del fármaco.

#### **Repetibilidad**

##### **Repetibilidad del sistema y método**

Se determinaron los coeficientes de variación y desviación estándar para cada uno de los medios de estudio (medio acuoso, buffer pH1.2 y buffer pH7.4). Con los resultados obtenidos, se observa que son menores al 1%, lo cual indica que el método y el sistema son repetibles y permiten obtener resultados precisos.

## 8.2 Determinación de los parámetros para la obtención de los comprimidos de estudio.

### *Determinación del espesor y diámetro de los comprimidos.*

Se obtuvieron tres comprimidos por cada fuerza de compresión para cada sistema polimérico, empleando los punzones planos de  $\frac{1}{2}$  y  $\frac{1}{4}$ , el peso de la mezcla de fármaco:polímero correspondía a 500mg (punzón  $\frac{1}{2}$ ) y 200mg (punzón  $\frac{1}{4}$ ). Dado que el espesor que se obtenía con el punzón  $\frac{1}{4}$  no era acorde con lo que se busca en el proyecto, se decidió elegir el punzón de  $\frac{1}{2}$  para la realización de los comprimidos de estudio.

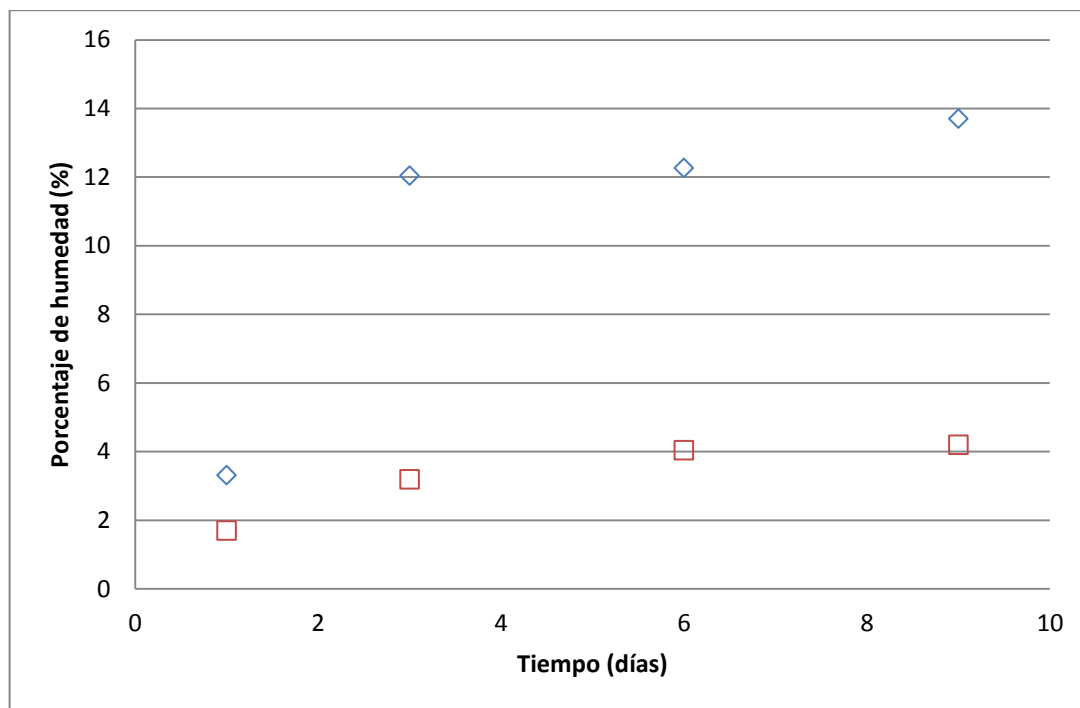
TABLA 3 DETERMINACIÓN DE DIAMETRO Y ESPESOR

Punzón	Fuerza de compresión (kN)	Peso (mg)	Peso del comprimido (mg)	Diámetro (mm)	espesor (mm)
$\frac{1}{2}$	9.01	500.0	481.8	12.90	3.83
		501.2	485.5	12.91	3.93
		501.0	484.6	12.90	3.93
	18.03	500.4	484.1	12.89	3.94
		500.1	479.3	12.90	3.74
		499.8	482.5	12.90	3.96
$\frac{1}{4}$	9.01	200.7	190.1	6.53	5.84
		199.8	190.5	6.29	5.96
		200.7	189.1	6.55	5.89
	18.03	201.3	192.4	6.42	6.22
		201.4	181.5	6.45	5.76
		199.9	178.5	6.45	5.86

### *Determinación de la capacidad de compactabilidad y adsorción de humedad de los sistemas poliméricos*

Se realizaron 5 comprimidos del sistema polimérico clorhidrato de Eudragit E-100, empleando el punzón  $\frac{1}{2}$  a una fuerza de compresión de 25.24 kN. Una vez obtenidas las tabletas, se dejaron a condiciones ambientales del laboratorio de investigación por 10 días, donde la temperatura fluctuaba entre 20°C – 26°C. Se reportó la humedad adsorbida y la temperatura cada 3 días. Este mismo procedimiento se realizó para la celulosa microcristalina pH 102.

A continuación se muestra una gráfica realizada con el promedio del porcentaje humedad adsorbida por los 5 comprimidos de cada sistema polimérico con respecto al tiempo. (Ver anexo 3)



GRÁFICA 1 CAPACIDAD DE ADSORCIÓN DE HUMEDAD DE LOS COMPRIMIDOS: ◇ CLOROHIDRATO DE EUDRAGIT E100, □ CELULOSA MICROCRISTALINA PH102

#### *Determinación de dureza de los comprimidos*

Se realizaron 3 comprimidos por cada fuerza de compresión de cada uno de los sistemas poliméricos con el fármaco, con el fin de establecer una dureza adecuada. Para los comprimidos de celulosa microcristalina pH 102 se estableció una dureza entre 12Kp – 14Kp, la cual era proporcionada por la fuerza de compresión de 9.01KN, mientras que para los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E-100 se eligió una dureza entre 14Kp – 16Kp la cual era proporcionada por la fuerza de compresión de 12.62KN

TABLA 4 ELECCIÓN DE DUREZA PARA COMPRIMIDOS DE CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 CON EL FÁRMACO

Fuerza (KN)	Peso (mg)	Peso del comprimido (mg)	Dureza (Kp)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)
9.01	501.7	497.6	13.69	12.91	3.18
	501.0	498.9	13.86	12.91	3.18

	501.6	497.1	12.25	12.91	3.18
18.03	501.2	496.5	-	12.92	2.97
	501.2	498.2	-	12.92	2.91
	501.0	498.0	-	12.92	2.92

**TABLA 5 ELECCIÓN DE DUREZA COMPRIMIDOS DE CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E100 CON EL FÁRMACO**

<b>Fuerza (kN)</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Peso del comprimido (mg)</b>	<b>Dureza (Kp)</b>	<b>Diámetro (mm)</b>	<b>Espesor (mm)</b>
9.01	500.7	498.0	8.52	12.90	3.63
	500.6	499.5	9.22	12.92	3.65
	501.1	500.9	10.51	12.90	3.63
12.62	500.6	500.4	14.98	12.90	3.47
	500.8	497.8	16.76	12.90	3.42
	500.1	498.9	14.01	12.90	3.45

*Determinación del tiempo en el test de desintegración*

Se obtuvieron los tiempos que gastaban en desintegrarse los comprimidos de celulosa microcristalina pH102 y clorhidrato de Eudragit E100 en cada uno de los medios de estudio (medio acuoso, buffer pH 1.2 y buffer pH7.4).

**TABLA 6 TEST DE DESINTEGRACIÓN - CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102**

<b>Medio</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Peso del comprimido (mg)</b>	<b>Diámetro (mm)</b>	<b>Espesor (mm)</b>	<b>Tiempo de desintegración</b>
pH 1,2	500.9	498.4	12.91	3.18	11seg
	500.9	497.0	12.91	3.18	12seg
	501.3	496.6	12.92	3.18	12seg
Acuoso	501.1	499.8	12.91	3.20	15seg
	500.6	498.1	12.92	3.24	15seg
	500.0	496.3	12.91	3.24	15seg
pH 7.4	500.9	500.2	12.93	3.26	16seg
	501.4	495.0	12.91	3.24	17seg
	500.6	497.2	12.91	3.20	17seg

**TABLA 7 TEST DE DESINTEGRACIÓN CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E100**

<b>Medio</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Peso del comprimido (mg)</b>	<b>Diámetro (mm)</b>	<b>Espesor (mm)</b>	<b>Tiempo de desintegración</b>
pH 1,2	500.2	499.0	12.90	3.32	17:33min
	500.1	497.3	12.92	3.33	17:13min
	500.7	497.8	12.90	3.32	17:50min

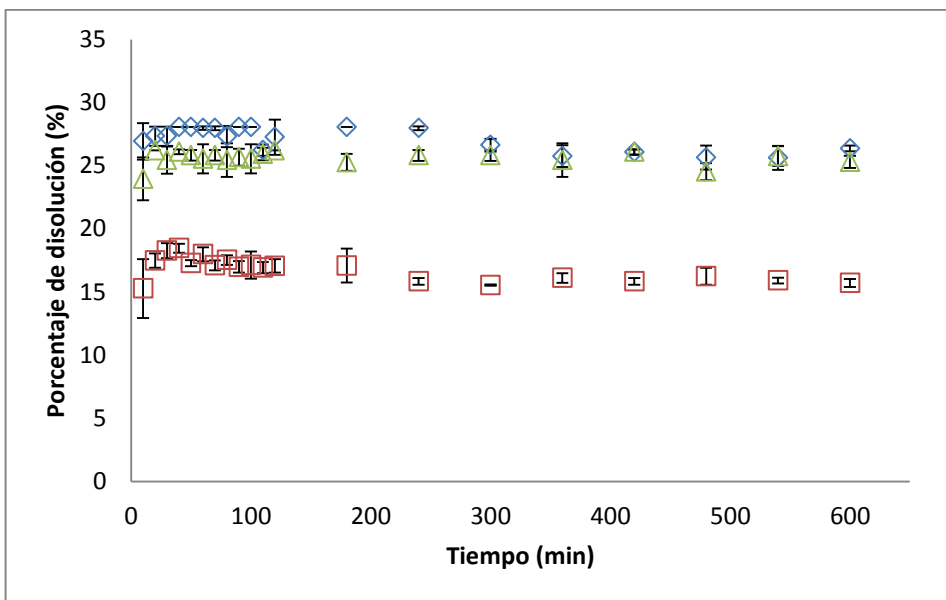
Acuoso	500.3	498.8	12.90	3.30	10:20min
	500.2	497.3	12.89	3.30	10:29min
	501.0	499.7	12.91	3.34	10:38min
pH 7.4	500.0	498.8	12.89	3.32	13:20min
	501.0	498.7	12.89	3.32	13:40min
	501.1	498.6	12.90	3.32	14:20min

### 8.3 Realización de los ensayos de disolución

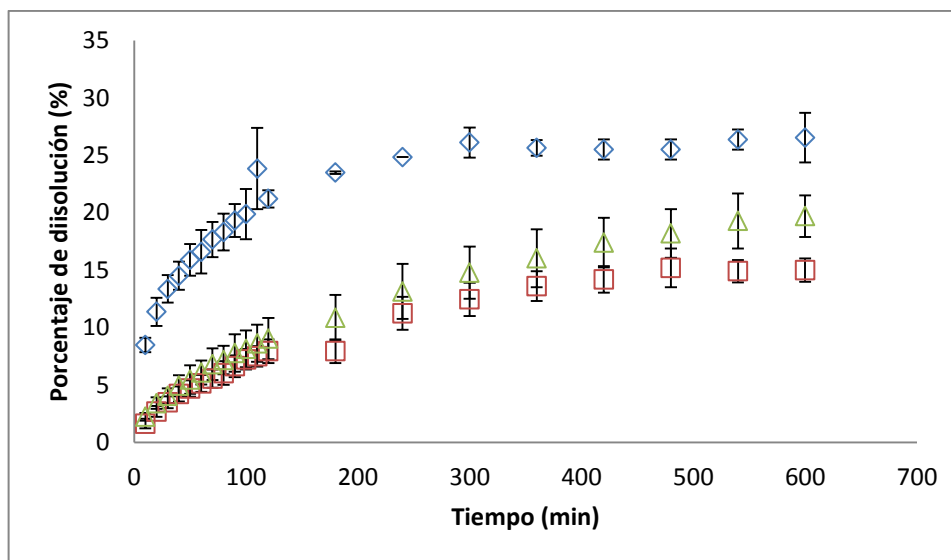
Se realizaron los comprimidos del fármaco modelo con el sistema polimérico Clorhidrato de Eudragit E-100 y con el polímero de referencia celulosa microcristalina pH102 con una concentración polímero fármaco 1:1. Posteriormente se realizó el ensayo de disolución en medio acuoso, buffer pH 1.2 y buffer pH7.4, teniendo parámetros constantes como lo es la velocidad de agitación (75RPM) y la temperatura (37°C). Se midió la absorbancia durante las primeras dos horas cada 10 minutos, las posteriores 8 horas cada hora y finalmente una medida a las 24 horas.

Las absorbancias obtenidas se pasaron a concentración, empleando las curvas de calibración realizadas previamente para cada medio.(Ver anexo 4) En las siguientes graficas se muestran los perfiles de disolución obtenidos para los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina pH102, en los tres medios de estudio: medio acuoso, buffer pH1.2 y buffer pH 7.4. Se omitió graficar la última medida (24 horas) con el fin de poder observar detalladamente el comportamiento en las primeras horas.



