

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

"DESARROLLO DE TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE HIERRO, UTILIZANDO UNA MATRIZ POLIMÉRICA DE BASE ACUOSA"

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

LETICIA ORTEGA ALMANZA

MATRÍCULA

207181524

COMITÉ TUTORAL

TUTOR: DR. CARLOS TOMÁS QUIRINO BARREDA
ASESORA: M. EN C. NORMA ANGÉLICA NOGUEZ MÉNDEZ
ASESORA: M. EN C. GUADALUPE CLARA ESPINOSA MARTÍNEZ

México D.F., Diciembre de 2009

"DESARROLLO DE TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE HIERRO, UTILIZANDO UNA MATRIZ POLIMÉRICA DE BASE ACUOSA"

Firma

Visto Bueno del Comité Tutoral

Tutor: Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda

Asesor: M. en C. Norma Angélica Noguez Méndez

Asesor: M. en C. Guadalupe Clara Espinosa Martinez

LETICIA ORTEGA ALMANZA

MATRÍCULA

207181524

_:_____

"DESARROLLO DE TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE HIERRO, UTILIZANDO UNA MATRIZ POLIMÉRICA DE BASE ACUOSA"

Jurado del Examen de Grado

Presidente: Dra. María Josefa Bernard Bernard

Vocal; Dr. Efrén Hemández Baltazar

Secretario: Dr. Carlos Tomás Quinno Barreda

RESUMEN

En el mercado farmacéutico mexicano existen varios productos con distintas sales de hierro y en formas farmacéuticas de liberación convencional, así como de liberación prolongada.

A pesar de la importancia que tiene el sitio de absorción y la cinética de liberación en la biodisponibilidad del hierro, para dichos productos no existen estudios comparativos sobre los perfiles de liberación ni una metodología oficial como es la farmacopea nacional y de otros países que sea específica para obtener perfiles de liberación con la sal ferrosa.

El laboratorio innovador, produce tabletas de sulfato ferroso con matriz formada con un polímero de acrilato usando acetona, la cual se activa por temperatura durante su proceso en un horno especializado y el perfil de la liberación de hierro se analiza mediante un método desarrollado por el mismo laboratorio, pero a la fecha este método de análisis no reúne los requisitos suficientes de diseño de equipo y de procedimiento técnico para garantizar con precisión y exactitud que es factible observar diferencias en los valores de liberación del hierro desde la matriz, intra-lote e inter-lotes, así como para definir perfiles de liberación para estudios de bioequivalencia o intercambiabilidad entre productos.

El objetivo del presente trabajo es obtener tabletas de liberación prolongada de hierro, mediante un proceso que utilice una matriz polimérica de base acuosa, estableciendo asimismo la metodología para evaluar la liberación. Para lo cual se utilizó el siguiente procedimiento: 1) Diseño y validación de la prueba de disolución de hierro para tabletas de liberación prolongada; 2) Desarrollo de una formulación de tabletas de sulfato ferroso de liberación prolongada, con diferentes polímeros acuosos. 3) Definición del perfil y modelo matemático al que corresponde el mecanismo de liberación de hierro del producto desarrollado.

Entre los resultados obtenidos se puede destacar que la metodología diseñada y validada permitió evaluar el perfil de liberación de hierro en distintas tabletas de liberación prolongada, usando el aparato 2 (paletas) y agua como el medio de disolución establecido en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

Con el diseño experimental propuesto para elaborar una tableta que empleara una matriz polimérica con base acuosa, se obtuvo que la Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) empleada como aglutinante, cumplió con el objetivo de una liberación prolongada de hierro, con los beneficios económicos y de bajo impacto ambiental que esto conlleva. La formulación obtenida cumplió así mismo con el perfil de disolución establecido por el laboratorio innovador.

Se determinó que el modelo matemático que describe el mecanismo de la liberación del hierro en las tabletas formuladas con una matriz de polímero (HPMC) en medio acuoso, es el de difusión – relajación.

Agradecimientos:

Abbott Laboratories S.A. de CV. Por las facilidades otorgadas para la realización de una parte del trabajo experimental.

CONACYT por la beca otorgada. Clave. 220279

UAM Xochimilco y UAEM por las facilidades otorgadas para la culminación del desarrollo de la presente tesis.

Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de hierro, utilizando una matriz polimérica de base acuosa.

A Dios por permitirme lograr todos mis sueños y metas al caminar junto a mí guiando mi vida.

A Melissa y a Carlos por el tiempo que les robé durante este proyecto y a cambio me dieron su amor y comprensión.

Alfredo por tu ayuda y apoyo otorgado.

A mi Papá, Mamá, Hermanos y sobrinos por creer en mí.

A mis amigos y compañeros de la maestría que me apoyaron dándome ánimos para seguir adelante.

Gracias, los amo a todos son muy importantes en mi vida.

Al Dr. Quirino, Maestra Norma por su apoyo y compresión, a la Maestra Berta Retchkiman por su ayuda incondicional, a Clarita, Tania y Paty Carrillo por su apoyo y amistad.

A todas las personas que de alguna manera me apoyaron y ayudaron en este trabajo, en especial a Malena, Armando, Esteban, Berta, Paty, Silvia, Gaby, Leo, Lolita, Lulú.

Gracias, por estar conmigo.

	1. Introducción	10
	2. Antecedentes	12
	2.1 Administración oral de Fe	12
	2.2 Sales ferrosas	13
	2.3 Importancia de los ensayos de disolución para tabletas conteniendo Fe	14
	2.4 Producto innovador de sulfato ferroso en tabletas de liberación prolongada	16
	3. Marco Teórico	17
	3.1 Farmacología del hierro	17
	3.2 Absorción del hierro	18
	3.3 Propiedades físicas y químicas del sulfato ferroso	20
	3.4 Métodos analíticos para cuantificar sulfato ferroso	21
	3.5 Tabletas de liberación modificada y el ensayo de disolución	23
	3.6 Tabletas de liberación controlada	24
	3.7 Sistemas de liberación prolongada	25
	3.8 Sistemas tipo matriz	27
	3.9 Matrices hidrofilicas	28
	4. Modelos para explicar la liberación del fármaco	30
	4.1 Variables tecnológicas que afectan la liberación del fármaco	31
	4.2 Excipientes para sistemas de liberación prolongada	34
	4.3 Ensayos de disolución y Sistema de Clasificación	38
	Biofarmacéutica (SCB)	
	4.3.1 Fármacos de clase 1	40
	4.3.2 Fármacos de clase 2	41
	4.3.3 Fármacos de clase 3	41
	4.3.4 Fármacos de clase 4	42
	4.3.5 Factor de diferencia y similitud	42
	5. Validación del método de disolución	44
	6. Planteamiento del problema	46

7. Hipótesis	47
8. Objetivo general	48
8.1 Objetivos particulares	48
9. Materiales y métodos	49
9.1 Materiales y reactivos	49
9.2 Equipos	49
9.3 Soluciones y estándares	50
9.4 Metodología de liberación	50
9.5 Método para la determinación de hierro	52
10. Validación del método de liberación de sulfato ferroso por el método	54
colorimétrico	
10.1 Linealidad	54
10.2 Exactitud	55
10.3 Repetibilidad	56
10.4 Reproducibilidad	57
10.5 Especificidad	58
10.6 Estabilidad	58
11. Desarrollo de la formulación.	59
11.1 Selección de excipientes de granulación	59
11.2 Tamaño de partícula	60
11.3 Densidad aparente y densidad compactada.	62
11.4 Índice de Carr	64
11.5 Velocidad de flujo	65
11.6 Ángulo de reposo.	65
11.7 Contenido de humedad	67
12. Diseño experimental	67
13. Resultados y discusión	69
14. Conclusiones	92
15. Bibliografía	93
15. Anexos	98

INTRODUCCIÓN.

El hierro (Fe) es un mineral que necesita el organismo para producir los glóbulos rojos suficientes para gozar de buena salud y su déficit es una de las causas por las que se produce anemia. Una dieta equilibrada aporta los requerimientos diarios de Fe, pero en determinadas situaciones (hemorragias crónicas, embarazo, lactancia, infancia, vejez y mal absorción), será necesario una aportación adicional del mismo (Páez, 2002; PLM, 2008).

No obstante el aparente fácil acceso a diversas fuentes naturales de Fe, la anemia por deficiencia de Fe es la carencia nutricional de mayor prevalencia en el mundo, especialmente en los países en desarrollo, donde es baja la biodisponibilidad del Fe de la dieta, y los niños, junto con las mujeres embarazadas y lactantes, son los grupos más vulnerables, ya que dicho padecimiento se asocia con un alto riesgo de deterioro a largo plazo en el desarrollo mental y motor, los cuales han demostrado ser irreversibles (Vargas, 2007).

Una de las estrategias de salud pública para prevenir los riesgos asociados a la carencia de Fe en la dieta, ha sido la administración oral suplementaria de hierro-folato de manera preventiva semanal en mujeres durante su vida reproductiva, así como durante el embarazo (Vargas, 2007).

Para la administración oral de Fe, existen distintas sales y preparados farmacéuticos, que al paso del tiempo han mostrado su utilidad, así como ventajas y desventajas. En términos de eficacia, todas las composiciones disponibles son efectivas, pero varía el tiempo de respuesta y los efectos secundarios.

Por su mayor solubilidad, las sales ferrosas han prevalecido sobre las férricas, no obstante que la forma ferrosa (Fe⁺²) requiere ser oxidada (Fe⁺³) para incorporarse a las proteínas de transporte. En general, la dosis de las sales ferrosas se regula en función de los beneficios terapéuticos y las reacciones adversas o tóxicas que éstas pueden presentar en cada paciente. Al respecto, la intolerancia a las formulaciones orales de Fe que se observa en aproximadamente el 26% de los pacientes, se debe principalmente a la

cantidad de Fe que se halla soluble en el tracto gastrointestinal superior después de la administración oral, lo que origina efectos secundarios de leves a graves, como pirosis, náuseas, plenitud gástrica, estreñimiento y diarrea (Vargas, 2007).

Por lo antes expuesto, se entiende la necesidad de regular la cantidad y velocidad, así como el sitio de liberación del Fe por los medicamentos que lo contienen. De tal forma, en general se busca que el Fe se libere antes de llegar a la región del yeyuno superior y duodeno que una vez conseguido, se permita una liberación prolongada a modo de optimizar la absorción de la dosis. Situación que para el sulfato ferroso la cumple el producto innovador (Ferro Fólico®, tabletas). No obstante, pudiera considerarse como una desventaja de este producto, el hecho de que para conseguir las condiciones adecuadas de liberación del Fe, la composición y proceso de elaboración comprenden un sistema matricial que involucra el uso de una base polimérica con acetona (Theeuwes 1991; Farhadieh, 1971a y Farhadieh, 1971b), con las consecuentes complicaciones operacionales en el manejo de este disolvente orgánico y el cuidado necesario para reducir el impacto ambiental.

Con base en estos antecedentes, en este proyecto se propuso obtener tabletas de liberación prolongada de sulfato ferroso, pero aportando como desarrollo tecnológico la utilización de un proceso sencillo asociado a una matriz polimérica de base acuosa, debido a la ventaja económica y ecológica que esto podría representar como proceso productivo; de igual forma, una vez definida la composición del sistema matricial de liberación, describir el modelo matemático que explique el mecanismo de la liberación del Fe.

Para el desarrollo del proyecto también fue de interés desarrollar y validar una metodología que permitiera obtener los perfiles de disolución del Fe de las tabletas de sulfato ferroso, ya que a la fecha no se dispone de un método de control de disolución de este activo para preparados sólidos de liberación modificada en los principales textos oficiales de análisis y de control de medicamentos a nivel internacional (Farmacopeas).

ANTECEDENTES

La dieta normal de un individuo (particularmente en los países desarrollados), contiene de 12 a 20 mg/día en el hombre adulto y de 8 a 15 mg/día en la mujer, lo cual supera sus requerimientos, pero su biodisponibilidad es mala, ya que sólo se absorbe del 10 - 15 % en el duodeno y primera porción del yeyuno, mediante un gradiente descendente en el que intervienen procesos de transporte activo y su homeostasis se regula mediante la adaptación de su absorción a las necesidades del individuo. El hombre adulto requiere sólo 13 µg/kg/día, es decir, alrededor de 1 mg; mientras que las mujeres en edad fértil, unos 21 µg/kg/día (1,4 mg) y este requerimiento aumenta hasta 80 µg/kg/día (5 a 6 mg) en los dos últimos trimestres del embarazo. Esta última cifra es similar para el lactante por su rápido crecimiento (Vargas, 2007).

Administración oral de Fe

La primera opción para el tratamiento de la anemia por déficit de Fe, además de mejorar la dieta, es la administración de medicamentos que contengan este elemento, por la vía oral. En general, éste se administra cada 12 – 24 horas, a razón de 525 mg (equivalentes a 106 mg de Fe II) a 200 mg (2 – 3 mg/kg); a los niños entre 15 y 30 kg se les proporciona la mitad de la dosis y los más pequeños requieren 5 mg/kg/día. En el caso de un manejo profiláctico y por deficiencias nutricionales leves, como ocurre con el embarazo, se manejan dosis de 30 a 60 mg/día y después de las comidas para evitar las molestias gástricas (Bowman y Rand, 1970; Martínez y Palencia, 1999; Vargas, 2007; PLM, 2008).

Para la administración oral de Fe, existen diversas sales y preparados farmacéuticos, que en el transcurso del tiempo han mostrado utilidad con sus respectivas ventajas y desventajas, entre ellas se puede mencionar: las sales ferrosas y las férricas, el hierro aminoácido quelado, el complejo de hidróxido férrico polimaltosado, el hierro carbonilo, así como preparaciones de oxalato, de sulfato o de fumarato ferroso, microencapsulados. En términos de eficacia, todas las composiciones disponibles son efectivas, aunque el tiempo de respuesta y los efectos secundarios pueden variar.

Uno de los principales efectos adversos del Fe, como ocurre con otros principios activos contenidos en los medicamentos, es la lesión esofágica; a este tipo de lesión se le conoce como úlcera por pildoras (Pills ulcer), y se aplica a todos los casos en que los medicamentos ingeridos (no necesariamente en una forma farmacéutica sólida), producen irritación y daño local en la mucosa esofágica. Estas úlceras del esófago no son frecuentes, pero pueden ser una causa rara de sangrado digestivo alto.

Por otra parte, se sabe que los cambios del pH y las tasas de disolución muy rápidas de un compuesto (menores a 10 minutos), pueden jugar un importante papel en la génesis de la lesión de la mucosa, al ocasionar grandes concentraciones locales de los medicamentos junto con una gran liberación de energía térmica, y posterior quemadura de la mucosa. Así, los fármacos que al disolverse liberan hidrogeniones y más aún si generan valores de pH menores a 3, como es el caso del sulfato ferroso, pueden ocasionar quemaduras severas de la mucosa esofágica (Martínez, 2007).

En síntesis, la acción tóxica del Fe es el resultado de dos acciones: 1) un efecto corrosivo directo sobre las mucosas y 2) de la toxicidad celular cuando éste es absorbido. En el primer caso actúa sobre las mucosas, pudiendo causar necrosis hemorrágica y perforación, así como la pérdida de líquidos a través del tracto gastrointestinal, que a su vez puede ocasionar hipovolemia severa.

Sales ferrosas

De las sales de Fe existentes en el mercado, las ferrosas (Fe⁺² ó Fe II), son más solubles y esto hace que el Fe se absorba 3 veces más rápidamente que el proveniente de las formas férricas (Fe⁺³ ó Fe III); sin embargo, para tratar de optimizar la absorción del Fe desde suplementos alimenticios o nutracéuticos y medicamentos, a éstos se les han incorporado diversas sales, siendo las más comunes: sulfato, gluconato y fumarato, que se absorben casi en un miligramo por miligramo base, pero difieren en la proporción de hierro elemental.

Si bien existen diversas sales y compuestos de Fe, una de las más utilizadas aun a la fecha, es el sulfato ferroso en su forma hidratada. Para la vía oral existen tabletas con sulfato ferroso (FeSO₄), que contiene 20 % de Fe elemental, y otras sales ferrosas: el gluconato y el fumarato, que contienen el equivalente a 12% y 33% de Fe elemental, respectivamente.

Para la actividad terapéutica, la cantidad de Fe elemental es más importante que la masa total de la sal ferrosa en la tableta y la dosis estará regulada por los beneficios terapéuticos esperados y los efectos tóxicos presentados en el paciente, lo cual es el principal inconveniente de la administración oral de estas sales, ya que los efectos secundarios suelen presentarse en aproximadamente el 26% de los pacientes y se incrementa en un 40% cuando se duplica la dosis; lo cual es un indicador del peligro potencial del uso indiscriminado de medicamentos o suplementos nutricionales que contienen Fe (Vargas, 2007).

Importancia de los ensayos de disolución para tabletas conteniendo Fe

Uno de los objetivos de diseño del producto cuando éste es una forma farmacéutica sólida de administración oral, es el control de la velocidad o la determinación del perfil de disolución del principio(s) activo(s), ya que para que un fármaco sea absorbido después de su administración por esta vía, requiere disolverse (Cárdenas y Cortés,1996; Banakar, 1992). De ahí la importancia de la prueba de disolución de un fármaco a partir del medicamento o del sistema de entrega que lo contiene.

Con la prueba de disolución se establece el parámetro denominado: "vefocidad aparente de disolución", el cual es importante desde varios puntos de vista: 1) como prueba fisicoquímica rutinaria de control de calidad resulta ser un indicador sencillo y eficaz para observar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación durante la elaboración del producto, 2) permite su utilización como indicador o criterio de optimización durante la fase de desarrollo del producto, 3) es el principal indicador de la biodisponibilidad y/o bioequivalencia del producto, y 4) es de interés como tema de investigación y posible inclusión en Farmacopea (Banakar, 1992).

De tal forma, la evaluación de los perfiles de disolución de una forma farmacéutica comprende la determinación experimental de la velocidad en la que el principio activo se disuelve en un medio disolvente específico, bajo condiciones experimentales controladas. Así, se ha considerado que la

caracterización de los perfiles de disolución in vitro es esencial para evaluar las propiedades de una formulación y para comparar una formulación de referencia con las formulaciones de estudio (Gracia y Hernández, 2004; Fernández y García, 2004).

