

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



EVALUACION DE MATRICES DE QUITOSANO Y GEL DE *ALoe vera L.*
(SABILA) COMO SISTEMA DE LIBERACION SOSTENIDA PARA
RIBOFLAVINA.

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR
JACQUELINE ELIZABETH CASTELLANOS CHAVEZ
CINTHYA NOEMI GONZALEZ HERNANDEZ

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA

DICIEMBRE, 2014

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

RECTOR

ING. MARIO ROBERTO NIETO LOVO

SECRETARIA GENERAL

DRA. ANA LETICIA ZAVALA DE AMAYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LIC. ANABEL DE LOURDES AYALA DE SORIANO

SECRETARIO

LIC. FRANCISCO REMBERTO MIXCO LOPEZ

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION

DIRECTORA GENERAL

Lic. María Concepción Odette Rauda Acevedo

TRIBUNAL CALIFICADOR:

**COORDINADORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS Y COSMETICOS**

Lic. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

**COORDINADORA DE AREA DE INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA
Y VETERINARIA**

Lic. Ana Cecilia Monterrosa Fernández

DOCENTES ASESORES

Lic. Enrique Posada Granados

Ing.

Sergio

Armando

Maravilla

Miranda

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios ante todo, por ser quien nos provee de sabiduría, capacidad, paciencia, perseverancia y por permitirnos finalizar con éxito nuestro tan anhelado proyecto.

A nuestra familia, especialmente a nuestros padres, a Cesar Munguía y Ronal Reyes por su apoyo incondicional, brindando palabras de aliento en los momentos en que más se necesitan, consejos y disposición en ayudar para avanzar y terminar con éxito nuestro trabajo.

A nuestros hijos por su cariño inocente y por el sacrificio en los momentos en que no pudimos estar con ellos.

A nuestros Docentes Directores Ing. Sergio Armando Maravilla Miranda y Lic. Enrique Posada Granados, agradeciéndoles por su asesoramiento, ayuda, apoyo, paciencia y consejos tanto académicamente como personalmente, gracias por el cariño, la confianza y la disposición demostrada durante el desarrollo del trabajo de graduación.

Al Comité de Trabajos de Graduación por su asesoramiento, ayuda y paciencia durante el desarrollo de este proyecto.

A nuestro amigo Juan Sánchez, gracias por tus consejos y palabras de aliento brindados, por tu ayuda y apoyo incondicional durante el desarrollo de este trabajo de graduación.

A los docentes y laboratoristas de las cátedras de Tecnología Farmacéutica, Control de Calidad y Farmacognosia por su disposición en el préstamo de equipo y material de laboratorio hacer utilizados durante el desarrollo del trabajo, gracias por su ayuda, por compartir sus conocimientos y por las nuevas enseñanzas adquiridas de cada uno de ustedes.

Agradeciendo también a cada una de las personas que de alguna manera contribuyeron en la realización de este proyecto, A don Luis gracias por ayuda y disposición en siempre estar dispuesto a colaborar, a nuestras amigas Heysi Arteaga, Fátima de León, Karla Villalta por su amistad, ayuda y apoyo incondicional en la realización de esta investigación.

Con cariño, Cinthya y Jacky

INDICE

	Pág.
RESUMEN	
Capítulo I	
1.0 Introducción	xix
Capítulo II	
2.0 Objetivos	23
Capítulo III	
3.0 Marco Teórico	25
3.1 Riboflavina	25
3.1.1 Estructura química y análisis	25
3.1.2 Usos, dosificación e interacciones de la riboflavina	26
3.2 Quitosano: Generalidades, propiedades físico químicas y aplicaciones.	29
3.3 <i>Aloe vera</i>	34
3.3.1 Composición del gel de <i>Aloe vera</i>	34
3.3.2 Generalidades del gel de <i>Aloe vera</i>	34
3.4 Sistemas de Liberación	35
3.4.1 Clasificación de los sistemas de liberación modificada.	36
3.4.2 Generalidades de los sistemas de liberación controlada	38
3.4.3 Principales ventajas de los sistemas poliméricos de liberación controlada, considerados desde el punto de vista farmacológico	40
3.5 Métodos de evaluación de linealidad	42
3.5.1 Linealidad	42
3.5.1.1 Representación gráfica de la recta de regresión	43
3.5.2 Determinación de la proporcionalidad y de la linealidad	42

Capitulo IV	
4.0 Diseño Metodológico	46
4.1 Tipo de estudio	46
4.2 Investigación Bibliográfica	46
4.3 Investigación de Campo	47
4.4 Parte Experimental	48
4.4.1 Elección de la forma farmacéutica para la realización de los ensayos de liberación	48
4.4.2 Elaboración de matrices Quitosano – <i>Aloe Vera</i>	49
4.4.2.1 Matrices de Quitosano – <i>Aloe vera</i>	50
4.4.2.2 Matriz de <i>Aloe vera</i> – Riboflavina	52
4.5 Ensayos preliminares	52
4.6 Estudio de liberación controlada de Riboflavina.	53
4.7 Evaluación de liberación	55
Capítulo V	
5.0 Resultados	59
5.1 Ensayos preliminares	59
5.1.1 Pruebas de solubilidad	59
5.1.2 Barrido de los componentes de la muestra en el Espectrofotómetro	60
5.2 Elaboración de Matrices Quitosano – <i>Aloe vera</i>	63
5.2.1 Matriz Q – A 25:75	64
5.2.2 Matriz Q – A 50:50	66
5.2.3 Matriz Q – A 75:25	67
5.2.4 Matriz Q – A 0:100	68
5.2.5 Matriz Q – A 100:0	70
5.2.6 Matriz Q – A 100:0 pH progresivo	71
5.3 Estudio de liberación de Riboflavina	73

5.3.1 Preparación de Estándares de Quitosano y Riboflavina a 445 nm y 460 nm.	73
5.3.2 Cálculos de Cuantificación de Disolución por Técnica Espectrofotométrica para cada matriz a analizar.	78
5.3.2.1 Matriz Q – A 25:75	78
5.3.2.2 Matriz Q – A 50:50	84
5.3.2.3 Matriz Q – A 75:25	91
5.3.2.4 Matriz Q – A 0:100	98
5.3.2.5 Matriz Q – A 100:0	102
5.3.3 Estudio de liberación de la Matriz Q – A 100: 0 usando pH progresivo como medio de disolución	111
5.4 Comparación de Perfiles de Disolución de la matriz Q – A 100: 0 evaluada en agua purificada y en un medio pH progresivo	119
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	124
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones	128
Bibliografía	129
Anexos	134

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°	Pág.
1. Preparación de reactivos	134
2. Monografía de Quitosano	143
3. Obtención de Quitosano	145
4. Procesamiento del gel de <i>Aloe vera</i>	148
5. Monografía de Riboflavina	151

INDICE DE CUADROS

CUADRO N°	Pág.
1. Características y ejemplos de los diferentes tipos de liberación modificada	36

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N°	Pág.
1. Estructura de riboflavina	25
2. Representación esquemática de las cadenas de (a) quitina totalmente acetilada y (b) quitosano totalmente desacetilado. La similitud estructural entre ellas resulta evidente. Espectro de Riboflavina 0.04 mg/mL	30
3. Perfil del nivel de medicamento en sangre: a) Dosis tradicional de tabletas; b) Dosis de medicamento de liberación modificada Espectro de Quitosano	39
4. Esquema de las diferentes proporciones elaboradas de Quitosano- <i>Aloe vera</i> .	49
5. Espectro de Riboflavina	61
6. Espectro de Quitosano	61
7. Espectro de <i>Aloe vera</i>	62
8. Espectro de Riboflavina, Quitosano y <i>Aloe vera</i> de 200 – 800 nm	63
9. Curva de calibración estándar de Riboflavina a 445nm.	74
10. Curva de calibración estándar de Riboflavina a 460 nm	75
11. Curva de calibración estándar de Quitosano a 445 nm.	76
12. Curva de calibración estándar de Quitosano a 460 nm.	77
13. Gráfico de los promedios de Porcentaje Disuelto vs Tiempo de la Muestra Q – A 25:75	83

14. Gráfico de los promedios de Porcentaje Disuelto vrs Tiempo de la Matriz Q – A 50:50.	90
15. Gráfico de Porcentaje Disuelto vrs Tiempo de los datos normalizados de la Matriz Q – A 75:25	97
16. Gráfico de los promedios de Porcentaje Disuelto vrs Tiempo de la Matriz Q – A 0:100	101
17. Gráfico de los promedios del Porcentaje Disuelto vrs Tiempo de la Matriz Q – A 100:0	108
18. Grafico del resumen de los promedios de porcentaje disuelto para cada matriz elaborada de Q – A.	110
19. Gráfico del promedio de Porcentaje Disuelto vrs Tiempo de la Matriz Q – A 100:0 en medio pH progresivo.	118
20. Comparación de Perfiles de Disolución para la Matriz Q – A 100:0 evaluada en agua purificada y en un medio pH progresivo	121

INDICE DE TABLAS

TABLA N°

1. Datos del cálculo del coeficiente de correlación lineal de la matriz Q – A 25:75	56
2. Resultados del Coeficiente de correlación lineal para cada matriz preparada.	57
3. Resultado de pruebas de solubilidad en el medio pH progresivo.	59
4. Resultados de absorbancia de barrido de Riboflavina.	60
5. Resultados de absorbancia de barrido de <i>Aloe vera</i>	62
6. Formulación de Matriz Q- A 25:75	64
7. Proceso de empaque de la Matriz Q – A 25:75	65
8. Formulación de Matriz Q- A 50:50	66
9. Proceso de empaque de la Matriz Q – A 50:50	66
10. Formulación de Matriz Q- A 75:25	67
11. Proceso de empaque de la Matriz Q – A 75:25	68
12. Formulación de Matriz Q- A 0:100	69
13. Proceso de fabricación y empaque de Matriz Q - A 0:100	69
14. Formulación de Matriz Q – A 100:0	70
15. Proceso de empaque de la Matriz Q – A 100:0	71
16. Formulación de Matriz Q- A 100:0 para ser evaluada en medio pH progresivo.	72
17. Proceso de empaque de la Matriz Q – A 100:0	72
18. Estándar de Riboflavina a 445 nm	73
19. Estándar de Riboflavina a 460 nm	74
20. Estándar de Quitosano a 445 nm	75
21. Estándar de Quitosano a 460 nm	76
22. Estándar de Riboflavina a 445 nm	78

23. Estándar de Quitosano a 445 nm	78
24. Estándar de Riboflavina a 460 nm	79
25. Estándar de Quitosano a 460 nm	79
26. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 25:75	80
27. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 120 al min 270 de la Matriz Q – A 25:75	81
28. Absorbancias obtenidas correspondientes al polímero Quitosano a 460 nm de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo de la Matriz Q – A 25:75	82
29. Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 25:75	83
30. Estándar de Riboflavina a 460 nm	85
31. Estándar de Quitosano a 445 nm	85
32. Estándar de Riboflavina a 460 nm	86
33. Estándar de Quitosano a 460 nm	86
34. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 50:50	87
35. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 180 al min 270 de la Matriz Q – A 50:50	88
36. Absorbancias obtenidas correspondientes al polímero Quitosano a 460 nm de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo de la Matriz Q – A 50:50	89
37. Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 50:50	90
38. Estándar de Riboflavina a 445 nm	92
39. Estándar de Quitosano a 445 nm	92
40. Estándar de Quitosano a 460 nm	93
41. Estándar de Quitosano a 460 nm	93
42. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445	94

nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 75:25	
43. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 180 al min 270 de la Matriz Q – A 75:25	95
44. Absorbancias obtenidas correspondientes al polímero Quitosano a 460 nm de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo de la Matriz Q – A 75:25	96
45. Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 75:25	97
46. Estándar de Riboflavina a 445 nm	98
47. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 0:100	99
48. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 180 al min 270 de la Matriz Q – A 0:100	100
49. Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 0:100	101
50. Estándar de Riboflavina a 445 nm	102
51. Estándar de Quitosano a 445 nm	103
52. Estándar de Riboflavina a 460 nm	103
53. Estándar de Quitosano a 460 nm	104
54. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 100:0	105
55. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 180 al min 270 de la Matriz Q – A 100:0	106
56. Absorbancias obtenidas correspondientes al polímero Quitosano a 460 nm de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo de la Matriz Q – A 100:0	107
57. Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 100:0	108
58. Resumen de los promedios del porcentaje disuelto de cada proporción evaluada en la liberación.	109

59. Estándar de Riboflavina a 445 nm	112
60. Estándar de Quitosano a 445 nm	112
61. Estándar de Riboflavina a 460 nm	113
62. Estándar de Quitosano a 460 nm	113
63. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 100:0 en medio pH progresivo.	114
64. Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 100:0 en medio pH progresivo.	117
65. Absorbancias obtenidas correspondientes al polímero Quitosano a 460 nm de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo de la Matriz Q – A 100:0 en medio pH progresivo	118
66. Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 100:0 en medio pH progresivo	117
67. Comparación de Perfiles de Disolución para la Matriz Q – A 100:0 evaluada en agua purificada y en un medio pH progresivo.	119
68. Resumen de los datos obtenidos en la comparación de perfiles de disolución para la Matriz Q – A 100:0 evaluada en agua purificada y en un medio pH progresivo	121

RESUMEN

En el presente trabajo de graduación se realizó una evaluación de matrices de Quitosano y gel de *Aloe vera* como sistemas de liberación sostenida para Riboflavina utilizando una técnica espectrofotométrica y evaluándolos en diferentes medios de disolución.

Para ello se obtuvo Quitosano a partir de quitina y gel de *Aloe vera* (sábila) partiendo de las hojas frescas, de los productos obtenidos se realizaron cinco tipos de matrices a diferentes proporciones 0:100, 25:75, 50:50, 75:25 y 100:0 de Quitosano y gel de *Aloe vera* respectivamente, incorporando a cada una de ellas 22 mg de riboflavina como principio activo; posteriormente se procedió al secado de las matrices a 40°C; las cuales se encapsularon para evaluar el desempeño de liberación del porcentaje disuelto de riboflavina en intervalos de tiempo que oscilan entre los 10 y 270 min, utilizando como sistema de cuantificación la técnica espectrofotométrica UV-VIS a las longitudes de onda de 445 y 460 nm.