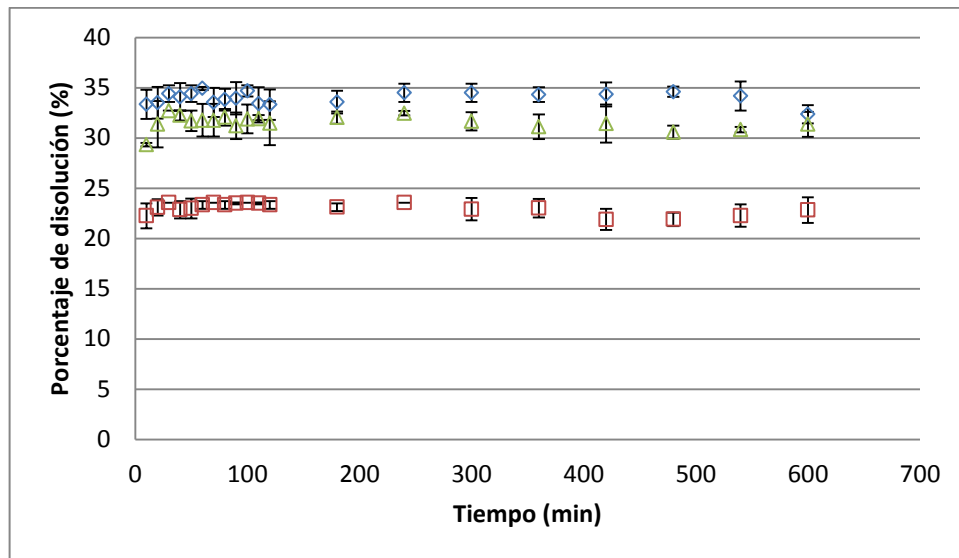


GRÁFICA 2 PERFILES DE DISOLUCIÓN CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E100 ◊ MEDIO ACUOSO, □ BUFFER PH 1.2 Y △ BUFFER PH 7.4

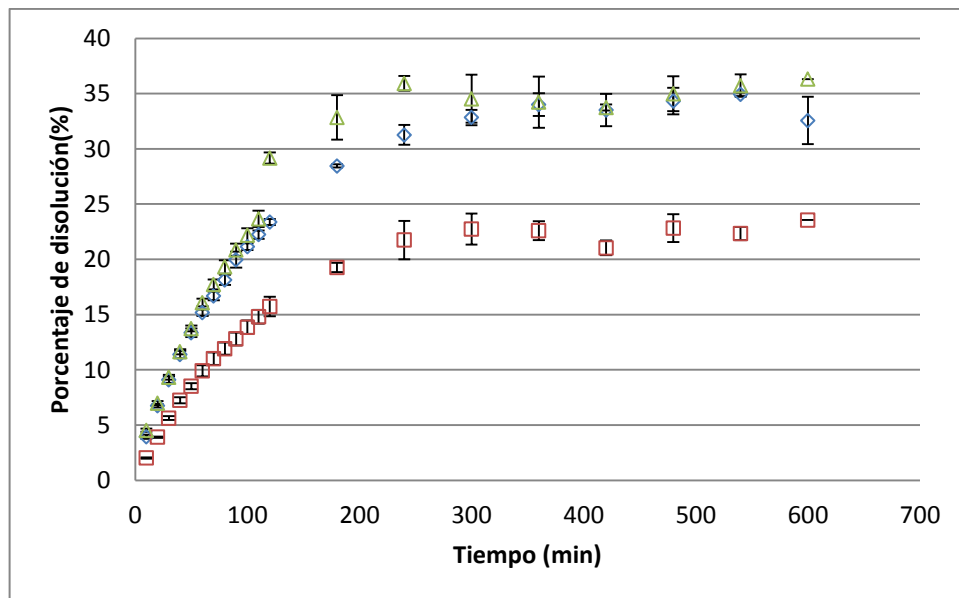


GRÁFICA 3 PERFILES DE DISOLUCIÓN CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 ◊ MEDIO ACUOSO, □ BUFFER PH 1.2 Y △ BUFFER PH 7.4

Por otra parte, también se obtuvieron los perfiles de disolución de comprimidos comerciales del fármaco de estudio, los cuales contenían 200mg de principio activo y presentaban liberación retardada e inmediata. Cabe mencionar, que los ensayos se realizaron a las mismas condiciones, es decir: 75RPM, 37 °C, tres medios de disolución (medio acuoso, buffer pH1.2 y buffer pH 7.4) y 24 horas. De igual manera no se graficó la última medida, con el fin de observar detalladamente el porcentaje de disolución de fármaco en las primeras horas.

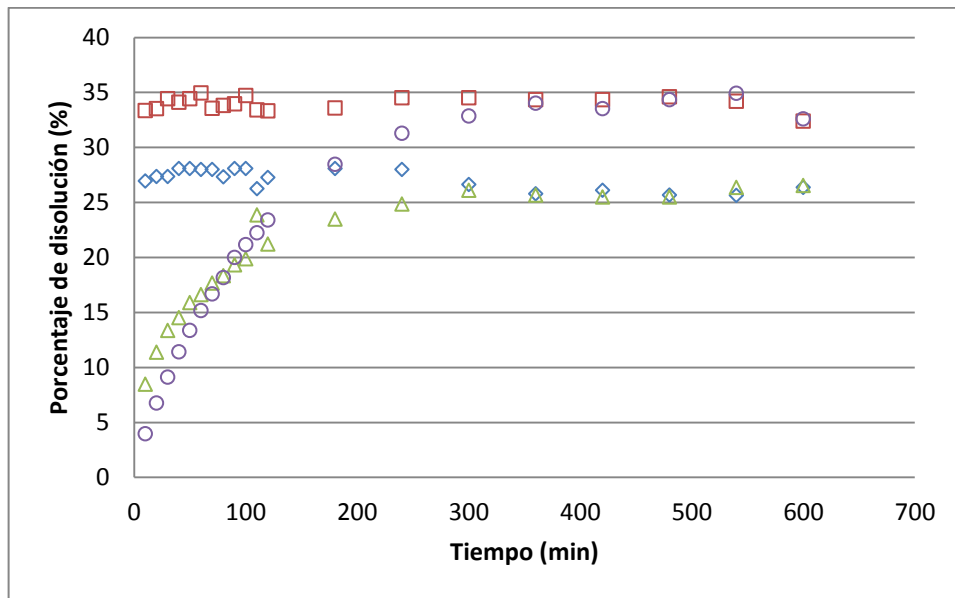


GRÁFICA 4 PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPRIMIDOS COMERCIALES DE LIBERACIÓN INMEDIATA EN  $\blacktriangle$  MEDIO ACUOSO,  $\square$  BUFFER PH 1.2 Y  $\triangle$  BUFFER PH 7.4

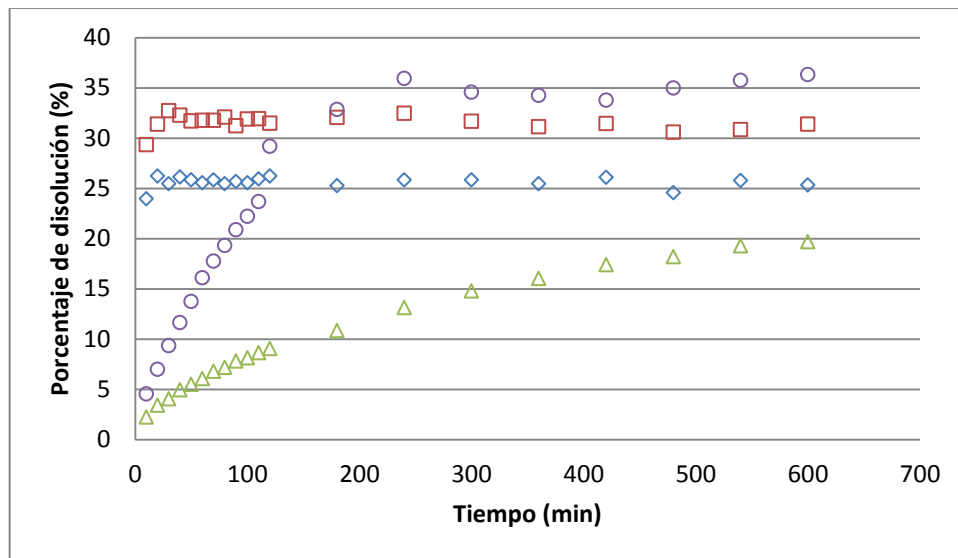


GRÁFICA 5 PERFILES DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS COMERCIALES DE LIBERACIÓN RETARDADA EN  $\blacktriangle$  MEDIO ACUOSO,  $\square$  BUFFER PH 1.2 Y  $\triangle$  BUFFER PH 7.4

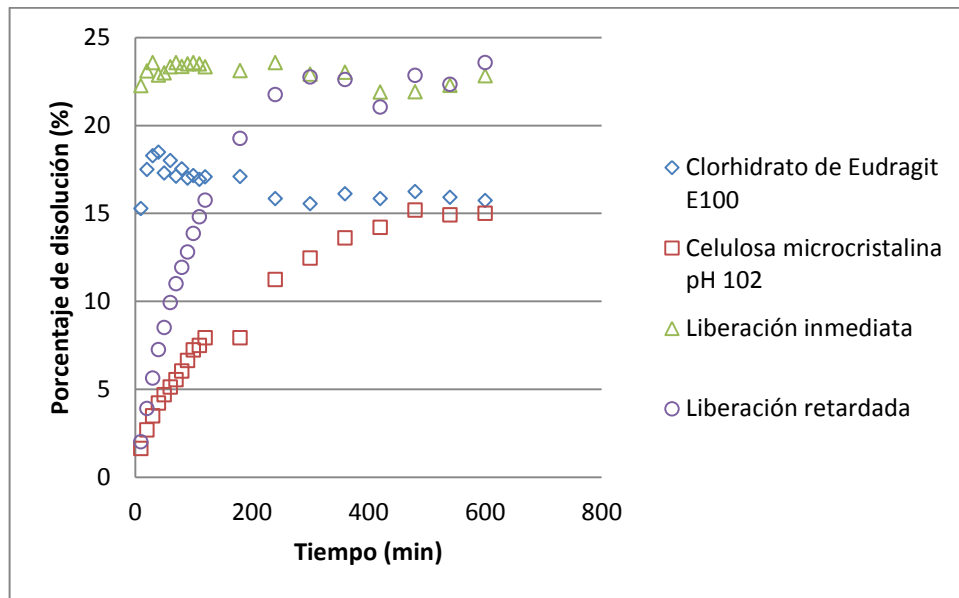
A continuación se presentan las gráficas correspondientes a cada medio de estudio, con los perfiles de disolución de los cuatro comprimidos.



GRÁFICA 6 PERFILES DE DISOLUCIÓN EN MEDIO ACUOSO  $\diamond$  CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E100,  $\square$  LIBERACIÓN INMEDIATA,  $\triangle$  CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102,  $\circ$  LIBERACIÓN RETARDA



GRÁFICA 7 PERFILES DE DISOLUCIÓN EN BUFFER PH 7.4  $\diamond$  CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E100,  $\square$  LIBERACIÓN INMEDIATA,  $\triangle$  CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102,  $\circ$  LIBERACIÓN RETARDA



GRÁFICA 8 PERFILES DE DISOLUCIÓN EN BUFFER PH 1.2 ◊ CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E100, □ CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102, △ LIBERACIÓN INMEDIATA, ○ LIBERACIÓN RETARDA.

### 8.4 Tratamiento y análisis de datos

Se realizó un análisis de varianza con el fin de identificar el efecto del pH y del sistema polimérico utilizado frente a la liberación del fármaco. El parámetro de comparación entre los perfiles de disolución fue el área bajo la curva (AUC). Al programa estadístico minitab 16 se ingresó la siguiente matriz y se obtuvieron los siguientes resultados.

Sistema polimérico	Medio	AUC
Celulosa microcristalina pH102	Medio acuoso	33844
Celulosa microcristalina pH102	Buffer pH1.2	14343
Celulosa microcristalina pH102	Buffer pH 7.4	17499
Clorhidrato de Eudragit E100	Medio acuoso	44460
Clorhidrato de Eudragit E100	Buffer pH1.2	27607
Clorhidrato de Eudragit E100	Buffer pH 7.4	41947

### ANOVA de dos factores: AUC vs. Polímero. pH

Fuente	GL	SC	CM	F	P
Polimero	1	389275596	389275596	14,45	0,063

pH	2	330568505	165284252	6,13	0,140
Error	2	53895228	26947614		
Total	5	773739329			

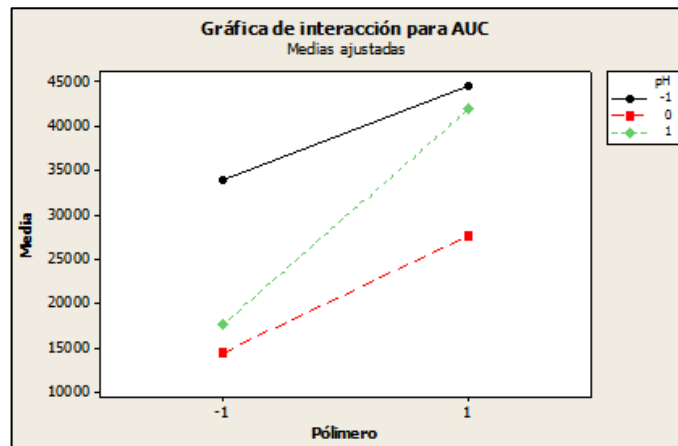
S = 5191 R-cuad. = 93,03% R-cuad. (ajustado) = 82,59%

Los valores de F tabulado con un 95 % de probabilidad

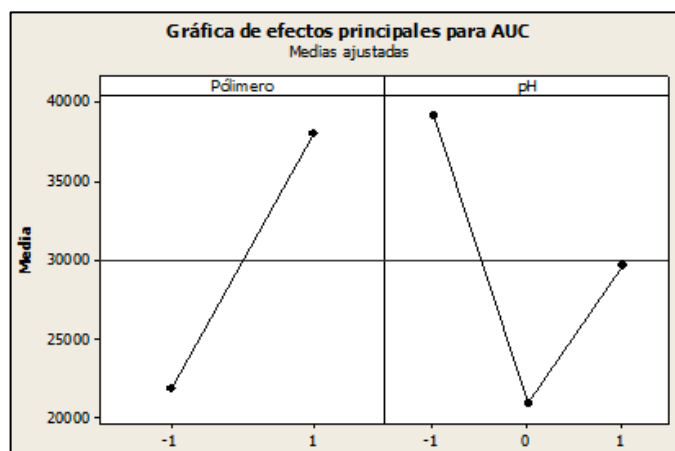
$$F_{(1,23)} = 4.279$$

$$F_{(2,23)} = 3.422$$

Teniendo en cuenta el criterio de aceptación, si F calculado es mayor que F tabulado, se puede decir con un porcentaje de confianza del 95%, que hay un efecto significativo en las variables estudiadas.



GRÁFICA 9 INTERACCIÓN PARA AUC. EL POLIMERO (-1) CORRESPONDE A LA CELULOSA MICROCRISTALINA PH102 Y EL POLIMERO (1) CORRESPONDE AL CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E100



GRÁFICA 10 EFECTOS PRINCIPALES PARA AUC. EL POLIMERO (-1) CORRESPONDE A LA CELULOSA MICROCRISTALINA PH102 Y EL POLIMERO (1) CORRESPONDE AL CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E100. EL PH (-1) CORRESPONDE A MEDIO ACUOSO, (0) BUFFER PH 1.2 Y (1) BUFFER PH 7.4

## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 9.1 Obtención de los parámetros de validación

Inicialmente, se eligió la espectrofotometría UV para la cuantificación de la concentración del fármaco modelo, ya que es una técnica sencilla y rápida en comparación a otras. El principio de esta técnica se basa, en que la muestra es irradiada y absorbe parte de la radiación incidente, esto promueve la transición del analito hacia un estado excitado, transmitiendo un haz de menor energía radiante el cual es cuantificado por el equipo. (Skoog, West, Holler, & Crouch, 2009)

La espectrofotometría UV utiliza haces de radiación del espectro electromagnético, en el rango Ultravioleta de 180 a 380 nm y en el de la luz visible de 380 a 780 nm. (Skoog, West, Holler, & Crouch, 2009). La absorción de las radiaciones depende de la estructura molecular del compuesto y es característica para cada analito. El fármaco de elección, según lo reportado por la literatura absorbe a una longitud de onda de 285 nm. lo cual indica que se encuentra dentro del rango de ultravioleta visible.