En dicha prueba el fluido de disolución es variable; en algunos casos se usa agua degasificada, otras veces soluciones de ácido clorhídrico, solución amortiguada, etc. Igualmente varían las velocidades de agitación (Helman, 1981). Lo importante es que el método de disolución cumpla con parámetros de exactitud y precisión para que permita obtener resultados confiables.

varios En mercado farmacéutico mexicano existen productos multivitaminicos con hierro en distintas sales y en formas farmacéuticas de de liberación convencional, así como liberación prolongada (Freepatentsonline.com/4752479, 2007); no obstante, a pesar de la particular importancia que tiene el sitio de absorción y la cinética de liberación de dicho mineral en la biodisponibilidad y la disminución de sus reacciones adversas, no existen estudios comparativos sobre los perfiles de liberación de dichos productos, ni una metodología oficial en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), que sea específica para obtener perfiles de liberación con la sal ferrosa (FEUM, 2008).

De las presentaciones comerciales existentes en el mercado mexicano que contienen sulfato ferroso se pueden mencionar las siguientes:

Producto	Descripción		ón	Indicado
Hemobion® 400	gragea	con	capa	prevención y tratamiento de la
	entérica			deficiencia de hierro
Valdefer®	jarabe,	soluci	ón y	estimulante de la producción de
	tabletas			hemoglobina, como tratamiento
				de elección para casos de
				anemia hipocrómica y como
				profiláctico en niños prematuros,
				niños en crecimiento, niños con
				dietas especiales, y en el
				embarazo, etc.,

Orafer®	comprimidos	con	cuando hay un aumento en la
	ácido fólico	у	demanda de hierro, ácido fólico
	vitamina B12;		y vitamina B12 durante el
			embarazo (primordialmente en
			los últimos dos trimestres),
			embarazos múltiples y en
			mujeres con varios embarazos
			seguidos
Tardyferon Fol [®] ,	sulfato ferroso	con	antianémico; para la profilaxis y
	ácido fólico	en	tratamiento de estados de
	gragea de libera	ación	deficiencia de hierro y ácido
	prolongada,		fólico durante el embarazo, post-
			parto y lactancia, así como
			cuando el hierro y al ácido fólico
			no están siendo tomados
			regularmente durante el
			embarazo.

(PLM, 2005).

Producto innovador de sulfato ferroso en tabletas de liberación prolongada

El objetivo de que existan o se pretenda disponer de tabletas de liberación controlada de Fe por medio de una matriz polimérica es, por una parte, la de proteger al Fe de los efectos del fluido gástrico, así como evitar la acción perjudicial que éste tiene sobre la mucosa gástrica y por otro lado, se busca retardar su liberación hacia el duodeno y prolongarla en el intestino delgado como una forma de optimizar su biodisponibilidad, ya que de esta manera se liberaría gradualmente sólo en los niveles requeridos, lo cual representa una ventaja considerable para los pacientes que muestran intolerancia a este mineral en concentraciones elevadas (Bowman y Rand, 1970; Vargas, 2007). En el caso del proceso de manufactura para tabletas polivitamínicas con sulfato ferroso que lleva acabo el laboratorio innovador: Abbott Laboratorios (Theeuwes, 1991), para producir tabletas polivitamínicas de sulfato ferroso, la

matriz se forma con un polímero de acrilato en base de acetona, la cual se activa por temperatura durante su proceso en un horno especializado y el perfil de la liberación de Fe se analiza mediante un método desarrollado por el mismo laboratorio. Sin embargo a la fecha la técnica de análisis no reúne los requisitos suficientes de diseño de equipo y de procedimiento técnico para garantizar con precisión y exactitud que es factible observar diferencias en los valores de liberación del Fe desde la matriz, intra-lote e inter-lotes, así como para definir perfiles de liberación para estudios de bioequivalencia o intercambiabilidad entre productos (Theeuwes, 1991; Farhadieh y Borodkin, 1971; Farhadieh y Buddenhagen, 1971; Freepatentsonline.com/4752479, 2007).

El producto comercial antes mencionado, consiste de una tableta recubierta, de liberación prolongada, contiene sulfato ferroso, ácido ascórbico, ácido fólico, vitamina B₁₂, riboflavina, clorhidrato de piridoxina, pantotenato de calcio. La indicación terapéutica es para el tratamiento y prevención de la anemia por deficiencia de hierro, especialmente cuando hay necesidad concomitante de vitamina C o complejo B, incluyendo la anemia ferropénica y megaloblástica durante el embarazo y puerperio y deficiencias de las vitaminas de la fórmula (Reyes, 2005).

MARCO TEÓRICO

Farmacología del hierro

El hierro (Fe) es el oligoelemento más abundante en el organismo humano, en el adulto unos 4.5 g, los cuales están distribuidos entre órganos y tejidos: Fe de reserva (1 – 1.5 g) depositado en forma de ferritina y hemosiderina en hígado, bazo y médula ósea; Fe funcional, en forma de hemoglobina (3 g) y otras heminas y enzimas celulares (0,5 g); Fe circulante, unido a la transferina (3 mg). Del total de 15 a 18 mg de Fe que se ingieren al día con una dieta de 2500 a 3000 calorías, sólo un 5 - 10% es absorbido (Bowman y Rand, 1970; Vargas, 2007).

De tal forma, en el cuerpo humano, al estar el Fe unido a otras moléculas o agregados moleculares, éstas actúan de reserva o cumplen distintas funciones; como es el caso del grupo hemo de la hemoglobina o ciertas enzimas o flavoproteínas, y en las proteínas de reserva como la ferritina y las de transporte de oxígeno (transferritina). Entre 70 a 80% del Fe forma parte de la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos, cerca de 20% se encuentra en la ferritina y la hemosiderina, y alrededor de un 0.1% se localiza en la transferrina (Martínez y Palencia, 1999).

El metabolismo del Fe es cerrado, es decir, no se pierde al exterior y sólo una pequeña cantidad (0.5 – 1.5 mg/día), son pérdidas obligadas: 1) por descamación celular (0.5 mg) y en la mujer (15 - 20 mg/mes), con la menstruación (Bowman, 1970; Martínez y Palencia, 1999; Vargas, 2007).

Como tal, el Fe tiene muchas funciones catalíticas a través de la acción conjunta hierro-azufre y estudios recientes muestran que el Fe y/o el grupo hemo juegan papeles significativos incluso en la regulación genética a través de la sensibilidad al oxígeno (O₂). Así, por ejemplo, el Fe controla la respuesta al O₂ de la actividad del Factor 1 Inducible por Hipoxia (HIF-1), que es uno de los reguladores clave de la homeostasis del oxígeno y la fisiopatología del ataque cardíaco, el cáncer, el accidente cerebrovascular y la neuropatía crónica (Vargas, 2007).

La DL₅₀ en animales de experimentación es de 150 – 200 mg/kg de Fe esencial. La dosis letal más baja descrita en la infancia es de 600 mg. También se han descrito los siguientes valores de referencia: la dosis tóxica de Fe esencial es de 20 – 60 mg/kg; valores de 20 – 30 mg/kg producen vómitos, dolor abdominal y diarrea; y cantidades de 40 mg/kg dan lugar a coma, discrasia sanguínea. La dosis potencialmente letal es de 60 mg/kg (Cuba y Torres, 2006).

Absorción del hierro

El Fe tiene capacidad de aceptar o donar electrones, lo que lo ha convertido en un elemento esencial para la mayoría de formas de vida; de este modo juega un papel crucial en una variedad de procesos metabólicos como el transporte de oxígeno, la producción de energía y la síntesis de ADN. No obstante, su actividad redox también suele conducir a la producción de radicales libres de oxígeno, que pueden dañar varios compartimentos celulares. Por esta razón, los organismos deben regular estrechamente los niveles de Fe para adecuarlas a sus necesidades celulares sin desarrollar toxicidad.

A diferencia de lo que ocurre para muchos otros nutrientes, el organismo humano no tiene mecanismos definidos para la excreción activa de hierro, por lo que los niveles corporales de éste deben ser regulados donde se lleva a cabo la absorción, es decir, el intestino delgado proximal.

La absorción del Fe de la dieta o contenida en los suplementos alimenticios y medicamentos, se realiza por los enterocitos maduros de las vellosídades intestinales del duodeno y del yeyuno proximal. Sin embargo, existe diferencia en los mecanismos de absorción dependiendo sì el Fe está en la forma hem (heme, es decir, como el complejo protoporfirina ferrosa IX) o la no heme (también denominada "hierro inorgánico"), aunque los últimos estudios orientan a que ambos son complementarios a nivel molecular (Vargas, 2007).

El primer paso para la absorción del Fe es la captación de éste desde la luz del intestino a través de la membrana del enterocito; esto es mediado en el borde con microvellosidades por el transportador de metal divalente 1 (DMT1), el cual, como sugiere su nombre, transporta el Fe⁺². No obstante lo anterior, debido a que gran parte del Fe que ingresa al duodeno mediante la dieta se encuentra en su forma oxidada (Fe⁺³), éste debe reducirse antes de su absorción por los enterocitos. Sín embargo, este proceso de oxidación origina la liberación de radicales libres, capaces de producir los efectos nocivos del Fe: peroxidación lipídica y su consiguiente daño celular (Vargas, 2007).

La reducción del Fe⁺² se realiza al parecer por la enzima reductasa férrica del borde con microvellosidades y un candidato que se ha descrito recientemente para esta función es el citocromo B duodenal (Dcytb). Una vez dentro del enterocito, el tránsito del Fe intracelular desde la membrana de microvellosidades a la membrana basolateral todavía no se conoce con exactitud, pero si bien no se han identificado, se sabe que existen moléculas

"chaperonas" que se unen al Fe intracelular para que éste mantenga su solubilidad.

El Fe que no es incorporado al organismo se une a la ferritina, que actúa como molécula de depósito y se pierde cuando la célula se desprende de la vellosidad intestinal.

La cantidad de Fe absorbida por los enterocitos depende de varios factores, entre los cuales están: la variación en los depósitos de Fe corporal, los cambios en la tasa de eritropoyesis, la hipoxia, la inflamación y el embarazo; todos los cuales producen cambios en la expresión duodenal de las principales moléculas de transporte del Fe en el enterocito: DMT1, Dcytb y ferroportina 1 (Vargas, 2007).

El Fe está contraindicado en enfermedades caracterizadas por exceso de hierro (hemosiderosis, hemocromatosis) y en anemias cuya causa no sea la falta de este elemento. Interacciona con las sales de tetraciclinas o penicilamina disminuyendo su absorción y por ende reduce su efecto. También aminora la absorción y efectos de la ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, levodopa y metildopa y en su caso, debe distanciarse al menos 2 horas la administración de ambos fármacos. Los antiácidos (carbonatos), la cimetidina y la cafeina reducen la absorción y efectos del hierro (Bowman, 1970; Martínez y Palencia, 1999; Vargas, 2007).

Propiedades físicas y químicas del Sulfato Ferroso

FeSO₄, masa molecular 152.

Polvo cristalino ligeramente verde o cristales azul verdosos, eflorescente en aire. También es llamado vitriolo verde o caparrosa.

Fácilmente soluble en agua, muy soluble en agua caliente, prácticamente insoluble en alcohol.

El sulfato ferroso es oxidable bajo la exposición de la humedad formando un recubrimiento marrón de sulfato de hierro (III), muy corrosivo.

Es estable en condiciones normales de uso y almacenamiento. En cualquiera de sus formas hidratadas, pierde agua en contacto con aire seco. Al quemarse puede producir óxidos de azufre.

Es incompatible con álcalis, carbonatos solubles o sustancias oxidantes.

El sulfato ferroso se usa para purificación de agua por floculación y para eliminar fosfatos en las plantas de depuración municipales e industriales para prevenir la eutrofización de masas de agua superficiales.

Grandes cantidades de esta sal se usan como agente reductor, sobre todo para la reducción de cromatos en cemento, fabricación de tintas. Se usa también para enriquecer ciertos alimentos con hierro.

Nocivo por inhalación y por ingestión. Irrita los ojos, la piel y las vías respiratorias. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Los contenedores se deben de mantener bien cerrados y en un lugar seco. Se debe evitar el contacto con la piel. Se recomienda utilizar lentes, guantes, mascarillas para polvos y debe ser manejado en un ambiente perfectamente ventilado (Pharmaceutical Excipients, 2000).

Métodos analíticos para cuantificar sulfato ferroso.

Después de una revisión en la literatura para el análisis cuantitativo de sulfato ferroso, se decidió optar por una técnica sencilla y económica basada en una reacción de color y que fuera más específica y sensible que la contenida en las farmacopeas, particularmente la de la FEUM, que consiste en una técnica volumétrica y que se describirá a continuación.

Valoración de Sulfato Ferroso para tabletas en la Farmacopea mexicana. (FEUM, 2008).

Se pesan no menos de 20 tabletas, determinar su peso promedio y pulverizar. Se disuelve una porción del polvo equivalente cerca de 100 mg de hierro, en un matraz Erlenmeyer que contenga una mezcla de 20 mL de solución de ácido

sulfúrico 2 N y 20 mL de agua recientemente hervida y fría. Filtrar tan pronto como se hayan solubilizado los ingredientes solubles de la tableta y lavar el matraz y el filtro con pequeñas porciones de la mezcla mencionada anteriormente. Reunir el filtrado y los lavados. Agregar solución indicadora ofenantrolina e inmediatamente titular con una solución valorada de sulfato cérico 0.1 N hasta vire a verde. Cada mililitro de solución valorada de sulfato cérico 0.1 N equivale a 5.5847 mg de hierro. Relacionar el valor obtenido con el peso promedio por tableta, calculado al principio de la valoración. El punto final de la titulación también puede determinarse potenciométricamente, empleando electrodos de platino/calomel o platino/plata-cloruro de plata.

Para la valoración de sulfato ferroso solución oral es básicamente lo mismo salvo que en lugar de moler las tabletas se pasa una alícuota de la muestra, equivalente a 125 mg de hierro en un matraz Erlenmeyer con una mezcla de 25 mL de solución de ácido sulfúrico 2 N y 75 mL de agua recientemente hervida y fría, mezclar y se procede igual que la valoración de tabletas.

Método para cuantificar Fe a partir de sus sales, mediante una reacción con formación de un complejo colorido:

El fundamento de la técnica colorimétrico es la siguiente:

El Hierro (III) presente en la muestra debe ser reducido a Hierro (II) para poder producir los complejos coloridos. Un reactivo para este propósito es la hidroxifenilglicina en medio ácido. En general los reactivos orgánicos dan colores intensos que permiten determinar concentraciones bajas a niveles de ppm. En el caso del 2,2'-Bipiridina (bipy) éste forma intensos complejos coloridos rojos con hierro (II), con los cuales pueden ser determinadas distintas concentraciones de Fe en intervalos de ppm. La reacción es la siguiente:

$$3bipy + Fe^{2+} \le ==> Fe(bipy)_3^{2+}$$

El complejo formado es:

Con estas proporciones de reactivos, el complejo se forma rápidamente y es estable en un rango de pH entre 3 y 9. Puede ser utilizado para determinar concentraciones de entre 0.5 y 8 ppm (U de la Camp, 1999; Moss y Mellon, 1942).

Tabletas de liberación modificada y el ensayo de disolución

Por definición, los medicamentos de acción modificada son aquellos que están diseñados de modo que se tendrá previsto el sitio específico de cesión del fármaco o bien la cinética de liberación del principio activo asumirá un perfil predeterminado.

Por su parte, las preparaciones de liberación prolongada estarán diseñadas para una sola administración, de modo que ésta permita alcanzar y mantener niveles de concentración plasmática terapéuticos del fármaco por periodos prolongados de tiempo.

Para lograr lo anterior, el diseño de sistemas de dosificación modificada de fármacos debe de estar basado en sólidos conocimientos de la farmacocinética del principio activo, así como de sus propiedades farmacológicas y físicoquímicas (Cárdenas y Cortés, 1996).

Tabletas de Liberación Controlada.

Las tabletas se pueden formular para liberar el principio activo de manera que alcancen en el organismo concentraciones mantenidas, durante períodos prolongados de tiempo. Existen diversos tipos entre los que se incluyen los comprimidos de liberación retardada, en los que el principio activo no se libera hasta un tiempo después de la administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas; los de acción repetida, que liberan periódicamente una dosis completa del fármaco en los líquidos gastrointestinales, y los de liberación sostenida, que liberan de forma continua una cantidad de fármaco. Estos comprimidos pueden obtenerse por distintos métodos. Uno de los más simples es la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una barrera mucilaginosa que controle la difusión del principio activo o que se erosione lentamente permitiendo la liberación gradual del mismo. Otra forma de controlar la liberación consiste en el recubrimiento de los comprimidos con cubiertas especiates que permiten la cesión del fármaco por difusión, ósmosis, etc. Estos comprimidos requieren la realización de ensayos de disolución adecuadamente adaptados que permitan demostrar si la liberación del principio activo se realiza de acuerdo con la cinética prevista en su diseño (Vila Jato, 2001).

Se espera que en el mercado farmacéutico mundial haya un crecimiento del 9 %, más para principios activos de liberación controlada, cada año hasta el 2007; debido a que existen dos fuerzas que están impulsando el desarrollo de estas formas farmacéuticas, como son: los factores relacionados con el paciente y factores relacionados con el mercado (Das, 2003).

Idealmente los sistemas orales de liberación controlada están diseñados para que la forma de dosificación controle la liberación del activo con un pequeño efecto o sin efecto sobre las propiedades intrínsecas del activo o de las condiciones prevalecientes del tracto gastrointestinal. Los medicamentos que son candidatos exhiben alta permeabilidad a través del epitelio del tracto gastrointestinal (Clasificación biofarmacéutica de activos Clase I y Clase II) (Mehta, 2002).

El término "sistema de entrega controlado", indica que la liberación del fármaco tiene una cinética establecida de antemano y es estadísticamente reproducible. Para diseñar los sistemas de entrega controlados dirigidos a su sitio de acción, es necesario por una parte, un conocimiento sólido de principios fisicoquímicos, farmacodinámicos, farmacocinéticos y cronofarmacocinéticos, así como el dominio de la tecnología y comportamiento de los polímeros y de las membranas, tanto artificiales como las biológicas.

Las ventajas de este tipo de desarrollo son:

- Comodidad y seguridad para el paciente (si el sistema no falla).
- Controlar las dosis administradas y la velocidad de liberación del principio activo.
- Maximizar la relación eficacia/dosis.
- · Reducir el número de aplicaciones.