El estudio de liberación prolongado de Riboflavina comprendió dos etapas, en la primera etapa se realizó la liberación de cada matriz elaborada, utilizando como medio de disolución agua purificada; de ésta etapa se escogió la matriz que presento un comportamiento que se consideró más cercano a una liberación controlada para ser evaluada en la segunda etapa, se utilizó un medio pH progresivo (ácido clorhídrico 0.05 M, ácido orto-fosfórico 0.05 M, ácido acético glacial 0.05 M) el cual constaba de un pH de 1.5 que se mantuvo constante durante 1 hora del ensayo, después se añadió una alícuota de NaOH 10 M al medio de disolución hasta elevar el valor de pH a 4.0 el cual se mantuvo constante durante la hora siguiente del análisis y para finalizar se añadió alícuota de NaOH 10 M hasta obtener un valor de pH de 6.8.

Los resultados obtenidos fueron variables respecto a la cantidad de Quitosano y gel de *Aloe vera* presente en las matrices, en donde la matriz que posee el

100% de Quitosano es la que presenta una liberación controlada tanto en el medio de disolución de agua purificada y el medio de disolución pH progresivo.

De acuerdo a los resultados de la investigación se recomienda a los estudiantes egresados de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador realizar estudios de liberación modificada de las diferentes matrices cambiando la forma farmacéutica a manera de evaluar los tipos de sistemas de liberación.

El estudio de liberación se realizó en el Laboratorio de Investigación en Productos Naturales, Laboratorio de Control de Calidad y en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador en el año 2014.

CAPITULO I
INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas de liberación controlada, ha suscitado gran interés en la industria farmacéutica. Aportan mejores pautas posológicas y mejor perfil farmacocinético e incluso reducción de efectos adversos. En ellas se introducen modificaciones en la formulación o en el proceso de producción con el fin de alterar la velocidad, el tiempo o el lugar de liberación del fármaco. De esta forma se pueden alcanzar los niveles terapéuticos del fármaco en el lugar de acción y mantenerlos a lo largo del tiempo ⁽⁹⁾. Actualmente, en la elaboración de sistemas de liberación controlada, se utilizan un gran número de polímeros entre los cuales están dos grandes grupos de polímeros: Los polímeros sintéticos y los polímeros naturales entre ellos el quitosano ⁽⁹⁾.

El quitosano es un polímero que actúa como matriz que permite la liberación controlada de una sustancia activa. Esta sustancia activa puede ser liberada de la matriz intacta o bien por medio de la bioerosión (hidrolítica) o biodegradación (enzimática) del polímero. El polímero y sus subproductos de degradación no deben tener ningún efecto biológico adverso, es decir, han de ser biocompatibles ⁽¹⁷⁾.

Por otro lado, la riboflavina es una vitamina hidrosoluble, la cual presenta importantes propiedades terapéuticas, siendo necesaria para la integridad de la piel, las mucosas y de forma especial para la córnea, por su actividad oxigenadora, siendo imprescindible para la buena visión. La riboflavina se excreta de forma continua en la orina, por lo que su deficiencia es relativamente común cuando su ingesta en la dieta es insuficiente. Sin embargo, el déficit de riboflavina suele acompañarse con la carencia de otras vitaminas. ⁽²⁴⁾, su baja solubilidad limita la absorción a nivel intestinal, por lo que no es posible absorber cantidades peligrosas. ⁽²⁴⁾

Es necesaria la investigación de sistemas de liberación controlada que logren mantener los niveles óptimos de riboflavina en el organismo, para lo cual se evaluó el comportamiento del fármaco al entrar en contacto en un ambiente que simule las condiciones de los fluidos gástricos del organismo, por ello en este trabajo de investigación se elaboraron matrices compuestas por Quitosano – *Aloe vera* a diferentes proporciones; las cuales van en relación de 10:1 con el principio activo, 0:100, 25:75, 50:50, 75:25 y 100:0 de Quitosano y gel de *Aloe vera* respectivamente las cuales fueron introducidas en una forma farmacéutica para evaluar el desempeño de las matrices mediante la liberación de Riboflavina, por medio de las matrices de Quitosano y *Aloe vera*; se utilizó un Disolutor Erweka DT6 y un Espectrofotómetro Shimadzu UV-1800, usando como medio de disolución una solución pH progresivo ⁽¹⁶⁾ ; los tiempos de muestreo fueron de 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, para verificar el comportamiento de liberación de las matrices de quitosano y *Aloe vera*.

El trabajo se realizó en la Universidad de El Salvador en la Facultad de Química y Farmacia en el Laboratorio de Investigación en productos Naturales, en el Laboratorio de la asignatura de Control de Calidad y en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica durante los meses de junio a julio de 2014.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar matrices de Quitosano y gel de *Aloe vera L.* (sábila) como sistema de liberación sostenida para Riboflavina.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1 Elaborar matrices con Quitosano y gel de *Aloe vera* a proporciones de 0:100, 25:75, 50:50, 75:25 y 100:0 respectivamente.
- 2.2.2 Elegir la forma farmacéutica para la realización de los ensayos de liberación de las matrices.
- 2.2.3 Determinar la cantidad de principio activo liberado en las diversas matrices a diferentes medios y tiempos de disolución.
- 2.2.4 Analizar los resultados de la cantidad de principio activo liberado a diferentes medios y tiempos de disolución en las diversas matrices elaboradas.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Riboflavina

La Riboflavina (vitamina B₂) es una vitamina hidrosoluble, componente principal de los cofactores FAD y FMN y por ende es requerida por todas las flavoproteínas así como para una amplia variedad de procesos celulares. Como otras vitaminas del complejo B, tiene un papel importante en el metabolismo energético, y es requerida en el metabolismo de grasas, carbohidratos y proteínas. ⁽²²⁾

El aislamiento y la caracterización de la enzima proteica amarilla originalmente de la levadura motivaron la realización de estudios sobre el carácter esencial del pigmento flavínico de la enzima en el metabolismo del ser humano, el crecimiento y la salud.

3.1.1 Estructura química y análisis. ⁽²⁾

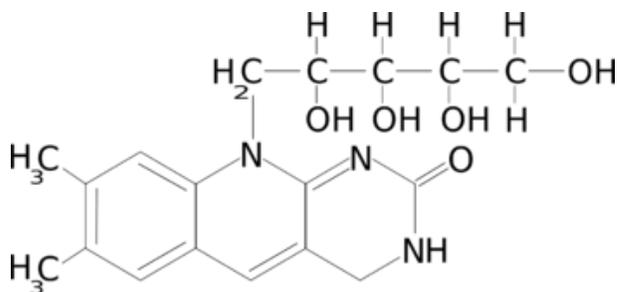


Figura No 1: Estructura de Riboflavina. ⁽²⁴⁾

La riboflavina es un polvo cristalino, de color amarillo-naranja que tiene un olor ligero. Cuando está seco no se afecta en grado apreciable por la luz difusa.

En solución alcalina, es soluble con facilidad, pero es bastante inestable al calor y a la luz forma lumiflavina, un producto de degradación fluorescente que carece de actividad biológica. La riboflavina es más estable al calor en solución

ácida, en particular de pH 1 a 6.5, pero ante la irradiación forma lumicromo que también carece de actividad biológica.

Las soluciones de riboflavina tienen una fluorescencia amarillo-verde característica, con una absorción máxima en 565 nm en el rango de pH ácido. Esta propiedad se aprovecha para la determinación química de riboflavina.

Un gramo se disuelve en 3,000 a 20,000 mL en agua, las variaciones de solubilidad se deben a diferencias de la estructura cristalina interna de la riboflavina; es más soluble en solución isotónica de cloruro de sodio o alcalina que en agua, y es menos soluble en alcohol. Es insoluble en la mayoría de los solventes de lípidos.

La actividad de la riboflavina se expresa en miligramos de la sustancia químicamente pura, y hay un estándar de referencia de la USP de riboflavina para fines de análisis.

Las determinaciones químicas se basan en procedimientos colorimétricos y fluorométricos. La determinación directa del color amarillo intrínseco de la riboflavina suele ser suficiente para el análisis de preparados farmacéuticos. El método fluorométrico es más sensible y está libre de interferencias y, por lo tanto, es más adecuado para el análisis de la vitamina en alimentos. Los ensayos también se pueden efectuar por cromatografía líquida de alta presión y un detector fluorométrico.

3.1.2 Usos, dosificación e interacciones de la riboflavina ⁽²⁴⁾

La riboflavina es utilizada para la prevención de bajos niveles de riboflavina (deficiencia de riboflavina), los dolores de cabeza de migraña. También se utiliza para el tratamiento de la deficiencia de riboflavina. Algunas personas usan la riboflavina para las enfermedades oculares como la fatiga ocular, las cataratas y el glaucoma.

También se utiliza para aumentar los niveles de energía; estimular el sistema inmunológico; para el mantenimiento sano del cabello, de la piel, de las mucosas y de las uñas; para la pérdida de memoria, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

La riboflavina es necesaria para el adecuado desarrollo y funcionamiento de la piel, del revestimiento del tracto digestivo, de las células de la sangre y muchas otras partes del cuerpo.

Las siguientes dosis se han estudiado en investigaciones científicas:

Por vía oral:

- Para el tratamiento de los niveles bajos de riboflavina (deficiencia de riboflavina) en adultos: 5-30 mg de riboflavina (vitamina B2) al día en dosis divididas.
- Para la prevención de los dolores de cabeza de migraña: 400 mg de riboflavina (vitamina B2) por día. Puede tomar hasta tres meses para obtener los mejores resultados.
- Para la prevención de las cataratas: Se ha utilizado una ingesta diaria de aproximadamente 2,6 mg de riboflavina (vitamina B2). También se ha usado una combinación de 3 mg de riboflavina (vitamina B2), más 40 mg de niacina al día.
- La Ingesta Diaria Recomendada (RDA) de riboflavina (vitamina B2) es: Para bebés de 0-6 meses, 0,3 mg; bebés de 7-12 meses, 0,4 mg; niños de 1-3 años, 0,5 mg; niños de 4-8 años, 0,6 mg; niños de 9-13 años, 0,9 mg; hombres mayores de 14 años 1,3 mg; mujeres de 14-18 años, 1 mg; mujeres mayores de 18 años, 1,1 mg; mujeres embarazadas, 1.4 mg y mujeres que amamantan, 1.6 mg.

Interacciones de riboflavina con medicamentos

Fenobarbital (Luminal)

El cuerpo descompone la riboflavina. El fenobarbital podría aumentar la rapidez con la que se descompone la riboflavina en el cuerpo. No está claro si esta interacción es importante.

Medicamentos que secan las secreciones (Medicamentos anticolinérgicos)

Algunos medicamentos que secan las secreciones pueden afectar el estómago y los intestinos. El tomar estos medicamentos que secan las secreciones junto con riboflavina (vitamina B2) puede aumentar la cantidad de riboflavina que el cuerpo absorbe.

Medicamentos para la depresión (Antidepresivos tricíclicos)

Algunos medicamentos para la depresión pueden reducir la cantidad de riboflavina en el cuerpo. Esta interacción no es una gran preocupación, ya que sólo ocurre con cantidades muy grandes de algunos medicamentos para la depresión.

Probenecid (Benemid)

El probenecid (Benemid) puede aumentar la cantidad de riboflavina que hay en el cuerpo. Esto podría hacer que haya demasiada riboflavina en el cuerpo.

Hierro

Los suplementos de riboflavina pueden mejorar la manera de cómo funcionan los suplementos de hierro en algunas personas que no tienen suficiente hierro. Este efecto es probablemente importante sólo en las personas con deficiencia de riboflavina.

La absorción de riboflavina de los suplementos aumenta cuando se toman con comida.

3.2 Quitosano: Generalidades, propiedades físico químicas y aplicaciones

El quitosano es un polímero natural que se obtiene a partir de la quitina, uno de los biopolímeros más abundantes en la naturaleza. La quitina forma parte de la estructura de soporte de numerosos organismos vivos, tales como artrópodos (crustáceos e insectos), moluscos y hongos. Se trata además de un subproducto importante de varias industrias como la pesquera y la cervecera. De las industrias pesqueras constituyen actualmente la principal fuente industrial de extracción de quitina ⁽⁹⁾

El porcentaje de grupos amino que quedan libres en la molécula de quitosano es lo que se denomina grado de desacetilación y está estrechamente vinculado con su solubilidad. Como consecuencia de la hidrólisis del grupo N-acetilo, aumenta la capacidad hidrofílica del quitosano y pasa a ser soluble en soluciones ácidas diluidas (acético, fórmico, clorhídrico, entre otros) ya que el pKa del grupo amino del quitosano es de 6,5.⁽⁹⁾

El quitosano es insoluble en agua, etanol (95%); soluble en disolventes ácidos. La solubilidad del quitosano en solventes ácidos inorgánicos está muy limitada. Es soluble en ácido clorhídrico al 1 % sin embargo es insoluble en ácidos sulfúricos y fosfóricos. La estabilidad de la solución de quitosano es pobre por encima de pH 7 debido a la precipitación o gelificación ⁽⁵⁾.

Las industrias americana y japonesa han investigado, en las últimas décadas, el uso de quitosano en sistemas de liberación controlada de fármacos. Este biopolímero catiónico con grupos funcionales potencialmente reactivos tiene posibilidades especiales para utilizarse en esta tecnología. La biocompatibilidad

y la biodegradabilidad del quitosano han sido claramente establecidas y son cualidades sumamente importantes para esos objetivos ⁽²⁰⁾.