#### **Selectividad**

Este parámetro está definido como la capacidad de un método analítico para medir y/o identificar simultáneamente o separadamente el analito de interés (A.E.F.I, 2001). Es importante tener en cuenta, que el fármaco a cuantificar se debe encontrar libre de interferencias o impurezas que afecten la medida, ya que puede darse el caso en el que la interferencia absorbe a la misma longitud de onda que el analito, lo que ocasiona un apantallamiento o una medida inadecuada.

Para la determinación de la selectividad, se prepararon soluciones del fármaco modelo en cada uno de los sistemas de estudio: medio acuoso, buffer pH 1.2 y buffer pH 7.4; posteriormente se realizó un barrido en todo el espectro, es decir desde 200nm hasta 800 nm con el fin de identificar todas las señales. A partir de los espectros obtenidos (ver anexo 1), se determinó que la longitud de onda de máxima absorción del fármaco, corresponde a la reportada por la literatura, 285 nm; de tal manera fue la empleada para la obtención de los demás parámetros.

#### **Linealidad**

Se define como la capacidad del método para proporcionar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra dentro de un rango establecido. (A.E.F.I, 2001). A partir de las absorbancias obtenidas en cada uno de los medios y conociendo la concentración del analito en cada

muestra, se realizaron gráficas de absorbancia versus el tiempo, con el fin de obtener por regresión una ecuación  $y = mx + b$ ; donde  $y$  corresponde a la absorbancia y  $x$  a la concentración. El coeficiente de correlación obtenido en cada una de las curvas de cada medio de estudio fue de 99.9%, a partir de este se infiere que hay una alta relación entre la concentración del fármaco y la absorbancia.

### **Repetibilidad**

El objetivo de este parámetro es conocer la variabilidad existente entre una serie de medidas de tomas múltiples a partir de una misma muestra homogénea. (A.E.F.I, 2001). A partir de este parámetro se determinó la precisión existente en el método y el sistema; este se expresa matemáticamente por el coeficiente de variación y debe ser menor al 1% - 2%.

El coeficiente de variación obtenido en cada medio de estudio es menor al 1% lo cual indica que el método y el sistema son reproducibles.

### **8.2 Determinación de los parámetros para la obtención de los comprimidos de estudio.**

Para la obtención de los comprimidos de estudio, fue necesario la determinación de algunos parámetros previos tales como: dureza, diámetro, espesor, capacidad de adsorción de agua y tiempo de desintegración. Dado que se requería un referente de comparación y teniendo en cuenta que el fármaco presentaba una baja compactabilidad, se hizo necesario emplear un sistema polimérico tal como la celulosa microcristalina pH102, que actuara como aglutinante para obtener el comprimido de referencia. De esta manera los comprimidos estaban compuestos por una proporción 1:1 de sistema polimérico (referencia o estudio): fármaco.

Inicialmente, fue necesaria la elección del punzón con el que se iba a trabajar, ya que se disponía de dos punzones planos:  $\frac{1}{2}$  y  $\frac{1}{4}$ , se eligió un peso total de la tableta de 500mg y 200mg respectivamente. A partir de los datos reportados en la tabla 3, se observa que el punzón de  $\frac{1}{4}$  generaba comprimidos bastante gruesos lo cual no era acorde a lo que se estaba buscando; mientras que, con el punzón de  $\frac{1}{2}$  se obtenían comprimidos con un espesor adecuado, de esta manera se seleccionó este punzón para realizar los comprimidos de estudio. Cabe mencionar que el área superficial del comprimido generado por el punzón  $\frac{1}{2}$  era mayor en comparación al de  $\frac{1}{4}$ , de esta manera la interacción con el medio de disolución es mucho mayor, por lo tanto su disolución debe ser más rápida.

Otro de los parámetros determinados, fue la capacidad de adsorción de humedad por los sistemas poliméricos; con el fin de identificar si los ensayos de disolución

debían realizarse el mismo día que se obtuvieran los comprimidos o después sin que estos alteren sus características fisicoquímicas y puedan afectar el resultado.

De acuerdo a la gráfica 1 se observa que tanto la celulosa microcristalina pH102 como el clorhidrato de Eudragit E100 adsorben humedad del medio. Sin embargo lo hacen de manera diferente ya que la celulosa microcristalina pH 102 adsorbe menor cantidad de moléculas de agua en comparación con el clorhidrato de Eudragit E100. Este comportamiento es esperado ya que a pesar de que se encuentren a las mismas condiciones, la adsorción es un fenómeno superficial que se da en la interface, en el cual las moléculas de agua se fijan sobre la superficie del comprimido en virtud de las fuerzas atractivas, las cuales pueden ser de tipo físico (fuerzas de Van der Waals) o tipo químico (enlaces). La celulosa microcristalina pH102, al ser un polímero en el que se establecen múltiples puentes de hidrogeno entre los grupos hidroxilo de las distintas cadenas yuxtapuestas de glucosa, genera una interacción mínima con las moléculas de agua.

Para determinar el contenido de agua residual o libre como porcentaje de humedad de los comprimidos, se empleó la termo balanza donde por medio de un proceso de calentamiento, se observa la pérdida de peso que sufre el comprimido con respecto al peso inicial. Es importante mencionar que no todas las moléculas se encuentran interaccionando con la misma intensidad. Una parte de las moléculas están muy fuertemente retenidas y es incluso de difícil eliminación, usualmente se denomina como agua ligada (Martinez, Andres, Chiralt, & Maupoey)

De esta manera, con el fin de evitar que los sistemas poliméricos adsorban humedad del medio y con ellos alteren sus características fisicoquímicas, se decidió realizar los comprimidos previamente a la realización de los ensayos de disolución.

Por otra parte, en la determinación de la dureza de los comprimidos, se eligieron dos fuerzas de compresión diferentes, con el fin de identificar cual proporcionaba una tableta con una dureza comprendida entre 12 y 16 Kp. Uno de los criterios que se debe tener en cuenta, es que, si el comprimido es demasiado duro, puede no desintegrarse en el periodo de tiempo establecido o si es demasiado blando será menos resistente. Cuanto mayor sea la fuerza de unión, la probabilidad de que el comprimido sea más resistente aumenta, mientras que, cuanto mayor sea la fuerza de tensión, se incrementa la probabilidad de que sea más débil. Dado que la fuerza de unión y tensión son opuestas en cuanto a su efecto sobre el comprimido. (Schwartz, 2003). Por una parte, los comprimidos de celulosa microcristalina pH 102, obtuvieron una dureza entre el 12 -14 Kp a una baja fuerza de compresión (9.01KN), cuando esta fuerza aumento a (18 KN) se obtuvo una dureza extrema que el equipo no pudo determinar (tabla4). Adicionalmente, los



comprimidos de clorhidrato de Eudragit E-100 requirieron una fuerza de compresión de 12

Una vez determinada la dureza de los comprimidos, se procedió a realizar un ensayo de desintegración con el fin de conocer el tiempo que demoraba en desintegrarse la tableta, en los tres medios de estudio. Una liberación efectiva del principio activo requiere una fácil disgregación, para una adecuada disolución y absorción del fármaco. Este proceso incluye las siguientes etapas: humectación del comprimido, penetración del disolvente en el espacio poroso, adsorción de agua y ruptura del comprimido en gránulos. (Vila, 1997) .

### **8.3 Evaluación de los perfiles de disolución**

A partir de los perfiles de disolución obtenidos para los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina pH102, los cuales se muestran en las gráficas 2 y 3 respectivamente; se observa que presentan comportamientos totalmente diferentes entre ellos. Sin embargo, cada sistema polimérico tiene una tendencia similar en los tres medios de estudio, variando únicamente el porcentaje de disolución del fármaco.

Para el caso del perfil de disolución de los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E100, se observa que presenta una liberación inmediata del fármaco modelo a los 10 minutos en los tres medios de disolución (buffer pH 1.2, buffer pH 7.4 y medio acuoso). El porcentaje de disolución para el medio acuoso fue 28%, en el buffer pH 7.4 26%; mientras que, en el medio de disolución del buffer pH 1.2, se presenta un menor porcentaje de disolución del fármaco (24%), en virtud a que al ser un medio ácido, el polímero se encuentra ionizado, por lo cual debe presentar una conformación extendida, con el fin de evitar o disminuir las interacciones electrostáticas de sus cadenas alquílicas, de esta manera, no se da la formación de las pseudo fases hidrófobas donde sea posible asociar el fármaco. Por otra parte en medio acuoso y buffer pH 7.4, se presume que el sistema polimérico presenta una conformación ovillada, ya que se encuentra en estado neutro, donde se favorece fisicoquímicamente las interacciones entre las cadenas alquílicas (hidrofóbicas) en el interior y la parte polar interaccionando con el medio, obteniendo la formación de una especie de micelas donde es posible asociar el fármaco, ya que este presenta una mayor afinidad en un medio hidrófobo que en el medio acuoso.

Por otra parte, el perfil de disolución de los comprimidos de celulosa microcristalina pH 102, presentan un porcentaje de liberación del fármaco en forma creciente conforme transcurre el tiempo, hasta llegar al límite de saturación el cual corresponde aproximadamente al 27% de fármaco disuelto en medio acuoso, 20% en buffer pH 7.4 y 15% en medio acuoso. En la gráfica 3 se puede

observar un típico comportamiento de una forma farmacéutica de liberación modificada.

Dado que se presumía que los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina pH 102 presentaban formas de liberación inmediata y modificada respectivamente; se decidió realizar los perfiles de disolución de formas farmacéuticas comerciales que presenten estas liberaciones en los tres medios de estudio, con el fin obtener un punto de referencia que permita realizar comparaciones con los resultados obtenidos. En la gráfica 4 se muestra el perfil de disolución de los comprimidos de referencia de liberación inmediata en los tres medios de estudio. La tendencia en cada medio, es muy similar en comparación al que se obtuvo a partir de los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E100; con la diferencia, que se obtiene un porcentaje de liberación del fármaco mayor, debido a que esta forma farmacéutica contiene otros excipientes que ayudan a mejorar la solubilidad del fármaco en medio acuoso.

La misma situación ocurre en la gráfica 5, correspondiente a los comprimidos comerciales de liberación retardada del fármaco, Se obtiene un porcentaje de disolución de aproximadamente 35% en medio acuoso, 35% en buffer pH 7.4 y 23% en buffer pH 1.2. en un tiempo de cuatro horas. De igual manera la tendencia obtenida en cada medio de estudio, es muy similar al de la celulosa microcristalina pH 102.

Un comportamiento importante que se observó en todos los perfiles de disolución realizados, fue la disminución de la absorbancia en algunos momentos de la medición. Esto se da a causa del equilibrio termodinámico existente entre la fase líquida del fármaco y su fase sólida. Dado que la cantidad de fármaco es mucho mayor a la cantidad de solvente, la solución obtenida no presenta alta estabilidad y cualquier cambio de temperatura o agitación mecánica la puede desestabilizar, liberando el exceso de fármaco. (Riaño, 2000)

Finalmente con los resultados obtenidos en los perfiles de disolución de los comprimidos de Clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina pH 102 se realizó un análisis estadístico, donde se evidencio diferencias significativas entre los sistemas poliméricos empleados y el medio de disolución. Aunque el sistema polimérico de estudio no presentó un comportamiento esperado, se obtuvo un AUC mayor en cada medio, en comparación con el AUC del sistema polimérico de referencia.

## 10. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en los parámetros de validación, se puede afirmar que el método de espectrofotometría UV para la cuantificación del fármaco modelo es reproducible, lineal y confiable.

Los resultados de los perfiles de disolución mostraron diferencias significativas tanto en el medio de estudio: buffer pH 1.2, medio acuoso y buffer pH7.4 como en el sistema polimérico empleado.

El sistema polimérico clorhidrato de Eudragit E100, obtenido por metodologías previamente estandarizadas en el laboratorio de fisicoquímica farmacéutica, no genera modificación en el perfil de disolución del fármaco de estudio.

Se establecieron algunos parámetros esenciales, para la obtención de los comprimidos utilizados en el estudio.

Se proveyó información fisicoquímica útil para la etapa de pre-formulación de productos farmacéuticos sólidos de liberación modificada, a partir de la modificación de excipientes convencionales, tal como el sistema polimérico Eudragit E100 y la evaluación de los perfiles de disolución de matrices solidas comprimidas, que contenían dicho material asociado a un fármaco modelo.

## **11.RECOMENDACIONES**

Realizar los ensayos de disolución, empleando el Eudragit RL o RS 100 que comercializa el proveedor, con el fin de comparar los resultados obtenidos entre el modificado en el laboratorio de fisicoquímica farmacéutica y el comercial.

Realizar un estudio de solubilidad, con el fin de identificar la máxima cantidad de fármaco que se solubiliza a las condiciones del estudio y de esta manera emplear esta cantidad en los comprimidos de estudio a fin de obtener un alto porcentaje de disolución del fármaco.

Utilizar durante el ensayo de disolución, una celda específica para cada vaso disolutor, con el fin de evitar la variabilidad entre las celdas y de esta manera disminuir el error en la medida.

Adquirir un mezclador pequeño con el fin de favorecer una homogeneidad adecuada de la mezcla del polímero y el fármaco.

## 12. REFERENCIAS

- A.E.F.I. (2001). *Validación de métodos analíticos*. España.
- Abuin E.B and Scaino J.C. (1984). *J.Am.Chem.Soc.* 106,6274-6276.
- Acevedo, P. B. (2002). *Estudio fotofísico de las transiciones conformacionales en polielectrolitos aniónicos (Tesis)*. Chile: Facultad de ciencias .
- Aguilar , A., Caamaño, M., Martín, F. R., & Montrjo, M. C. (2008). *Biofarmacia y Farmacocinética*. España: ELSEVIER.
- Ambrogi, V., Marmottini, F., & Pagano, C. (2013). Amorphous carbamazepine stabilization by the mesoporous silicate SBA-15. *Journal of Pharmacy*.
- Bruice, P. Y. (2008). Polímeros sintéticos. En *Química orgánica* (págs. 1232-1258). Santa barbara: Pearson.
- Collett J., Moreton C. (1988). 20 forma farmacéutica oral de liberación modificada. En M. E.Aulton, *Farmacia La ciencia del diseño de las formas farmaceuticas* (págs. 289-301). Elsevier.
- Colombo, P., Stepmann, J., Colombo, G., Sonvico, f., Rossi, A., & Strusi, O. L. (June 2008). Swellable and rigid matrices: Controlled release matrices with cellulose ethers. En L. L. Augsburger, & S. W. Hoag, *Pharmaceutical dosage forms: Tablets* (págs. 433 -441). Third edition.
- Evonik industries. (s.f.). *EUDRAGIT® Polímeros Acrílicos para Formas*. Germany: Technical information.
- EVONIK, I. (2011). *EUDRAGIT Polimeros Acrílicos para Formas Sólidas Orales*. Germany.
- Martinez, N., Andres, A. M., Chiralt, A., & Maupoey, P. F. (s.f.). Isotermas de sorción. En *Termodinámica y cinética de sistemas alimento entorno* (págs. 151 -154). Valencia: Camino de vera.
- Moffat A, Osselton M, Widdop B. (2003). *Clarke´s analysis of drugs and poisons. Volumen 2*. Advisory board.
- Olea A.F and Tomas J.K. (1989). *Macromolecules*. 22,1165-1169.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2011). Antiepilépticos. En *RANG Y DALE farmacología Séptima edición* (pág. 546). Londres: Elsevier.