Una de las desventajas más importantes para los fabricantes de este tipo de desarrollo es el alto costo (Mehta, 2002).

Sistemas de liberación prolongada

En este tipo de formas farmacéuticas, no se emplea una porción del principio activo para que juegue con el papel de una dosis inicial de "carga", a diferencia de la liberación sostenida.

Algunas de las características que presentan los sistemas de liberación prolongada son los que se indican en el cuadro I.

Cuadro I. Ventajas de los sistemas de liberación prolongada.

Beneficio	Razón
Ventaja terapéutica.	Hay una reducción de los niveles de
	fluctuación del fármaco en el plasma
	manteniendo una estadía de nivel del fármaco
	en el plasma idealmente similar a una infusión
	intravenosa.
Reducción de los efectos	Los niveles del plasma del fármaco se
adversos y mejora en la	mantienen dentro de una ventana estrecha,
tolerancia del fármaco.	sin picos agudos y con el ABC de la
	concentración del plasma entre la curva del
	tiempo semejante con el ABC total de la
	dosificación de liberación controlada de las
	formas de dosificación inmediatas. Esto
	reduce grandemente la posibilidad de efectos
	secundarios, ya que la escala de efectos
	secundarios aumenta mientras más cercanos
	estamos a la concentración de la máxima
	dosis efectiva.
Facilidad y comodidad para	Las tabletas de liberación prolongada por vía
los pacientes.	oral son las más comunes y convenientes
	para los pacientes ya que hay una reducción
	en la frecuencia de la dosificación.
Reducción de costo del	El costo total de la terapia utilizando
cuidado médico	productos de liberación controlada puede ser
	igual o menor que el uso de productos de
	liberación inmediata. Con reducción de los
	efectos secundarios, el costo total en general
	de la enfermedad también sería más bajo.

Das N. (2003). Controlled-Release of Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Technology. Duluth, Minnesota, USA.

Sistema tipo matriz.

A diferencia de un dispositivo de depósito en el cual una cantidad de fármaco puro es un núcleo central rodeado de polímero; un dispositivo de matriz, consiste en un polímero (que tenga características de menor solubilidad en comparación del fármaco), en el cual se dispersa de manera homogénea o uniforme el principio activo, y esta mezcla se puede encapsular, moldear o compactar si es el caso, en distintos tamaños y formas.

En general, los materiales que se emplean para fabricar dispositivos de matriz, son:

- Polímeros insolubles como acrilatos, cloruro de polivinilo y polietileno.
- Polímeros hidrófilos como los derivados de celulosa.
- Compuestos grasos como cera camauba y triestearato de glicerilo.

Los medicamentos empleados en forma de matriz, ofrecen varias ventajas y desventajas:

- En general, su tecnología de fabricación es sencilla.
- Pueden formularse para liberar activos de alto peso molecular.
- La ruptura del sistema es menos peligroso en comparación a la de depósito, ya que el fármaco está dispuesto en la matriz, y no confinado en un gran núcleo.
- En ocasiones, el "fantasma" de la matriz, debe ser retirado del organismo una vez liberado el activo.
- La velocidad de liberación no es de orden cero (cantidades iguales en iguales periodos de tiempo). Sin embargo, un efecto sostenido muy importante se logra con el diseño adecuado para lograr velocidades de liberación muy lentas, las cuales en muchos casos son indistinguibles de las cinéticas de orden cero (Cárdenas y Cortés, 1996; Shah, 2004).

En estos medicamentos, el activo que se encuentra en la matriz, al estar expuesta al medio líquido externo, se disuelve primero y ya disuelto, se difunde o traslada hacia fuera de la matriz. Este proceso permanente en la interfase sólido-líquido, conforme este último avanza hacia el interior de la matriz, dando una liberación gradual.

Para que este proceso esté controlado por la difusión, la disolución del activo debe ser mucho más rápida que el proceso de difusión o traslado del fármaco que una vez disuelto, abandona la matriz. El proceso de disolución no debe ser limitante (o más lento), que el de difusión (Ríos, 2005).

La difusión es el proceso mediante el cual las moléculas de soluto son transportadas desde una parte del sistema a otra, como resultado del movimiento molecular al azar.

Las teorias más fundamentalmente del fenómeno de difusión, están descritas o modeladas mediante las Leyes de Fick.

La primera Ley de Fick relaciona el flujo de un soluto con su gradiente de concentración, mediante el empleo de una constante de proporcionalidad llamada coeficiente de difusión o difusividad. El coeficiente de difusión aparece como una constante de proporcionalidad, que relaciona el flujo de un soluto con un gradiente de concentración. Su valor es una propiedad fundamental del sistema y está en función del soluto, la temperatura y el medio a través del cual ocurre la difusión.

La segunda ley permite calcular la concentración de una especie química en función de tiempo y distancia.

 En las ciencias farmacéuticas, los procesos de difusión son esenciales para el suministro de fármacos a partir de formas farmacéuticas y del transporte de fármacos a través de las barreras biológicas del organismo (Cárdenas y Cortés, 1996; Shah, 2004).

Matrices hidrofílicas.

La aplicación de tecnología farmacéutica a los sistemas orales de liberación controlada ha favorecida la utilización de matrices hidrofílicas. En estos sistemas, el fármaco se dispersa en un agente gelificante (polímero hidrofílico), el cual es resistente a la desintegración (Salsa y Veiga, 1997).

Las matrices poliméricas presentan varias ventajas, como el empleo de tecnología simple, bajos costos d fabricación, los agentes gelificantes no son caros y están aprobados por organizaciones oficiales; con un control adecuado del proceso de manufactura se obtienen perfiles de liberación reproducibles, se tiene capacidad de incorporar grandes cantidades de fármaco y seguridad

frente a una liberación excesiva y rápida, ya que el fármaco está disperso en la matriz y no en una zona específica de la misma. Como desventajas de las mismas se pueden considerar que en ocasiones "el fantasma" (estructura o esqueleto de la matriz) debe ser retirado del organismo una vez que todo el fármaco se ha liberado y, que la velocidad de liberación del fármaco no es de orden cero (la cantidad de fármaco liberada por unidad de tiempo es constante), sin embargo, la cinética de liberación puede ser similar a la de orden cero (Salsa y Veiga, 1997)

Los polímeros usados en la preparación de matrices hidrofílicas se clasifican en tres grupos: derivados de celulosa (meticelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio), polímeros semisintéticos o no derivados de celulosa (agar-agar, alginatos, melazas, polisacáridos de manosa y galactosa, quitosan y almidones modificados) y polímeros de ácido acrílico (Carbopol) (Salsa y Veiga, 1997).

Mecanismos de liberación del fármaco desde matrices hidrofilicas.

Cuando la forma farmacéutica entra en contacto con el agua el polímero se hidrata parcialmente dando como resultado la formación de una capa de gel. Conforme el agua penetra el sistema, la capa de gel se expande y se vuelve más gruesa. Al mismo tiempo que las capas se hidratan éstas se dispersan (Cárdenas, 2003; Vázquez y Pérez, 1992).

En estos dispositivos, la liberación del fármaco se puede llevar a cabo mediante dos procesos simultáneos: a) disolución del fármaco al entrar en contacto con el medio líquido y su difusión a través de la capa de gel formada y b) erosión de la capa externa de gel por su baja consistencia.

El predominio de uno u otro mecanismo dependerá de la hidrosolubilidad del fármaco. Si éste es hidrosoluble predominará el proceso de difusión y si es poco soluble en agua favorecerá el proceso de erosión. Se reconocen tres tapas en el proceso de difusión-liberación del fármaco (Vázquez y Pérez, 1992; Melgoza, 2002).

 El agua disuelve el fármaco de la superficie de la matriz provocando su liberación inmediata; el agua penetra la matriz a través de los poros y el polímero se gelifica. La velocidad de penetración del agua depende de la Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de hierro, utilizando una matriz polimérica de base acuosa.

porosidad del sistema y no de la capa de gel la cual no necesariamente es continua.

- En la segunda etapa o fase estacionaria, el agua penetra continuamente al sistema, al mismo tiempo que la capa de gel se expande. En este caso la liberación del fármaco es controlada por el proceso de difusión y no por su disolución o penetración de agua.
- La etapa final inicia cuando el agua alcanza el centro del sistema y la concentración del fármaco es menor a su valor de solubilidad. Este estado se caracteriza por la reducción en la velocidad de liberación.

Modelos para explicar la liberación del fármaco

Modelo de Higuchi: fue el primer modelo propuesto para explicar la liberación de fármacos desde bases oleosas de acuerdo a las ecuaciones:

Matriz homogénea

$$Q = [D(2AC_s)C_s t]^{-1/2}$$

Matriz granular (heterogénea)

$$Q = \left[\frac{D \in}{r} (2A - \in Cs)Cs \ t \right]^{1/2}$$

Donde Q = la cantidad de fármaco liberado desde la base ofeosa, A = concentración del fármaco por unidad de volumen, D = coeficiente de difusión, C_s = solubilidad del fármaco, t = tiemp δ , = porosidad y τ = rugosidad y heterogeneidad.

Este modelo ha tenido sucesivas mejoras y se ha aplicado a matrices sólidas homogéneas y heterogéneas. Lapidus y Lordi actualizaron la ecuación para aplicarla a fármacos solubles y poco solubles en agua.

Asumen que la disolución del principio activo y su difusión a través de los poros del sólido, origina una línea al graficar la cantidad o porcentaje de fármaco liberado contra la raíz cuadrada del tiempo, obteniendo la ecuación:

Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de hierro, utilizando una matriz polimérica de base acuosa.

$$O = KHt^{1/2}$$

Donde KH = matriz homogénea o matriz granular. (Salsa y Veiga, 1997; Vázquez y Pérez, 1992).

Modelo de Korsmeyer y Peppas: la liberación de fármacos desde sistemas hinchables puede ser analizada de acuerdo a la ecuación.(Mandal 1995, Vigoreaux y Ghaly;1994)

$$\frac{Mt}{M\infty} = kt^n \quad \text{\'o} \qquad \log \frac{Mt}{M\infty} = \log k + n \log t$$

Donde Mt = cantidad de fármaco liberado en un tiempo t, M = fármaco total liberado en un largo periodo de tiempo, k= constante cinética y n = exponente indicativo del mecanismo de liberación del fármaco. Valores de n= 0.5 dependiente de $t^{1/2}$, indica un proceso predominante de difusión siguiendo la ley de Fick. El valor de n = 1.0 representa el transporte tipo caso II el cual es controlado predominantemente por relajación. Valores intermedios indican un comportamiento anómalo correspondiente a un mecanismo de difusión/relajación. Cuando n > 1.0 se dice que la liberación es súper caso II, el cual es controlado por erosión (Batra y Bhowmick, 1994). En el caso de una matriz cilíndrica, n = 0.45 en lugar de 0.5 y 0.89 en lugar de 1.0 (Kim, 1997).

Variables tecnológicas que afectan la liberación del fármaco (Salsa y Veiga, 1997; Mandal, 1995).

- Propiedades del fármaco: en general, el tamaño de partícula del fármaco es importante ya que de esta característica depende su velocidad de disolución y la consistencia de la capa de gel formada por el polímero.
- Propiedades del agente gelificante: el polímero es el responsable de la formación de la capa de gel resistente a la difusión y a la erosión, por lo tanto es el componente fundamental de las matrices hidrofilicas.
 - Se ha sugerido que el tamaño de partícula del polímero afecta la liberación del fármaco, al igual que su proporción en la formulación.

- Se deben considerar las posibles interacciones entre el principio activo y el polímero.
- El uso de mezclas de polímeros es una alternativa para alcanzar las propiedades de liberación requeridas.
- Incorporación de aditivos: para obtener formulaciones tecnológicamente aceptables, se requiere la adición de diluentes y lubricantes, además del principio activo y el agente gelificante. Estos aditivos podrían afectar en mayor o menor medida la liberación del fármaco. Por esta razón, estos agentes pueden utilizarse también para modular los perfiles de liberación y/o modificar el pH del ambiente cercano a la matriz.
- Proceso de fabricación, se ha observado lo siguiente:
 - Las técnicas de compresión muestran, aparentemente, un efecto sobre los perfiles de disolución.
 - La forma de la tableta y su tamaño afectan la liberación del fármaco, las tabletas esféricas mostrarían una mejor liberación sostenida y conforme disminuye el tamaño de la matriz aumentaría la liberación.
 - La fuerza de compresión podría mostrar alguna influencia sobre el perfil de disolución (Salsa y Veiga, 1997, Mandal, 1995).

Entre los requerimientos para desarrollar una formulación de liberación prolongada, está el que primero se tiene que conocer las propiedades fisicoquímicas del polímero y los beneficios que tiene este polímero para la formulación y las propiedades que se desean que tenga la forma farmacéutica a desarrollar.

También es importante que el polímero que se escoja para la formulación no sea incompatible con el principio activo y no se comprometa la funcionalidad o actividad terapéutica del fármaco. Además, las propiedades físicas de los polímeros deben de ser consistentes y reproducibles de lote a lote.

Mientras se estudian las propiedades físicas y químicas de los polímeros y de las formulaciones, es necesario evaluar como afectan estas propiedades la manufactura el perfil de liberación y la calidad final del producto. Se debe

evaluar además, cuál es la participación del polímero y cual es el método que se va usar para la fabricación (vía seca o húmeda, etc.) así como las operaciones unitarias involucradas (mezclado, granulación, compactación) y las características que deben tener los equipos con los que se va a fabricar.

El 70 % de las formulaciones de tabletas que existen en el mercado son elaborados a partir de granulación por vía húmeda ya que es un proceso de bajo costo y es reproducible de lote a lote (Cárdenas y Cortés, 1996).

Los gránulos están constituidos por agregados de partículas secas o con un contenido de humedad bajo y suficientemente resistentes para permitir su manipulación y deformación.

En la elaboración de comprimidos de liberación prolongada tipo matriz con polímeros, la granulación se torna en una operación unitaria crítica.

Entre los objetivos de la granulación están:

- Prevenir la segregación
- Mejorar las propiedades de flujo / deslizamiento
- Mejorar las características de compactación
- -Mejorar las características de los comprimidos (dureza, friabilidad, peso medio...)
- Reducir riesgos de toxicidad asociados a la manipulación de sólidos
- -Reducir la posibilidad de formación de pastas al manipular material higroscópico
- Reducir el volumen y facilitar el almacenamiento y transporte de sólidos (Tousey, 2002).

La evaluación de los granulados se determina atendiendo los objetivos de la formula y entre las características a analizar están:

- Propiedades organolépticas (color, olor, sabor, forma).
- Dispersión granulométrica mínima, con tamaño homogéneo del gránulo.
- Densidad aparente y volumen aparente.
- Friabilidad o resistencia a la erosión.
- Comportamiento reológico: capacidad de deslizamiento y de apilamiento. (Velocidad de flujo, ángulo de reposo, índice de Carr).
- Humedad.
- Capacidad compresión.

Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de hierro, utilizando una matriz polimérica de base acuosa.

- Capacidad de disgregación y de disolución.
- Relación entre el tamaño del granulado y el peso del comprimido.

Tabletas con Hierro. Existen en el mercado presentaciones en forma de tabletas de liberación modificada que contienen hierro, la finalidad en este diseño es proteger al hierro en la formulación de los efectos gástricos. Una de las ventajas que aporta este tipo de desarrollo tecnológico para los pacientes que han mostrado intolerancia al hierro, es que se disminuye este tipo de efecto (Das, 2003).

Excipientes para sistemas de liberación prolongada.

Los excipientes que se van a usar en este trabajo para el desarrollo de las tabletas de hierro son los siguientes:

Cera blanca Shellac. La cera blanca Shellac es una laca de origen natural, está formada por una mezcla compuesta de diferentes elementos y se puede obtener en forma modificadas o refinadas. El análisis elemental revela que la laca contiene carbón, hidrógeno, oxígeno y una cantidad insignificante de cenizas. Su fórmula condensada es C₆₀H₉₀O₁₅ y tiene un peso molecular promedio de 1000. Es una resina suavemente hidrolizada, alifática con ácido hidroxialicílico, poliéster y algunos ácidos.

La laca es dura, frágil, transparente, de escamas coloreadas que van del color amarillo limón pálido a anaranjado parduzco, de tamaño y forma variables; también está disponible en polvo. La laca es insípida e inodora o puede tener un ligero olor.

Es fácilmente soluble en alcohol, debe ser almacenada en contenedores perfectamente cerrados a temperaturas menores a 27°C; es químicamente reactiva con álcalis acuosos, bases orgánicas, alcoholes y agentes con grupos con hidroxilo esterificado. Por lo tanto, la laca se debe utilizar con precaución en presencia de dichos compuestos. Es usada en formulaciones farmacéuticas, productos alimenticios y cosméticos, sin causar daño, ya que no es irritante y ní tóxica, pero si el nivel empleado es excesivo, su consumo puede ser dañino.

La laca se ha usado en formulaciones farmacéuticas para hacer una capa entérica para tabletas y gránulos.

Es irritante para los ojos, en vías respiratorias si es inhalado como polvo. Se recomienda utilizar lentes, guantes, mascarillas para poívos y debe ser manejada en un ambiente perfectamente ventilado.

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Celulosa, Hidroxipropil metil éter, E464[®], Methocel[®], Éter glicol propilen metilcelulosa, metil hidroxipropilcelulosa, metholase[®], farmacoat[®]. Su peso molecular es aproximadamente 10 000 – 1500 000. Funciona como agente de recubrimiento, formando una capa fílmica. La HPMC es un polvo fibroso o granular de color blanco o ligeramente con un color crema es inodoro e insípido.

Soluble en agua fría, formando una solución viscosa, prácticamente insoluble en cloroformo, etanol al 95 % y éter, pero soluble en mezclas de etanol y diclorometano, mezclas de metanol y diclorometano, mezclas de agua y alcohol. Ciertos grados de HPMC son soluble en soluciones acuosas de acetona, mezclas de diclorometano y 2- propanol y otros solventes.

Es un polímero usado para controlar las sustancias de liberación prolongada; también como agente estabilizante, suspensor, aglutinante para tabletas y como agente para incrementar la viscosidad. Es muy utilizada en formulaciones de la industria farmacéutica en productos orales y tópicos, pero su principal uso es como agente aglutinante en proceso de granulación húmeda para tabletas tipo matriz, para extender la liberación. La concentración de uso oscila entre el 2 – 5 % peso a peso, o de 10 – 80 % en grado de alta viscosidad para formas farmacéuticas tipo matriz de liberación retardada.