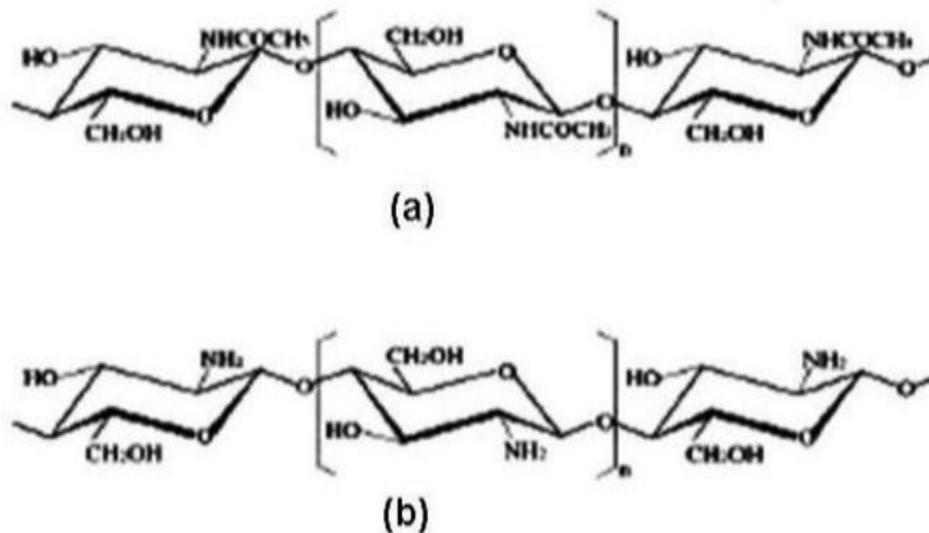


Figura N° 2: Representación esquemática de las cadenas de (a) quitina totalmente acetilada y (b) quitosano totalmente desacetilado. La similitud estructural entre ellas resulta evidente. ⁽¹⁴⁾

Debido a su alto peso molecular y a su estructura lineal no ramificada, el quitosano es un potente agente viscosante en medio ácido y se comporta como un material pseudoplástico, con viscosidad dependiente de la agitación. La viscosidad de las soluciones de quitosano aumenta al incrementar la concentración de éste, mientras que disminuye al elevar la temperatura y el grado de desacetilación del producto. El grado de desacetilación es necesario para obtener un producto soluble debiendo ser mayor que el 80-85%. El quitosano está disponible comercialmente en varios tipos y grados que varían en peso molecular por 10 000-1 000 000, y varían en el grado de desacetilación y la viscosidad. Así un bajo grado de desacetilación, llega a ser soluble hasta $\text{pH} = 9$, mientras que con un grado de desacetilación alto es soluble hasta $\text{pH}=6,5$ ⁽¹⁵⁾.

El grado de acetilación es probablemente el parámetro más importante de estos polisacáridos y determina grandemente sus características funcionales y fisiológicas. ⁽¹⁾

En la práctica, el nivel máximo de desacetilación que se puede alcanzar en un solo tratamiento alcalino es cerca de 75-85%.⁽¹⁾

El grado de acetilación es muy importante para obtener un producto soluble, aunque también influye la distribución de los grupos acetilo. Esto es debido al entrecruzamiento de cadenas que da lugar a un polímero de mayor peso molecular; estas soluciones acuosas resultantes no pueden ser dispersadas ni disueltas por adición de agua. ⁽¹⁾

- **Hinchamiento de las películas de quitosano**

La hidratación de los polímeros es uno de los factores que influyen en la liberación de principios activos a través de matrices poliméricas. La hidrofiliidad en los polímeros está dada por el grado de hinchamiento, el cual se calcula a partir de la relación entre el volumen de gel hinchado y el volumen de gel seco. Durante el proceso de hinchamiento se produce la incorporación del líquido en el interior de la matriz, producto de la diferencia de potencial químico del disolvente dentro y fuera de ella, provocando una dilatación de la misma. Al proceso de dilatación se opone una fuerza elástica-retráctil, la cual se opone a la penetración del solvente. El equilibrio de hinchamiento se alcanza cuando se igualan la fuerza de hinchamiento y la fuerza elástica-retráctil ⁽⁹⁾.

- **Categoría funcional del quitosano:** Agente de recubrimiento; disgregante; agente formador de película; mucoadhesivo; aglutinante de tabletas; agente que incrementa la viscosidad ⁽⁹⁾.

El quitosano se ha procesado en varias formas farmacéuticas, como geles, películas, perlas, microesferas, comprimidos, y recubrimientos para liposomas. Siendo utilizado en forma de un sólido, en solución, en forma de películas, esponjas, fibras y geles. Además, esta sustancia puede ser procesada en fármacos con sistemas de administración utilizando varias técnicas, incluyendo secado por pulverización, de coacervación, compresión directa, y en procesos de granulación convencional ⁽¹⁵⁾.

Algunas de las propiedades funcionales del quitosano son: Biodegradabilidad, biocompatibilidad, capacidad filmogénica, mucoadhesión, hemostático, promotor de absorción, actividad antimicrobiana, antiolesterolémica y antioxidante ⁽¹⁰⁾. De las cuales las tres primeras son de gran relevancia para el desarrollo de esta investigación debido a que para obtener éxito en la formulación de sistemas de liberación sostenida son propiedades indispensables con el fin de asegurar una estabilidad del fármaco sin riesgo de daño al organismo.

Las propiedades filmogénicas del quitosano se deben a la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos amino e hidroxilo de sus cadenas. A pH ácido estos enlaces de hidrógeno se disocian debido a la protonación de los grupos amino y se produce un rápido hinchamiento de la película. Muzzarelli planteó por primera vez en 1974 dos metodologías generales de trabajo para obtener películas de quitosano; la primera es mediante la evaporación del ácido empleado en la solución de quitosano (método de evaporación de solvente), y la segunda se basa en la preparación directa de quitosano a partir de la película quitinosa de la jibia (molusco cefalópodo). Este último método no resultó eficiente, pues las propiedades

mecánicas de las películas obtenidas no fueron las idóneas, por lo cual no es utilizado en la actualidad ⁽⁹⁾.

La mucoadhesión aumenta el tiempo de permanencia y el contacto entre la membrana y la formulación, lo cual permite una liberación del principio activo de forma sostenida en el tiempo, reduciendo así la necesidad de varias dosis. Se ha descrito en la bibliografía que la administración de principios activos combinados con el quitosano prolonga el tiempo de contacto entre el fármaco y la superficie de absorción de las mucosas en general ⁽⁹⁾. Las propiedades mucoadhesivas del quitosano se deben a la interacción entre sus grupos amino protonados y las cargas negativas de la mucina que está presente la capa del mucus. La mucoadhesividad de esta sustancia también se ve influenciada por el pH y por su peso molecular. La mucoadhesividad está relacionada con su capacidad para abrir las uniones estrechas entre células epiteliales, facilitando así el transporte de fármacos, sobre todo fármacos macromoleculares, a través del epitelio y es esta propiedad de la cual se ha dado en la actualidad un amplio uso de sustancias promotoras para la liberación de diversos fármacos, siendo una aplicación para destacar en esta investigación porque se hará uso del quitosano como promotor para la liberación de un fármaco ⁽⁹⁾.

Numerosos estudios han demostrado que la forma de sal, peso molecular, el grado de desacetilación, distribución de los grupos desacetilado a lo largo de la cadena, la longitud de la cadena, la distribución de los pesos moleculares así como el pH, la fuerza iónica del medio, el contraión asociado en su forma sal y la temperatura tienen influencias en el uso del quitosano como polímero en aplicaciones de diversas áreas de investigación, por ejemplo en la industria farmacéutica, la cosmética, la medicina, la biotecnología, la alimenticia y la agricultura, entre otros. Dichas aplicaciones no se ampliarán en este trabajo ya que no es un punto de relevancia para esta investigación.

Una de las tareas más laboriosas en el campo de la tecnología de la liberación controlada, reside en el desarrollo de formulaciones de polímeros (tipo matriz) capaces de liberar fármacos a velocidad constante durante un tiempo determinado. Una aproximación es la utilización de polímeros hidrófilos que presenten la capacidad de hincharse en un medio acuoso, sin disolverse, y de liberar el fármaco disuelto o disperso en ellos, proporcionando una velocidad prácticamente constante. Siendo el objetivo principal de este trabajo de investigación el evaluar el desempeño que presente el quitosano en matrices poliméricas como un sistema de liberación sostenida. ⁽²¹⁾.

3.3 *Aloe vera*

En la búsqueda del aprovechamiento y nuevos usos de diferentes materiales con propiedades fisicoquímicas y reológicas para su empleo como formador de películas se llegó a los mucilagos. Recientemente el gel de Aloe vera ha tenido un interesante incremento en la industria de los alimentos pero además en otras industrias, debido a su propiedad de ser agente espesante se utiliza en la industria farmacéutica para dar consistencia y cuerpo a algunos preparados farmacéuticos.

3.3.1 Composición del gel de *Aloe vera*

Cada hoja está compuesta por tres capas, la de interés para esta investigación es la siguiente: El mucílago o gel consiste en un 99.5% de agua, mientras que el 0.5% restante es material sólido consistente en una gama de compuestos que incluyen vitaminas, minerales, enzimas, polisacáridos, compuestos fenólicos y ácidos orgánicos ⁽⁸⁾.

3.3.2 Generalidades del gel de *Aloe vera*

Gel de *Aloe vera*: Se trata de una sustancia clara y gelatinosa de color blanco amarillento que procede de las células mucilaginosas del parénquima central de la hoja ⁽⁷⁾.

El gel de *Aloe vera* contiene alto peso molecular ($\geq 30\text{-}40$ kDa) polisacáridos no amiláceos, además de otros constituyentes, los polisacáridos de alto peso molecular se componen principalmente de subunidades de glucosa y manosa unidas por β -(1 \rightarrow 4)-glicosídico. Los enlaces químicos dentro de los polisacáridos contribuyen a la viscosidad y a las cualidades opacas del gel.

La propiedad que será de utilidad en este estudio es la de agente espesante. Los espesantes son soluciones viscosas o dispersiones que se utilizan para impartir cuerpo, mejorar la consistencia, o estabilizar emulsiones y suspensiones. Tienen una amplia aplicación en la industria alimenticia, farmacéutica, cosmética, de pinturas entre otras. En la industria farmacéutica, actualmente se estudian las propiedades de deformación de muchos materiales con el interés de mejorar ciertas materias primas y así mejorar y facilitar la formulación de suspensiones y emulsiones.

Actualmente se han realizado estudios en los cuales han utilizado al gel de *Aloe vera* para formar parte de películas comestibles, películas de recubrimiento, etc. ^{(8) (9) (11)}. De ahí el interés por la utilización de esta sustancia en la formación de películas en los sistemas de liberación controlada. La incorporación del *Aloe vera* en las matrices se hará en forma de polvo seco partiendo del gel de *Aloe vera* con el propósito de conocer la cantidad exacta agregada en las matrices.

3.4 Sistemas de liberación.

De acuerdo con la Real Farmacopea Española, las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquéllas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas son diferentes del de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía.

3.4.1 Clasificación de los sistemas de liberación modificada.

Cuadro N°1. Características y ejemplos de los diferentes tipos de liberación modificada ⁽⁹⁾.

Tipo de liberación	Características principales	Ejemplos
Prolongada o controlada	Diseñadas para garantizar una liberación más lenta del fármaco.	Comprimidos o parches lipídicos, hidrofílicos o de polímeros insolubles.
Retardada	Retrasan la liberación del principio activo. No prolongan el efecto terapéutico.	Sistemas de cubierta entérica o formas farmacéuticas gastroresistentes.
Pulsátil	Modificadas para garantizar una liberación secuencial del fármaco. Normalmente presentan dos fases: una inmediata y otra al cabo de un tiempo.	Sistemas que pretenden hacer coincidir la liberación del fármaco con ciclos circadianos hormonales.
De control espacial	Liberan el principio activo cuando la forma farmacéutica alcanza su lugar de acción.	Sistemas bioadhesivos.

Existe otra clasificación dentro de la cual se incluyen los sistemas de liberación controlada y prolongada ⁽²⁾.

- Liberación retardada.
- Liberación sostenida:
- Liberación controlada
- Liberación prolongada
- Liberación específica en un sitio

- Liberación en el receptor

Los sistemas de liberación modificada también se pueden clasificar en función del mecanismo por el cual se libera el principio activo. La liberación puede ocurrir por difusión, disolución, presión osmótica, fuerza mecánica, hinchamiento, erosión o activación⁽⁹⁾.

Los sistemas poliméricos de liberación de fármacos se pueden clasificar de otra manera y es según la forma de incorporación del fármaco, distinguiéndose transportadores químicos y físicos⁽²¹⁾.

- **Dosificación controlada por mecanismos físicos**

En el caso de sistemas con unión física entre el polímero y el agente bioactivo, los tipos más representativos en función del mecanismo de actuación son los sistemas:

- Controlados por difusión, bien en depósitos o reservorios (membranas), en matrices (monolíticos)
- Controlados por el disolvente (sistemas osmóticos y sistemas controlados por hinchamiento).

Sistemas controlados por difusión

La cantidad de producto bioactivo que llega a una zona determinada de aplicación, se controla mediante un fenómeno de difusión del compuesto: directamente a través de la estructura molecular del polímero o a través de macro o microporos. Sin embargo, el caso más frecuente es una combinación de ambos mecanismos. Estos sistemas pueden presentarse en dos formas bien diferenciadas⁽²¹⁾:

- Sistemas matrices o dispositivos monolíticos. En estos sistemas el compuesto bioactivo se encuentra uniformemente distribuido en un soporte de polímero sólido. El fármaco puede encontrarse disuelto en la matriz polimérica o disperso si su contenido es mayor que el límite de solubilidad. La migración del fármaco al medio se produce por difusión molecular a través del soporte o por difusión a través de microporos existentes en la matriz polimérica ⁽²¹⁾.

Sistemas controlados por el disolvente ⁽²¹⁾

Son matrices poliméricas o sistemas con depósito donde la liberación es controlada por la penetración de un disolvente, vía ósmosis o hinchamiento.

- **Sistemas controlados por hinchamiento.** Son sistemas monolíticos en los que el compuesto activo se encuentra disuelto o disperso en un soporte de polímero hidrófilo, entrecruzado o no, el cual se hincha sin disolverse cuando se pone en contacto con un medio acuoso. En estos sistemas el grado de hinchamiento (y por tanto la cantidad de fármaco liberada) depende del balance hidrófilo/hidrófobo de la matriz polimérica y del grado de entrecruzamiento.

3.4.2 Generalidades de los sistemas de liberación controlada ⁽¹⁸⁾.

El objetivo principal de la liberación controlada es simple: conseguir la cantidad correcta del agente activo, en el momento adecuado y en el lugar preciso. Este método de liberación se usa habitualmente para prolongar el tiempo que la dosis terapéutica está presente de forma efectiva utilizando una única dosis, y para eliminar o minimizar las concentraciones que exceden los requerimientos terapéuticos.

En un sistema de liberación controlada, el agente bioactivo es incorporado a un soporte que generalmente es un material polimérico o una combinación de varios. La velocidad de liberación de la sustancia activa desde dicho sistema al medio que la rodea, viene determinada por las propiedades del propio polímero y, en menor medida, depende de los factores ambientales, como pueden ser el pH, la temperatura y los fluidos del organismo. Por ello, los sistemas de liberación controlada deben ser capaces de permitir la administración de sustancias bioactivas de una forma lenta y continua durante períodos dilatados de tiempo.