- Riaño, N. (2000). Soluciones. En *Fundamentos de química analítica básica. Análisis cuantitativo* (págs. 26 - 27). Manizales: Universidad de Caldas.
- Sacyl. (2004, boletín N°4). Especialidades Farmacéuticas de liberación. *Sacyl*, 1-4.
- Schwartz, J. B. (2003). Sistema de suministro de drogas de liberación controlada, Formas farmacéuticas orales. En A. R. Gennaro, *Remington farmacia* (pág. 1065; 1025). Buenos Aires: Panamericana.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2009). Espectrometría de absorción molecular. En *Fundamentos de química analítica* (págs. 795 - 802). México: Cengage Learning.
- Sun, S. P., Zeng, X., & Lemely, A. (2013). Kinetics and mechanism of carbamazepine degradation by a modified. *Elseiver*.
- Vila, J. L. (1997). Formas sólidas orales. En *Tecnología farmacéutica Volumen II formas farmacéuticas* (págs. 86-87, 383 -390). Santiago de compostela: Síntesis.
- Vilara G, Tulla-Puchea J, Albericioa F. (2012). Polymers and Drug Delivery Systems. *Current Drug Delivery*, No 4.
- Yuksel N., Kanik A., Baykara T. (2000). Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and-independent methods. *International journal of pharmaceutics*, 57-67.

## **ANEXO 1: Obtención de los parámetros de validación de la metodología de cuantificación del fármaco 5h-dibenzo [b,f]azepine-5-carboxamide por espectrofotometría UV**

Se prepararon soluciones del fármaco 5H-dibenzo [b,f]azepine-5-carboxamide en medio acuoso a 150 (mg/L), buffer pH1.2 a 100 mg/L y buffer pH7.4 a 97mg/L. Para lograr la solubilización del mismo en cada uno de los medios, se utilizó el sonicador a una temperatura de 60°C por 4 horas para medio acuso y 1 hora para cada uno de los buffer.

Estas soluciones madre de cada medio, fueron utilizadas para la obtención de los parámetros de validación.

### **1.1 Selectividad**

Para el caso del medio acuoso, Se tomaron 3mL de la solución madre y se llevó a un volumen de 25mL, obteniéndose una solución con concentración de 18 ppm (ver ecuación 1). Con esta solución se realizó un barrido desde 200nm hasta 800nm, con el fin de identificar las bandas en todo el espectro. Este mismo procedimiento se realizó para el buffer pH 1.2 y 7.4 con fuerza iónica 0.15 M.

$$C_1V_1 = C_2V_2$$

$$\frac{C_1V_1}{V_2} = C_2 \quad (1)$$
$$\frac{150 \text{ ppm } 3 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} = 18 \text{ ppm}$$

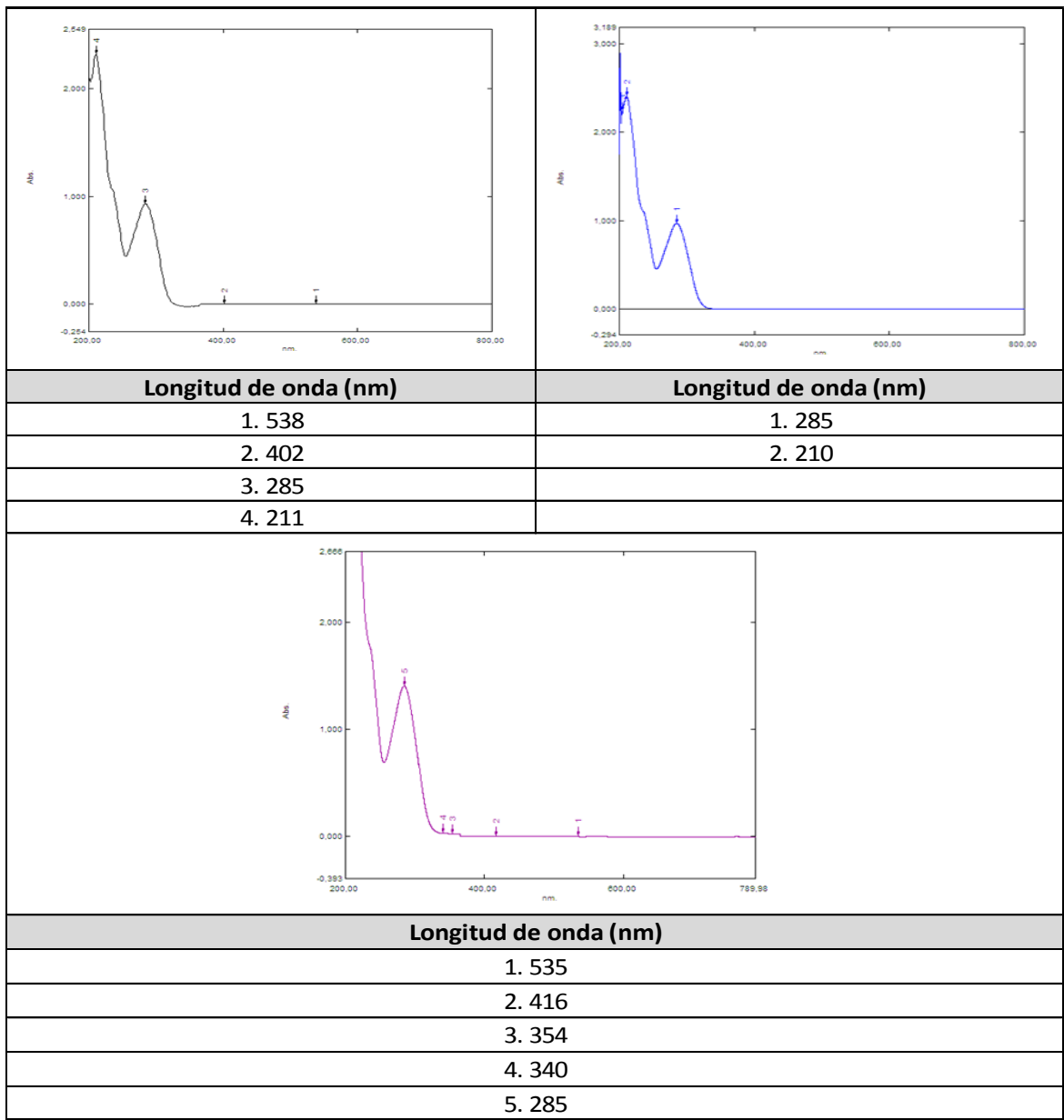


FIGURA 1 ESPECTROS UV DE LOS SISTEMAS DE ESTUDIO: MEDIO ACUOSO (ARRIBA IZQUIERDA), BUFFER PH7.4 (ARRIBA DERECHA) Y BUFFER PH 1.2

Con los espectros anteriores, se escogió 285nm como longitud de onda de máxima absorción del fármaco para determinar los otros parámetros de validación (repetibilidad y linealidad).

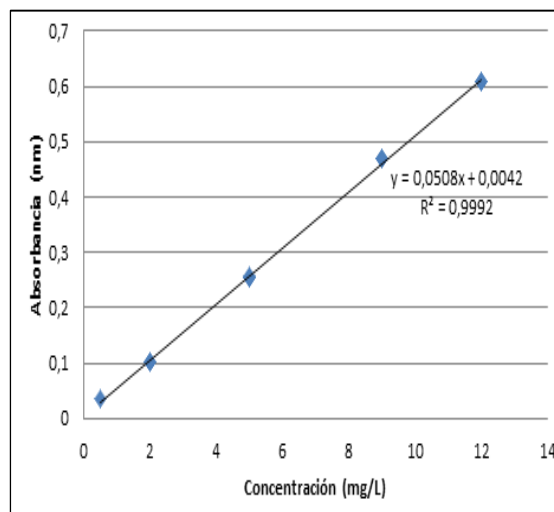
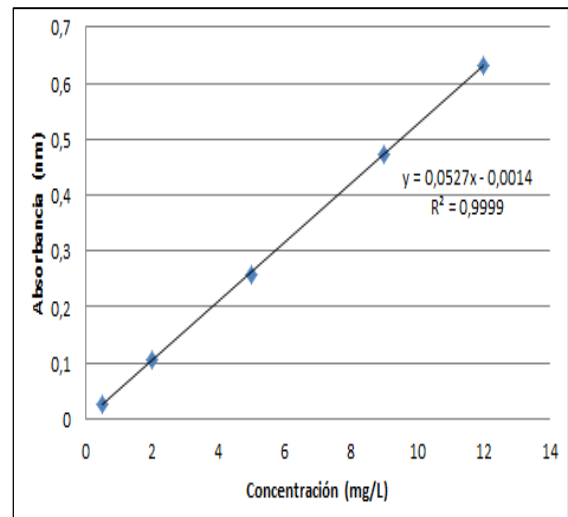
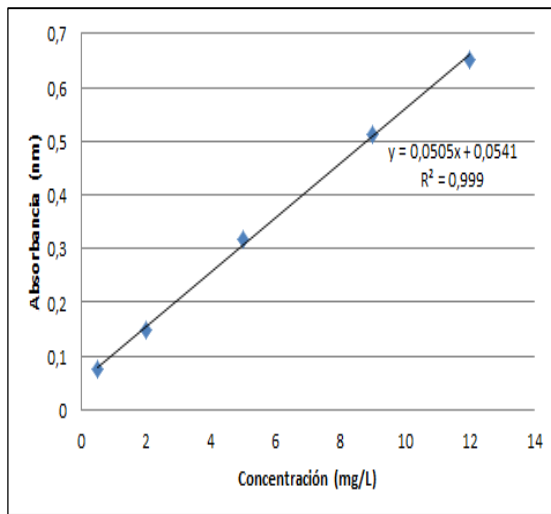


## 1.2 Linealidad

Para realizar las curvas de calibración, se prepararon soluciones de 5H-dibenzo [b,f]azepine-5-carboxamide en cada uno de los medios (acuoso, buffer pH1.2 y 7.4) a 18mg/L. A partir de cada solución se realizaron diluciones a 0.5 mg/L, 2.0 mg/L, 5.0 mg/L, 9.0 mg/L y 12 mg/L. Posteriormente se hicieron 3 mediciones de absorbancia a cada muestra teniendo en cuenta que la temperatura in situ se encontrara a 37°C.

TABLA 8 CURVAS DE CALIBRACIÓN EN MEDIO ACUOSO

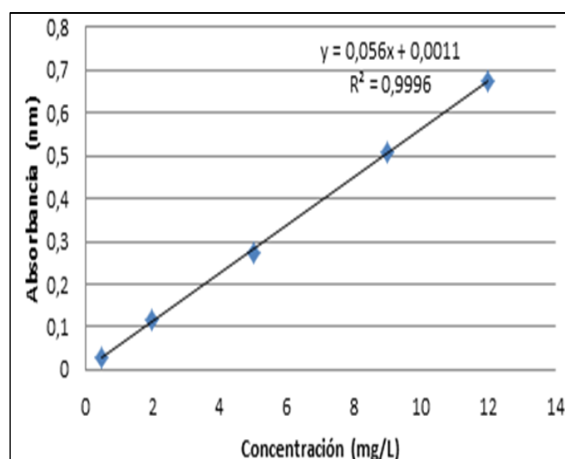
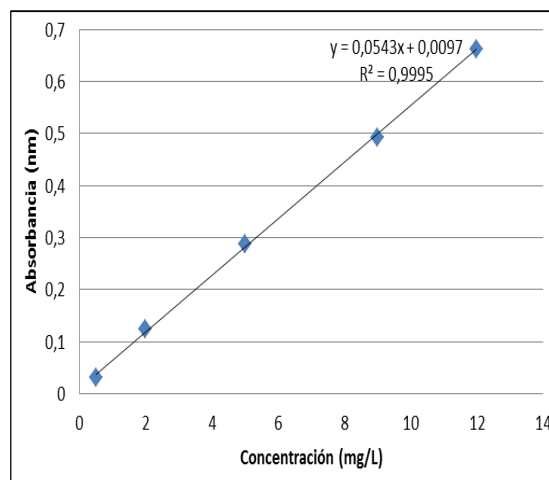
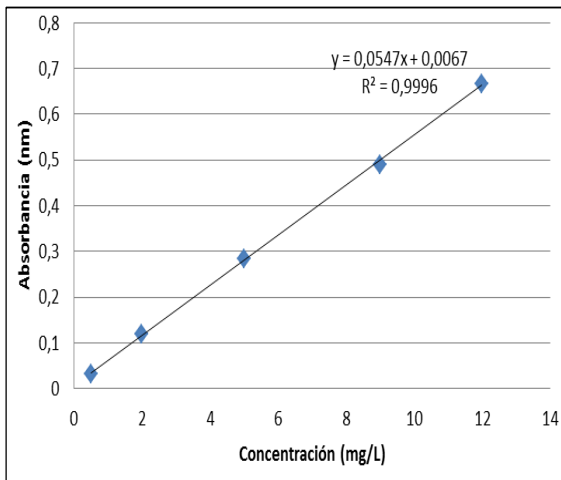
CURVA 1						
Concentración (M)	Concentración (mg/L)	Volumen de solución de 18mg/L (mL)	Absorbancia (285 nm)			Promedio $\bar{x}$
			1	2	3	
2.12E-6	0.5	0.277	0.077	0.077	0.077	0.077
8.47E-6	2	1.111	0.149	0.149	0.149	0.149
2.12E-5	5	2.777	0.317	0.317	0.317	0.317
3.81E-5	9	5	0.514	0.514	0.514	0.514
5.08E-5	12	6.666	0.653	0.653	0.653	0.653
CURVA 2						
Concentración (M)	Concentración (mg/L)	Volumen de solución de 18mg/L (mL)	Absorbancia (285 nm)			Promedio $\bar{x}$
			1	2	3	
2.12E-6	0.5	0.277	0.026	0.026	0.026	0.026
8.47E-6	2	1.111	0.105	0.105	0.105	0.105
2.12E-5	5	2.777	0.259	0.259	0.259	0.259
3.81E-5	9	5	0.474	0.475	0.474	0.474
5.08E-5	12	6.666	0.632	0.632	0.632	0.632
CURVA 3						
Concentración (M)	Concentración (mg/L)	Volumen de solución de 18mg/L (mL)	Absorbancia (285 nm)			Promedio $\bar{x}$
			1	2	3	
2.12E-6	0.5	0.277	0.036	0.036	0.036	0.036
8.47E-6	2	1.111	0.103	0.103	0.103	0.103
2.12E-5	5	2.777	0.256	0.255	0.255	0.255
3.81E-5	9	5	0.470	0.470	0.470	0.470
5.08E-5	12	6.666	0.608	0.608	0.608	0.608



GRÁFICA 11 CURVAS DE CALIBRACION PARA DETERMINACIÓN DE LINEALIDAD EN MEDIO ACUOSO. CURVA 1 (ARRIBA IZQUIERDA), CURVA 2 (ARRIBA DERECHA) Y CURVA 3