El polvo de HPMC puede ser almacenado en contenedores muy bien cerrados, en lugares fríos, secos. La HPMC es incompatible con algunos agentes oxidantes, con sales metálicas, materia orgánica iónica formando precipitados insolubles. Es muy usado en la industria alimenticia y farmacéutica. Es no tóxico y no irritante, sin embargo si hay un alto consumo oral puede producir un efecto laxante. El polvo puede producir irritación en los ojos por lo que se recomienda utilizar protección en los ojos. La generación excesiva de polvo debe ser evitada para evitar el riesgo de una explosión. La HPMC es combustible (Pharmaceutical Excipients, 2000).

Alginato de sodio. Consiste principalmente en una sal sódica de ácido algínico, la cual es una mezcla compuesta de residuos de ácido D-manurónico y ácido L-glucurónico. La estructura molecular y el peso del alginato de sodio están siendo investigados hasta la fecha.

Es un polvo que tiene una coloración de blanco a marrón amarillento pálido, inodoro e insípido. Es insoluble en etanol, éter, cloroformo y etanol-agua. Ligeramente soluble en agua formando una solución coloidal viscosa. Es un material higroscópico aunque es estable si se almacena a una baja humedad relativa y a una temperatura fría.

El material a granel se debe almacenar en un envase hermético en un lugar seco fresco.

Es un agente estabilizador, agente espesante y en tabletas y cápsulas es usado como desintegrante, aglutinante. También es usado en una variedad como viscosante de formulaciones farmacéuticas orales tópicas. En las tabletas, su función es como aglutinante y desintegrante; ha sido usado como diluente en formulaciones en cápsulas. Se ha usado en formulaciones para tabletas de liberación controlada.

El alginato de sodio es incompatible con derivados de acridina, cristal violeta, acetato y nitrato de fenilmercurico, sales de calcio, metales pesados y etanol en concentraciones mayores de 5 %. Baja concentración de electrolitos causa un incremento en la viscosidad pero alta concentración de electrolitos causa salting-out de alginato de sodio. El salting-out se presenta si más del 4 % de cloruro de sodio esta presente.

En general, este material no es tóxico ni irritante aunque el excesivo consumo por vía oral puede ser peligroso.

Es irritante para los ojos y si es inhalado como polvo. Se recomienda utilizar lentes, guantes, mascarillas para polvos y debe ser manejado en un ambiente perfectamente ventilado (.Pharmaceutical Excipients, 2000).

Povidona[®], Polivinil Pirrolidona, (PVP), Kollidon[®]. Es un polvo fino blanco a ligeramente crema, inodoro o casi inodoro.

Es un polímero sintético que consiste esencialmente en grupos lineales de 1vinil, 2-pirrolidona. El peso molecular del polímero depende del grado de polimerización.

Fácilmente soluble en ácidos, cloroformo, etanol, cetonas, metanol y agua; prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceite mineral.

Es estable en ciclos cortos de exposición al calor entre 110 – 130° C. En solución en sistemas de esterilización no afecta sus propiedades, en solución es susceptible a crecimiento bacteriano por lo que es necesario adicionar un conservador cuando el PVP esté en solución.

La PVP es usada en infinidad de formulaciones farmacéuticas, principalmente en fórmulas sólidas de dosificación; en tabletas es usada como agente aglutinante, desintegrante y espesante. También se utiliza en recubrimientos para la fabricación de grageas.

Se utiliza como agente de suspensión y estabilizante y para incrementar la viscosidad en soluciones tópicas y/o orales. Cabe señalar que la pobre solubilidad de algunos principios activos se incrementa al mezclarlo con el PVP, particularmente cuando se forman dispersiones sólidas.

Es compatible en solución con sales orgánicas, resinas naturales y sintéticas. La eficacia de algunos conservadores como el timerosal; puede verse afectada adversamente por la formación de complejos con la povidona.

Es un material higroscópico que se debe almacenar en un envase hermético en un lugar seco y fresco.

Es irritante para los ojos como polvo. Se recomienda utilizar lentes, guantes, mascarillas para polvos y debe ser manejado en un ambiente perfectamente ventilado (Pharmaceutical Excipients, 2000).

Estearato de Magnesio. Sal de magnesio del ácido octadecanoico, Estearato dibásico de magnesio. Polvo blanco prácticamente inodoro, casí impalpable, sabor característico. Tiene un punto de fusión de 88°C, densidad de 1.02 g/cm³, masa molecular de 591.3 g/mol, insoluble en agua, prácticamente insoluble en etanol, incompatible con ácidos fuertes y álcalis, es combustible.

El estearato de Magnesio se utiliza en la fabricación de productos farmacéuticos como agente lubricante en concentraciones de 0.25 – 5.0 %, agente desintegrante, industria alimentaria, industria de plástico, del hule, como agente secante en pinturas y barnices; en la fabricación de jabones. Se usa como agente gelificante, estabilizador, lubricante, anti-adherente, emulsificante y plastificador de polímeros.

Es irritante para los ojos como polvo. Se recomienda utilizar lentes, guantes, mascarillas para polvos y debe ser manejado en un ambiente perfectamente ventilado (Pharmaceutical Excipients, 2000).

Lactosa. 4-(β-D-galactosido)-D-glucosa; Microtosa; azúcar de leche, Farmatosa; sacarosa láctica; Tablettosa; Zeparox. Polvo Bíanco o ligeramente Bíanco, tiene un ligero olor, su sabor es ligeramente dulce. Prácticamente insoluble en éter, cloroformo y etanol, soluble en agua. Es estable en condiciones de humedad y temperatura adecuada. La lactosa es incompatible con aminoácidos, aminofilina y anfetaminas. Debe almacenar en un envase hermético en un lugar seco y fresco.

La lactosa es usada como agente de relleno en la fabricación de tabletas y cápsulas, en formulas lácteas para infantes y un uso más limitado en formulas para liofilizados. Es muy usada en la industria farmacéutica como excipiente.

En algunas personas puede ser intolerantes a la lactosa y causar dolores abdominales e incluso díarrea.

Puede ser irritante para los ojos como polvo. Se recomienda utilizar lentes, guantes, mascarillas para polvos y debe ser manejado en un ambiente perfectamente ventilado (Pharmaceutical Excipients, 2000).

Ensayos de disolución y sistema de clasificación biofarmacéutica.

Se ha demostrado que el mismo principio activo, incorporado a comprimidos formulados de diferente forma, y que cumplen todos ellos los requerimientos de disgregación establecidos, no siempre presenta la misma actividad terapéutica. Ello pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios sobre la velocidad de disolución del principio activo, proceso condicionante de su absorción.

Aunque los ensayos de disolución son de gran importancia en el control de comprimidos que contienen fármacos muy pocos solubles, es preciso señalar que, por sí 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 han propuesto diversos procedimientos para llevar a cabo este ensayo, los más habituales son los métodos recogidos en la FEUM: método de la canastilla (aparato 1) y método de la paleta (aparato 2).

La composición del fluido de disolución para llevar acabo el ensayo, junto con el método utilizado, se especifica en cada monografía de las farmacopeas, donde se incluye también la proporción del fármaco que debe disolverse en un período de tiempo determinado. En general, los requerimientos de disolución de la FEUM establecen que al menos un 75 % del fármaco debe disolverse en 45 minutos. Con objeto de reducir la variabilidad interlaboratorios en las pruebas de disolución, la USP sugiere el uso de tabletas calibradoras de ácido salicílico y prednisona como calibradores del equipo de disolución (Vila Jato, 2001).

El sistema de clasificación farmacéutica se desarrolló primeramente en el contexto de las formas de dosificación sólidas de liberación inmediata. El sistema ha proporcionado un importante marco de referencia a partir del cual se han establecido nuevos lineamientos regulativos. Extender este sistema de clasificación para proporcionar un marco de referencia similar para las formas de dosificación de liberación de fármacos orales, ha sido objeto de una significativa discusión. La necesidad de ampliar la clasificación biofarmacéutica para acomodar los productos de liberación de fármacos refleja tanto la complejidad adicional asociada con la forma de dosificación, como el potencial de interacción con variables fisiológicas adicionales relacionadas con el ambiente gastrointestinal y el proceso de absorción.

Una aplicación alternativa del sistema de clasificación biofarmacéutica es usarlo como marco de referencia para clasificar tecnologías de liberación de

fármacos. Un sistema así es extremadamente útil dada la creciente diversidad de tales tecnologías y los tipos de retos para los cuales están diseñadas éstas.

		Permeabilidad				
		Alta	Baja			
S 0 1 u b i	Alta	Clase 1	Clase 3			
l d a d	Baja	Clase 2	Clase 4			

Sistemas de clasificación Biofarmacéutica Devane J. (1999). Tecnología de entrega de fármacos orales: análisis del paradigma solubilidad/permeabilidad. Pharmaceutical Technology en Españof. México D.F.

Fármacos de clase 1.

Para muchos fármacos, ni la solubilidad ni la permeabilidad constituyen una limitante dentro de las regiones objetivo del tracto gastrointestinal apropiado para la función de entrada deseada. En consecuencia, el reto más importante desde la perspectiva de la entrega para esta categoría de fármacos es lograr el perfil de liberación objetivo asociado con un perfil farmacocinético y/o farmacodinámico. Esta claro que la gran mayoría de los productos de liberación controlada actualmente disponibles en el mercado caen dentro de esta clasificación. Los métodos de formulación incluyen tanto el control de la velocidad de liberación como ciertas propiedades fisicoquímicas de los fármacos, como la pH-dependencia de la solubilidad.

Consideraciones de solubilidad /permeabilidad de clase I.

 La elección apropiada de condiciones de disolución in vitro para que haya una mejor correspondencia de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y la entrega de fármacos con la tecnología que se está empleando.

- La comprensión del tránsito y la integridad in vivo de la forma de dosificación dentro del tracto gastrointestinal, incluyendo diferentes condiciones, como el estado de ayuno o con alimentos.
- Las características de permeabilidad regional y otras limitaciones asociadas a la absorción, como los sistemas de transportadores.
- Por último, la capacidad para predecir las características de la absorción in vivo y de la biodisponibilidad basadas en una metodología in vitro está determinada por lo bien que los métodos in vitro y la permeabilidad específica de la sustancia farmacéutica se comprenden, mapean y consideran durante el diseño de la forma de dosificación.

Fármacos de clase 2.

Esta clasificación se relaciona con la situación en la cual la velocidad de disolución esta limitada y por lo mismo afecta de manera significativa la absorción y la biodisponibilidad. Muchas tecnologías diferentes se emplean para enfrentar problemas de clase 2 para formas de dosificación de liberación inmediata. Entre estos métodos se incluyen la micronización clásica, la estabilización de estados de alta energía, la inclusión de agentes tensoactivos, la formulación como sistemas de emulsión o de microemulsión, y el uso de agentes complejantes como las ciclodextrinas.

Fármacos de clase 3.

La principal barrera en los fármacos de clase 3 es la permeabilidad efectiva del tracto gastrointestinal al fármaco objetivo.

La clase 3 implica tecnologías emergentes que intentan resolver las limitaciones fundamentales de la permeabilidad absoluta o regional. Debido a la naturaleza de estos sistemas biológicos, las tecnologías en turno representán enfoques de entrega de fármacos más importantes en términos de alterar el sistema biológico de una manera transitoria y específica.

Fármacos de clase 4.

Por fortuna, los ejemplos extremos de compuestos de clase 4 son la excepción más que la regla, y rara vez se desarrollan o llegan al mercado.

Los requerimientos de liberación de fármacos de clase 4 se podrán satisfacer a través de una combinación de soluciones de tecnología de clase 2 y clase 3. Los fármacos de clase 4 se beneficiarán del significativo avance y mejoramiento que ya se está logrando en otras categorias de tecnología (Devane, 1999).

Factor de diferencia y similitud

Para el estudio comparativo de perfiles de disolución que estime la relevancia de las diferencias entre ellos, se utiliza el criterio de la FDA que consta de un factor de diferencia (f1) y un factor de similitud (f2).

El factor de diferencia (f1) calcula la diferencia porcentual entre dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre dos curvas.

El factor de similitud (f2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual entre dos curvas.

Se utiliza para determinar si los perfiles de liberación de un fármaco desde una forma farmacéutica son comparables con una referencia. Los perfiles de disolución serán considerados similares en virtud del estudio del perfil completo o bien en forma puntual a cada tiempo de muestreo.

De la siguiente manera se expresan algoritmicamente estos dos conceptos: en donde:

$$f1 = \frac{\sum [R_t - T_t]}{\sum_{t=1}^{n} R_t} x \ 100$$

$$f2 = 50 \log \left[\left(1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2 \right)^{-0.5} x 100 \right]$$

En donde:

n = número de puntos.

R_t = valor de disolución del producto de referencia o producto I, a cada tiempo.

 T_t = valor de disolución del producto a ensayar o producto II, a cada tiempo.

Para que las curvas se consideren similares, los valores de f1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f1 hasta 15 (0-15) y los valores de f2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del comportamiento de los productos de prueba y referencia.

Sin embargo, se deben tener en cuenta las siguientes restricciones:

- La coincidencia de los tiempos de muestreo en todos los casos.
- La comparación no puede tomar más de un dato por perfil cuando se supera en este caso el valor de disolución del 85%.
- El C.V. no debe ser mayor del 10% en todos los tiempos salvo a tiempos menores de una hora, donde se permite un C.V. hasta del 20% (FDA,1997).

Para garantizar que se logra una liberación prolongada del activo se diseña un método de disolución que permita observar el perfil durante un intervalo de tiempo seleccionado.

Para garantizar la reproducibilidad, exactitud y precisión del método se requiere que este sea previamente validado.

Los datos de validación forman parte del expediente maestro del producto que se encuentra en resguardo del laboratorio innovador.

Para productos de liberación prolongada se requieren por lo menos 3 puntos de muestreo en el perfil de disolución (Soberón, 2004).

Validación del método de disolución

La validación del método analítico es el proceso en el que se establece que las características de desempeño analítico sean apropiadas.

Los parámetros usados para la validación de un método analítico son los siguientes (Soberón, 2004).

- 1. Linealidad
- Exactitud
- 3. Precisión
- 4. Especificidad o selectividad
- Rango
- 6. Tolerancia/Robustez
- Linealidad es la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra.
- Exactitud es la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.
- Precisión es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes proporciones de una muestra homogénea del producto, se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.
 - a) Repetibilidad es la precisión del método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones en un laboratorio.
 - b) Reproducibilidad intralaboratorio es la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo o analista.
- 4. Selectividad es la capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra.

- Rango es el intervalo de un método analítico definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.
- Tolerancia es la capacidad del método analítico para obtener resultados precisos y exactos ante variaciones pequeñas, pero deliberadas, en sus parámetros y condiciones de trabajo; proporcionando una indicación de su confiabilidad durante el uso normal.
- Placebo es una sustancia o mezcla de excipientes que no tienen acción o efecto farmacológico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

existen varios productos En mercado farmacéutico mexicano el multivitamínicos con hierro en distintas sales y en formas farmacéuticas de liberación convencional, así como de liberación prolongada; no obstante, a pesar de la particular importancia que tiene el sitio de absorción y la cinética de liberación de dicho mineral en la biodisponibilidad y la disminución de sus reacciones adversas, no existen estudios comparativos sobre los perfiles de liberación de dichos productos, ni una metodología oficial como lafarmacopea nacional que sea específica para obtener perfiles de liberación con la sal ferrosa.

En el caso del proceso de manufactura para tabletas polivitamínicas con sulfato ferroso que lleva acabo el laboratorio innovador: Abbott Laboratorios para producir tabletas polivitamínicas de sulfato ferroso, la matriz se forma con un polímero de acritato en base de acetona, la cual se activa por temperatura durante su proceso en un horno especializado y el perfil de la liberación de hierro se analiza mediante un método desarrollado por el mismo laboratorio, pero a la fecha éste no reúne los requisitos suficientes de diseño de equipo y de procedimiento técnico para garantizar con precisión y exactitud que es factible observar diferencias en los valores de liberación del hierro desde la matriz, intra-lote e inter-lotes, así como para definir perfiles de liberación para estudios de bioequivalencia o intercambiabilidad entre productos.

En este proyecto se pretende desarrollar un producto de liberación controlada de hierro con una matriz en base acuosa – por las ventajas de costo e impacto al medio ambiente que esto representa -, comparando su cinética de liberación con el producto innovador, precisándose para ello, de manera adicional y complementaria, del desarrollo de una metodología analítica que permita determinar el modelo matemático y el mecanismo mediante el cual se efectúa la liberación, tanto con el producto a desarrollar, como del innovador.

HIPÓTESIS

La formulación y el proceso seguido para la elaboración de tabletas de liberación prolongada de hierro a base de una matriz polimérica acuosa, determinan el perfil y mecanismo de la liberación del hierro.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Obtener tabletas de liberación prolongada de hierro, mediante un proceso que utilice una matriz polimérica de base acuosa, estableciendo asimismo la metodología para evaluar la liberación.

Objetivos Particulares.

- Diseñar y validar una metodología que permita evaluar el perfil de liberación del hierro desde matrices sólidas, utilizando preferentemente, alguno de los equipos establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).
- Desarrollar una formulación para tabletas de liberación prolongada de hierro, que utilice una base polimérica acuosa.
- Determinar el modelo matemático y mecanismo fisicoquímico correspondiente al proceso de liberación del hierro desde la matriz del producto desarrollado.
- Comparar el perfil de liberación de hierro de las tabletas desarrolladas, con el obtenido para el producto de referencia o innovador y establecer si existe equivalencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología que se llevo a cabo para el presente trabajo se baso en las siguientes etapas:

- Diseño y validación de la prueba de disolución de hierro para tabletas de liberación prolongada.
- Desarrollo de una formulación de tabletas de sulfato ferroso de liberación prolongada, con diferentes polímeros acuosos.
- Definición del perfil y modelo matemático al que corresponde el mecanismo de liberación de hierro del producto desarrollado.

Materiales y reactivos.