La eficacia de un fármaco en una aplicación específica requiere la utilización de unas concentraciones adecuadas del mismo en unas dosis diarias lo menos frecuentes posibles. Sin embargo, las técnicas convencionales utilizadas generalmente, proporcionan frecuentemente un control muy pobre de las concentraciones de la sustancia en plasma y el tiempo de residencia sólo se puede aumentar, si se hace lo mismo con la cantidad o la frecuencia de las dosis; ninguno de estos caminos es conveniente porque se puede superar el nivel mínimo de toxicidad, ocasionando con ello efectos nocivos para el organismo. Los sistemas convencionales de dosificación pueden dar lugar a períodos alternativos de ineficacia o de toxicidad, hecho particularmente problemático si ambos niveles mínimos están muy próximos.

En el caso ideal, el objetivo es conducir a la existencia de una concentración uniforme de fármaco, a la utilización de dosis más pequeñas y a lograr la ausencia de efectos secundarios. (Ver figura 3).

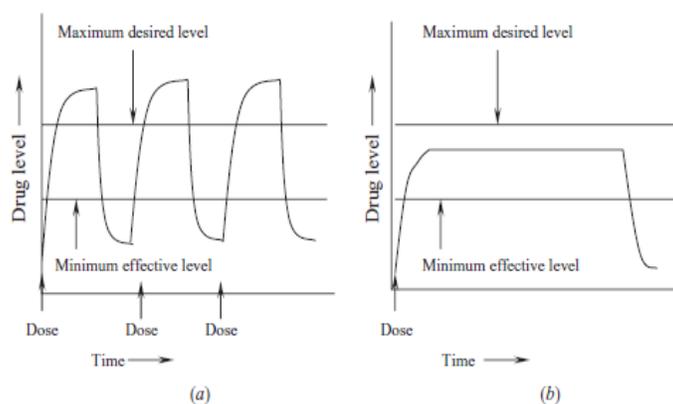


Figura N°3 Perfil del nivel de medicamento en sangre: a) Dosis tradicional de tabletas; b) Dosis de medicamento de liberación modificada ⁽¹⁴⁾.

Los materiales poliméricos permiten liberar de forma controlada fármacos de bajo peso molecular y permiten una gran variedad de rutas de administración (oral, parenteral, transdermal, nasal, ocular, etc.). En casos en los que la actividad de los fármacos convencionales se pierde o se ve disminuida en el medio corporal, la combinación con macromoléculas puede mejorar la eficacia de estos fármacos, aliviando la respuesta inmunológica del paciente y reduciendo la inactivación biológica del agente terapéutico.

3.4.3 Principales ventajas de los sistemas poliméricos de liberación controlada, considerados desde el punto de vista farmacológico ⁽¹⁸⁾.

- Los niveles de fármaco en plasma se mantienen de forma continua en el intervalo terapéutico deseado, pudiendo también ampliarse este período en el cuál la terapia es efectiva para disminuir así el número de dosis.
- Los efectos no deseables, derivados de un metabolismo rápido o de una dosis excesiva, pueden reducirse e incluso eliminarse mediante una administración local a partir de un sistema polímero/fármaco.
- Los fármacos que presentan "*in vivo*" unos tiempos pequeños de vida media pueden protegerse a la degradación. También pueden protegerse los tejidos corporales sensibles a determinados medicamentos, haciendo a la administración del fármaco menos invasiva.

- El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y, por tanto, con un coste inferior. Se puede disminuir la dosis necesaria cuando se trata de un agente activo de alto precio.

En las últimas décadas se han sintetizado un gran número de polímeros y se ha evaluado su comportamiento en contacto con biomoléculas, virus, bacterias, fluidos corporales, células y organismos. Existen principalmente tres tipos fundamentales de polímeros empleados en entornos biológicos:

- **Polímeros usados como biomateriales en el reemplazamiento de órganos y cirugía ósea.** ⁽¹⁹⁾.
- **Polímeros que actúen como matrices que permitan la liberación controlada de una sustancia activa.**

Esta sustancia activa puede ser liberada de la matriz intacta o bien por medio de la bioerosión (hidrolítica) o biodegradación (enzimática) del polímero. De nuevo, el polímero y sus subproductos de degradación no deben tener ningún efecto biológico adverso, es decir, han de ser biocompatibles. ⁽¹⁷⁾.

- **Polímeros sintéticos solubles, que por sí mismos desarrollan actividad biológica** ⁽¹⁹⁾.

Actualmente, en la elaboración de sistemas de liberación controlada, se utilizan un gran número de polímeros. Existen dos grandes grupos de polímeros:

- Polímeros naturales, como el colágeno, la albúmina o el quitosano.

- Polímeros sintéticos, como los ácidos poliláctico y poliglicólico, los cuales son biodegradables y polímeros no biodegradables, como los ácidos poliacrílicos. En este trabajo se utilizara un polímero natural biodegradable^{(8) (11)}.

Si se realiza una comparación entre las formas farmacéuticas de liberación controlada respecto a las de liberación inmediata se pueden mencionar varias ventajas, como por ejemplo ⁽²⁾:

- Disminución del número de tomas diarias por parte del paciente.
- Utilización de una menor cantidad de principio activo (p.a.), lo cual promueve:
- Disminuir los efectos adversos dosis-dependientes, ya sean locales o sistémicos.
- Minimizar la posibilidad de pérdida de efecto del fármaco en tratamientos crónicos.
- Mejorar la eficiencia de los tratamientos mediante:
 - La reducción de fluctuaciones en los niveles plasmáticos del fármaco.
 - La mejora de la biodisponibilidad de ciertos principios activos.
 - Economizar recursos.

3.5 Métodos de evaluación de linealidad ⁽¹²⁾.

3.5.1 Linealidad

Se entiende como linealidad la capacidad de un método analítico de obtener resultados linealmente proporcionales a la concentración de analito en la muestra, dentro de un intervalo determinado.

3.5.1.1 Determinación de la proporcionalidad y de la linealidad

El ensayo de linealidad puede efectuarse tanto sobre cantidades o soluciones patrón del analito, como sobre muestras problema que contengan cantidades o concentraciones crecientes de analito, efectuándose posteriormente el tratamiento matemático de los resultados analíticos. Normalmente estos cálculos se efectúan con programas de ordenador.

Para determinar la proporcionalidad lineal que relaciona respuesta (áreas, alturas, absorbancias, etc.) con cantidad o concentración de analito. Generalmente se halla la recta de regresión por el método de ajuste de los "mínimos cuadrados". En algunos casos se necesita alguna transformación matemática previa (logaritmos, recíprocos) para obtener funciones lineales.

La recta de linealidad es del tipo:

$$y = a + bx$$

Siendo x la cantidad o concentración, y la respuesta, b el valor de la pendiente y a el valor de la ordenada en el origen.

3.5.1.2 Representación gráfica de la recta de regresión

Se puede efectuar mediante un programa gráfico de ordenador. Conviene representar también los valores experimentales de y . Una gráfica realizada de esta forma da una idea inmediata de la relación entre las dos variables x, y .

a) Coeficiente de Correlación r . (12) (25).

El coeficiente de correlación refleja el grado de relación entre las variables x (cantidad o concentración), y (respuesta). Su valor máximo es 1. Si r es cercano a la unidad significa que existe correlación con una probabilidad elevada.

Fórmula para hallar r :

$$r = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x \sigma_y}$$

En análisis químico se obtienen valores de r elevados, iguales o superiores a 0,999, si bien en análisis de trazas se aceptan valores más bajos (iguales o superiores a 0,990). Valores muy elevados de r no deben tomarse erróneamente como indicadores de linealidad.

El coeficiente de correlación es de mucha importancia ya que refleja el grado de relación entre las variables x (cantidad o concentración), y (respuesta). Su valor máximo es 1. Si r es cercano a la unidad significa que existe correlación con una probabilidad elevada.

El coeficiente de correlación lineal es un número real comprendido entre -1 y 1 . **$(-1 \leq r \leq 1)$.**

- Si el coeficiente de correlación lineal toma valores cercanos a -1 la correlación es fuerte e inversa, y será tanto más fuerte cuanto más se aproxime r a -1 .
- Si el coeficiente de correlación lineal toma valores cercanos a 1 la correlación es fuerte y directa, y será tanto más fuerte cuanto más se - aproxime r a 1 .
- Si el coeficiente de correlación lineal toma valores cercanos a 0 , la correlación es débil.
- Si $r = 1$ ó -1 , los puntos de la nube están sobre la recta creciente o decreciente. Entre ambas variables hay dependencia funcional.

Si la precisión del método se expresa como desviación estándar, se observa generalmente un incremento lineal de ésta al aumentar la concentración. Si, en

cambio, se expresa como CV se observa una disminución no lineal al aumentar la concentración. A concentraciones muy bajas el CV es muy elevado resultados son inciertos.

CAPITULO IV

DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio:

- **Experimental:** Se realizó una parte práctica en los Laboratorios de la asignatura de Control de Calidad, en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y en el Laboratorio de Investigación en Productos Naturales de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- **Bibliográfico:** Los fundamentos de la investigación se basaron en investigaciones bibliográficas relacionadas al tema.
- **Retrospectivo:** Se tomaron trabajos previos de investigación de sistemas poliméricos de liberación controlada para realizar algunas técnicas experimentales que serán utilizadas en este trabajo.
- **Prospectivo:** Este trabajo de investigación podrá ser de utilidad para continuar con el estudio de sistemas poliméricos de liberación controlada haciendo uso de materias primas naturales como la Quitina para la obtención de Quitosano y Gel de *Aloe vera*.

4.2 Investigación Bibliográfica

Para llevar a cabo la realización de este trabajo se visitaron las siguientes bibliotecas con el fin de buscar información relacionada con el tema:

- Biblioteca “Dr. Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Revistas: Revista Iberoamericana de Polímeros, Molecules, Carbohydrate Polymers.
- Hinari
- Internet
- CBUES

4.3 Investigación de campo

Universo: El universo estuvo conformado por los distintos tipos de sistemas de liberación controlada.

Muestra: La muestra fue dirigida y puntual a los distintos tipos de matrices a diferentes proporciones (Quitosano – *Aloe vera* 0:100, 25:75, 50:50, 75:25 y 100:0 de Quitosano y *Aloe vera* respectivamente, para todas las matrices se adicionaron 22 mg de Riboflavina usando como medio de disolución agua purificada para evaluar su liberación, de los resultados obtenidos se escogió la matriz que presentó un comportamiento que se consideró lo más cercano a una Liberación controlada y esta fue la que se evaluó en un medio pH progresivo compuesto por HCL 0.05M, H₃PO₄ 0.05 M y CH₃COOH ⁽¹⁵⁾. Las matrices se elaboraron en el Laboratorio de Investigación en Productos Naturales y en los Laboratorios de Tecnología Farmacéutica y fueron evaluadas en el Laboratorio de la asignatura de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

Materia prima: La Quitina para la obtención de Quitosano fue donada por La Camaronera La Unión, La Riboflavina fue proporcionada por la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador y las hojas de *Aloe vera* fueron colectadas en la zona procedente del Cantón El Jocotón, Santa Ana.

Descripción de materias primas:

Quitina: hojuelas color crema o blanco, quebradizas, insolubel en agua y solubles en ácidos débiles.

Quitosano: (Ver Anexo N° 2)

Riboflavina (Ver anexo N° 5)

Descripción del gel de Aloe vera (Ver anexo N° 4).

Las hojas de *Aloe vera*, son grandes, gruesas, suculentas, con puntas agudas y espinas en los bordes.

4.4 Parte Experimental

La parte experimental comprendió las siguientes etapas:

- Preparación de reactivos (ver anexo N°1).
- Obtención de quitosano (Ver nexo N° 3)
- Obtención de gel de *Aloe vera* (Ver anexo N° 4)
- Elección de la forma farmacéutica para la realización de los ensayos de liberación.
- Elaboración de matrices Quitosano – *Aloe Vera*.
- Ensayos Preliminares: Pruebas de solubilidad del principio activo y Barrido de los componentes de la muestra en el Espectrofotómetro.
- Estudio de liberación controlada de Riboflavina.
- Evaluación de la Liberación.
- Análisis e interpretación de los datos.

4.4.1 Elección de la forma farmacéutica para la realización de los ensayos de liberación.

La forma farmacéutica a utilizar se eligió de acuerdo a las propiedades físico químicas de las películas a evaluar, las cuales no presentan ningún inconveniente para utilizarlas en tableta o en capsula; para este estudio se tomó

a bien formular una capsula porque no son necesarias las incorporaciones de más excipientes ya que para encapsular era suficiente introducir los componentes principales de la matriz para que fuesen evaluados en el estudio de liberación de matrices de Quitosano - *Aloe vera*.

4.4.2 Elaboración de matrices Quitosano – *Aloe Vera*₍₁₀₎

Se prepararon 5 tipos de matrices de las cuales 3 matrices fueron elaboradas a diferentes proporciones de Quitosano – *Aloe vera* 25:75, 50:50, 75:25 y 1 matrices de Quitosano – *Aloe vera* 100:0 y Quitosano – *Aloe vera* 0:100 respectivamente, a todas las matrices se le adicionó 22 mg de Riboflavina, la relación de las cantidades incorporadas de Riboflavina con respecto a los polímeros va de 10:1.