TABLA 9 CURVAS DE CALIBRACIÓN EN BUFFER PH 7.4

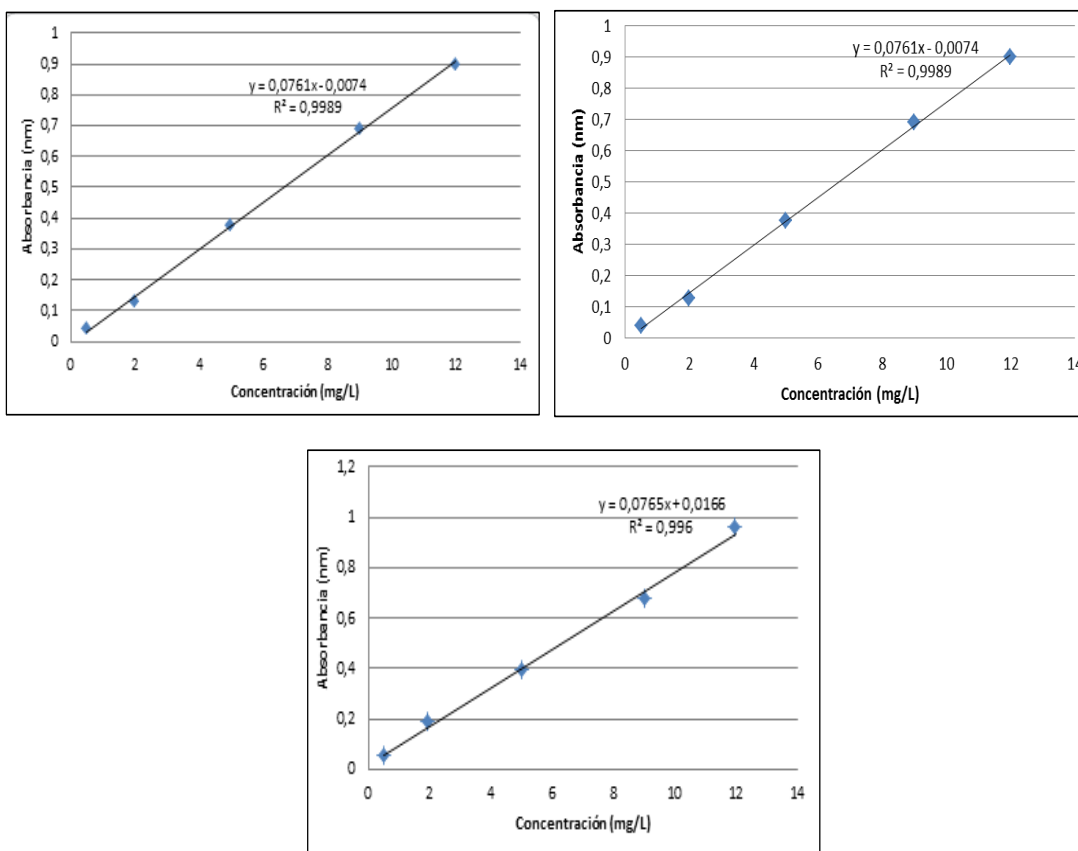
CURVA 1						
Concentración (M)	Concentración (mg/L)	Volumen de solución de 18mg/L (mL)	Absorbancia (285 nm)			Promedio $\bar{X}$
			1	2	3	
2.12E-6	0.5	0.277	0.032	0.032	0.032	0.032
8.47E-6	2	1.111	0.118	0.118	0.118	0.118
2.12E-5	5	2.777	0.284	0.284	0.284	0.284
3.81E-5	9	5	0.490	0.490	0.490	0.490
5.08E-5	12	6.666	0.667	0.667	0.667	0.667
CURVA 2						
Concentración (M)	Concentración (mg/L)	Volumen de solución de 18mg/L (mL)	Absorbancia (285 nm)			Promedio $\bar{X}$
			1	2	3	
2.12E-6	0.5	0.277	0.031	0.030	0.030	0.030
8.47E-6	2	1.111	0.124	0.124	0.124	0.124
2.12E-5	5	2.777	0.287	0.287	0.287	0.287
3.81E-5	9	5	0.493	0.493	0.493	0.493
5.08E-5	12	6.666	0.663	0.663	0.663	0.663
CURVA 3						
Concentración (M)	Concentración (mg/L)	Volumen de solución de 18mg/L (mL)	Absorbancia (285 nm)			Promedio $\bar{X}$
			1	2	3	
2.12E-6	0.5	0.277	0.028	0.028	0.029	0.028
8.47E-6	2	1.111	0.119	0.119	0.119	0.119
2.12E-5	5	2.777	0.273	0.273	0.273	0.273
3.81E-5	9	5	0.509	0.509	0.509	0.509
5.08E-5	12	6.666	0.673	0.673	0.673	0.673



GRÁFICA 12 CURVAS DE CALIBRACIÓN PARA DETERMINACIÓN DE LINEALIDAD EN BUFFER PH 7.4. CURVA 1 (ARRIBA IZQUIERDA), CURVA 2 (ARRIBA DERECHA) Y CURVA 3

TABLA 10 CURVAS DE CALIBRACIÓN EN BUFFER PH 1.2

CURVA 1						
Concentración (M)	Concentración (mg/L)	Volumen de solución de 18mg/L (mL)	Absorbancia (285 nm)			Promedio $\bar{X}$
			1	2	3	
2.12E-6	0.5	0.277	0.051	0.051	0.051	0.051
8.47E-6	2	1.111	0.148	0.148	0.148	0.148
2.12E-5	5	2.777	0.387	0.386	0.386	0.386
3.81E-5	9	5	0.702	0.701	0.699	0.701
5.08E-5	12	6.666	0.919	0.919	0.918	0.919
CURVA 2						
Concentración (M)	Concentración (mg/L)	Volumen de solución de 18mg/L (mL)	Absorbancia (285 nm)			Promedio $\bar{X}$
			1	2	3	
2.12E-6	0.5	0.277	0.04	0.04	0.04	0.04
8.47E-6	2	1.111	0.128	0.128	0.128	0.128
2.12E-5	5	2.777	0.377	0.377	0.377	0.377
3.81E-5	9	5	0.690	0.690	0.690	0.690
5.08E-5	12	6.666	0.898	0.899	0.897	0.898
CURVA 3						
Concentración (M)	Concentración (mg/L)	Volumen de solución de 18mg/L (mL)	Absorbancia (285 nm)			Promedio $\bar{X}$
			1	2	3	
2.12E-6	0.5	0.277	0.054	0.054	0.054	0.054
8.47E-6	2	1.111	0.186	0.185	0.185	0.185
2.12E-5	5	2.777	0.393	0.392	0.393	0.393
3.81E-5	9	5	0.670	0.671	0.670	0.670
5.08E-5	12	6.666	0.960	0.961	0.960	0.960



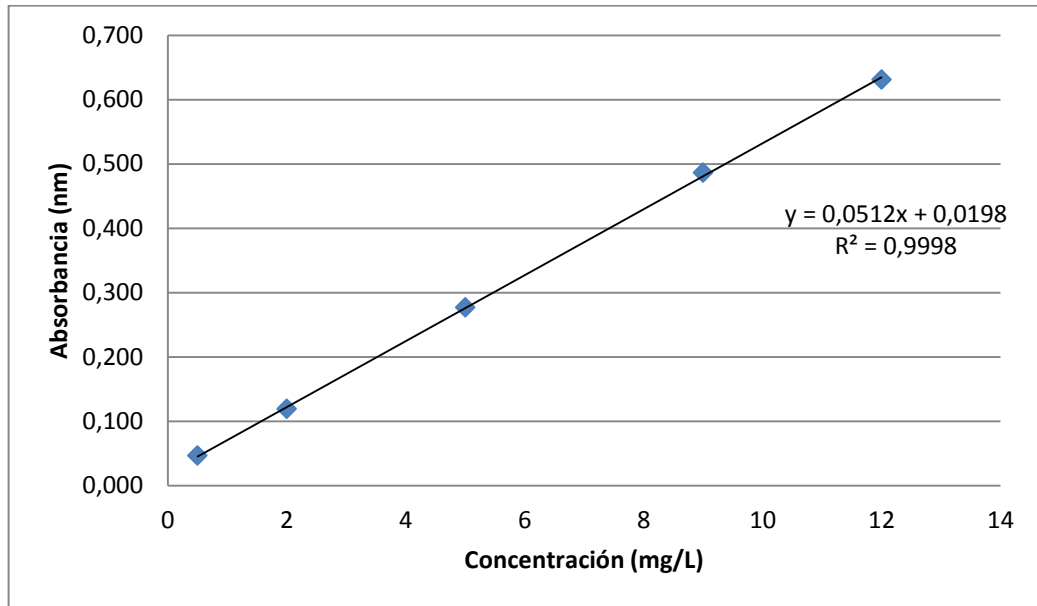
GRÁFICA 13 CURVAS DE CALIBRACIÓN PARA DETERMINACIÓN DE LINEALIDAD EN BUFFER PH 1.2. CURVA 1 (ARRIBA IZQUIERDA), CURVA 2 (ARRIBA DERECHA) Y CURVA 3

Con los datos anteriores, se procedió a determinar un promedio de las tres curvas de cada medio, con el fin de realizar el análisis estadístico.

TABLA 11 PROMEDIO DE LAS ABSORBANCIAS DE CADA MEDIO

Concentración (M)	Concentración (mg/L)	Promedio de absorbancias (285 nm)		
		Medio acuoso	Buffer pH 1.2	Buffer pH7.4
2.12E-6	0.5	0,046	0,048	0,03
8.47E-6	2	0,119	0,154	0,12
2.12E-5	5	0,277	0,385	0,281
3.81E-5	9	0,486	0,687	0,497
5.08E-5	12	0,631	0,926	0,668

## Medio acuoso



GRÁFICA 14 REGRESIÓN LINEAL MEDIO ACUOSO

### Análisis de regresión: absorbancia medio acuoso vs. Concentración

La ecuación de regresión es  
 Absorbancia = 0,0198 + 0,0512 concentración

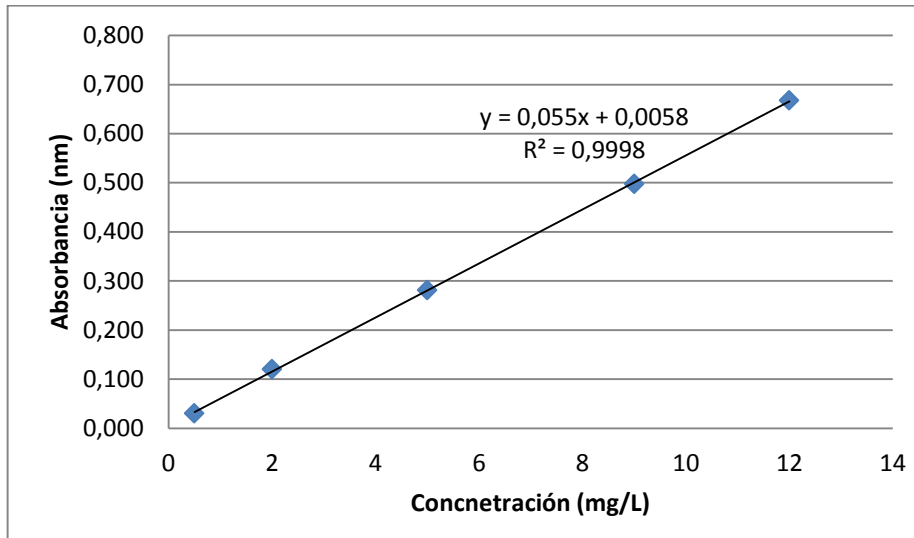
Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	0,019790	0,003085	6,42	0,008
Concentración	0,0512415	0,0004326	118,45	0,000

S = 0,00414473    R-cuad.= 100,0%    R-cuad. (Ajustado)= 100,0%

### Análisis de varianza

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	1	0,24104	0,24104	14031,15	0,000
Error residual	3	0,00005	0,00002		
Total	4	0,24109			

## Buffer pH 7.4 con fuerza iónica 0.15M



GRÁFICA 15 REGRESIÓN LINEAL BUFFER PH 7.4

### Análisis de regresión: absorbancia buffer pH7.4 vs. Concentración

La ecuación de regresión es

Absorbancia = 0,00581 + 0,0550 concentración

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	0,005813	0,002953	1,97	0,144
Concentración	0,0550036	0,0004141	132,83	0,000

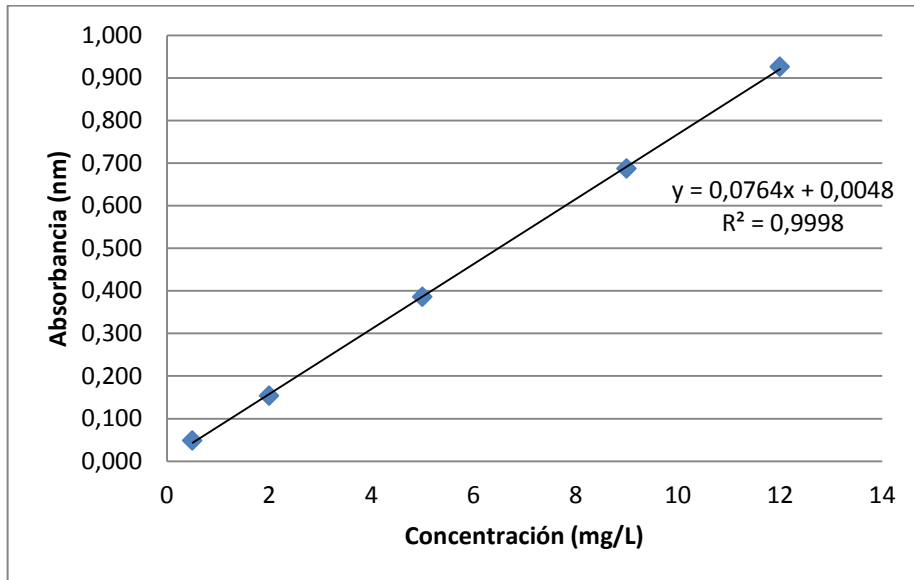
S = 0,00396741    R-cuad.= 100,0%    R-cuad.(ajustado) = 100,0%

Análisis de varianza

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	1	0,27773	0,27773	17644,58	0,000
Error residual	3	0,00005	0,00002		
Total	4	0,27778			



## Buffer pH 1.2 con fuerza iónica 0.15M



GRÁFICA 16 REGRESIÓN LINEAL BUFFER PH 1.2

### Análisis de regresión: Absorbancia buffer pH 1.2 vs. Concentración

La ecuación de regresión es

Absorbancia = 0,00479 + 0,0764 concentración

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	0,004790	0,004103	1,17	0,327
Concentración	0,0763526	0,0005754	132,71	0,000

S = 0,00551259    R-cuad.= 100,0%    R-cuad.(ajustado) = 100,0%

### Análisis de varianza

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	1	0,53517	0,53517	17610,77	0,000
Error residual	3	0,00009	0,00003		
Total	4	0,53526			

### 1.3 Repetibilidad

#### 1.3.1 Repetibilidad del sistema

Se prepararon soluciones de 5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide a 18mg/L en medio acuoso y buffer pH 1,2 y de 16 mg/L en buffer pH 7.4. Cada solución se leyó 10 veces en tres días diferentes, a la longitud de onda establecida y a 37 °C de temperatura.