Material de vidrio adecuado, Papel whatman no. 1, Celda de silica de 1 cm, Agua destilada, Ácido clorhídrico 0.1 N, Sulfato ferroso hexahidratado G.F, Placebo (mezcla de excipientes y de activos no estudiados) G. F., Solución de N- (p-hidroxifenil) glicina, Solución 2,2´-Bipiridil, Solución Buffer de acetato de amonio, Sulfato ferroso de amonio hexahidratado. S.R. Potencia 14.28 %, Cera blanca Shellac. G.F, Hidroxipropilmetilcelulosa. G.F, Povidona G.F. Alginato de sodio G.E.

Equipos.

Disolutor marca Hansson, Aparato No. 2 a 75 rpm, Espectrofotómetro Hewlett Packard 8453, Espectrofotómetro UV-Vis. UV-1201 Shimadzu, Mezclador V de acero inoxidable Inter técnica, S.A, México Mod. XV.5, Serie: 3419 Capacidad: 9 L, Granulador oscilante de acero inoxidable Erweka Apparatebau; Mod. FGS, Serie: 405011, Capacidad: 2 L, Motor: AR400; Serie 40679, Flujómetro, Erweka Apparatebau GMBH; Alemania Mod. GDT, Serie: 41011, Equipo para determinación de tamaño de partícula por tamices, tipo RO-TAP, W.S. Tyler, Inc., USA, Mod. RX-29; Serie: 7961, Juego de tamices de 20 cm. de diámetro de acero inoxidable de los siguientes tamaños: 40,45, 60, 80,100 y 120, Cronómetro, Termo balanza, Estufa de secado con o sin vacío, Estufa de calor por conducción-convección. NAPCO, México Mod. 430-7; Serie: 96413-02, Tableteadora rotatoria de 10 punzones, juego de punzones BB2. Picola, Argentina, Mod. B-10; Serie: 177.

Reactivos y estándares

- Solución de N- (p-hidroxifenil) glicina: Disolver 100 mg de N- (p-hidroxifenil) glicina en 100 mL de ácido sulfúrico difuido (1 en 90).
- Solución 2,2'-Bipiridil en 100 mL de ácido acético glacial al 10 %. Esta solución es estable por 4 semanas en refrigeración.
- Solución buffer de acetato de amonio: Disolver 77 g de acetato de amonio en 1000 mL de agua.
- 4. Preparación estándar: con precisión pesar aproximadamente 100 mg de sulfato ferroso de amonio hexahidratado y transferirlo a un matraz volumétrico de 500 mL, disolver en 50 mL de ácido clorhídrico diluido, diluir a volumen con agua y mezclar. Diluir 25 mL de esta solución a 100 mL de agua para obtener la preparación estándar teniendo una concentración de aproximadamente 0.050 mg de sulfato ferroso de amonio hexahidratado por mL. Esta solución es estable en el refrigerador por 4 semanas.

Metodología de disolución.

- a) Método de liberación de hierro desarrollado por el laboratorio innovador y utilizado como referencia.
- Colocar 10 tabletas, en una botella de 500 mL.
- 2. Adicionar 300 mL de agua, mantener 25 más o menos 2.5 y rodar la botella continuamente durante un periodo 7 horas en rodillos con una velocidad periférica de 100 pies/min más o menos 7.5 pies/min (basado en rpm de 190 más menos 15 de rodillos de 2 pulgadas y 3 1/6 pulgadas de diámetro de botella). Ver fotografía 1.
- 3. Retirar una alícuota de 10 mL (preparación de muestra) después de 30 minutos. 1 hora, 4 horas y 7 horas. (Nota: si el porcentaje de liberación a 30 minutos, 1 hora y 4 horas cumple con la especificaciones, suspender la prueba y no tomar la muestra a las 7 horas. Si 1 o más de los 3 primeros valores falla las especificaciones, continuar la prueba y tomar la muestra de 7 horas.)

- 4. Permitir que sedimente el material insoluble; pipetear 2 mL de la preparación de la muestra en un matraz volumétrico de 500 mL, adicionar agua a volumen y mezclar. Esta dilución representa la preparación de la muestra.
- Proceder a la cuantificación de hierro como se describe en la metodología de determinación de hierro.



Fotografía 1. Equipo de liberación de hierro laboratorio innovador

- b) Método de disolución de la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), usando el aparato 1 y 2 para el desarrollo del método analítico.
 - Se transfirieron 900 mL del medio de disolución previamente degasificado (ácido clorhídrico 0.1 N o de agua) a cada uno de los vasos del disolutor.
 - Se utilizaron el aparato No. 1 y 2 FEUM a 75 rpm en ambos medios de disolución. Ver fotografía 2 (Bowman y Rand, 1970).
 - 3. Se colocó una tableta en cada uno de los vasos y se procedió a realizar la disolución por 7 horas, tomando una alícuota de 5 mL a los 30 minutos, a la primera hora y después a las 4 y 7 horas.

- Se filtró la alícuota de la muestra por papel Whatman no. 1, se tomó una alícuota de 2 mL de la preparación de muestra.
- Se determinó el contenido de hierro utilizando el método colorimétrico descrito a continuación.



Fotografía 2. Equipo de Disolución método FEUM.

Método para la determinación de hierro.

- a. Se tomó una alícuota de 2 mL de la preparación muestra y de la preparación estándar en 2 tubos de ensayo de 20 mL.
- b. Para las muestras correspondientes a la 4ª y 7ª hora se tomaron 2 mL del filtrado y se llevó a un matraz de 25 mL y se diluyó con el medio de disolución, después se tomó 2 mL de está solución para manejar a todas las soluciones de la misma manera, previamente a su dilución.
- c. Se tomó una alícuota de 2 mL del medio en un tubo de ensayo de 20 mL. Esta solución se va utilizar como el blanco.
- d. Se añadió a cada preparación estándar, muestra y blanco, los siguientes reactivos, mezclando los contenidos por medio de un agitador mecánico para una idónea homogenización entre cada adición de reactivo;
- e. 1 mL de solución N- (p-hidroxifenil) glicina.

- f. 2 mL de solución 2,2'-Bipiridil.
- g. 0.5 mL de solución de hidróxido de amonio concentrado.
- h. 5 mL de solución buffer de acetato de amonio.
- Se midió la absorbancia de las soluciones estándar y la muestra utilizando celdas de 1cm a 515 nm. Ver fotografía 3.
- Se realizaron los cálculos necesarios para obtener el porcentaje liberado de hierro durante la disolución de las tabletas recubiertas.
- k. Los limites del porcentaje del hierro total en la tableta recubierta, al final de cada periodo de tiempo, deben estar comprendidos dentro de los siguientes valores.

30 Minutos 1 Hora 4 Horas 7 Horas Máximo 17.0 % Máximo 30.0 % Mínimo 60.0 % Mínimo 80.0 %



Fotografía 3. Reacción colorimétrica.

Se realizó la comparación de los perfiles obtenidos con el método original y con cada una de las condiciones estudiadas, utilizando el método independiente de Factores de Moore f_1 y f_2 ; es decir el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

$$f1 = \frac{\sum \{R_t - T_t\}}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100$$

$$f2 = 50 \log \left[\left(1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2 \right)^{-0.5} x \, 100 \right]$$

 f_1 = 0 – 15; los valores deben estar entre cero y 15 para que se cumpla con el factor de diferencia.

 $f_2 => 50$; los valores deben de estar entre 50 y 100 para que se cumpla con el factor de similitud.

Se realizó un análisis estadístico de repeticiones multivariadas utilizando el programa SPSS 13.

De acuerdo a los resultados anteriores se procedió a validar el método de la FEUM con el aparato 2 y agua como método de disolución.

Validación del método de disolución de sulfato ferroso por el método colorimétrico.

Validación es el método científico, que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso.

Validación del método analítico es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada (Soberón, 2004). Para la validación del método analítico se determinaron los siguientes parámetros: linealidad, exactitud, repetibilidad, reproducibilidad, especificidad y estabilidad que son parámetros mínimos para que el método este validado.

Linealidad.

Es la habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado (Soberón, 2004).

El propósito de esta prueba es establecer la relación directamente proporcional del área bajo la curva y la concentración de sulfato ferroso.

La linealidad se determinó en 5 niveles, 10 %, 30 %, 60 %, 100 % y 150 % de los límites de aceptación. Cada nivel se preparo por triplicado.

Procedimiento: pesar exactamente 125 mg de sulfato ferroso de amonio hexahidratado y transferir a un matraz volumétrico de 500 mL, disolver con 50 mL de ácido clorhídrico diluido y aforar con agua.

Las diluciones se hacen según el nivel de acuerdo al cuadro 2.

Cuadro 2. Nivel y concentración de Sulfato Ferroso, para el ensayo de linealidad del sistema.

NIVEL %	DILUCIÓN (mL)	þg	SULFATO FERROSO DE AMONIO HEXAHIDRATADO (µg)
10	1/50	5	0.714
30	3/50	15	2.142
60	6/50	30	4.284
100	10/50	50	7.14
150	15/50	75	10.71

Criterios de aceptación.

El coeficiente de correlación debe ser de ≥ 0.99.

Exactitud.

Es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo a una metodología específica.

El propósito de esta prueba es establecer la cercanía entre el valor obtenido contra el valor agregado (Soberón, 2004).

La exactitud del método se determinó por la adición de cantidades conocidas de sulfato ferroso al placebo preparado equivalente a una tableta, en 5 niveles, 10 %, 30 %, 60 %, 100 % y 150 % de los límites de aceptación. Cada nivel será preparado por triplicado. Se calculó el porcentaje de recobro de cada nivel. Ver cuadro 3.

Procedimiento: Pesar exactamente la cantidad de sulfato ferroso anhidro necesario para cada nivel, adicionar el placebo y mezclar con 900 mL de agua durante dos horas en los vasos del disolutor usando las paletas y a 75 rpm. Tomar una alícuota de 5 mL, filtrar y a 2 mL del filtrado analizar de acuerdo al método para determinar sulfato ferroso.

Cuadro 3. Nivel y concentración de Sulfato Ferroso, para el ensayo de exactitud del sistema.

NIVEL %	SULFATO FERROSO (mg)	PLACEBO (mg)
10	52.50	675
30	157	675
60	315	675
100	525	675
150	7 87.5	675

Criterios de aceptación.

El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3 % en cada punto.

Repetibilidad.

Es la precisión de método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y método (Soberón, 2004).

El propósito de la prueba es establecer la variación que pueda existir entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones analíticas.

La repetibilidad de la prueba de disolución se realizó en un disolutor con 4 vasos. Se procede de la misma manera en la que se realiza una disolución colocando una tableta en cada vaso.

Al primer tiempo (30 min) se toman 6 alícuotas de 5 mL cada una del primer vaso del disolutor y este se descontinúa de la prueba y al resto de los vasos se toma una sola alícuota.

Al segundo tiempo (60 min) se toman 6 alícuotas de 5 mL cada una del segundo vaso y este se descontinúa de la prueba y al resto de los vasos se toma una sola alicuota.

Al tercer tiempo (4 h) se toman 6 alícuotas de 5 mL cada una del tercer vaso y este se descontinúa de la prueba y al resto de los vasos se toma una sola alicuota.

Al cuarto tiempo (7 h) se toman 6 alícuotas de 5 mL cada una del cuarto vaso y este se descontinúa de la prueba.

Se filtran las muestras con papel whatman no. 1 del filtrado se toman 2 mL y se a analizó conforme al método anexo al protocolo.

Criterios de aceptación.

El coeficiente de variación del porcentaje entre las replicas no debe ser mayor del 3 % en cada punto.

Reproducibilidad.

Es la precisión de un método analítico, expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios, analista y/o día (Soberón, 2004).

El propósito de esta prueba es la de establecer la precisión del método bajo diferentes condiciones como es diferente día de análisis.

La reproducibilidad se determinó por el análisis de la disolución de tabletas de liberación prolongada en dos días diferentes por un mismo analista.

Medio: agua

Aparato: 2 (paletas)

RPM: 75

Tiempo de muestreo: 30, 60 min, 4 y 7 horas.

Procedimiento:

a. Colocar en cada vaso una tableta y proceder a realizar la disolución de acuerdo a las especificaciones del disolutor establecidas.

- b. Tomar una alícuota de 5 mL en cada muestreo y recuperar el volumen tomado.
- c. Filtrar y a 2 mL de la muestra, determinar el por ciento disuelto de sulfato ferroso de acuerdo al método descrito.

Criterio de aceptación.

El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 10 %.

Especificidad.

Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra (Soberón, 2004).

El propósito de esta prueba es establecer la capacidad de un método para medir exactamente y específicamente el analito en la presencia de los componentes de la formulación.

La especificidad se determina con placebos que no contiene el analito de prueba.

Procedimiento:

Pesar exactamente 675 mg de placebo correspondiente al contenido de una tableta transferir a un vaso de precipitados de 1000 mL y adicionar 900 mL de agua y agitar vigorosamente por medio de un agitador magnético durante media hora. Tomar una alícuota de 5 mL y filtrar.

Tomar 2 mL del filtrado y analizar.

Criterios de aceptación.

La prueba del placebo no debe mostrar interferencia por parte de los excipientes.

Estabilidad.

Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas (Soberón, 2004).

El propósito de esta prueba es demostrar la estabilidad de las muestras almacenadas a temperatura de 4 a 8 °C (refrigeración) en tubos de vidrio.

La estabilidad se determinó por triplicado a muestras filtradas y almacenadas durante 8 días en las condiciones mencionadas.

Procedimiento: Tomar 3 muestras del producto de una disolución de un mismo tiempo almacenadas de una de las disoluciones realizadas en otro parámetro anterior.

Tomar 2 mL del filtrado y analizar.

Comparar con análisis realizado el mismo día de la disolución.

Criterios de aceptación.

No existe diferencia entre la muestra original y final mayor al 2 %.

Desarrollo de la formulación.

Selección de excípientes de granulación.

La granulación es una operación unitaria mediante la cual se pretende entre otros, densificar el material y otorgarle determinadas propiedades reológicas y mecánicas que favorezcan la formación y estabilidad física de las tabletas.

Uno de los mecanismos para formar granulados por vía húmeda es la coalescencia utilizando un medio líquido, con lo cual las partículas sólidas iniciales se agregan dando lugar a partículas de mayor tamaño.

El granulado debe ser sometido a una serie de ensayos cuya finalidad es comprobar que reúnen las características adecuadas para su posterior compresión (Vila Jato, 2001).

El objetivo de este ensayo es evaluar las propiedades granulométricas y reológicas de los gránulos obtenidos utilizando los excipientes estudiados en las proporciones de uso recomendadas por la literatura.

Se elaboraron granulados que contienen el sulfato ferroso anhidro con cada uno de los excipientes a probar (Cuadro 4). Mezclar cantidades del activo con cada uno de los excipientes en proporción con la relación recomendada para cada uno de los excipientes: PVP 4 %, Cera blanca 10 %, Hidroxipropilmetilcelulosa 10 %, Alginato 3 %, (ver cuadro de cantidades específicas para cada granulado), utilizando los equipos adecuados para elaborar el granulado.

Se realizaron las pruebas granulométricas y reológicas al sulfato ferroso (materia prima) y posteriormente a los granulados obtenidos con cada excipiente para determinar el comportamiento tecnológico de los mismos. Las pruebas son las siguientes:

Tamaño medio de partícula.

Densidad aparente y compactada.

Índice de Carr.

Ángulo de reposo.

Velocidad de flujo.

Contenido de humedad de los granulados.

Cuadro 4. Excipientes utilizados para la preformulación.

Excipientes	Sulfato Ferroso	Excipiente
	gramos	gramos
PVP 4 %	288	12
Hidroxipropilmetilcelulosa	270	30
al 10 %		
Alginato 20 %. Alginato		
de sodio-calcio.	240	52.8
Alginato de sodio.		7.2
Cera blanca 10%	270	30

Tamaño de particula.

La determinación del tamaño de particula es a menudo una necesidad en análisis y en la formulación de productos farmacéuticos. Esto es muy importante en el caso de las formas de dosificación sólidas, donde el tamaño de partícula de fármacos poco solubles en agua, se sabe que tiene influencia en la disolución y en consecuencia en la biodisponibilidad. En adición, las diferencias en las distribuciones dimensionales de partícula pueden tener efectos profundos en el proceso de la mezcla y la segregación. Esto es especialmente importante para la fabricación de fármacos de dureza baja y

altamente potentes puesto que la distribución dimensional de partícula puede afectar a la uniformidad contenido. Finalmente el tamaño de partícula de ingredientes activos y excipientes puede también afectar las características de la tableta tales como porosidad y fluidez. En esta investigación también estará orientada como un método de control de la granulación alcanzada con cada formador de matriz.

Distribución de tamaño de partícula

Pesar con exactitud entre 25 g y 100 g del material a evaluar, según la densidad del material.

Pesar con exactitud y tarar cada uno de los tamices y la base.

Armar el equipo y el juego de tamices ordenándolos de mayor a menor apertura de malla e instalarlos en el equipo vibrador, de tal manera de que el de menor abertura quede en la parte inferior y como base coloque el plato.

Colocar la muestra en el primer tamiz y poner la tapa,

Accionar el equipo y dejarlo en funcionamiento durante 15 minutos.

Pesar el material retenido en cada tamiz.

Calcular el porcentaje retenido por cada malla utilizando la formula siguiente:

% Retenido = $W_{mn} - W_i / W_m * 100$ donde:

W_m = Peso (g) del material retenido en el tamiz

W_I = Peso (g) inicial del tamiz sin material

W_m = Peso (g) de la muestra

Tamaño medio de particula (D₅₀)

Tabular los resultados obtenidos de la siguiente manera:

No. Malla retenido	Apertura	% Retenido	% Acumulado
40	420	5	5
45	355	10	15
60	250	25	40
80	177	25	65
100	149	20	85
120	125	10	95
Base	0	5	100

Para determinar el tamaño de partícula promedio, proceda como sigue:

Determinar el número de malla con un % acumulado retenido mayor a 50% X₁ = apertura (μm) Y₁ = % acumulado retenido.

Ejemplo:

Malla No. 80:
$$X_1 = 177$$
; $Y_1 = 65$

Determinar el número de malla con un % acumulado retenido menor a 50% X_2 = apertura (mm) Y_2 = % acumulado retenido.

Ejemplo:

Malla No. 60:
$$X_2 = 250$$
; $Y_2 = 40$.

Determinar el D₅₀ por interpolación, empleando la formula siguientes:

$$D_{50} = X_1 + [(Y_1 - 50) / (Y_1 - Y_2) * (X_2 - X_1)]$$

Ejemplo

$$D_{50} = 177 + [(65 - 50)/(65 - 40)*(250 - 177)] = 221 \mu m$$

Densidad aparente y densidad compactada.