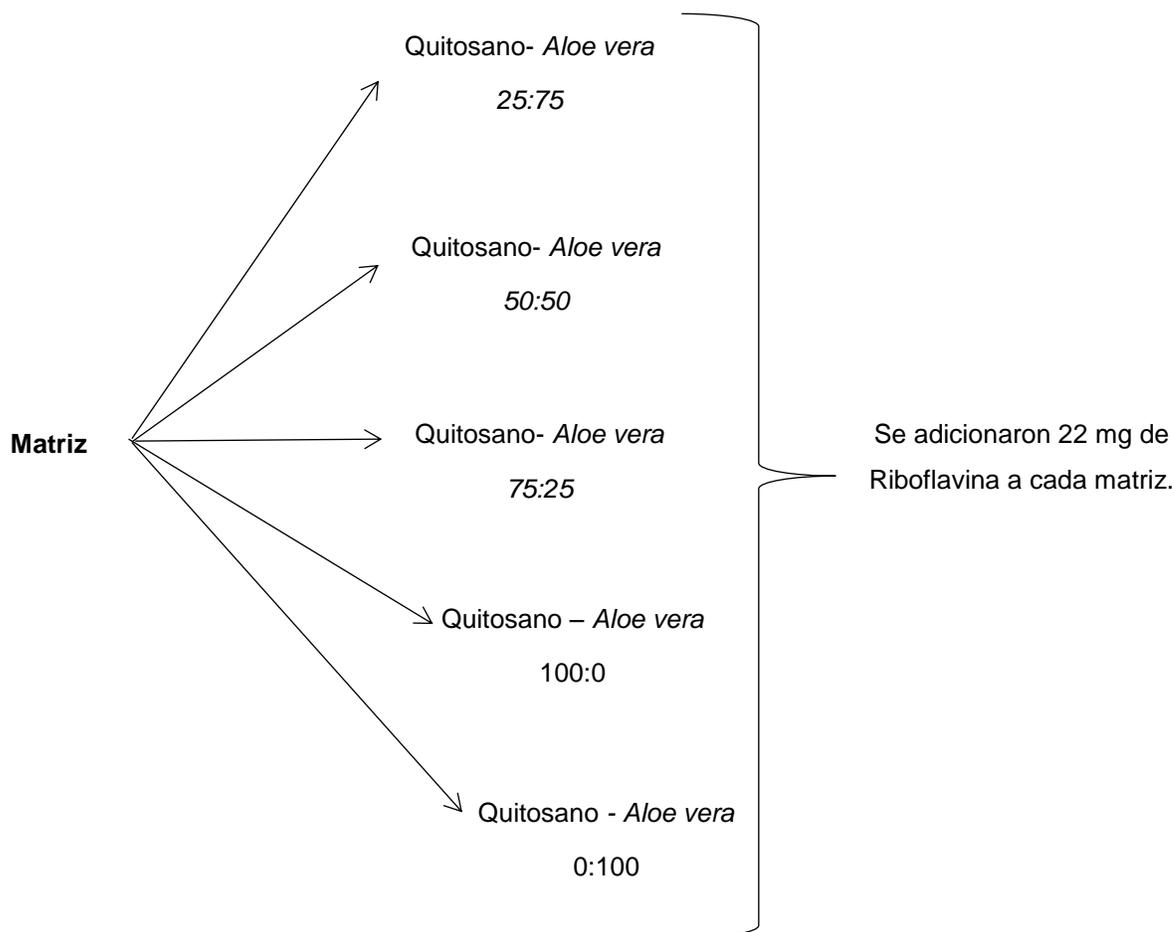


Figura N° 4 Esquema de las diferentes proporciones elaboradas de Quitosano-
Aloe vera.

Los procedimientos de elaboración de las matrices se describen a continuación:

4.4.3 Matrices de Quitosano – *Aloe vera* (Ver obtención de quitosano en anexo N° 3)

Materiales y reactivos (Ver preparación de reactivos en anexo N°1)

- Balanza analítica Shimadzu ATY 224
- Beaker de 250 mL
- Baño Ultrasónico digital Branson 2800
- Probeta de 100 mL
- Agitador de vidrio
- Balón volumétrico de 250.0 mL
- Probeta de 100mL
- Probeta de 25mL
- Placas de Petri de 60 x 15 mm
- Estufa Blue M OV – 18A
- Espátula pequeña
- Colador comercial pequeño
- Quitosano
- Riboflavina
- Ácido láctico al 2% (v/v)

Se preparó una solución de Quitosano al 2% (p/v) para elaborar las matrices de Quitosano – *Aloe vera*, el procedimiento a seguir fue el siguiente:

- Pesar 5 g de Quitosano en balanza analítica y colocar en un beaker de 250 mL, seguidamente adicionar 50 mL de ácido láctico 2% (v/v) con agitación mecánica hasta disolver completamente el Quitosano.
- Transferir la solución a un balón volumétrico de 250.0 mL, llevar a volumen con ácido láctico 2% (v/v) y homogenizar, esta es la solución madre.
- Medir por triplicado para cada matriz: 5.5 mL de la solución madre de Quitosano para la proporción (50:50) equivalentes a 110 mg del polímero, con una probeta de 10 mL; 2.75 mL de solución madre de Quitosano para la proporción (25:75) equivalentes a 55 mg del polímero y 8.25 mL de la solución madre de Quitosano para la proporción (75:25) equivalentes a 165 mg del polímero; 11 mL de la solución madre de Quitosano para la proporción (100:0) equivalentes a 220 mg del polímero.
- Transferir cada volumen medido a cada uno de los beaker de 100 mL debidamente identificados.
- Pesar por triplicado para cada matriz: 110 mg (50:50), 165 mg (25:75) y 55 mg (75:25) de gel secado de *Aloe vera* y adicionar en cada uno de los beaker de 100 mL del paso anterior.
- Pesar en balanza analítica muestras de 22 mg de Riboflavina cada una y e incorporar a cada una de las soluciones de quitosano y *Aloe vera* con ayuda de un colador comercial fino, procurando distribuir el activo en la solución.
- Se utilizó un baño ultrasónico digital para homogenizar la solución preparada y así formar la película.
- Tomar tres placas de Petri, limpiar previamente con una gasa impregnada con alcohol e identificar con su respectivo código.
- Transferir la solución homogenizada a las placas de Petri.
- Trasladar las placas de Petri a la estufa y secar a 40°C por 3 horas. Luego del periodo de secado, se desmoldaron las matrices con ayuda de una espátula, se taparon y almacenaron en un desecador.

4.4.2 Matriz de *Aloe vera* – Riboflavina

- Preparar una solución de *Aloe vera* en ácido láctico al 2% p/v, el procedimiento a seguir fue el siguiente:
- Pesar en balanza analítica 5 g del gel secado de *Aloe vera* y colocar en un beaker de 250 mL, seguidamente adicionar 50 mL de ácido láctico 2% (v/v) y agitar hasta disolver completamente.
- Transferir la solución a un balón volumétrico de 250.0 mL, llevar a volumen con ácido láctico 2% (v/v) y homogenizar, esta es la solución madre.
- Medir por triplicado 11 mL de la solución madre de *Aloe vera* para la proporción (0:100) equivalentes a 220 mg del gel secado de *Aloe vera*.
- Transferir a un beaker de 100 mL e identificar.
- Pesar en balanza analítica 22 mg de Riboflavina e incorporar a la solución de gel de *Aloe vera* con ayuda de un colador comercial fino, procurando distribuir el activo en la solución.
- Se utilizó un baño ultrasónico digital para homogenizar la solución preparada y así formar la película.
- Tomar tres placas de Petri, limpiar previamente con una gasa impregnada con alcohol e identificar con su respectivo código.
- Transferir la solución homogenizada a las placas de Petri.
- Trasladar las placas de Petri a la estufa y secar a 40°C por 3 horas. Luego del periodo de secado, se desmoldaron las matrices con ayuda de una espátula, se taparon y almacenaron en un desecador.

4.5 Ensayos preliminares

Los ensayos preliminares se realizaron para definir parámetros involucrados dentro del diseño experimental del trabajo, con la finalidad de no tener interferencias al momento de realizar el estudio de liberación sostenida de Riboflavina.

Los ensayos realizados fueron los siguientes:

- Pruebas de solubilidad del principio activo: se evaluó la solubilidad de Riboflavina en un medio pH progresivo compuesto por HCL 0.05 M, H₃PO₄ 0.05 M, CH₃COOH 0.05 M a pH 1.5, 4.0 y 6.8.
- Barrido de los componentes de la muestra en el Espectrofotómetro: se prepararon soluciones de Riboflavina, Quitosano y *Aloe vera* las cuales fueron leídas en toda la región UV – Vis (200 – 800 nm) utilizando un Espectrofotómetro Shimadzu UV-1800.

4.6 Estudio de liberación controlada de Riboflavina.

Para realizar el estudio de liberación de Riboflavina por medio de las matrices de Quitosano se utilizó un Disolutor Erweka DT6 y un Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu, utilizando como medio de disolución agua purificada ⁽¹⁾ de los resultados obtenidos se escogió la matriz que presentó un comportamiento que se consideró lo más cercano a una liberación controlada y esta fue la que se evaluó en un medio pH progresivo (ácido clorhídrico 0,05 M, ácido orto-fosfórico 0,05M, ácido acético glacial 0,05M) el cual tiene un pH de 1,5, que se mantuvo durante 1 hora del ensayo, después se añadió una alícuota de NaOH (10 M) al medio de disolución hasta obtener un aumento del valor de pH hasta 4,0; se mantuvo este pH durante la hora siguiente del análisis y por último, se añadió otra alícuota de NaOH (10 M) hasta obtener un valor de pH de 6,8.⁽¹⁶⁾

Los tiempos de muestreo fueron de 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 minutos.

Materiales y reactivos (Ver preparación de reactivos en anexo N°1)

- Filtros de disolutor de 35 micras
- Cánula para disolutor
- Jeringas plásticas de 10 mL
- Celdas de cuarzo (para espectrofotómetro)
- Balanza analítica Shimadzu ATY 224
- Disolutor Erweka DT6, Aparato 2
- Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu
- pHmetro
- Ácido clorhídrico 0,05 M
- Ácido orto-fosfórico 0,05M
- Ácido acético glacial 0,05 M
- Hidróxido de Sodio 10 M
- Matrices de Quitosano- *Aloe vera* obtenidas en el laboratorio.

Procedimiento:

- Se colocaron 500 mL de un medio pH progresivo en los vasos del disolutor, ensamblar el aparato y equilibrar la temperatura a $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
- Se colocó en cada vaso del disolutor una capsula conteniendo la matriz a ser evaluada, dejando un intervalo de 1 minuto entre cada muestra.
- Transcurridos los primeros 10 minutos, extraer muestras de 6 mL con ayuda de una jeringa adaptada a cánula con filtro, respetando el orden en el que se introdujeron las cápsulas al equipo.
- Se continuó extrayendo muestras de 6 mL de cada vaso del disolutor a intervalos de 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 minutos.

- Las muestras extraídas y filtradas fueron leídas en Espectrofotómetro, a una longitud de onda de 445 nm y 460nm.
- Se eligieron dos longitudes de onda para realizar las lecturas de Riboflavina en el espectrofotómetro UV – Vis por la interferencia que presentan el Quitosano y *Aloe vera* en la región Uv – Vis (Ver Figura N ° 2 y Figura N° 3) y así poder determinar la concentración real del principio activo.
- Se construyó una curva de calibración con estándar de Riboflavina y Quitosano (Concentración vs. Absorbancia) para determinar la absortividad de cada curva de calibración.
- Posteriormente se hizo un simultáneo de ecuaciones para determinar la concentración real de Riboflavina presente utilizando la siguiente ecuación:

(18)

$$[]_R = \frac{\frac{A_{R445}}{l} - a_{Q445} * \left(\frac{A_{R460}}{l} \right)}{a_{R445} - a_{Q445} * \frac{a_{R460}}{a_{Q460}}}$$

- Esta ecuación se introdujo en Microsoft Excel para obtener los cálculos de porcentaje disuelto de Riboflavina en cada tiempo de muestreo para cada matriz analizada.

4.7 Evaluación de la liberación (3)

Se obtuvo el coeficiente de correlación lineal para cada matriz elaborada ya que refleja el grado de relación entre las variables x; cantidad o concentración y respuesta, utilizando la siguiente fórmula ⁽²⁴⁾:

$$r = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x \sigma_y}$$

A continuación se presenta un ejemplo del cálculo del coeficiente de correlación lineal obtenido para cada matriz elaborada:

Tabla N° 1 Datos del cálculo del coeficiente de correlación lineal de la matriz Q – A 25:75.

Tiempo (min)	% Disuelto (y)	(T)(% disuelto)	(T) ²	(% Disuelto) ²
10	46.28	462.80	100	2141.84
20	60.11	1202.20	400	3613.21
30	68.62	2058.60	900	4708.70
45	79.79	3590.55	2025	6366.44
60	73.94	4436.40	3600	5467.12
90	72.87	6558.30	8100	5310.04
120	77.66	9319.20	14400	6031.08
150	75.00	11250.00	22500	5625.00
180	73.94	13309.20	32400	5467.12
210	84.04	17648.40	44100	7062.72
240	65.43	15703.20	57600	4281.08
270	100.00	27000.00	72900	10000.00
Total=1425	877.68	112538.85	259025	66074.37

- Con los datos obtenidos de porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, creamos tres columnas más en la tabla: (Tiempo) (% Disuelto), (T)², (% Disuelto)².
- Encontramos las medias aritméticas de \bar{X} (Tiempo) y de \bar{Y} (% Disuelto):

$$\bar{X} = \frac{1425}{12} = 118.75$$

$$\bar{Y} = \frac{877.68}{12} = 73.13$$

- Calculamos la covarianza:

$$\sigma_{xy} = \frac{112538.85}{12} - (118.75)(73.13) = 692.8625$$

- Calculamos las desviaciones típicas:

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{259025}{12} - (118.75)^2} = 86.51$$

$$\sigma_y = \sqrt{\frac{66074.37}{12} - (73.13)^2} = 12.52$$

- Aplicamos la fórmula del coeficiente de correlación lineal:

$$r = \frac{692.8625}{(86.25)(12.52)} = 0.6397$$

Los resultados obtenidos fueron los siguientes para cada matriz elaborada:

Tabla N° 2 Resultados del Coeficiente de correlación lineal para cada matriz preparada.

Matriz Q – A	25:75	50:50	75:25	100:0	0:100
Coeficiente de correlación	0.6397	0.8216	0.4138	0.8626	0.5834

En la tabla N° 2 se aprecian los resultados obtenidos del coeficiente de correlación lineal para cada matriz elaborada, dando una correlación fuerte y directa para las matrices Q – A 50:50 y 100:0 las cuales presentan valores de coeficiente de correlación lineal de 0.8216 y 0.8626 respectivamente debido a que el coeficiente de correlación lineal toma valores cercanos a 1. Para la

matriz Q – A 75:25 la correlación lineal es débil, debido a que el coeficiente de correlación toma valores cercanos a 0 dando un resultado de 0.4138.

CAPITULO V

RESULTADOS

5.0 Resultados y Discusión de Resultados

5.1 Ensayos preliminares

Los ensayos preliminares se realizaron para definir parámetros involucrados dentro del diseño experimental del trabajo, con la finalidad de no tener interferencias al momento de realizar el estudio de liberación sostenida de Riboflavina.

Los ensayos realizados fueron los siguientes:

- Pruebas de solubilidad del principio activo.
- Barrido de los componentes de la muestra en el Espectrofotómetro.

5.1.1 Pruebas de Solubilidad

Se realizó la solubilidad de Riboflavina en los siguientes medios a diferentes pH:

Tabla N° 3 Resultado de pruebas de solubilidad en el medio pH progresivo.