TABLA 12 REPETIBILIDAD DEL SISTEMA EN MEDIO ACUOSO

Numero de repeticiones	Absorbancia (285 nm)		
	Día 1	Día 2	Día 3
1	0.849	0.846	0.844
2	0.849	0.846	0.844
3	0.849	0.846	0.844
4	0.850	0.846	0.843
5	0.849	0.845	0.844
6	0.849	0.846	0.844
7	0.849	0.846	0.844
8	0.848	0.846	0.844
9	0.849	0.846	0.843
10	0.849	0.846	0.844
<b>Promedio</b>	0.849	0.846	0.844
<b>Desviación estándar</b>	4,47E-4	3,01E-4	4,04E-4
<b>Coficiente variación</b>	0.053	0.036	0.048
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37°C	37°C	37°C

TABLA 13 REPETIBILIDAD DEL SISTEMA EN BUFFER PH 7.4

Numero de repeticiones	Absorbancia (285 nm)		
	Día 1	Día 2	Día 3
1	0.876	0.873	0.871
2	0.876	0.873	0.871
3	0.876	0.873	0.870
4	0.876	0.873	0.871
5	0.876	0.873	0.871
6	0.876	0.873	0.871
7	0.876	0.873	0.871
8	0.876	0.873	0.871
9	0.875	0.873	0.871
10	0.876	0.873	0.871

<b>Promedio</b>	0.876	0.873	0.871
<b>Desviación estándar</b>	3.16E-4	0.000	3.16E-4
<b>Coefficiente variación</b>	0.036	0.000	0.036
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37°C	37°C	37°C

TABLA 14 REPETIBILIDAD DEL SISTEMA EN BUFFER PH 1.2

Numero de repeticiones	Absorbancia (285 nm)		
	Día 1	Día 2	Día 3
1	0.959	0.947	0.944
2	0.959	0.948	0.943
3	0.959	0.948	0.941
4	0.959	0.948	0.940
5	0.958	0.947	0.939
6	0.958	0.947	0.939
7	0.958	0.947	0.939
8	0.957	0.947	0.938
9	0.958	0.948	0.938
10	0.957	0.948	0.937
<b>Promedio</b>	0.958	0.947	0.940
<b>Desviación estándar</b>	7.51E-4	5.27E-4	2.25E-3
<b>Coefficiente variación</b>	0.078	0.056	0.239
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37°C	37°C	37°C

### 1.3.2 Repetibilidad del método

Se prepararon soluciones de 5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide a 18mg/L en medio acuoso y buffer pH 1,2 y de 16 mg/L en buffer pH 7.4. Estas soluciones se prepararon en tres días diferentes y se leyó 10 veces su absorbancia, a la longitud de onda establecida y a 37 °C de temperatura.

TABLA 15 REPETIBILIDAD DEL MÉTODO EN MEDIO ACUOSO

Numero de repeticiones	Absorbancia (285 nm)		
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
1	0.914	0.914	0.914
2	0.914	0.915	0.914
3	0.913	0.914	0.914
4	0.913	0.914	0.914
5	0.914	0.914	0.913
6	0.904	0.915	0.914
7	0.914	0.915	0.914
8	0.913	0.915	0.914
9	0.914	0.914	0.914
10	0.913	0.914	0.914

<b>Promedio</b>	0.914	0.914	0.914
<b>Desviación estándar</b>	3.06E-3	5.16E-3	3.16E-3
<b>Coefficiente variación</b>	0.335	0.565	0.346
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37°C	37°C	37°C

TABLA 16 REPETIBILIDAD DEL MÉTODO EN BUFFER 7.4

Numero de repeticiones	Absorbancia (285 nm)		
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
1	0.866	0.832	0.842
2	0.866	0.832	0.842
3	0.866	0.832	0.841
4	0.866	0.832	0.841
5	0.866	0.832	0.841
6	0.866	0.832	0.841
7	0.866	0.832	0.841
8	0.867	0.832	0.841
9	0.866	0.833	0.840
10	0.866	0.832	0.841
<b>Promedio</b>	0.866	0.832	0.841
<b>Desviación estándar</b>	3.02E-4	3.02E-4	5.39E-4
<b>Coefficiente variación</b>	0.035	0.036	0.064
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37°C	37°C	37°C

TABLA 17 REPETIBILIDAD DEL MÉTODO EN PH 1.2

Numero de repeticiones	Absorbancia (285 nm)		
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
1	0.988	0.987	0.975
2	0.988	0.986	0.974
3	0.987	0.986	0.974
4	0.987	0.986	0.974
5	0.986	0.986	0.974
6	0.987	0.985	0.974
7	0.986	0.985	0.973
8	0.986	0.985	0.973
9	0.985	0.985	0.973
10	0.985	0.985	0.973
<b>Promedio</b>	0.986	0.986	0.974
<b>Desviación estándar</b>	1.08E-3	6.99E-4	6.75E-4
<b>Coefficiente variación</b>	0.109	0.071	0.069
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37°C	37°C	37°C

## ANEXO 2 Preparación de los sistemas buffer utilizados en el estudio

Para la preparación de los sistemas buffer pH 1,2 y 7,4, con una fuerza iónica de 0,15 M. Se utilizó ácido clorhídrico y cloruro de potasio para la preparación del buffer ácido, mientras que para el buffer fisiológico (7.4) se utilizó fosfato de potasio monobásico e hidróxido de sodio. Se siguieron criterios farmacopéicos vigentes (USP 36) para preparación de las soluciones amortiguadoras. La fuerza iónica se ajustó al valor requerido con el cloruro de potasio.

### 2.1 Preparación del buffer pH 1.2 con fuerza iónica 0.15M

Para preparar 200mL de buffer de pH 1.2 según la farmacopea vigente, se requiere 85mL de solución de ácido clorhídrico (HCl) 0.2M y 50 mL de solución de cloruro de potasio (KCl) 0.2M. El volumen faltante se completa con agua. A continuación se realizan los cálculos respectivos para obtener 100mL de las soluciones de HCl y KCl a las concentraciones requeridas.

- Para obtener una solución de 100 mL de HCl 0.2 M se requiere 1,66 mL de HCl concentrado.

$$[HCl\ 37\%] = \frac{1,19g}{mL} \times \frac{1000mL}{1L} \times \frac{1\ mol}{36,45g} \times 0,37 = 12,08M$$
$$V_{HCl\ conc} = \frac{0,2M \times 100mL}{12,08M} = 1,66mL$$

- Para obtener una solución de 100 mL de KCl 0.2 M se requiere 1,49g de KCl

$$0,2 \frac{m}{L} \times 0,1L = 0,02\ moles\ de\ KCl \times 74,5513 \frac{g}{mol} = 1,49\ g\ KCl$$

De acuerdo a lo anterior, se calcula la fuerza iónica del sistema a formar, con el fin de determinar el exceso de KCl que debe ser adicionado para obtener una fuerza iónica de 0,15M

$$[KCl] = \frac{50mL \times 0,2mL}{200\ mL} = 0,05M$$

$$[HCl] = \frac{85mL \times 0,2mL}{200\ mL} = 0,085M$$

$$\mu = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n C_i Z_i^2$$

$$\mu = \frac{1}{2} x [((0,085M x (1^2)) + (0,085M x (-1^2))) + ((0,05M x (1^2) + (0,05M x (-1^2)))]$$

$$\mu = 0,135M$$

Se requiere un exceso de KCl que aporte 0,015M de fuerza iónica al sistema.

$$0,015 \frac{m}{L} x 0,1L = 1,5x10^{-3} moles x 74,5513 g = 0,1118g KCl$$

De esta manera se requiere un total de 1,602 g KCl para la preparación del buffer pH 1.2 con fuerza iónica 0,15M

## 2.2 Preparación del buffer pH 7.4 con fuerza iónica 0.15M

Para preparar 200mL de buffer de pH 7.4 según la farmacopea vigente, se requiere 39,1mL de solución de hidróxido de sodio (NaOH) 0.2M y 50 mL de solución de fosfato de potasio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 0.2M. El volumen faltante se completa con agua. A continuación se realizan los cálculos respectivos para obtener 100mL de las soluciones de NaOH y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a las concentraciones requeridas.

- Para obtener una solución de 100 mL de NaOH 0,2M se requieren 0,799g de NaOH.

$$g NaOH = \frac{0,2mol}{1L} x 0,1L x \frac{39,997g}{1 mol NaOH} = 0,799 g NaOH$$

- Para obtener una solución de 100 mL de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,2 M se requieren 2,721g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.

$$g KH_2PO_4 = \frac{0,2mol}{1L} x 0,1L x \frac{136,086g}{1 mol} = 2,721$$

Posteriormente, se debe calcular la fuerza iónica del sistema formado, con el fin de determinar el exceso de KCl que debe ser adicionado para obtener una fuerza iónica de 0,15M. Tal como sigue:

$$[KH_2PO_4] = \frac{50mL \times 0,2mL}{200 mL} = 0,05M$$

$$[NaOH] = \frac{39,1mL \times 0,2mL}{200 mL} = 0,04M$$

$$\mu = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n C_i Z_i^2$$

$$\mu = \frac{1}{2} x [((0,05M \times (1^2)) + (0,05M \times (-1^2))) + ((0,04M \times (1^2)) + (0,04M \times (-1^2)))]$$

$$\mu = 0,09M$$

De esta forma, se requiere un exceso de KCl que aporte 0,06M de fuerza iónica al sistema.

$$0,06 \frac{m}{L} \times 0,2L = 0,012 moles \times 74,5513 g = 0,894g KCl$$

Por lo que se requiere un total de 0,894 g KCl para la preparación del buffer pH 1,2 con fuerza iónica 0,15M.

### ANEXO 3 Determinación de humedad de los comprimidos de clorhidrato de Eudragit E100 y celulosa microcristalina

A continuación se muestra el porcentaje de humedad adquirido por cada comprimido.

TABLA 18 COMPRESIÓN Y HUMEDAD DEL CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E100

Día/ Temp	Número de comprimido	Peso del comprimido inicial (mg)	Peso del comprimido final (mg)	Porcentaje de humedad (%)	Promedio
1 20.1°C	1	493.8	476.8	3.4427	3.3073
	2	499.3	482.8	3.3036	
	3	498.0	481.5	3.3133	
	4	496.1	479.9	3.2655	
	5	498.2	482.2	3.2116	
2 24.0°C	1	543.8	479.3	11.8610	12.0347
	2	546.3	480.2	12.0996	
	3	546.9	480.9	12.0680	
	4	544.7	479.1	12.0433	
	5	546.2	480.1	12.1018	
3 20.4°C	1	542.5	478.2	11.8525	12.2632
	2	545.6	476.8	12.6100	
	3	547.3	479.0	12.4794	
	4	544.9	477.7	12.3325	
	5	545.6	479.9	12.0418	
4 20.0°C	1	545.1	477.2	12.4564	13.6928
	2	552.1	473.7	14.2003	
	3	551.8	475.2	13.8818	
	4	550.7	475.4	13.6735	
	5	554.3	475.3	14.2522	



TABLA 19 COMPRESIÓN Y HUMEDAD DE LA CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102

Día/ Temp	Número de comprimido	Peso del comprimido inicial (mg)	Peso del comprimido final (mg)	Porcentaje de humedad (%)	Promedio
1 26.1°C	1	504.4	495.1	1.8438	1.6984
	2	503.0	495.0	1.5905	
	3	502.0	493.7	1.6534	
	4	502.2	493.3	1.7722	
	5	502.4	494.2	1.6322	
2 20.3°C	1	515.0	499.9	2.9320	3.1897
	2	516.5	494.3	4.2982	
	3	501.0	486.3	2.9341	
	4	514.6	495.7	3.6728	
	5	516.3	505.4	2.1112	
3 20.1°C	1	517.2	500.4	3.2483	4.0311
	2	518.0	495.8	4.2857	
	3	515.9	495.3	3.9930	
	4	511.3	489.7	4.2245	
	5	513.1	490.5	4.4042	
4 24.3°C	1	517.4	498.5	3.6529	4,1904
	2	516.4	492.6	4.6088	
	3	514.1	491.9	4.3182	
	4	515.3	493.1	4.3082	
	5	516.4	495.4	4.0666	

## ANEXO 4 Datos obtenidos en los perfiles de disolución

**TABLA 20 ABSORBANCIAS OBTENIDAS DE LOS COMPRIMIDOS DE CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E100 EN LOS TRES MEDIOS DE ESTUDIO**

Tiempo (min)	Vaso disolutor	Absorbancia / medio acuoso	Absorbancia / buffer pH7.4	Absorbancia / buffer pH 1.2
10	1	3,610	3,506	3,306
	2	3,910	3,954	3,694
	3	4,000	3,507	2,714
20	1	3,909	4,000	3,569
	2	3,784	4,000	3,745
	3	4,000	4,000	3,803
30	1	3,908	3,952	3,745
	2	4,000	3,697	3,870
	3	3,783	4,000	4,000
40	1	4,000	4,000	3,870
	2	4,000	4,000	3,870
	3	4,000	3,951	4,000
50	1	4,000	3,871	3,693
	2	4,000	3,951	3,607
	3	4,000	4,000	3,694
60	1	3,965	3,696	3,745
	2	4,000	4,000	3,949
	3	4,000	4,000	3,745
70	1	4,000	3,872	3,694
	2	4,000	3,951	3,649
	3	3,962	4,000	3,534
80	1	3,757	3,650	3,694
	2	3,961	4,000	3,803
	3	3,961	4,000	3,648
90	1	4,000	3,804	3,502
	2	4,000	3,950	3,694
	3	4,000	4,000	3,607
100	1	4,000	3,696	3,607
	2	4,000	4,000	3,418
	3	4,000	4,000	3,870
110	1	3,814	3,871	3,534
	2	3,705	4,000	3,534

	3	3,705	4,000	3,694
120	1	4,000	4,000	3,535
	2	3,659	4,000	3,569
	3	4,000	4,000	3,745
180	1	4,000	3,746	3,445
	2	4,000	3,871	3,473
	3	4,000	3,950	3,950
240	1	4,000	4,000	3,307
	2	4,000	3,870	3,348
	3	3,962	3,949	3,419
300	1	3,755	3,950	3,307
	2	3,755	4,000	3,288
	3	3,879	3,870	3,288
360	1	3,533	3,648	3,394
	2	3,743	4,000	3,348
	3	3,744	4,000	3,503
420	1	3,736	3,945	3,418
	2	3,736	4,000	3,306
	3	3,684	4,000	3,347
480	1	3,784	3,686	3,318
	2	3,675	3,862	3,409
	3	3,515	3,686	3,598
540	1	3,513	4,000	3,324
	2	3,781	4,000	3,421
	3	3,672	3,791	3,370
600	1	3,721	3,858	3,410
	2	3,779	3,790	3,292
	3	3,779	3,936	3,292
1440	1	3,728	3,950	4,000
	2	3,764	4,000	3,878
	3	3,706	4,000	4,000