La densidad aparente de un granulado se define como la relación existente entre una cantidad determinada del mismo y el volumen aparente que ocupa dicha cantidad. El volumen del granulado viene determinado,

fundamentalmente, por el tamaño, forma y textura de las partículas, las películas que las rodean (gases) y la presencia de cargas electrostáticas. Con el tiempo y debido a las vibraciones a que se ve sometido durante su procesado y transporte, el volumen puede modificarse significativamente; por ello debe realizarse una prueba que determine la relación entre los volúmenes del granulado aireado y vibrado, con objeto de prevenir modificaciones importantes en el volumen, lo que reviste especial importancia en el momento de seleccionar la capacidad de la matriz que debe ser llenada para la compresión (Vila Jato, 2001).

Densidad. En general el término de densidad es definido como la relación de la masa de una sustancia con su volumen.

La densidad aparente. La densidad aparente de un material depende del tamaño, forma y cohesión de las partículas. Partículas más grandes crean típicamente volúmenes interparticulares más grandes.

Densidad compactada. Es una extensión natural de la medida de densidad aparente. El cilindro graduado que contiene el material del estudio se golpea ligeramente un número especificado de veces y el volumen de los polvos se registra (Hancock, 2003).

Tarar una probeta graduada de 100 mL.

Pesar con exactitud entre 50 g y 100 g del material a evaluar, según la densidad del material.

Colocar el material previamente pesado en la probeta de 100 mL, teniendo la precaución de no compactar el material.

Si es necesario, nivelar cuidadosamente el material sin provocar compactación del material.

Leer y registrar el volumen inicial.

Calcular la densidad aparente utilizando la formula siguiente:

Densidad aparente (g / mL) = W_m / V_i

donde:

W_m = Peso (g) de la muestra

V_i = Volumen (mL) inicial ocupado por el material sin compactar

Compactar el material por cualquiera de los métodos siguientes:

Manual. Golpear la probeta 200 veces en una base firme, elevándola a una distancia de aproximadamente 2 cm y a intervalos de 2 segundos.

Mecánico: Colocar la probeta en el puerto de prueba del densitómetro de compactación y ajustar el equipo a 200 golpes.

Leer y registrar el volumen final.

Calcular la densidad compactada utilizando la formula siguiente:

Densidad compactada (g / mL) = W_m / V_f

Donde:

 W_m = Peso (g) de la muestra

 V_f = Volumen (mL) final ocupado por el material compactado

(Hancock, 2003)

Índice de Carr.

El indice de Carr expresa la capacidad de asentamiento, estrechamente relacionado también con la capacidad de flujo del granulado.

Es una prueba simple para evaluar la fluidez de un polvo, es determinada comparando la densidad aparente y la densidad compactada.

Realizar el cálculo con las determinaciones obtenidas en la densidad aparente y la densidad compactada. Los resultados se comparan con los valores del cuadro 5.

Índice de Carr (CI) = Densidad Compactada – Densidad Aparente * 100

Densidad Compactada

Cuadro 5. Índice de Carr

Índice de Carr	Flujo
5 -15	Excelente
12 -16	Bueno
18 -21	Justo a pasar
23 -35	Pobre
33 -38	Muy pobre
> 40	Extremadamente pobre

(Pharmaceutical Excipients, 2000)

Velocidad de flujo

Velocidad de flujo. Es el caudal que atraviesa la unidad de superficie, perpendicular a dicha dirección, en la unidad de tiempo.

Pesar aproximadamente 30 gramos de la muestra.

Fijar un embudo de vidrío de cola larga a una altura de 10 cm a 15 cm con la ayuda de un anillo de fierro y un soporte universal.

Colocar la muestra en el embudo, mismo que tendrá un tapón a la salida para impedir que el polvo salga.

Dejar salir el polvo midiendo el tiempo con un cronómetro.

Registrar el tiempo y calcular la velocidad en que salió el polvo en g / seg (Del Campo, 2007).

Angulo de reposo

El ángulo de reposo constituye, junto con la densidad, una de las medidas más habituales para conocer la capacidad de flujo del granulado y se determina midiendo el ángulo de la pendiente formada por la generatriz del cono que se produce cuando se vierte libremente el granulado (Vila Jato, 2001).

Angulo de reposo. Es un montón estático del polvo, cuando solamente la gravedad actúa en ella, tenderá a formar un montón cónico. Existe una limitación; el ángulo horizontal no puede exceder cierto valor y esto se conoce como el ángulo del descanso. Si cae una partícula temporalmente al exterior

este ángulo limitador, deslizará abajo la superficie del adyacente bajo influencia de la gravedad hasta que la gravitación sea balanceada por la fricción causada por las fuerzas interparticulas. Una clasificación de la fluidez con respecto al ángulo de reposo es la que se muestra en el cuadro 6.

Cuadro 6. Relación entre el Ángulo de Reposo y la fluidez de las partículas (Pharmaceutical Excipients, 2000)

Angulo de Reposo (grado)	Tipo de Flujo
< 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 40	Pasable
> 40	Muy pobre

Nota: Se emplea la misma muestra usada en Velocidad de flujo.

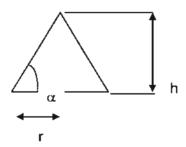
Medir la altura (h) del "cono" del material que cayó del embudo.

Marcar el perímetro del "cono".

Medir el diámetro (d) del "cono" formado en varios puntos para obtener un promedio del mismo.

Calcular el radio (r = d/2)

Calcular el ángulo de reposo (tangente) de acuerdo a la formula siguiente:



 $\tan \alpha = h/r \implies \alpha = \arctan h/r$

Contenido de humedad.

La humedad residual del granulado tiene importancia, fundamentalmente por su influencia sobre las características de flujo, compresión y consolidación del granulado. Además, también puede afectar significativamente la estabilidad química de algunos fármacos. La pérdida del solvente por sequedad se determina mediante métodos gravimétricos; la forma más rápida y frecuente es la utilización de una balanza de plato que lleva incorporada una fuente de rayos infrarrojos para proceder al secado de la muestra (Vila Jato, 2001).

Contenido de humedad. Es una expresión del contenido de agua sobre una base del peso de la sustancia. Es importante para determinar el efecto de secado en la estabilidad (perdida de potencia, polimorfismo, etc.) de la formulación y en la determinación del impacto del contenido de agua en las granulaciones en compresibilidad.

Tomar una muestra comprendida entre 200 mg a 600 mg. Colocar la muestra y dispersarla en el recipiente contenedor, según corresponda.

Ajustar la temperatura de acuerdo a lo indicado para cada material. En caso de no tenerlo, debe hacer corridas de prueba antes, donde establezca la velocidad en la que se puede secar sin dañarse.

Dejar secar el tiempo y condiciones indicadas para cada material. Registrar los datos obtenidos y reportar los resultados.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Una vez seleccionado los dos agentes aglutinantes que proporcionan mejores propiedades reológicas con el sulfato ferroso, se planteó un diseño de experimentos para los factores que definen las características de liberación de hierro en las tabletas, se han definido como la dureza (presión de compresión) y el lubricante (estearato de magnesio), aglutinante (PVP o HPMC).

La disolución tiene una influencia de los factores de % Y= f (x) donde x puede ser el efecto de cada factor o suma de factores.

El planteamiento del experimento entonces se basara en la combinación de estos como sigue, con el modelo factorial reducido. L₄2³, donde el resultado es efectuar 4 experimentos de la combinación de 3 factores con 2 níveles.

Las interacciones pueden ser observadas durante el análisis del experimento de manera gráfica.

Diseño para el aglutinante de PVP:

Factor A= Aglutinante PVP +1 = 4% -1 = 2%Factor B= Presión de compresión +1 = Max -1 = MinFactor C= Estearato de magnesio +1 = 3.5% -1 = 1.5%

Factores fijos: Lactosa 95 mg/tab

Humedad granulado: 2.0 +/- 0.5 %; 1.5 - 2.5 %

Orden aleatorio	Nombre de comida	Corrida	А	8	С	Dureza	Desintegración	Liberación 30 min	Liberación 60 min
1	1	1	-1	-1	-1				
4	а	2	-1	+1	+1				
2	b	3	+1	-1	+1				
3	ab	4	+1	+1	-1				

Diseño para el aglutinante de HPMC:

Factor A= Aglutinante HPMC +1 = 15% -1 = 10 %
Factor B= Presión de compresión +1 = Max -1 = Min
Factor C= Estearato de magnesio +1 = 3.5% -1 = 1.5%

Factores fijos: Lactosa 95 mg/tab

Humedad granulado: 2.0 +/- 0.5 %; 1.5 - 2.5 %

Orden aleatorio	Nombre de corrida	Corrida	A	В	С	Dureza	Desintegración	Liberación 30 min	Liberación 60 min
1	1	1	-1	-1	-1				
4	a	2	-1	+1	+1				
2	ь	3	+1	-1	+1				
3	ab	4	+1	+1	-1				

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

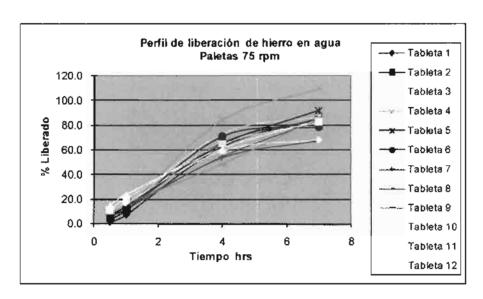
El estudio de disolución se realizó con 12 tabletas (2 pruebas con 6) tanto con el aparato 1, como con el aparato 2 USP, en los dos diferentes medios indicados, agua y HCl 0.1 N.

Se utilizó el mismo método de cuantificación de hierro, previamente desarrollado y validado por el laboratorio dueño de la patente, sin identificar problemas de detección o problemas técnicos para ejecutar el método.

Los resultados de disolución en agua destilada como medio de disolución, obtenidos con el aparato 2 USP (paletas), ambos a 75 rpm, se muestran en la Tabla 1, Gráfica 1 y con el aparato 1 USP (canastillas) en la Tabla 2, Gráfica 2.

Tabla1. Porcentaje de Fe disuelto en agua, utilizando el aparato 2 FEUM, 75rpm

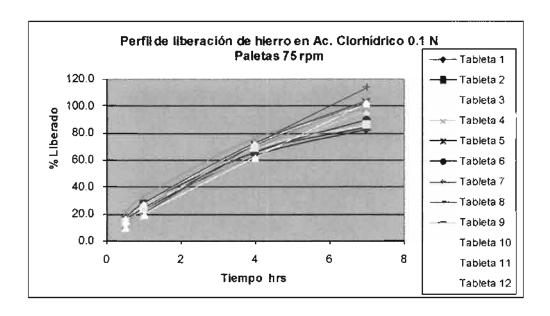
Tiempo	30 minutos	1 hora	4 horas	7 horas
	%	%	%	%
PROMEDIO	7.1	14.7	63.9	84.5
Desv. Std	3.7	4.4	9.6	10.8
% C.V.	52.6	30.1	15	12.8



Gráfica 1. Perfil de liberación de Fe en agua, con aparato 2 FEUM, a 75 rpm.

Tabla 2. Porcentaje de Fe disuelto aparato 2 FEUM, 75 rpm, en HCl 0.1 N

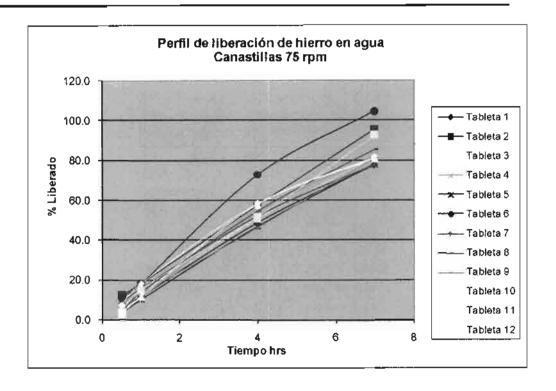
Tiempo	30 minutos	1 hora	4 horas	7 horas
	%	%	%	%
Promedio	14.1	25.0	68.2	96.9
Desv. Std	3.0	4.0	4.4	9.5
% C.V	21.1	15.8	6.4	9.8



Gráfica 2. Perfil de liberación de Fe en HCl 0.1 N, con aparato 2 FEUM, a 75 rpm.

Tabla 3. Porcentaje de Fe disuelto en agua, aparato 1 FEUM 75 rpm

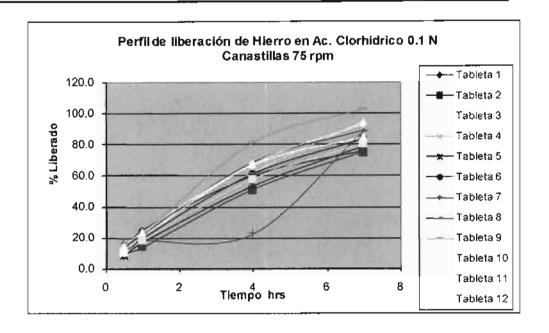
Tiempo	30 minutos	1 hora	4 hora	7 horas
Promedio	7.2	14.4	54.5	85.1
Desv. Std	3.0	2.8	7.1	8.4
% C.V.	41.2	19.7	13.1	9.8



Gráfica 3. Perfil de liberación de Fe en agua, con aparato 1 FEUM.

Tabla 4. Porcentaje de Fe disuelto en HCI 0.1 N, aparato 1 FEUM, 75 rpm

Tiempo	30 minutos	1 hora	4 horas	7 horas
	%	%	%	%
Promedio	11.7	19.9	59.0	86.0
Desv. Std	2.9	3.1	14.0	8.2
% C.V.	24.8	15.5	23.8	9.5



Gráfica 4. Perfil de liberación en HCI 0.1 N, con aparato 1 FEUM.

Tabla 5. Disolución de Fe método original

Método original % de disolución					
	30 min	1 hora	4 hora	7 horas	
	14.0	20.7	68.9	88.0	
	13.9	21.3	69.1	88.0	
	13.5	18.8	64.7	103.0	
	14.5	19.3	65.3	105.0	
	13.9	19	68.8	86.1	
	14.1	18.9	69.2	87.9	
	7.8	17.6	60.7	94.4	
	8.2	18.4	61.3	95.6	
Promedio	12.5	19.3	66.0	93.5	
Desv std	2.8	1.2	3.6	7.3	
C. V	22.3	6.3	5.4	7.8	

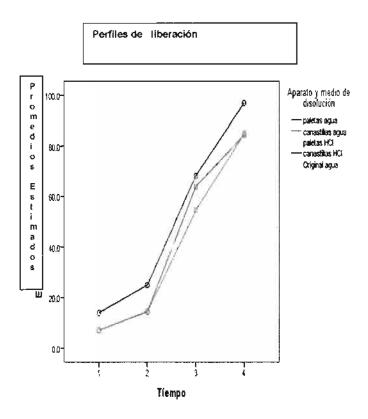
Tabla 6. Factores Moore obtenidos al comparar los métodos de liberación estudiados con el método original

	% Liberado	% Liberado de hierro en tabletas liberación prolongada				
Tiempo	Método	Media	agua	Medio H	ICI 0.1 N	
hr	Referencia	Paletas	Canastillas	Paletas	Canastillas	
0.5	12.5	7.1	7.2	14.1	11.7	
1	19.3	14.7	14.4	25	19.9	
4	66.0	63.9	54.5	68.2	59	
7	93.5	84.5	85.1	96.9	86	
F1		11.03	15.73	5.65	7.68	
F2		61.42	54.72	65.06	63.99	

Estos resultados muestran que los métodos estudiados para evaluar la liberación del Fe, a partir de las tabletas multivitamínicas, presentan similitud con el método original desarrollado por el laboratorio.

Al analizar los resultados obtenidos con la comparación de los Factores Moore y obteniendo el coeficiente de variación menor con el aparato 1 a 75 rpm y con HCl 0.1N, se observó que fue el sistema más adecuado como método alternativo al original, ya que presentó la mayor similitud con respecto al método original.

Para comprobar lo anterior se realizó un análisis multivariado sobre los perfiles de disolución promedio, utilizando el programa SPSS 13. Obteniendo los siguientes resultados:



Grafica 5. Perfil de disolución en los diferentes medios

El porcentaje disuelto en todos los tiempos con los 5 métodos es significativamente diferente (p= 0.0000).

Los perfiles de disolución de los 5 sistemas son paralelos y homogéneos en el tiempo (p= 0.055).

No existe diferencia significativa entre el aparato 2 con medio agua y HCl 0.1 y el método original (p = > 0.05).

Por lo que por interés económico se consideró para los ensayos de liberación realizarlos con el aparato 2 (paletas) y como medio de disolución agua. Por lo que se procedió a su validación.

Efecto del pH del medio de disolución.

Para observar si presentaban cambios de pH en el medio de disolución durante el transcurso de la prueba, se midió el pH, obteniendo los resultados de la tabla 7.

Tabla 7. Valores de pH del medio de disolución en el transcurso de la prueba.

Tiempo de					
Disolución	0 min	30 min	1 hora	4 hora	7 horas
Agua destilada	7.5	6.8	6.7	6.8	6.8
Ac. Clorhídrico	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
Método de referencia	7.4	4.1	4.0	3.9	3.9

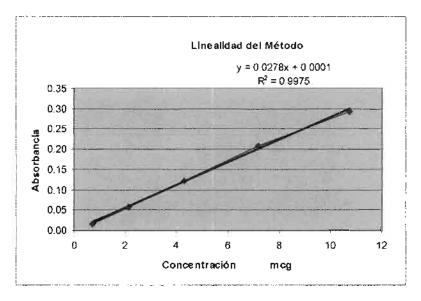
Como podemos observar no se encuentra una diferencia del pH en el transcurso de la prueba de disolución con los sistemas de disolución correspondientes al método FEUM, pero con el método de referencia existe una diferencia debido probablemente a que la liberación es con 10 tabletas en un mísmo volumen y recipiente, en cambio con el método de la FEUM (aparato 2), los datos se obtienen con tabletas individuales en un solo volumen y recipiente.

El hecho de que en el método de referencia se observe una disminución del pH con el tiempo por la presencia de 10 tabletas favorece la solubilidad del sulfato ferroso, lo cual concuerda con lo publicado en la literatura (Swain y Newman, 2003). Por esto último se puede decir que este método no es muy adecuado para observar el comportamiento individual de las tabletas y detectar la variabilidad intra e inter lotes.