Medio pH progresivo	pH	Resultado
HCL 0.05 M H ₃ PO ₄ 0.05 M CH ₃ COOH 0.05 M	1.5	Soluble

HCL 0.05 M H ₃ PO ₄ 0.05 M CH ₃ COOH 0.05 M NaOH 10 M	4.0	Soluble
HCL 0.05 M H ₃ PO ₄ 0.05 M CH ₃ COOH 0.05 M NaOH 10 M	6.8	Soluble

Según los resultados obtenidos en la Tabla N° 3 se observa que la Riboflavina no presento problemas de solubilidad en el medio ensayado a los diferentes valores de pH esto nos indica que el principio activo es soluble en el medio pH progresivo, siendo este el medio a utilizar para realizar los estudios de liberación a la matriz que presentó un comportamiento que se consideró lo más cercano a una liberación controlada y de esta forma no presentar ningún inconveniente en las lecturas de absorbancia del espectrofotómetro.

5.1.2 Barrido de los componentes de la muestra en el Espectrofotómetro.

Se realizó el barrido de Riboflavina, Quitosano, Aloe vera, en toda la región UV – Vis (200-800 nm) y así determinar los máximos de absorción de cada uno de los componentes mencionados.

Los espectros obtenidos fueron los siguientes:

Tabla N°4 Resultados de absorbancia de barrido de Riboflavina.

No.	P/V	Wavelength	Abs.
1		445.50	0.741
2		372.50	0.623
3		267.00	1.930
4		223.00	1.804
5		401.00	0.409
6		304.00	0.056
7		240.00	0.729

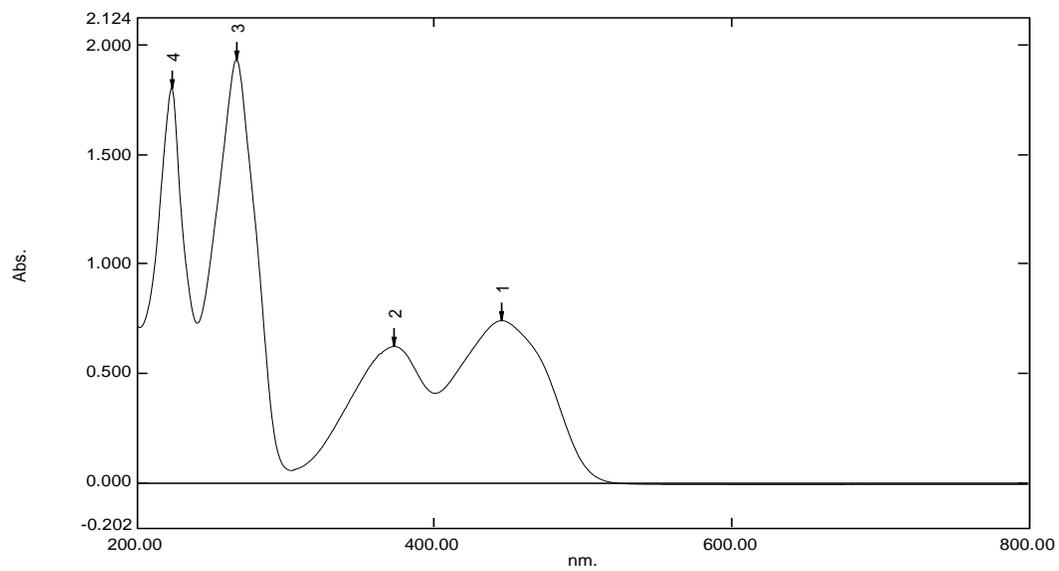


Figura N° 5 Espectro de Riboflavina 0.04 mg/mL

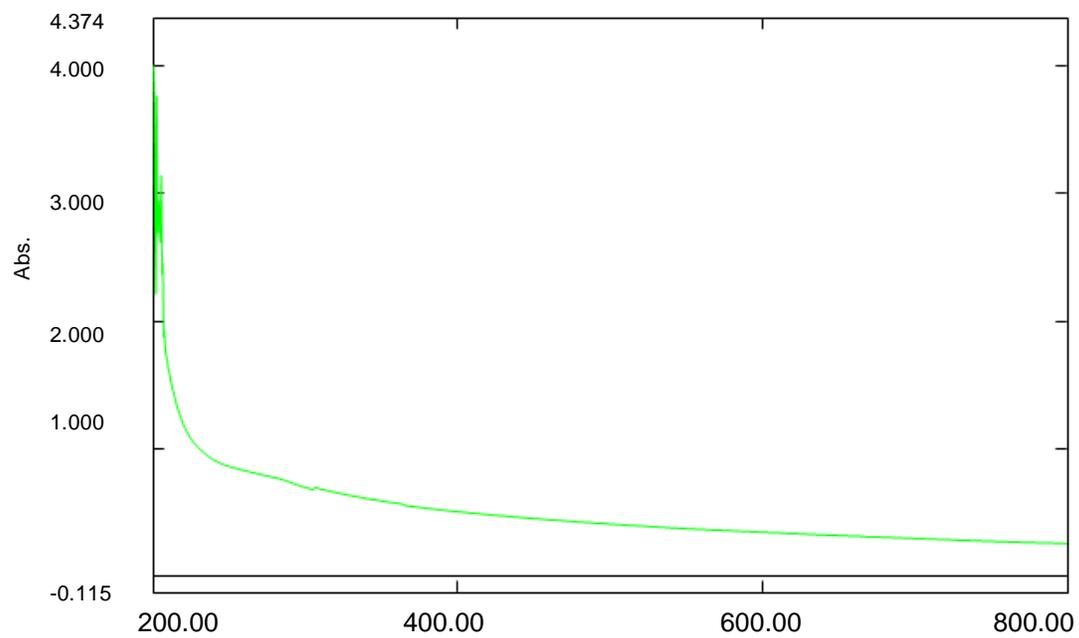
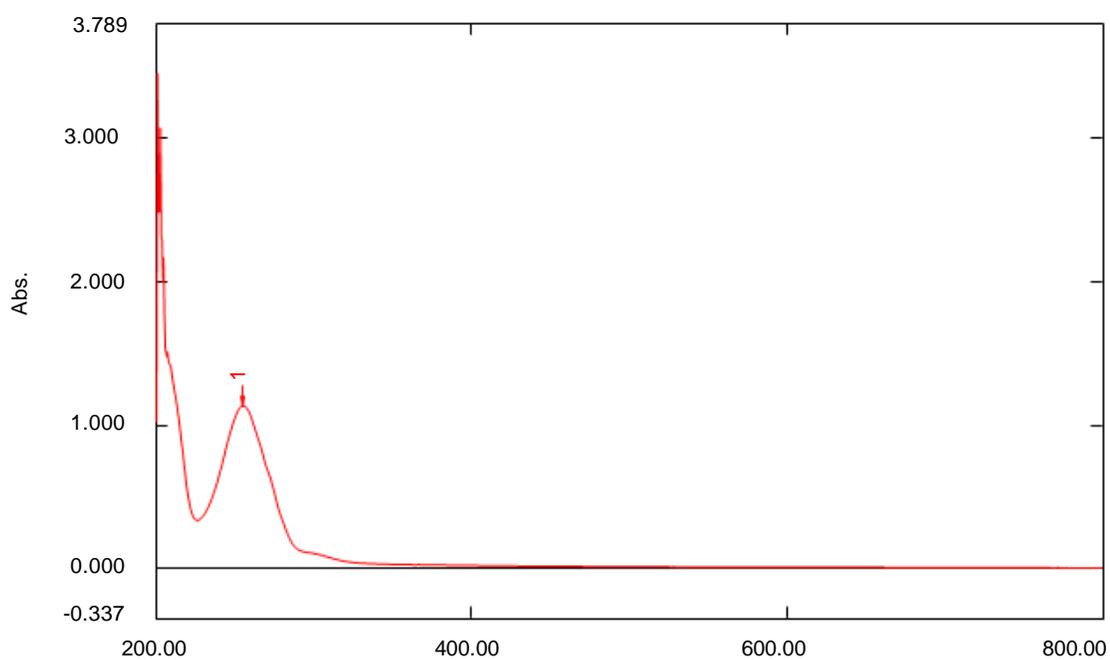


Figura N° 6 Espectro de Quitosano

Tabla N° 5 Resultados de absorbanza de barrido de *Aloe vera*

No.	P/V	Wavelength	Abs.
1	①	255.00	1.133
2		226.00	0.338

**Figura N° 7** Espectro de *Aloe vera*

La figura N° 5, N° 6 y N° 7 corresponden a los barridos de los espectros de cada uno de los componentes de las matrices a elaborar, se observa para cada uno los máximos de absorción, los cuales nos indican las longitudes de onda y en la región en las que absorbe cada componente.

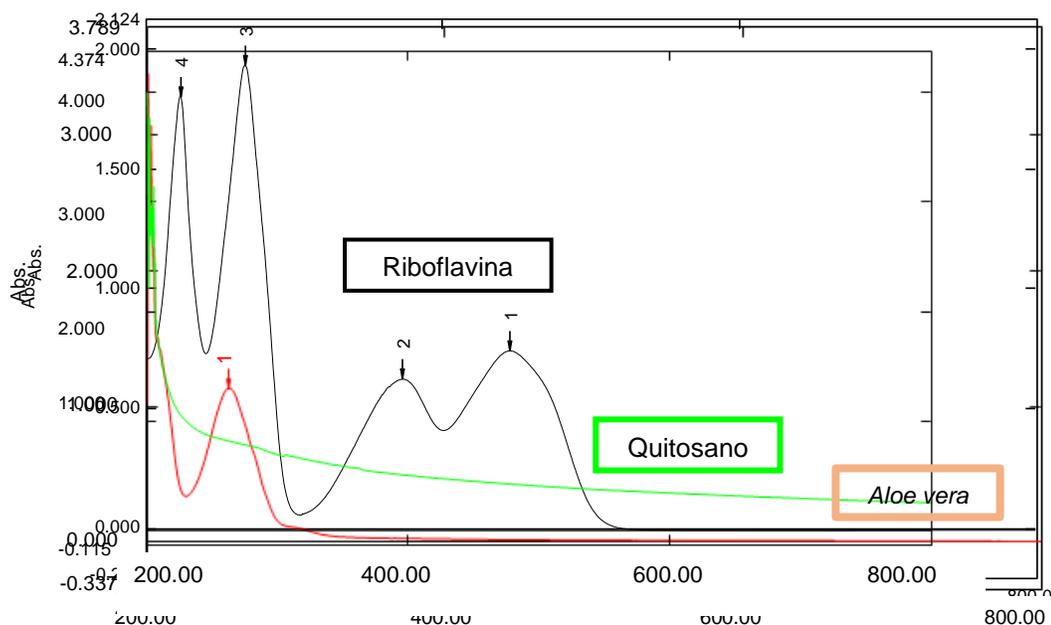


Figura N° 8 Espectro de Riboflavina, Quitosano y *Aloe vera* de 200 – 800 nm.

En la figura N° 8 se observa que el Quitosano no presenta ningún máximo de absorción pero si absorbe en toda la región UV – Vis presentando una interferencia con el máximo de absorción de la Riboflavina (Señal de banda 3 a 267 nm) y Aloe vera (Señal de banda 1 a 255 nm) para quitar la interferencia del *Aloe vera* se eligió leer el activo a partir de 400 nm quedando solo la interferencia de quitosano y así poder determinar la concentración real de Riboflavina utilizando un simultaneo de ecuaciones ⁽¹⁸⁾.

5.2 Elaboración de Matrices Quitosano – *Aloe vera* (Q – A)

Las matrices se elaboraron siguiendo el procedimiento descrito en la metodología; los formatos utilizados fueron los siguientes:

5.2.1 Matriz Q- A 25:75

Desarrollo de Sólidos Cápsula		
Nombre del Desarrollo	Liberación Sostenida	
Nombre Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera	
Número de Fórmula:	Q-A 25:75	Fecha: 2014-07-08-mar
Ensayo Realizado por:	Jacqueline Castellanos/Cinthy González	
Responsable del Proyecto:	Lic. Enrique Posada e Ing. Sergio Maravilla	
Cantidad a Ensayar:	0.726 g	

Tabla N° 6 Formulación de Matriz Q- A 25:75

No	Materia Prima	Código MP	Fabricante / Proveedor (Lote)	mg / Cap	% (m/m)	Cantidad a Pesar (g)
RELLENO						
1	Riboflavina	RI 001	Falmar	22.00	9.09	0.066
2	Aloe vera	AV 100314	JC	165.00	68.18	0.495
3	Quitosano	Q 050214		55.00	22.73	0.165
	TOTAL			242.00	100.00	0.726
CÁPSULA + RELLENO						
4	Relleno			242.00	70.47	0.726
5	Cápsula			101.40	29.53	0.304
	TOTAL			343.40	100.00	1.030

En la Tabla N° 6 se presentan los datos de las materias primas utilizadas en la preparación de las cápsulas de la muestra Q -A 25:75 con su respectivo código, además la cantidad a pesar para cada componente adicionado a cada una de las cápsulas, el porcentaje masa/masa (m/m) de cada componente adicionado y

al final del cuadro se presenta el total de los pesos de las tres capsulas preparadas.

Tabla N° 7 Proceso de encapsulación de la Matriz Q – A 25:75

N°	Código de Muestra	Peso de Riboflavina (g)	Peso de Aloe vera (g)	Peso Capsula vacía (g)	Peso Capsula llena (g)	Peso de Relleno (g)
1	Q – A 25:75	0.221	0.165	0.1031	0.5014	0.3983
2	Q – A 25:75	0.220	0.1652	0.1005	0.4902	0.3897
3	Q – A 25:75	0.220	0.165	0.1006	0.4821	0.3815

En la tabla N° 7 se muestran los pesos de cada componente de las matrices así como el peso final del relleno que contienen las cápsulas de la matriz Q- A 25:75, en estos se observa una leve diferencia entre los pesos de cada muestra analizada debido a que se utilizó el método del picoteo para el llenado de la cápsula.