**TABLA 21 ABSORBANCIAS OBTENIDAS DE LOS COMPRIMIDOS DE CELULOSA MICROCRISTALINA PH102 EN LOS TRES MEDIOS DE ESTUDIO**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Vaso disolutor</b>	<b>Absorbancia / medio acuoso</b>	<b>Absorbancia / buffer pH7.4</b>	<b>Absorbancia / buffer pH 1.2</b>
10	1	2,114	0,289	0,279
	2	1,286	0,351	0,448
	3	1,158	0,393	0,323

20	1	2,563	0,484	0,491
	2	1,755	0,482	0,689
	3	1,507	0,613	0,544
30	1	2,982	0,579	0,645
	2	2,035	0,558	0,861
	3	1,795	0,735	0,728
40	1	3,170	0,657	0,769
	2	2,201	0,695	1,043
	3	1,953	0,917	0,876
50	1	3,264	0,761	0,864
	2	2,410	0,702	1,160
	3	2,134	1,054	0,965
60	1	3,487	0,826	0,945
	2	2,563	0,851	1,256
	3	2,184	1,114	1,073
70	1	3,359	0,910	1,043
	2	2,678	0,931	1,366
	3	2,371	1,285	1,130
80	1	3,514	1,015	1,061
	2	2,779	0,966	1,498
	3	2,456	1,312	1,286
90	1	3,483	1,033	1,206
	2	2,904	1,067	1,606
	3	2,614	1,479	1,411
100	1	3,580	1,097	1,357
	2	3,057	1,113	1,735
	3	2,618	1,528	1,516
110	1	2,808	1,169	1,397
	2	3,046	1,186	1,769
	3	3,756	1,604	1,603
120	1	3,705	1,255	1,462
	2	3,103	1,198	1,894
	3	2,952	1,698	1,696
180	1	3,707	1,448	1,462
	2	3,339	1,520	1,894
	3	3,361	2,005	1,696
240	1	3,812	1,769	2,056
	2	3,543	1,827	2,663
	3	3,543	2,426	2,426
300	1	3,402	2,005	2,313

	2	3,590	2,116	2,925
	3	3,854	2,649	2,681
360	1	4,000	2,218	2,584
	2	3,726	2,231	3,117
	3	3,588	2,891	2,950
420	1	3,626	2,429	2,740
	2	3,723	2,507	3,217
	3	3,547	3,031	3,068
480	1	3,626	2,507	2,883
	2	3,723	2,691	3,598
	3	3,547	3,135	3,177
540	1	3,625	2,678	2,925
	2	3,671	2,791	3,324
	3	3,847	3,358	3,226
600	1	3,705	2,785	2,951
	2	4,000	2,920	3,383
	3	3,567	3,314	3,198
1440	1	3,717	3,649	3,701
	2	4,000	3,853	3,956
	3	3,827	3,511	3,753

**TABLA 22 ABSORBANCIAS OBTENIDAS DE LOS COMPRIMIDOS COMERCIALES DE LIBERACIÓN INMEDIATA EN LOS TRES MEDIOS DE ESTUDIO**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Vaso disolutor</b>	<b>Absorbancia / medio acuoso</b>	<b>Absorbancia / buffer pH7.4</b>	<b>Absorbancia / buffer pH 1.2</b>
10	1	3,714	3,576	3,552
	2	3,714	3,576	3,821
	3	4,000	3,614	3,967
20	1	3,627	3,509	4,000
	2	3,969	4,000	4,000
	3	3,891	4,000	3,762
30	1	3,823	4,000	4,000
	2	3,969	4,000	4,000
	3	4,000	4,000	4,000
40	1	3,970	3,876	3,967
	2	4,000	3,956	3,712
	3	3,714	4,000	3,967
50	1	3,823	3,751	3,712
	2	3,969	4,000	4,000

	3	4,000	3,876	4,000
60	1	3,969	3,654	3,888
	2	4,000	4,000	4,000
	3	4,000	4,000	4,000
70	1	3,823	4,000	4,000
	2	4,000	4,000	4,000
	3	3,670	3,654	4,000
80	1	3,823	4,000	4,000
	2	3,765	3,808	3,889
	3	4,000	3,955	4,000
90	1	4,000	3,751	4,000
	2	3,670	3,699	4,000
	3	3,970	4,000	3,968
100	1	3,890	3,699	4,000
	2	4,000	4,000	4,000
	3	4,000	4,000	4,000
110	1	3,823	3,875	3,968
	2	4,000	3,954	4,000
	3	3,627	3,875	4,000
120	1	3,628	4,000	3,888
	2	3,823	4,000	4,000
	3	3,970	3,539	4,000
180	1	3,714	4,000	4,000
	2	3,823	3,874	3,887
	3	3,970	3,875	3,887
240	1	4,000	3,953	4,000
	2	4,000	4,000	4,000
	3	3,823	3,953	4,000
300	1	3,823	3,807	3,674
	2	4,000	3,807	4,000
	3	4,000	4,000	4,000
360	1	3,969	3,654	3,727
	2	3,969	3,809	4,000
	3	3,823	3,955	4,000
420	1	3,765	3,576	3,785
	2	4,000	3,956	3,516
	3	4,000	4,000	3,852
480	1	4,000	3,810	3,785
	2	3,968	3,752	3,589
	3	3,889	3,655	3,786

540	1	3,713	3,750	3,675
	2	4,000	3,808	3,675
	3	4,000	3,750	4,000
600	1	3,621	3,806	3,629
	2	3,661	3,697	4,000
	3	3,816	4,000	4,000
1440	1	4,000	4,000	4,000
	2	4,000	3,830	4,000
	3	4,000	3,763	4,000

**TABLA 23 ABSORBANCIAS OBTENIDAS DE LOS COMPRIMIDOS COMERCIALES DE LIBERACIÓN RETARDADA EN LOS TRES MEDIOS DE ESTUDIO**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Vaso disolutor</b>	<b>Absorbancia /medio acuoso</b>	<b>Absorbancia / buffer pH7.4</b>	<b>Absorbancia / buffer pH 1.2</b>
10	1	0,492	0,514	0,358
	2	0,453	0,486	0,346
	3	0,459	0,512	0,339
20	1	0,791	0,797	0,661
	2	0,769	0,762	0,664
	3	0,803	0,760	0,680
30	1	1,055	1,060	0,944
	2	1,022	1,024	0,941
	3	1,087	1,015	0,996
40	1	1,302	1,314	1,213
	2	1,283	1,279	1,201
	3	1,358	1,264	1,289
50	1	1,512	1,547	1,422
	2	1,510	1,515	1,420
	3	1,588	1,489	1,503
60	1	1,729	1,815	1,650
	2	1,720	1,777	1,625
	3	1,783	1,736	1,786
70	1	1,876	2,000	1,819
	2	1,909	1,966	1,813
	3	1,963	1,902	1,982
80	1	2,029	2,183	1,972
	2	2,082	2,154	1,973
	3	2,135	2,055	2,136

90	1	2,207	2,353	2,124
	2	2,370	2,316	2,112
	3	2,293	2,234	2,288
100	1	2,394	2,520	2,314
	2	2,413	2,439	2,279
	3	2,461	2,380	2,471
110	1	2,513	2,690	2,471
	2	2,535	2,612	2,439
	3	2,593	2,526	2,637
120	1	2,643	3,273	2,602
	2	2,682	3,206	2,573
	3	2,705	3,162	2,847
180	1	3,254	3,506	3,268
	2	3,271	3,874	3,203
	3	3,237	3,476	3,344
240	1	3,589	4,000	3,412
	2	3,464	4,000	3,667
	3	3,668	3,874	4,000
300	1	3,668	3,540	3,587
	2	3,823	4,000	4,000
	3	3,765	3,876	4,000
360	1	3,766	3,956	4,000
	2	4,000	3,479	3,785
	3	3,890	3,876	3,727
420	1	3,667	3,701	3,676
	2	4,000	3,701	3,454
	3	3,822	3,752	3,589
480	1	3,764	3,653	4,000
	2	4,000	3,954	3,630
	3	4,000	3,954	4,000
540	1	4,000	3,806	3,851
	2	3,968	4,000	3,675
	3	4,000	4,000	3,851
600	1	3,545	4,000	4,000
	2	4,000	4,000	4,000
	3	3,620	4,000	4,000
1440	1	4,000	4,000	4,000
	2	4,000	4,000	4,000
	3	4,000	3,828	4,000



## ANEXO 5 Certificado de análisis de calidad de la celulosa microcristalina pH102

**CONTROL DE CALIDAD**

**REPORTE ANALITICO DE MATERIA PRIMA**

NOMBRE **CELULOSA MICROCRISTALINA (pH 102)** CODIGO 47100675 EMISION: Helo C. Gallardo 01 MAR 2010  
 REEMPLAZA A 20 ENE 2006

No. CONTROL 10059054 LOTE P210822234 OC 10049947 CANTIDAD 720,0 Kg NEG 007

FABRICANTE FMC BioPolymer PROVEEDOR Cabarría y Cia S.A VALIDO HASTA: Ene 2012

Nº DE RECIPIENTES 36 RECIPIENTES MUESTREADOS 8 POR JEANILA FECHA 13 ENE 2011

ENSAYO FUENTE	ESPECIFICACIONES	METODO ANALISIS	RESULTADO	ESTANDAR LOTE: 10045252-5 VENGE: MAR 2011	FECHA	ANALISTA
(**) DESCRIPCION (NF VIGENTE)	POLVO FINO BLANCO O CASI BLANCO, SIN PARTICULAS FIBROSAS, DE LIBRE FLUJO	ORGANOLECTICO	<u>Polvo fino blanco cremoso sin partículas fibrosas de libre flujo</u>	<u>Polvo fino blanco cremoso sin partículas fibrosas de libre flujo</u>	19 Ene 2011	H. Florez
(**) IDENTIFICACION (NF VIGENTE)	A. COLOR VIOLETA AZULADO	NF VIGENTE	<u>Color violeta azulado</u>	N/A	19 Ene 2011	H. Florez
	B. GRADO DE POLIMERIZACION MAXIMO 350	NF VIGENTE	<u>205</u>	N/A	19 Ene 2011	H. Florez
SOLUBILIDAD (NF VIGENTE)	INSOLUBLE EN AGUA	NF VIGENTE	<u>insoluble en agua</u>	N/A	19 Ene 2011	H. Florez
	INSOLUBLE EN ACIDOS DILUIDOS	NF VIGENTE	<u>insoluble en acidos diluidos</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
	INSOLUBLE EN LA MAYORIA DE SOLVENTES ORGANICOS (CLOROFORMO Y ETER)	NF VIGENTE	<u>insoluble en la mayoría de solventes organicos (Cloroformo y eter)</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
	PRACTICAMENTE INSOLUBLE NaOH 1:20	NF VIGENTE	<u>Practicamente insoluble NaOH 1:20</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
RESIDUO DE IGNICION (NF VIGENTE)	MAXIMO 0,1%	NF VIGENTE	<u>0,0%</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
(**) pH (NF VIGENTE)	5,0 - 7,5	NF VIGENTE	<u>6,2</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
(**) PERDIDA POR SECADO 105°C x 3h (NF VIGENTE)	3,0% - 5,0%	NF VIGENTE	<u>4,1%</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
(**) TAMANO DE PARTICULA	MALLA No 60 RETIENE MAXIMO 8%	NF VIGENTE	<u>2%</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
	MALLA No 200 RETIENE MINIMO 45%	NF VIGENTE	<u>60%</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
METALES PESADOS II (NF VIGENTE)	MAXIMO 0,001%	NF VIGENTE	<u>0,001%</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
SUSTANCIAS SOLUBLES EN AGUA (NF VIGENTE)	MAXIMO 12,5 mg (0,25%)	NF VIGENTE	<u>3,1 mg</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
SUSTANCIAS SOLUBLES EN ETER (NF VIGENTE)	MAXIMO 5,0 mg (0,05%)	NF VIGENTE	<u>0,1 mg</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
DISOLVENTES RESIDUALES (NF VIGENTE)	CUMPLE CON LOS REQUISITOS	NF VIGENTE	<u>Cumple requisitos</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
CONDUCTIVIDAD (NF VIGENTE)	NO EXCEDE LA DEL AGUA EN MAS DE 75 µS/cm	NF VIGENTE	<u>62 µS/cm</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
(**) DENSIDAD APARENTE	0,28 g/cc - 0,38 g/cc	TQ-033	<u>0,35 g/cc</u>	N/A	17 Ene 2011	H. Florez
<b>(**) CONTROL MICROBIOLOGICO TOTAL:</b>						
BACTERIAS: (CONTEO AEROBICO TOTAL) (NF VIGENTE)	MAXIMO 1000 UFC/g	METODOS GENERALES USP VIGENTE	<u>Menor a 100 UFC/g</u>	N/A	19 ENE 2011	DRANGEL
HONGOS Y LEVADURAS: (NF VIGENTE)	MAXIMO 100 UFC/g	METODOS GENERALES USP VIGENTE	<u>Menor a 100 UFC/g</u>	N/A	19 ENE 2011	DRANGEL
MICROORGANISMOS PATOGENOS: E. Coli, Salmonella, Ps. aeruginosa, St. aureus (NF VIGENTE)	AUSENTES	METODOS GENERALES USP VIGENTE	<u>AUSENTES</u>	N/A	19 ENE 2011	DRANGEL

Reanalizar cada año  
 (\*\*) Análisis Reducido N°: 2809 FMC Biopolymer  
 Fabricante: FMC Biopolymer/Cabarría y Cia.

Almacenar en recipientes de cierre hermetico  
 TECNICA VIGENTE: MP-1464, EMISION 02 FEB 2010

OBSERVACIONES: \* H. Florez 19 Ene 2011

APROBADO  RECHAZADO  REVISADO POR: E. Solís FECHA: 19 Ene 2011

F-SPRC-029-3R4  
 Fecha Rev. OCT 2008

FMC BioPolymer  
 735 Market St.  
 Philadelphia, PA 19103  
 Customer Service: 800-526-3649  
 Fax: 215-299-6291

**FMC BioPolymer**  
 Certificate of Analysis

Avicel® Microcrystalline Cellulose, NF, Ph. Eur., JP

Type : PH-102  
 Lot No : P210822234  
 Manufacturing Date: 05-Oct-2010  
 Reevaluation Date: 04-Oct-2014

Customer Purchase Order: 2010-0332  
 Delivery Number: 80454996

Standard	Specification	Lot Analysis
Identification A(USP,EP, JP 1)	PASS	Pass
Loss on Drying, %	3.0 - 5.0	3.9
Loose Bulk Density, g/cc	0.28 - 0.33	0.31
DP ,units (ID B USP,EP)(ID 3 JP)	NMT 350	225
Identification 2 (JP)	PASS	Pass
pH	5.5 - 7.0	5.8
Conductivity, $\mu$ S/cm	NMT 75	48
Residue on Ignition, %	NMT 0.05	0.01
Water Soluble Substances, mg/5g	NMT 12.5	3.1
Water soluble substances, %	NMT 0.25	0.06
Heavy Metals, % (Pb)	NMT 0.001	Pass
Sol.in Cu Tetramine Hydroxide	Soluble	Pass
Ether Soluble Substances,mg/10g	NMT 5.0	0.2
Air Jet Particle Size, wt. % +60Mesh	NMT 8	1
Air Jet Particle Size, wt. % +200Mesh	NLT 45	63
P.S.D.,Malvern LD, $\mu$ m ,d10 (FRC, Ph.eur)	-	33
P.S.D.,Malvern LD, $\mu$ m ,d50 (FRC, Ph.eur)	-	105
P.S.D.,Malvern LD, $\mu$ m ,d90 (FRC, Ph.eur)	-	220
Total Aerobic Microbial Count, cfu/gram	NMT 100	Pass
Total Yeast and Mold Count, cfu/gram	NMT 20	Pass
Salmonella Species	Absent in a 10g sample	Pass
Escherichia coli	Absent in a 10g sample	Pass
Staphylococcus aureus	Absent in a 10g sample	Pass
Pseudomonas aeruginosa	Absent in a 10g sample	Pass
Coliform species	Absent in a 10g sample	Pass

**Storage Conditions:** Store at ambient conditions; keep containers sealed; material is very hygroscopic.

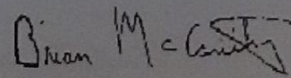
We certify that as of the date of shipment, the above product conforms with current USP/NF, Ph Eur, and JP specifications of the date of manufacture.