Validación del sistema.

 Linealidad del sistema. La linealidad se determinó en 5 niveles, 10 %, 30 %, 60 %, 100 % y 150 % de los límites de aceptación. Cada nivel se preparó por triplicado.

Sulfate	o ferroso	% Pureza	Min.	Max.	Coeficiente de	Intercepto
de	Amonio	de hierro	Mcg/mL	Mcg/mL	correlación	mog/mL
hexah	idratado				lineal	
Lote		14.28	0.7161	10.7414	0.9975	0.0001



Gráfica 6. Linealidad del método de sulfato ferroso

Cumple con el coeficiente de correlación ≥ 0.99.

 Exactitud del método. El propósito de esta prueba fue establecer la cercanía entre el valor obtenido de sulfato ferroso con la técnica colorimétrica, contra distintos porcentajes de sulfato ferroso anhidro 60, 100 % agregados con placebo y 100 % del activo sin placebo.

Tabla 8. Resultados de exactitud del método

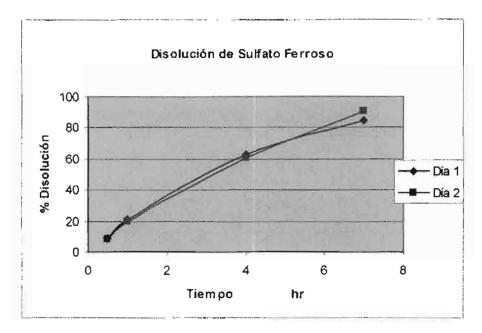
% Sulfato	Adicionado	Recobro	%	
ferroso	mg	mg	Recobro	Diferencia
anhidro				
60	0.02304	0.02265	98.31	1.69
100	0.03843	0.03807	99.06	0.94
100/sin	0.038400	0.037789	98.41	1.59
placebo				

Los resultados con las dos concentraciones evaluadas con el 60% y el 100% de sulfato ferroso utilizando granulado del placebo con película de recubrimiento en sólido y además una prueba utilizando una concentración al 100 % de sulfato ferroso, se obtuvo una diferencia de la recuperación menor de

- 2.0 %, por lo que la prueba de exactitud en las condiciones de la prueba cumple con los parámetros.
 - 3. Repetibilidad. El propósito fue establecer la variación que existe entre determinaciones independientes realizada bajo las mismas condiciones analíticas: Con 6 vasos conteniendo una tableta, para cada tiempo de muestreo (30, 60 min, 4 y 7 horas), se tomaron 6 muestras por vaso. El coeficiente de variación del porcentaje entre las replicas no es mayor del 3 % en cada punto.
 - Reproducibilidad. El propósito de esta prueba fue establecer la precisión del método en diferente día de análisis.

Tabla 9. Reproducibilidad del método.

	0.5 h	1 h	4 h	7 h
	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución
Día 1	8.96	21.37	62.79	84.83
Día 2	8.28	19.77	60.51	90.79
Promedio	8.62	20.57	61.65	87.81
Desv. Std.	0.3369	0.8018	1.1403	2.98
C.V.	3.907	3.898	1.850	3.394



Gráfica 7. Reproducibilidad- Precisión intermedia

El coeficiente de variación global no es mayor del 10 %.

- 5. Especificidad. El propósito de esta prueba fue para comprobar la capacidad del método para medir exactamente y específicamente el analito en la presencia de los componentes de la formulación.
 Los excipientes no causan ninguna interferencia en la cuantificación del analito en la longitud de onda de 515 nm.
- Estabilidad. El propósito de esta prueba fue demostrar la estabilidad de las muestras almacenadas a temperatura de refrigeración (5 a 8°C) en tubos de vidrio a 24 horas y a 8 días.

Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de hierro, utilizando una matriz polimérica de base acuosa.

Tabla 10. Estabilidad de las muestras.

Estabilidad 8 días					
Absorbancia	%	Absorbancia	% Disolución	%	
inicial	Disolución	final		Diferencia	
0.7503	23.75	0.4526	14.35	9.40	
0.7585	24.01	0.5267	16.7	7.31	
0.7568	23.96	0.5320	16.86	7.09	
	Estal	bilidad 1 día (24 h	ioras)		
Absorbancia	%	Absorbancia	% Disolución	%	
inicial	Disolución	final		Diferencia	
0.5791	97.77	0.5748	99.26	0.74	
0.9607	98.41	0.9524	98.06	0.35	

Tabla 11. Estabilidad del complejo colorido.

Absorbancia	%	Absorbancia	%	%
inicial	Disolución	1 día después	Disolución	Diferencia
0.5748	99.26	0.5721	101.1	1.84
0.9530	98.85	0.9506	99.73	0.88

Con los anteriores resultados, se recomienda hacer la cuantificación el mismo día o en caso de ser necesario, las muestras pueden ser guardadas en refrigeración 4°C y al día siguiente, proceder como lo indica el método. Igualmente se demuestra que una vez que ocurre la reacción no se encuentra una diferencia mayor del 2.0 % al leer las muestras al siguiente día.

De acuerdo a los resultados obtenidos con los granulados se utilizó los granulados con PVP y con HPMC por que tienen un Índice Carr menor, una velocidad de flujo mayor, ángulo de flujo menor que indica que tienen propiedades reológicas adecuadas para hacer un granulado funcional. (Ver anexo I) para tener datos específicos de los resultados obtenidos en cada uno de los granulados elaborados

Se llevó acabo el diseño de experimentos con estos dos granulados para la fabricación de tabletas.

Las formulaciones elaboradas con PVP no cumplen con la especificación establecida, ver tabla 12, 13, así como gráfica 8.

Tabla 12. Resultados con PVP

Nombre de la corrida	Variación de peso. Desv. Std	Dureza N	Tiempo de desintegración. min
1			
	1.9	26.5	16.9
8			
	3.4	55.2	35.9
b			
	6.6	22.8	30.8
ab			
	4.9	90.9	29.6

Gráfica 8. Liberación de Fe con PVP

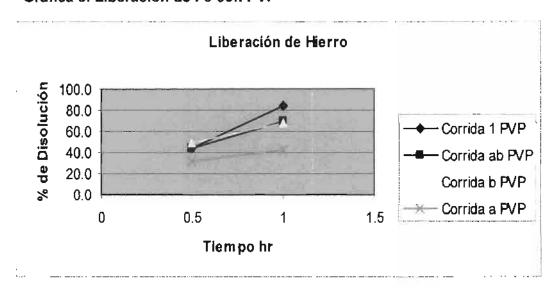


Tabla 13. Resultados de liberación de Fe con PVP.

Nombre de corrida	Corrida	Liberación 30 min	Líberación 60 min
1	1	44.1	83.9
a	2	31.6	43.1
b	3	48.8	68.1
ab	4	43.7	68.9

Las formulaciones efectuadas con HPMC, la corrida b cumple con la especificación establecida y se lleva acabo el análisís del diseño de experimentos de la misma.

Tabla 14. Resultados con HPMC.

Nombre de la corrida	Variación de Peso Desv. Std	Dureza N	Tiempo de desintegración mln
1			
	6.8	31.2	23.4
а			
	6.1	57.0	34.5
b			
	5.4	24.5	30.8
ab			
	6.8	56.4	34.8

Tabla 15. Resultados de liberación de Fe con HPMC.

Nombre de	Corrida	Liberación	Liberación
Corrida		30 min	60 min
1	1	37.7	59.1
a	2	29.2	47.0
b	3	18.8	28.9
ab	4	18.6	25.1

Los granulados fabricados se secaron en un horno por conducción que son apropiados para productos de poco espesor o para sólidos con alto grado de humedad. El calor para evaporación se suministra a través de superficies calientes.

El HPMC representa una matriz de liberación la cual es derivada de una fuente natural, cuando el HPMC forma parte de una matriz y entra en contacto con agua o fluido gastrointestinal el polímero absorbe el agua y se hincha por hidratación y formación rápida de un gel con una viscosidad que forma una capa de hidratación, este proceso permite la relajación de las cadenas de los polímeros con una reducción en el valor de temperatura de transición del polímero subsecuentemente el polímero viene en la fase de transición comparada con la fusión del vidrio y las cadenas se despliegan para resultar en un incremento de la distancia o la separación entre las cadenas y así difundir el principio activo. El decremento de la temperatura de transición del vidrio equiparándolo a este fenómeno es controlado por las características de la concentración del polímero en la matriz y depende de la temperatura o termodinámica de interacciones entre el sistema del polímero y el aqua.

La exposición del agua de manera independiente del tiempo, cuando se lleva acabo el hinchamiento de la matríz heterogénea es mecánicamente descrito por un frente de posiciones, primero el frente indica la posición en el que la matriz tiene sus propiedades físicas y se observa de forma macroscópica el proceso de hinchamiento de la matriz, además hay una absorción del agua que va separando la región que se identifica con el hecho de que la penetración

del agua es al frente, es decir atraviesa la primera barrera, la cual es la responsable de que baje la temperatura de transición de la matriz polimérica. Un segundo frente que es el de la erosión que separa a la matriz del solvente, la difusión frontal es localizada en el frente de hinchamiento y en el frente de erosión. La velocidad de liberación del activo depende del grado en el que el polímero se hinche, lo cual se retorna y depende del grado en el que el agua se difunda o atraviese hacia la matriz (Parakh y Gothoskar, 2003).

Análisis de los resultados de los perfiles de disolución obtenidos HPMC.

El promedio de las respuestas para el factor A al nivel -1 es:

30 min

60 min

$$\frac{37.7 + 29.2 =}{2}$$
 33.45 $\frac{83.9 + 43.1 =}{2}$ 63.5

El promedio de las respuestas para el factor A al nivel +1 es:

$$\frac{18.8 + 18.6 =}{2} \qquad 18.7 \qquad \frac{68.1 + 68.9 =}{2} \qquad 68.5$$

El promedio de las respuestas para el factor B al nível -1 es:

$$\frac{37.7 + 18.8 =}{2} \qquad 28.25 \qquad \frac{83.9 + 68.1 =}{2} \qquad 76.0$$

El promedio de las respuestas para el factor 8 al nivel +1 es:

$$\frac{29.2 + 18.6 =}{2}$$
 $\frac{23.9}{2}$ $\frac{43.1 + 68.9 =}{2}$ 56.0

El promedio de las respuestas para el factor C al nivel -1 es:

$$\frac{37.7 + 18.6 =}{2}$$
 $\frac{28.15}{2}$ $\frac{83.9 + 68.9 =}{2}$ $\frac{76.4}{2}$

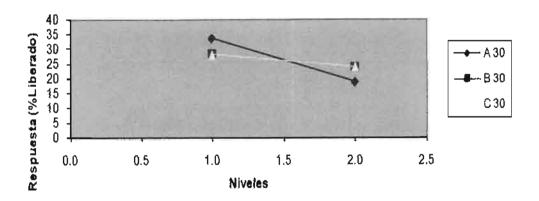
El promedio de las respuestas para el factor C al nivel +1 es:

$$\frac{29.2 + 18.8 =}{2}$$
 24.0 $\frac{47.0 + 28.9 =}{2}$ 38.0

Factor A= Aglutinante HPMC	+1 = 15%	-1 = 10 %
Factor B= Presión de compresión	+1 = Max	-1 = Min
Factor C= Estearato de magnesio	+1 = 3.5%	-1 = 1.5%

Gráfica 9. Análisis del diseño de experimentos

Análisis gráfico del diseño de experimentos



Gráfica 10. Análisis del diseño de experimentos

Análisis gráfico del diseño de experimentos

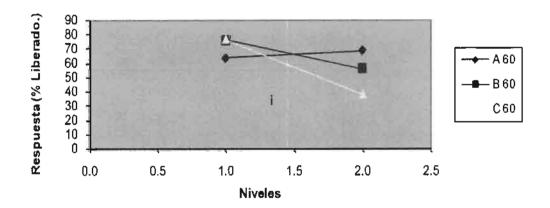


Tabla 16. Liberación de tabletas de hierro con HPMC corrida b.

	30 min	60 min	4 hr	7 hr
	%	%	%	%
Tableta 1	6.4	25.3	70.3	83.0
Tableta 2	8.9	30.3	73.4	82.1
Tableta 3	7.8	26.2	70.3	77.8
Tableta 4	10.5	32.0	66.4	83.0
Tableta 5	10.6	31.0	61.2	78.2
Tableta 6	8.5	26.1	67.7	80.4
PROMEDIO	8.8	28.5	68.2	80.7
Desv. Std	1.6	2.9	4.2	2.4
c.v.	18.5	10.2	6.2	2.9

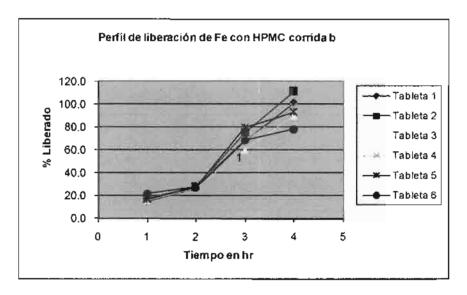
Al realizar el análisis del diseño de experimentos se determinó que la mejor formulación es la del nivel (+ 1) en los factores A, B, C, por lo que se realizaron dos lotes con la formulación óptima.

Tabla 17. Lote 1: Perfil de disolución.

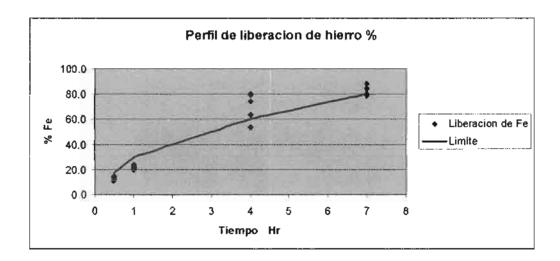
CORRIDA OPTIMA PROYECTADA							
	0.5	1	4	7.0			
Tableta 1	11.3	19.8	53.4	79.7			
Tableta 2	14.3	23.5	63.7	80.1			
Tableta 3	13.5	21.0	74.1	78.6			
Tableta 4	14.1	24.1	79.9	84.4			
Tableta 5	13.0	22.3	79.7	87.8			
Tableta 6	14.1	20.7	79.3	84.6			
PROMEDIO	13.4	21.9	71.7	82.5			
Desv. Estandar	1.1	1.7	10.9	3.6			
C.V.	8.2	7.8	15.2	4.4			

ESPECIFICACION						
Tiempo 0.5 h 1 h 4 h 7 h						
% Fe	Max 17	Max 30	Min 60	Min 80		

Gráfica 11. Perfil de liberación corrida b.



Gráfica 12. Lote 1, Perfil de liberación

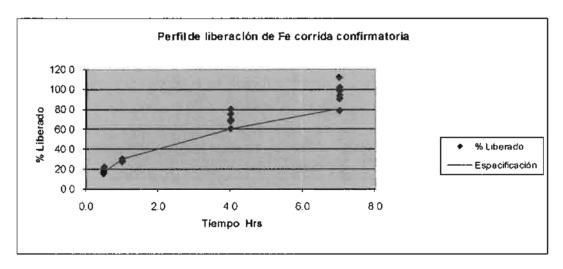


Formulación optima proyectada confirmatoria

Tabla 18. Lote 2, Perfil de disolución.

CORRIDA CONFIRMATORIA							
	0.5	1	4	7.0			
Tableta 1	15.2	26.8	67.7	101 6			
Tableta 2	17.8	28.1	75.1	111.8			
Tableta 3	16.4	27.1	60.3	90.2			
Tableta 4	21.8	30.2	69.3	97.9			
Tableta 5	16.9	27.8	80.0	93.6			
Tableta 6	22.0	27.0	68.7	78.2			
PROMEDIO	18.3	27.9	70.2	95.5			
Desv. Estándar	2.9	1.3	6.7	11.3			
C.V.	15.7	4,5	9.6	11.8			

Gráfica 13. Lote 2, perfil de liberación de Fe confirmatorlo



ESPECIFICACION						
Tiempo 0.5 h 1 h 4 h 7 h						
% Fe	Max 17	Max 30	Min 60	Min 80		

Tabla 19. Perfil de liberación final.

Perfil de Disolución de Fe desarrollo final							
	0.5 h	1 h	4 h	7 h			
Tableta 1	15.2	26.8	67.7	101.6			
Tableta 2	17.8	28.1	75.1	111.8			
Tableta 3	16.4	27.1	60.3	90.2			
Tableta 4	21.8	30.2	69.3	97.9			
Tableta 5	16.9	27.8	80.0	93.6			
Tableta 6	22.0	27.0	68.7	78.2			
Tableta 7	11.3	19.8	53.4	79.7			
Tableta 8	14.3	23.5	63.7	80.1			
Tableta 9	13.5	21.0	74.1	78.6			
Tableta 10	14.1	24.1	79.9	84.4			
Tableta 11	13.0	22.3	79.7	87.8			
Tableta 12	14.1	20.7	79.3	84.6			
Promedio	15.9	24.9	70.9	89.0			
Desv. Estandar	1.1	1.7	10.9	3.6			
C.V.	7.1	6.8	15.4	4.0			

Gráfica 14. Perfil de liberación de Fe desarrollo final.

Perfil de liberación de Fe Desarrollo Final

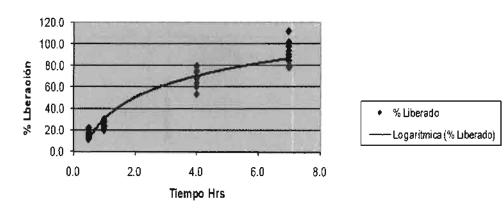


Tabla 20. Análisis estadístico del perfil de disolución final Prueba de pertenencia – Efecto variable

		Tipo III suma de	Grados de				Parámetro	Poder
Fuente		cuadrados	libertad df	Cuadro medio	F	Sig.	no decimal	observado
Tiempo	Esfericidad asumida	10779.594	3	3593.198	84.298	0.000	252.894	1.000
	Greenhouse - Geist	10779.594	1.580	6824.157	84.298	0.000	133.159	1.000
	Huynh - Feldt	10779.594	2.648	4070.754	84.298	0.000	223.226	1.000
	Enlace inferior	10779.594	1.000	10779.594	84.298	0.000	84.298	1.000
Tiempo* Forma	Esfericidad asumida	168.694	3 000	56.231	1.319	0.305	3.958	0.281
	Greenhouse - Geist	168.694	1.580	106.794	1.319	0.310	2.084	0.196
	Huynh - Feldt	168.694	2.648	63,705	1.319	0.307	3.493	0.261
	Enlace inferior	168.694	1.000	168.694	1.319	0.303	1.319	0.156
Error (tiempo)	Esfericidad asumida	639.375	15	42.625				
	Greenhouse - Geist	639.375	7.898	80.953				
	Huynh - Feldt	639.375	13.240	48.290				
	Enlace inferior	639.375	5.000	127.875				

Calculo usando α= 0.05

En el análisis estadístico de resultados usando el paquete estadístico SPSS 13 se obtuvo que no hay diferencia significativa en la proporción disuelta en todos los tiempos muestreados, la proporción liberada es la misma en todos los tiempos, como se puede observar en los resultados de la tabla 20.