5.2.2 Matriz 50:50

Desarrollo de Sólidos Cápsula	
Nombre del Desarrollo	Liberación Sostenida
Nombre Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera
Número de Fórmula:	Q-A 50:50 Fecha: 2014-07-24-jue
Ensayo Realizado por:	Jacqueline Castellanos/Cinthy González
Responsable del Proyecto:	Lic. Enrique Posada e Ing. Sergio Maravilla
Cantidad a Ensayar:	0.726 g

Tabla N° 8 Formulación de Matriz Q- A 50:50

No .	Materia Prima	Código MP	Fabricante / Proveedor (Lote)	mg / Cap	% (m/m)	Cantidad a Pesar (g)
RELLENO						
1	Riboflavina	RI 001	Falmar	22.00	9.09	0.066
2	Aloe vera	AV 100314	JC	110.00	45.45	0.330
3	Qitosano	Q 050214		110.00	45.45	0.330
	TOTAL			242.00	100.00	0.726
CÁPSULA + RELLENO						
4	Relleno			242.00	70.28	0.726
5	Cápsula			102.33	29.72	0.307
	TOTAL			344.43	100.00	1.033

En la Tabla N° 8 se presentan los datos de las materias primas utilizadas en la preparación de las cápsulas de la muestra Q - A 50:50 con su respectivo código, además la cantidad a pesar para cada componente adicionado a cada una de las cápsulas, el porcentaje masa/masa (m/m) de cada componente adicionado y al final del cuadro se presenta el total de los pesos de las tres capsulas preparadas.

Tabla N° 9 Proceso de encapsulación de la Matriz Q – A 50:50

N°	Código de Muestra	Peso de Riboflavina (g)	Peso de Aloe vera (g)	Peso Cápsula vacía (g)	Peso Cápsula llena (g)	Peso de Relleno (g)
1	Q – A 50:50	0.0221	0.1101	0.1051	0.3611	0.256
2	Q – A 50:50	0.022	0.11	0.1001	0.3398	0.2397
3	Q – A 50:50	0.022	0.11	0.1018	0.3758	0.274

En la Tabla N° 9 se muestran los pesos de cada componente de las matrices así como el peso final del relleno que contienen las cápsulas de la matriz Q - A 50:50, en estos se observa una leve diferencia entre los pesos de cada muestra analizada debido a que se utilizó el método del picoteo para el llenado de la cápsula.

5.2.3 Matriz Q – A 75:25

Desarrollo de Sólidos Cápsula	
Nombre del Desarrollo	Liberación Sostenida
Nombre Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera
Número de Fórmula:	Q-A 75:25 Fecha: 2014-07-08-mar
Ensayo Realizado por:	Jacqueline Castellanos/Cintha González
Responsable del Proyecto:	Lic. Enrique Posada e Ing. Sergio Maravilla
Cantidad a Ensayar:	0.726 g

Tabla N° 10 Formulación de Matriz Q- A 75:25

No.	Materia Prima	Código MP	Fabricante / Proveedor (Lote)	mg / Cap	% (m/m)	Cantidad a Pesar (g)
RELLENO						
1	Riboflavina	RI 001	Falmar	22.00	9.09	0.066
2	Aloe vera	AV 100314	JC	55.00	22.73	0.165
3	Quitosano	Q 050214		165.00	68.18	0.495
	TOTAL			242.00	100.00	0.726
CÁPSULA + RELLENO						
4	Relleno			242.00	71.03	0.726
5	Cápsula			98.70	28.97	0.296
	TOTAL			340.70	100.00	1.022

La Tabla N° 10 presentan los datos de las materias primas utilizadas en la preparación de las cápsulas de la muestra Q - A 75:25 con su respectivo

código, además la cantidad a pesar para cada componente adicionado a cada una de las cápsulas, el porcentaje masa/masa (m/m) de cada componente adicionado y al final del cuadro se presenta el total de los pesos de las tres capsulas preparadas.

Tabla N° 11 Proceso de encapsulación de la Matriz Q – A 75:25

N°	Código de Muestra	Peso de Riboflavina (g)	Peso de Aloe vera (g)	Peso Capsula vacía (g)	Peso Capsula llena (g)	Peso de Relleno (g)
1	Q – A 75:25	0.0221	0.0552	0.0991	0.6146	0.5155
2	Q – A 75:25	0.022	0.055	0.0975	0.6164	0.5189
3	Q – A 75:25	0.022	0.0551	0.1024	0.650	0.5476

La Tabla N° 11 se muestran los pesos de cada componente de las matrices así como el peso final del relleno que contienen las cápsulas de la matriz Q- A 75:25, en estos se observa una leve diferencia entre los pesos de cada muestra analizada debido a que se utilizó el método del picoteo para el llenado de la cápsula.

5.2.4 Matriz 0:100

Desarrollo de Sólidos Cápsula	
Nombre del Desarrollo	Liberación Sostenida
Nombre Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera
Número de Fórmula:	Q-A 0:100 Fecha: 2014-07-08-mar
Ensayo Realizado por:	Jacqueline Castellanos/Cinthy González
Responsable del Proyecto:	Lic. Enrique Posada e Ing. Sergio Maravilla
Cantidad a Ensayar:	0.726 g

Tabla N° 12 Formulación de Matriz Q- A 0:100

No.	Materia Prima	Código MP	Fabricante / Proveedor (Lote)	mg / Cap	% (m/m)	Cantidad a Pesar (g)
RELLENO						
1	Riboflavina	RI 001	Falmar	22.00	9.09	0.066
2	Aloe vera	AV 100314	JC	220.00	90.91	0.660
	TOTAL			242.00	100.00	0.726
CÁPSULA + RELLENO						
4	Relleno			242.00	71.32	0.726
5	Cápsula			97.30	28.68	0.292
	TOTAL			343.40	100.00	1.030

La Tabla N° 12 presentan los datos de las materias primas utilizadas en la preparación de las cápsulas de la muestra Q - A 0:100 con su respectivo código, además la cantidad a pesar para cada componente adicionado a cada una de las cápsulas, el porcentaje masa/masa (m/m) de cada componente adicionado y al final del cuadro se presenta el total de los pesos de las tres capsulas preparadas.

N°	Código de Muestra	Peso de Riboflavina (g)	Peso Capsula vacía (g)	Peso Capsula llena (g)	Peso de Relleno (g)
1	Q – A 0:100	0.0221	0.0991	0.6146	0.5155
2	Q – A 0:100	0.022	0.0975	0.6164	0.5189

3	Q – A 0:100	0.0221	0.1024	0.65	0.5476
---	-------------	--------	--------	------	--------

Tabla N° 13 Proceso de encapsulación de Matriz Q - A 0:100

La Tabla N° 13 se muestran los pesos de cada componente de las matrices así como el peso final del relleno que contienen las cápsulas de la matriz Q- A 0:100, en estos se observa una leve diferencia entre los pesos de cada muestra analizada debido a que se utilizó el método del picoteo para el llenado de la cápsula.

-Matriz 100:0

Desarrollo de Sólidos Cápsula	
Nombre del Desarrollo	Liberación Sostenida
Nombre Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera
Número de Fórmula:	Q-A 100:0 Fecha: 2014-07-25-vie
Ensayo Realizado por:	Jacqueline Castellanos/Cinthy González
Responsable del Proyecto:	Lic. Enrique Posada e Ing. Sergio Maravilla
Cantidad a Ensayar:	0.726 g

No.	Materia Prima	Código MP	Fabricante / Proveedor (Lote)	mg / Cap	% (m/m)	Cantidad a Pesar (g)
RELLENO						
1	Riboflavina	RI 001	Falmar	22.00	9.09	0.066
2	Quitosano	Q 050214	JC	220.00	90.91	0.660
	TOTAL			242.00	100.00	0.726
CÁPSULA + RELLENO						

4	Relleno			242.00	69.83	0.726
5	Cápsula			104.56	30.17	0.314
	TOTAL			346.56	100.00	1.040

Tabla N° 14 Formulación de Matriz Q – A 100:0

En la Tabla N° 14 se presentan los datos de las materias primas utilizadas en la preparación de las cápsulas de la muestra Q - A 100:0 con su respectivo código, además la cantidad a pesar para cada componente adicionado a cada una de las cápsulas, el porcentaje masa/masa (m/m) de cada componente adicionado y al final del cuadro se presenta el total de los pesos de las tres capsulas preparadas.

Tabla N° 15 Proceso de encapsulación de la Matriz Q – A 100:0

N°	Código de Muestra	Peso de Riboflavina (g)	Peso Capsula vacía (g)	Peso Capsula llena (g)	Peso de Relleno (g)
1	Q – A 100:0	0.022	0.1087	0.2281	0.1194
2	Q – A 100:0	0.022	0.1039	0.2438	0.1399
3	Q – A 100:0	0.022	0.1011	0.2098	0.1087

En la Tabla N° 15 se muestran los pesos de cada componente de las matrices así como el peso final del relleno que contienen las cápsulas de la matriz Q- A 100:0, en estos se observa una leve diferencia entre los pesos de cada muestra analizada debido a que se utilizó el método del picoteo para el llenado de la cápsula.

- Matriz 100:0 pH progresivo

Desarrollo de Sólidos Cápsula		
Nombre del Desarrollo	Liberación Sostenida	
Nombre Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera	
Número de Fórmula:	Q-A 100:0	Fecha: 2014-07-25-vie
Ensayo Realizado por:	Jacqueline Castellanos/Cinthya González	
Responsable del Proyecto:	Lic. Enrique Posada e Ing. Sergio Maravilla	
Cantidad a Ensayar:	1.452 g	

Tabla N° 16 Formulación de Matriz Q- A 100:0 para ser evaluada en medio pH progresivo.

No.	Materia Prima	Código MP	Fabricante / Proveedor (Lote)	mg / Cap	% (m/m)	Cantidad a Pesar (g)
RELLENO						
1	Riboflavina	RI 001		22.00	9.09	0.132
2	Quitosano	Q 050214		220.00	90.91	1.320
	TOTAL			242.00	100.00	1.452
CÁPSULA + RELLENO						
4	Relleno			242.00	70.32	1.452
5	Cápsula			102.16	29.68	0.613
	TOTAL			344.16	100.00	2.065

En la Tabla N° 16 se presentan los datos de las materias primas utilizadas en la preparación de las cápsulas de la muestra Q - A 100:0 a ser evaluada en un medio pH progresivo con su respectivo código, además la cantidad a pesar para cada componente adicionado a cada una de las cápsulas, el porcentaje

masa/masa (m/m) de cada componente adicionado y al final del cuadro se presenta el total de los pesos de las tres capsulas preparadas.

N°	Código de Muestra	Peso de Riboflavina (g)	Peso Capsula vacía (g)	Peso Capsula llena (g)	Peso de Relleno (g)
1	Q – A 100:0	0.0221	0.1006	0.4909	0.3903
2	Q – A 100:0	0.022	0.0973	0.4753	0.3780
3	Q – A 100:0	0.022	0.1076	0.2173	0.1097
4	Q – A 100:0	0.0221	0.1002	0.2814	0.1812
5	Q – A 100:0	0.0221	0.1032	0.3255	0.2223
6	Q – A 100:0	0.0221	0.1041	0.3230	0.2189

Tabla N° 17 Proceso de encapsulación de la Matriz Q – A 100:0

En la Tabla **N° 17** se muestran los pesos de cada componente de las matrices así como el peso final del relleno que contienen las cápsulas de la matriz Q- A 100:0 a ser evaluada en un medio pH progresivo, en estos se observa una leve diferencia entre los pesos de cada muestra analizada debido a que se utilizó el método del picoteo para el llenado de la cápsula.

5.3 Estudio de liberación de Riboflavina

5.3.1 Preparación de Estándares de Quitosano y Riboflavina a 445 nm y 460 nm.

En cada sesión de análisis al evaluar la liberación de cada matriz de Q – A se realizaron dos preparaciones de cada curva de calibración de cada uno de los estándares preparados; esto se realizó para ir comparando las lecturas del estándar de riboflavina con la matriz a ser evaluada. Las curvas de calibración

de estándar de riboflavina y quitosano se leyeron a 445 nm y 460 nm; las lecturas y gráficos obtenidos fueron los siguientes:

Tabla N° 18 Estándar de Riboflavina a 445 nm

Longitud de onda 1 445 nm				
Componente 1: Riboflavina				
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
5.00000000	5.000000000	0.500000000	0.0470	0.0940
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1000	0.1000
25.00000000	25.000000000	2.500000000	0.2530	0.1012
Media				0.0984
Desviación Estándar (s)				0.0039
C.V. (%)				3.96
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.0984

La tabla N° 18 muestra las absorbancias obtenidas para cada nivel preparado en la elaboración de la curva de calibración de estándar de riboflavina leído en el Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu a una longitud de 445 nm.

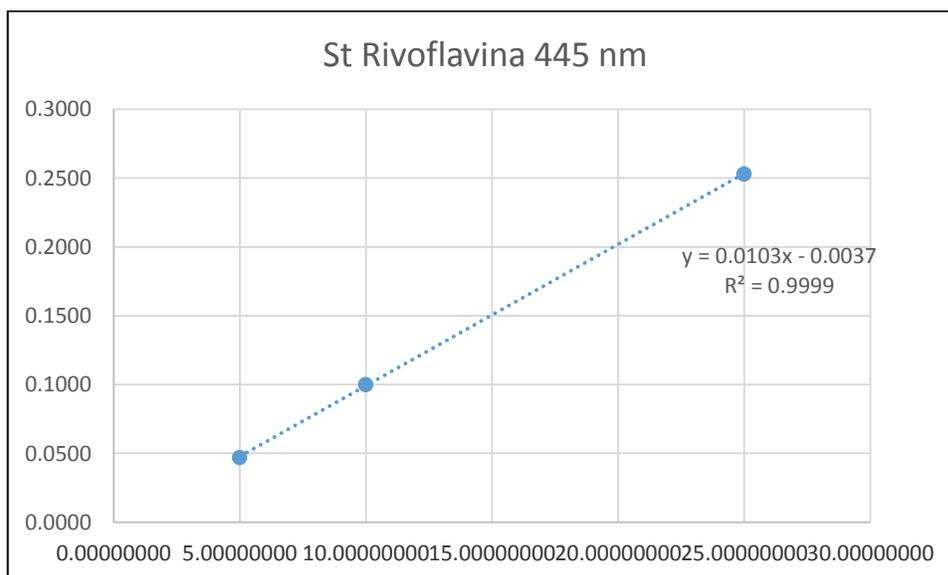


Figura N° 9 Curva de calibración estándar de Riboflavina a 445nm**Tabla N° 19** Estándar de Riboflavina a 460 nm

Longitud de onda 2		460 nm		
Componente 1 Riboflavina				
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
5.00000000	5.000000000	0.500000000	0.0420	0.0840
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.0900	0.0900
25.00000000	25.000000000	2.500000000	0.2260	0.0904
Media				0.0870
Desviación Estándar (s)				0.0042
C.V. (%)				4.83
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.0870

En la tabla N° 19 se muestran las absorbancias obtenidas para cada nivel preparado en la elaboración de la curva de calibración de estándar de riboflavina leído en el Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu a una longitud de 460 nm.