This product meets the requirement for Residual Solvents in the United States Pharmacopoeia and ICH guide Q3C. FMC recommends testing Loss on Drying after the re-evaluation date above.

**ISO 9001:2008 Certified Quality System.** Refer to package label for Kosher status.  
**FRCs (Ph.eur)** Hausner Ratio: Typical values between 1.18-1.45 for all Avicel Grades. Degree of Crystallinity: Typical Values: For all Avicel PH grades, approx. 80% (by Intensity) and 66% (by Area).  
 Typical Degree of Polymerization range for Avicel PH microcrystalline cellulose is 100 to 300

MT-More than, NMT-Not more than, LT-Less than, NLT-Not less than.


Manufactured under GMPs and Issued by:  
 FMC BioPolymer  
 301 Ogletown Road,  
 Newark, DE 19711, USA  
 Phone: (302)451-0100



Brian McCarthy  
 Quality Manager



## ANEXO 6 Certificado de análisis de calidad de Eudragit E100



Tecnoquimicas

**CONTROL DE CALIDAD**

**REPORTE ANALITICO DE MATERIA PRIMA**

NOMBRE: **EUDRAGIT E-100** CODIGO 47200313 EMISION: Tecnoquimicas 30 NOV 2010  
 (COPOLIMERO METACRILATO BÁSICO BUTILADO) REEMPLAZA LA 27 AGO 2007

No. CONTROL 11077469 LOTE E110401082 OC 100582032 CANTIDAD 10,0K9 NEG. 00


FABRICANTE Evonik PROVEEDOR Almapol Colombia VALIDO HASTA: Mar 2014

Nº DE RECIPIENTES 2 RECIPIENTES MUESTREADOS 2 POR JEAVKA FECHA 02 MAR 2012

ENSAYO FUENTE	ESPECIFICACIONES	METODO ANALISIS	RESULTADO	ESTANDAR LOTE: <u>47200313</u> VENGE: <u>A 30 2012</u>	FECHA	ANALISTA
* DESCRIPCION	CRISTALES DE FORMA CILINDRICA, INCOLOROS O LIGERAMENTE AMARILLOS, TRANSPARENTES, BRILLANTES CON OLOR A AMINA.	ORGANOLEPTICO	<u>Crystales de forma cilindrica, translucidos ligeramente amarillos. Olor a amida a base.</u>	<u>Crystales de forma cilindrica, translucidos ligeramente amarillos. Olor a amida, con olor a amina.</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
IDENTIFICACION (EP 6.0)	A. IR: SIMILAR A ESTANDAR	EP 6.0	<u>IR similar al Estándar</u>	<u>N/A</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
	B. CUMPLE EL ENSAYO	EP 6.0	<u>Cumple el ensayo</u>	<u>N/A</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
* SOLUBILIDAD (EP 6.0)	PRACTICAMENTE INSOLUBLE EN AGUA	EP 6.0	<u>Practicamente insoluble en agua</u>	<u>N/A</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
	LIBREMENTE SOLUBLE EN CLORURO DE METILENO	EP 6.0	<u>Libremente soluble en cloruro de metileno</u>	<u>N/A</u>	<u>16 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
	DISUELVE LENTAMENTE EN ALCOHOL	EP 6.0	<u>Disuelve lentamente en alcohol</u>	<u>N/A</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
VISCOSIDAD (Solución S) (EP 6.0)	ENTRE 3 mPa.s - 6 mPa.s	EP 6.0	<u>4 mPa.s</u>	<u>N/A</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
ABSORBANCIA A 420nm (Solución S) (EP 6.0)	MAXIMO 0,30	EP 6.0	<u>0,00</u>	<u>N/A</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
APARIENCIA DE LA PELICULA (Solución S) (EP 6.0)	SE FORMA UNA PELICULA CLARA CUANDO SECA	EP 6.0	<u>Se forma una película clara cuando seca.</u>	<u>N/A</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
PERDIDA POR SECADO 110°C, 3h (EP 6.0)	MAXIMO 2,0%	EP 6.0	<u>0,89%</u>	<u>N/A</u>	<u>08 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
MONOMEROS HPLC (EP 6.0)	SUMA DE BUTIL METACRILATO Y 2-DIMETILAMINOETIL METACRILATO MAXIMO 0,3%	EP 6.0	<u>&lt; 0,3%</u>	<u>N/A</u>	<u>21 Mar 2012</u>	<u>Jaxon</u>
RESIDUOS PESADOS C (EP 6.0)	MAXIMO 20 ppm	EP 6.0	<u>&lt; 20 ppm</u>	<u>N/A</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
CENIZAS SULFATADAS (EP 6.0)	MAXIMO 0,1%	EP 6.0	<u>0,1%</u>	<u>N/A</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>
DISOLVENTES RESIDUALES (EP 6.0)	CUMPLE CON LOS REQUISITOS	EP 6.0	<u>Cumple con los requisitos</u>	<u>N/A</u>	<u>21 Mar 2012</u>	<u>El Bolanos</u>
* ENSAYO GRUPOS DIMETILAMINOETIL EN BASE SECA (EP 6.0)	20,8% - 25,5%	EP 6.0	<u>22,6%</u>	<u>N/A</u>	<u>09 mar 2012</u>	<u>R Marti</u>

\* Reanalizar cada dos (2) años  
 Fabricante: Evonik Industries /Almapol Colombia

Almacenar en recipientes bien cerrados.  
 TECNICA VIGENTE: MP-1634, EMISION 30 NOV 2010  
09 mar 2012



Tecnoquimicas s.a.  
 PLANTA JAMUNDI  
**APROBADO**  
 CONTROL DE CALIDAD

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

APROBADO  RECHAZADO  REVISADO POR: DCSánchez FECHA: 21 Mar 2012

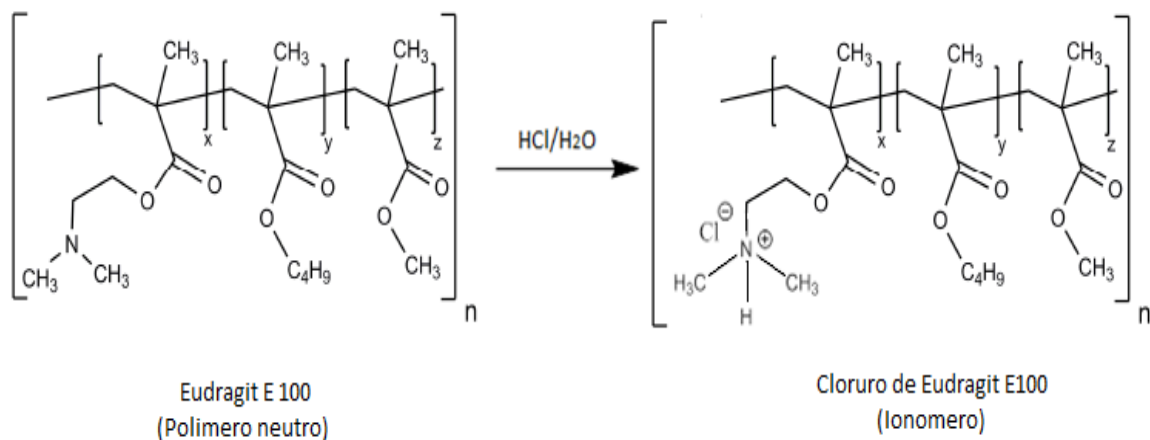
Formato Aprobado por: JC. Villamil F-SPRC-029-3R4  
 Fech. Rev: OCT 2009

## ANEXO 7 Obtención y caracterización del material polimérico

Dado que este procedimiento no se realizó, a continuación se muestra la metodología estandarizada por el laboratorio de investigación para la obtención del sistema polimérico clorhidrato de Eudragit E100; de igual forma se muestran algunos de los análisis realizados para su caracterización.

### 7.1 Modificación del sistema polimérico Eudragit E100

7.1.1 Se utiliza como material de partida el polímero comercial Eudragit E-100, con peso molecular promedio de 135000 Dalton. Este sistema polimérico se hizo reaccionar en cantidad equimolar con soluciones acuosas de HCl concentrado, con el fin de generar las formas iónicas del material polimérico (Ionómeros), tal como se muestra a continuación



### 7.2 Purificación del sistema polimérico clorhidrato de Eudragit E100

7.2.1 La formación de los ionómeros conlleva a un cambio físico en el sistema de mezcla, donde los sistemas poliméricos pasan de un sistema heterogéneo disperso a una solución polimérica homogénea, la cual se procedió a filtrar al vacío, en una celda de ultrafiltración Amicon® de 200 mL de capacidad, utilizando papel filtro marca Waltman® Grado 1: 11  $\mu\text{m}$ , con el fin de eliminar las partículas suspendidas, correspondientes al polímero que no se hidrolizó.

Posteriormente, estas soluciones se sometieron a procesos de diálisis y liofilización.

### *7.2.2 Diálisis de la solución de clorhidrato de Eudragit® E-100)*

7.2.2.1 Una vez concentrada la solución polimérica, se procedió a realizar la purificación por medio de procesos de diálisis, para lo cual se emplearon compartimientos cilíndricos de membranas de celulosa (Sigma Chemical Co), las cuales tienen la capacidad de retener moléculas con peso molecular mayor a 12000 Dalton.

7.2.2.2 La solución del polímero pre-concentrado, se adicionó en el interior de las membranas de celulosa, las cuales se sellaron y se depositaron en un baño de agua destilada de tal forma que toda la superficie de las membranas estuviera cubierta por esta.

7.2.2.3. Con el procedimiento anterior, se eliminó el exceso de iones generados en la formación de los ionómeros, el cual se monitoreó por medio de medidas de conductividad del agua externa a la membrana, la cual se reemplazó periódicamente hasta que se obtuvieron valores muy bajos de conductividad (5 – 20  $\mu$ siemens/cm) de manera constante durante el tiempo.

### *7.2.3 Liofilización de la solución de clorhidrato de Eudragit® E-100)*

7.2.3.1 Una vez obtenida la solución polimérica dializada, se realizó el proceso de liofilización, donde la solución polimérica se congeló con N<sub>2</sub> líquido en forma rotacional con el fin de obtener un sistema homogéneo de capas, que disminuya el tiempo de sublimación del equipo.

## **7.2 Caracterización del sistema polimérico clorhidrato de Eudragit E100**

7.2.1 Una vez obtenido el material polimérico en estado sólido se procedió a caracterizarlo por medio de espectroscopia de infrarrojo, donde se evaluó la variación en las señales del material polimérico inicial (Eudragit E-100) y el sistema polimérico modificado (clorhidrato de Eudragit E-100)

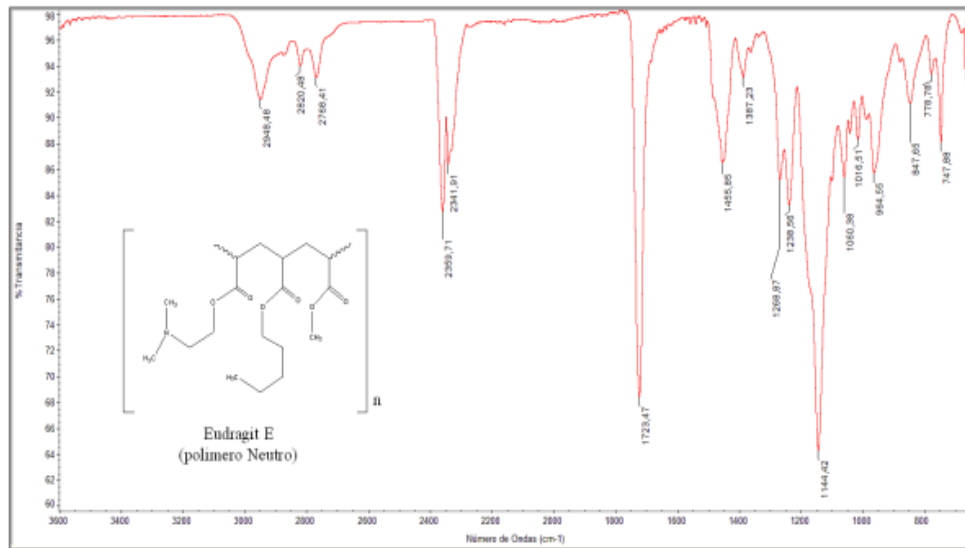


ILUSTRACIÓN 4 ESPECTRO DE FTIR PARA EL EUDRAGIT® E-100.

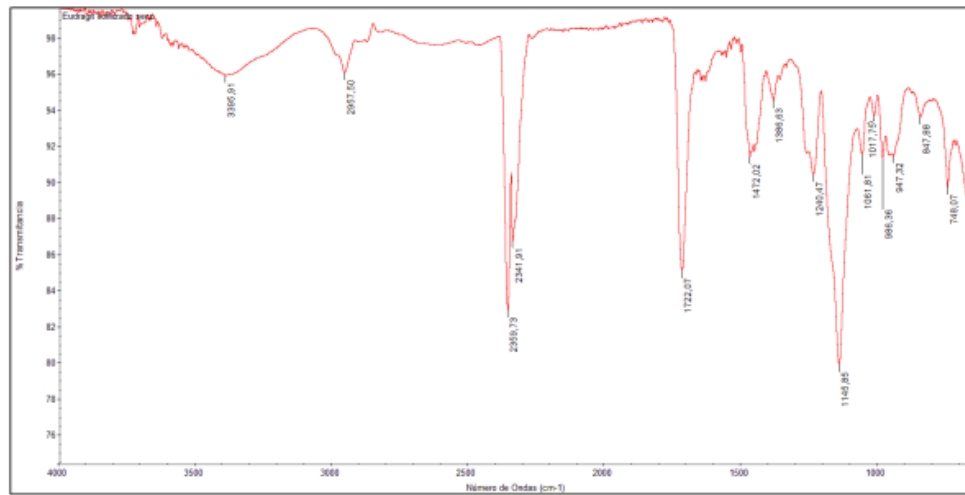


ILUSTRACIÓN 5 ESPECTRO DE FTIR PARA EL EUDRAGIT® E-100 MODIFICADO.