Los perfiles de liberación son paralelos porque p = mayor de 0.05 (la diferencia del porcentaje liberado entre los lotes desarrollados y el límite es homogéneo a través del tiempo). Esto mismo infiere que son reproducibles los resultados de liberación de hierro en los dos lotes de la misma forma.

Los perfiles se encuentran a diferente nivel p = menor de 0.05 (el porcentaje disuelto de los lotes producidos — sobre todos los tiempos de muestreo es significativamente diferente). Esto infiere que cada tiempo esta bien segregado y por lo tanto la recopilación de datos de cada tiempo en los dos lotes sigue el modelo de la liberación de hierro y de esa manera se explica el perfil con exactitud.

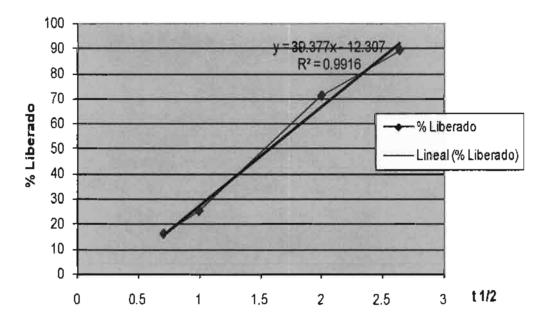
Análisis del mecanismo de liberación.

Para analizar el mecanismo de liberación del hierro desde la matriz de las tabletas obtenidas, se tomaron los datos de los perfiles de disolución y se aplicaron las ecuaciones de los modelos propuestos por Higuchi y Korsmeyer y Peppas. Ver *Anexo II*.

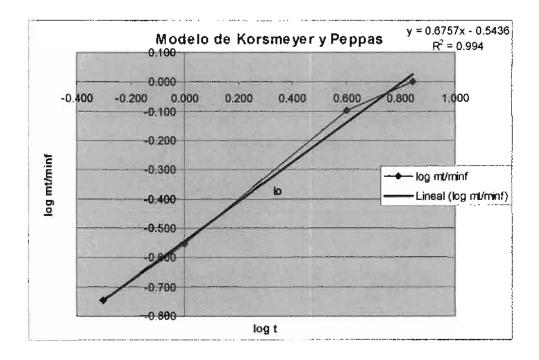
Los resultados obtenidos al aplicar los datos de disolución con cada uno de los modelos se muestran en las gráficas 15 y 16.

Gráfica 15. Modelo Higuchi





Gráfica 16. Modelo de Korsmeyer y Peppas



Ambos modelos matemáticos muestran que la liberación corresponde predominantemente a un mecanismo de difusión del hierro a través de la matriz formada con el HPMC. Así, el modelo de Higuchi actualizado por Lapidus y Lordi para aplicarlos a fármacos solubles en agua infiere que hay una disolución del principio activo y este difunde a través de los poros de la matriz sólida, lo cual ocurrió en la matriz de sulfato ferroso- HPMC, con la que se obtuvo una relación lineal entre el porcentaje del fármaco liberado y la raíz cuadrada del tiempo (R²= 0.9916). Ver gráfica 11.

Al aplicar el modelo matemático Korsmeyer y Pepas se obtuvo un valor de n=0.6757 con una R²= 0.994 lo cual indica un mecanismo de difusión – relajación. Esto concuerda con otras publicaciones en las que se ha utilizado HPMC (Salsa y Veiga, 1997), donde el mecanismo de liberación implica que hay una penetración del agua en la matriz, una disolución del fármaco superficial (que da una primera liberación inmediata), seguida de hidratación, reblandecimiento y expansión de la matriz de HPMC a través de la cual difunde el fármaco. Por lo que esté modelo es el que mejor explica el mecanismo de liberación de hierro en las tabletas formuladas con HPMC. Ver gráfica 12.

Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de hierro, utilizando una matriz polimérica de base acuosa.

CONCLUSIONES

- La metodología diseñada y validada permitió evaluar el perfil de liberación de hierro en distintas tabletas de liberación prolongada, utilizando el aparato 2 (paletas) establecido en la FEUM.
- El diseño de experimentos fue exitoso ya que se obtuvo el perfil de liberación requerido con HPMC como aglutinante, cumpliendo con el objetivo de elaborar una formulación de liberación prolongada con base acuosa, con los beneficios económicos y ecológicos que esto conlleva.
- La formulación obtenida cumple con los límites establecidos de la formulación del laboratorio innovador.
- Se determinó que el modelo matemático que describe el mecanismo de la liberación del hierro en las tabletas formuladas con una matriz de polímero (HPMC) en medio acuoso, es el de difusión – relajación.

Bibliografía.

- Banakar. V. Humees, (1992). Pharmaceutical Dissolution Testing. Marcel Dekker. New York, 15-17
- Batra, V.; Bhowmick, A.; Behera, B.K.; Ray, A.R. (1994) Sustained release of ferrous sufate from polymer-coated gum arabiga. Pellets. Journal of Pharmaceutical Sciences. 632-635.
- Bowman, W. y Rand, M. (1970). Farmacología. Editorial Jims, S. A. Barcelona. 84 - 85.
- Cárdenas H. (2003).Las Ciencias Farmacéuticas algunos aspectos de actualidad. UAM Xochimilco. 134.
- Cárdenas, H. y Cortés, A. (1996). Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. UAM Xochimilco. México. 46-47.
- Coppens K. (2006). Hypromellose, Ethylcellulose, and Polyethylene Oxide
 Use in Hot Melt Extrusion. Pharmaceutical Technology. Duluth, Minnesota,
 USA. 1-8
- Cuba N, Torres R. (2006). Estudio de prevención y sensibilización sobre posible intoxicación por Sulfato Ferroso en el Distrito de Ascensión Huancavelica. Perú. Trabajo monográfico. Universidad Ricardo Palma.1-5.
- Das N. (2003). Controlled-Release of Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Technology. Duluth, Minnesota, USA. 10- 16
- Del Campo D. (2007). Estudio de la quitosana cubana como agente aglutinante. Revista Cubana de Farmacia, 41 (2),1-8
- Devane J. (1999). Tecnología de entrega de fármacos orales: análisis del paradigma solubilidad/permeabilidad. Pharmaceutical Technology en Español. México D.F. 1-8.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. (2005). PLM. 51ª edición,
 Ediciones PLM. México.1761-1762.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. (2008). PLM. 54ª edición,
 Edición electrónica PLM.
- Farhadieh, B; Borodkin, S., Buddenhagen, J. (1971). Drug Release from Methyl Acrylate-Methyl Acrylate-Methyl Methacrylate Copolymer Matrix II:

- Control of Release Rate by Exposure to Acetone Vapor. Journal of Pharmaceutical Sciences. 60, (2), 212-215.
- Farhadieh B., Borodkin, S., Buddenhagen, J. (1971). Drug Release from Methyl Acrylate-Methyl Methacrylate Copolymer Matrix I: Kinetics of Release. Journal of Pharmaceutical Sciences. 60 (2), 209-212.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2008). Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª ed. Secretaría de Salud, México, 392 396, 1719-1720.
- Fernández A., R. García, (2004). Ensayo de disolución para tabletas de pentoxifilina 400 mg de liberación controlada. Rev. Cubana Farm., 38 (2), 1-9.
- Food and drug administration, (1997), Center for Drug Evaluation and Research, "Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation" [SUPAC-IR]. 1-10
- Gracia S., Hemández A. (2004). Comparación de la calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas para el sector salud para el control de diabetes. Universidad Autónoma de Nuevo León Monterrey, México. 184-189.
- Hancock B. (2003). Densidades relativas de Polvos farmacéuticos, Mezclas,
 Granulaciones secas y Tabletas de Liberación Inmediata. Pharmaceutical
 Technology en Español. 29-37
- http://www.estrucplan.com.ar/Producciones/entrega.asp?ldEntrega=43).
 Disponible en la web. Consultado: 27-08-07.
- http://www.freepatentsonline.com/4752479.htmL. Disponible en la web.
 Consultado: 26-09-07.
- Helman J. (1981). Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo VI. Compañía Editorial Continental. Madrid.1756.
- Kim, H. (1997). Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics. Journal of Pharmaceutical Sciences. 86, 323-328.

- Mandal, T. K. (1995). The influence of binding solvents on drug release from hydroxypropyl methylcellulose tablets. Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 1389-1397.
- Martínez Cervera, J.M. y Palencia Domínguez, M.T. (1999) Hierro y hemoglobina. En: Fuentes Arderiu, X; Castiñeiras Lacambra, M.J. y Queraltó Compañó, J.M. (editores). Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Vol. II. Editorial Reverté, S.A. Madrid. 763.
- Martínez J. (2007). Úlceras esofágicas por medicamentos. Caso clínico interinstitucional. 91-94.
- Meehye K. Mokhtar A. (1993). Intestinal Solubility and Absortion of Ferrous Iron in Growing Rats Are Affected by Different Dietary Pectins. The Journal of Nutrition. 117- 124.
- Mehta K. (2002). Effect of Formulation and Process Variables on Matrix Erosion and Drug Release from a Multiunit Erosion Matrix of a Poorly Soluble Drug. Pharmaceutical Technology. Duluth, Minnesota, USA. 26-32.
- Melgoza, C.L. M. (2002). Sistemas matriciales de liberación controlada.
 Comunicación técnica. Rev. Mexicana Cien. Farm. 33, 58-67.
- Moss M. L., and Mellon M.G. (1942). Colorimetric Determination of Iron with 2,2'-Bipyridyl and with 2,2',2'-Terpyridyl, Industrial and Engineering Chemistry Analytical, 14 (11), 862-865.
- Páez, F (2002). Diccionario de fármacos. Ediciones Península. Barcelona, 240 – 241.
- Parakh R., Gothoskar V.(2003). A. Novel Method for the Study of Water Absortion Rates by Swellable Matrices. Pharmaceutical Technology. Mayo 2003. 40-48
- Pharmaceutical Excipients (2000). Multi-user intranet version 1.0. Copyright.
 American Pharmaceutical. Association and Pharmaceutical Press.
- Ranga, R. K., (1988). Cellulose matrices for zero order release of soluble drugs. Drug Dev. Ind. Pharm. 14, 2299-2320.
- Reyes M., (2005). Diccionario de especialidades farmacéuticas. 51^a edición.
 Thomson. México. 1761.
- Rios M. (2005). Polymers for Controlled Release Formulation Follows
 Funtion. Pharmaceutical Technology. Duluth, Minnesota, USA. 1-7

- Salsa, T., Veiga, F. y Pina. (1997) M Oral controlled-release dosage forms.
 I. Cellulose Ether polymers in hidrophillic matrices. Drug Dev. Ind. Pharm. 929-938.
- Soberón E. (2004). Guía de validación de métodos analíticos. Editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. 7-49.
- Shah S. (2004). Use of Carr Index for Determination of Machinability of Phase I Formulations. Pharmaceutical Engineering. 24 (2), 1-7
- Swain J., Newman S. (2003). Bioavailability of Elemental Iron Powders to Rats Is Less than Bakery than Barkery-Grade Ferrous Sulfate and Predicted by Iron Solubility and Particle Surface Area. The Journal of Nutrition. U.S.A. 3546-3551.
- Tousey M. (2002). The Granulation Process 101 Basic Technologies for Tablet Making. Pharmaceutical Technology. 26, 52-60
- Theeuwes, F. (1991) Method for delivering drug in tiny pills in liquid carrier. US.Patent.5,030,454 Disponible en la web: http://www.patentstorm.us/patents/5030454-description.htmL.Consultado: 27-08-07.
- U. de la Camp. (1999) Colorimetric Fe Analysis. Web Page. http://pubs.acs.org on March 17, 2009.
- U.S. Pharmacopeia. National Formulary. (2007). USP 30, NF 25. Vol. 2. The United States Pharmacopeial Convention 12601. Twinbrook Parway, Rockville, M.D. 20852.
- Vázquez, M. J, Pérez- Marcos(1992) Influence of technological variables on release of drugs from hydrophillic matrices. Drug Dev. Ind. Pharm., 18, 1355-1375.
- Vargas, J. (2007) Farmacocinética del hierro. Fuentes y Liberación. En:
 Canaval, H; Pérez, H; Rincón, D; Vargas, J. y Gómez, E. (editores).
 Farmacología del Hierro. 2ª ed. Argentina, 7-53.
- Vila Jato, J.I. (2001) Tecnología Farmacéutica. Editorial Sintesis, S.A. Madrid.121-131, 141-142.
- Vigoreaux, V. y Ghaly, E.S. (1994). Fickian and relational contribution quantification of drug release in a swellable hydrophillic polymer matrix.
 Drug Dev. Ind. Pharm. 20, 2519-2526.

ANEXOS

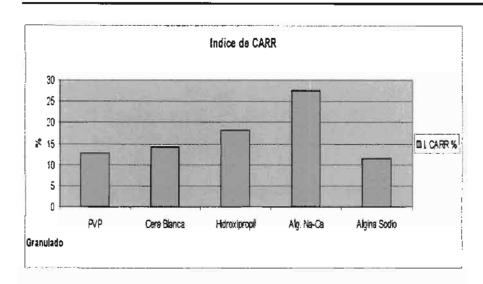
Anexo I

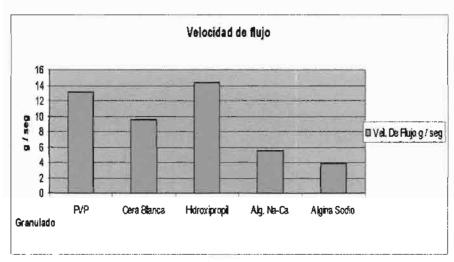
Pruebas realizadas a los granulados

	Tiempo de secado	Humedad	Dens. Aparente	Dens. Compactada	l. CARR	Vel. De Flujo	Angulo de reposo	Tamaño de partícula
Granulado	h	%	g/mL	g/mL	%	g/ seg	۰	μm
Sulfato								
Ferroso		0.4	1.11	1.53	27.5	2.37	71.42	151.6
1/PVP	1,51	1,5	1.14	1.28	11.39	11.96	39.55	371.9
II / PVP	3.17	2.3	1.14	1.32	13.68	14.25	42.9	329.93
I / Cera bca.	4	0.82	0.962	1.14	15.36	8.91	41	285.3
II / Cera bca.	3	1.4	1.03	1.18	12.8	10.1	42.5	420
1 / Hidroxipro	5	1.3	0.86	1.05	18.38	15.33	37.9	352.2
II / Hidroxipro	5	1.6	0.902	1.1	17.6	13.3	42.11	298.5
II /Alg, Na- Ca	11	6.42	0.706	1.03	31.39	3.44	38.66	131
Algina Sodio	7	4.6	0.629	0.71	11.41	3.83	43.11	372.3

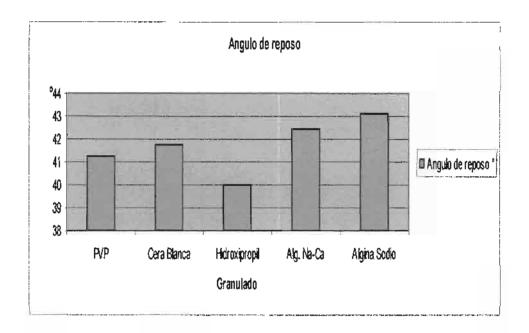
	Dens. Aparente	Dens. Compactada	LCARR	Vel. De Flujo	Angulo de reposo	Tamaño de particada
Granulado	g/mL	g/mL	y ,	g/seg	0	, hu
PVP	1.14	13	12.535	13.105	41.225	350.915
Cera Blanca	0.996	1,16	14.08	9,505	41.75	352.65
Hidroxipropil	0.881	1,075	17.99	14.315	40.005	325.35
Alg. Na-Ca	0.706	0.9765	27.45	5.485	42.46	131
Algina Sodio	0.629	0.71	11.41	3.83	43.11	372.3

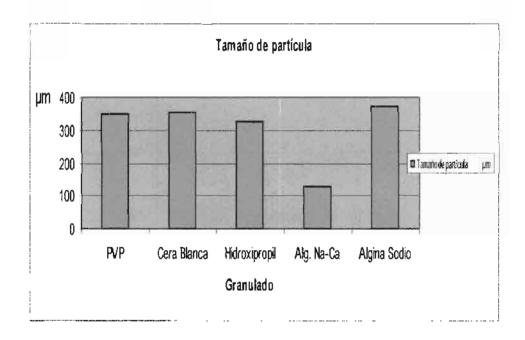
Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de hierro, utilizando una matriz polimérica de base acuosa.





Angulo de reposo (grado)	Tipo de flujo
	Excelente
Menor de 25	
	Bueno
25 – 30	
	Pasable
30 – 40	
	Миу ровте
Mayor de 40	





Anexo II

Modelo de Korsmeyer y Peppas:

Partimos de:

 $Mt/Minf = kt_n$

log Mt/Minf = log k + n log t

Y = b + mx

Log y = log b + m log t

Log Mt/ Minf = log b + m log t

Tiempo	% Disol	mt/minf	log mt/minf	Log t
0.5	15.9	0.1787	-0.7480	-0.3010
1	24.9	0.2798	-0.5532	0.0000
4	70.9	0.7966	-0.0987	0.6021
7	89	1.0000	0.0000	0.8451

Log t		log mt/minf
	-0.301	-0.748
_	0.000	-0.553
	0.602	-0.099
	0.845	0.000

De la gráfica obtenemos:

$$y = 0.6757x - 0.5436$$

 $R_2 = 0.994$