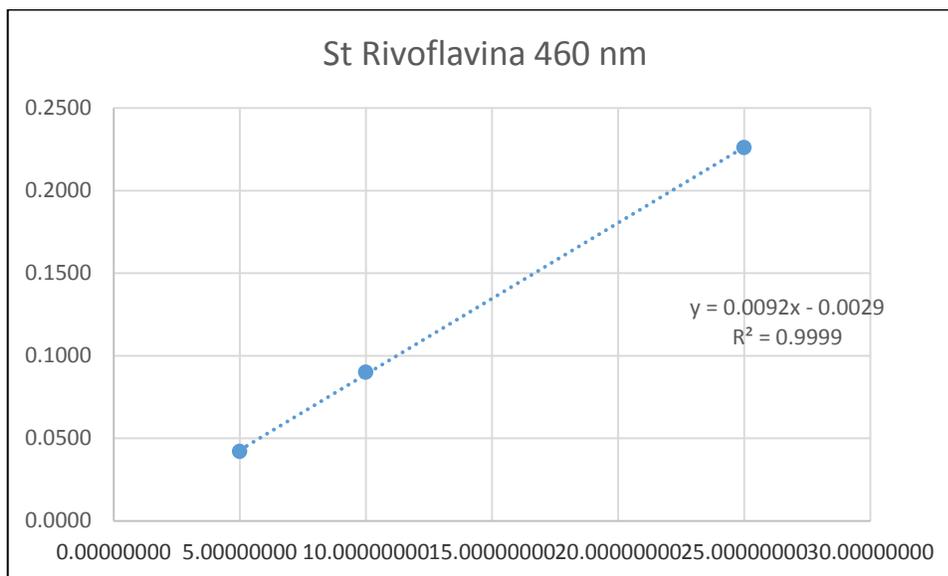


Figura N° 10 Curva de calibración estándar de Riboflavina a 460 nm.

Tabla N° 20 Estándar de Quitosano a 445 nm

Longitud de onda 1		445 nm		
Componente 2		Quitosano		
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
5.00000000	5.00000000	0.50000000	0.0460	0.0920
10.00000000	10.00000000	1.00000000	0.0820	0.0820
15.00000000	15.00000000	1.50000000	0.0990	0.0660
25.00000000	25.00000000	2.50000000	0.2310	0.0924
Media				0.0831
Desviación Estándar (s)				0.0124
C.V. (%)				14.92
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.0831

En la tabla N° 20 se muestran las absorbancias obtenidas para cada nivel preparado en la elaboración de la curva de calibración de estándar de quitosano leído en el Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu a una longitud de 445 nm.

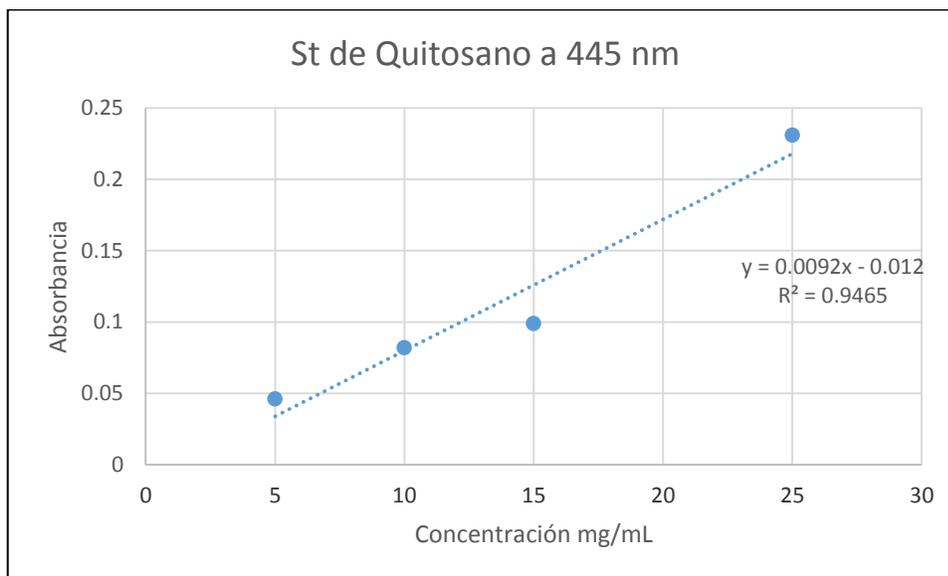


Figura N° 11 Curva de calibración estándar de Quitosano a 445 nm.

Tabla N° 21 Estándar de Quitosano a 460 nm

Longitud de onda 2		460 nm		
Componente 2		Quitosano		
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
5.00000000	5.000000000	0.500000000	0.0390	0.0780
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.0710	0.0710
15.00000000	15.000000000	1.500000000	0.0850	0.0567
25.00000000	25.000000000	2.500000000	0.2020	0.0808
Media				0.0716
Desviación Estándar (s)				0.0108
C.V. (%)				15.08
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.0716

La tabla N° 21 muestra las absorbancias obtenidas para cada nivel preparado en la elaboración de la curva de calibración de estándar de quitosano leído en el Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu a una longitud de 460 nm.

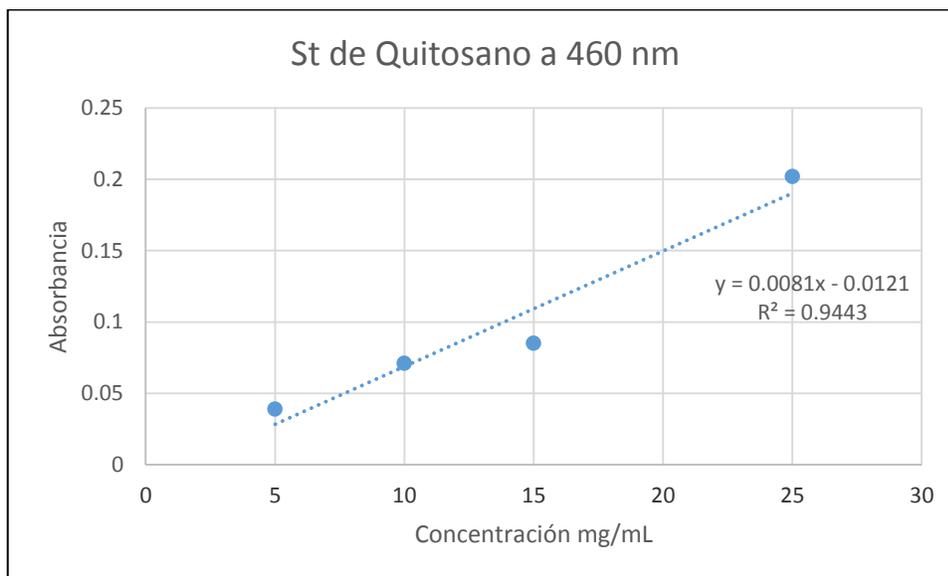


Figura N° 12 Curva de calibración estándar de Quitosano a 460 nm.

5.3.2 Cálculos de Cuantificación de Disolución por Técnica Espectrofotométrica para cada matriz a analizar.

5.3.2.1 Matriz Q- A 25:75

Cálculos de Cuantificación de Disolución por Técnica Espectrofotométrica UV-Vis			
Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera		
Prueba:	Disolución	Fecha de Análisis:	2014-07-30
Componente:	Riboflavina		
Cantidad Rotulada (mg)	20		
SISTEMA DISOLUCIÓN		SISTEMA ESPECTROFOTOMETRICO	
Medio de Disolución	Agua purificada	Equipo	Shimadzu UV 1800
Volumen (ml)	500	Longitud de Onda (nm)	445
Aparato	Paleta	Tamaño de celda (cm)	1
Velocidad (rpm)	50	Blanco	Agua purificada
Equipo	Erweka DT6		

Tabla N° 22 Estándar de Riboflavina a 445 nm

Longitud de onda 1		445	nm	
Componente 1	Riboflavina			
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7920	198.0000
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7410	185.2500
Media				191.6250
Desviación Estándar (s)				9.0156
C.V. (%)				4.70
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				191.6250

Tabla N° 23 Estándar de Quitosano a 445 nm

Componente 2	Quitosano			
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1680	0.1680
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.2000	0.2000
Media				0.1840
Desviación Estándar (s)				0.0226
C.V. (%)				12.28
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.1840

Tabla N° 24 Estándar de Riboflavina a 460 nm

Longitud de onda 2		460		nm	
Componente 1	Riboflavina				
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coeficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$	
0.04000000	0.04000000	0.00400000	0.7190	179.7500	
0.04000000	0.04000000	0.00400000	0.6730	168.2500	
Media				174.0000	
Desviación Estándar (s)				8.1317	
C.V. (%)				4.67	
Coeficiente de absorptividad molar cm^{-1}				174.0000	

Tabla N° 25 Estándar de Quitosano a 460 nm

Componente 2	Quitosano				
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coeficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$	
10.00000000	10.00000000	1.00000000	0.1540	0.1540	
10.00000000	10.00000000	1.00000000	0.1730	0.1730	
Media				0.1635	
Desviación Estándar (s)				0.0134	
C.V. (%)				8.20	
Coeficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.1635	

Tabla N° 26 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A
25:75

Tiempo (min) Factor de dilución (ml)	10		20		30		45		60		90	
	500		494		488		482		476		470	
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)
1	0.50100	55	0.58000	62	0.70200	71	0.82100	79	0.92200	86	0.88000	75
2	0.51500	48	0.73100	60	0.89200	72	1.04300	80	0.94700	71	1.00900	69
3	0.41800	36	0.64600	58	0.74100	63	0.96100	80	0.81800	66	0.98600	74
Media		46		60		69		80		74		73
Desviación Estándar (s)		9.6		2.0		4.9		0.6		10.4		3.2
C.V. (%)		20.74		3.33		7.18		0.72		14.00		4.42

Tabla N° 27 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 120 al min 270 de la Matriz Q – A 25:75

Factor de dilución (ml)	120	150	180	210	240	270						
Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	464	458	452	446	440	434						
Porcentaje Disuelto (%)												
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)
1	0.99500	84	0.87600	71	0.99700	80	0.93300	71	0.83500	63	1.39900	100
2	1.10300	73	1.08400	72	1.12400	72	1.32000	83	0.99400	63	1.66800	100
3	1.01800	75	1.16300	81	1.02700	70	1.40300	96	1.05700	69	1.58300	100
Media		77		75		74		83		65		100
Desviación Estándar (s)		5.9		5.5		5.3		12.5		3.5		0.0
C.V. (%)		7.58		7.38		7.15		15.00		5.33		0.00

Las tablas N° 26 y N° 27 de Porcentaje de Disolución muestran los datos de absorbancia para cada una de las muestras analizadas en cada tiempo de disolución; se muestran además el coeficiente de variación y la desviación estándar para los promedios de las muestras analizadas.

° **28.** Absorbancias obtenidas correspondientes al polímero Quitosano a 460 nm de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo de la Matriz Q – A 25:75

Factor de dilución (ml)	10	20	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)											
1	0.45900	0.53100	0.64200	0.75000	0.84200	0.80200	0.90700	0.79800	0.90800	0.84900	0.76000	1.27200
2	0.47200	0.66800	0.81500	0.95200	0.86400	0.91900	1.00400	0.98700	1.02300	1.20100	0.90500	1.51700
3	0.38200	0.59100	0.67700	0.87800	0.74700	0.89900	0.92800	1.05900	0.93500	1.27800	0.96200	1.44000

En la tabla **N° 28** se reporta las absorbancias obtenidas para cada una de las matrices analizadas en cada tiempo de disolución; estas lecturas a 460 nm corresponden al polímero Quitosano las cuales fueron utilizadas para realizar el simultáneo de ecuaciones y así determinar la cantidad real de Riboflavina presente en cada matriz analizada.

Tabla N° 29 Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 25:75

Tiempo	% Disuelto
10	46.00
20	60.00
30	69.00
45	80.00
60	74.00
90	73.00
120	77.00
150	75.00
180	74.00
210	83.00
240	65.00
270	100.00

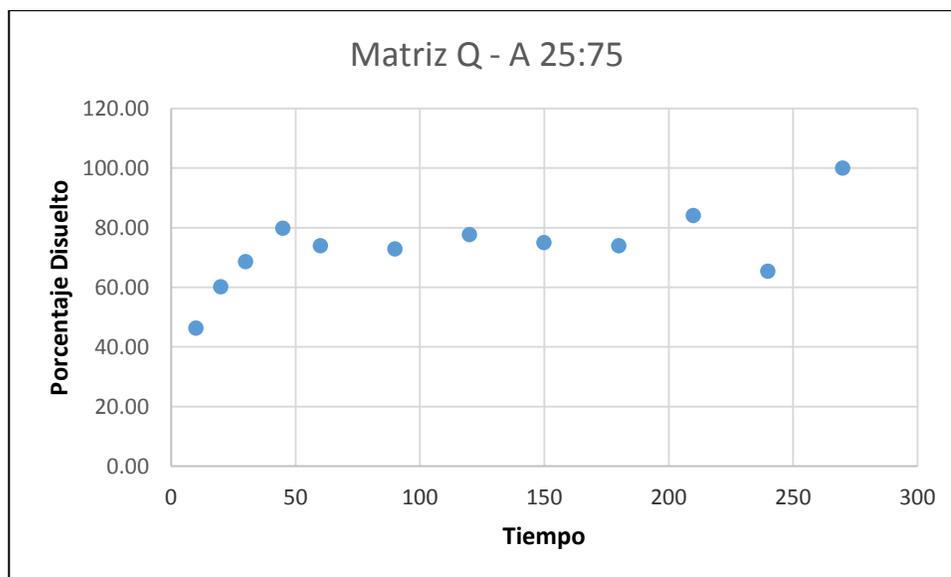


Figura N° 13 Grafico de los promedios de Porcentaje Disuelto vrs Tiempo de la Muestra Q –A 25:75

En la figura N° 13 vemos la representación gráfica de la Tabla N° 29 de los promedios del porcentaje disuelto en donde se observa que la matriz libera cantidades constantes de principio activo a partir del minuto 60 llegando a liberar el 83.00% de principio activo a los 210 minutos del promedio de las tres muestras analizadas; podemos decir que el comportamiento de liberación de la matriz Q – A 25:75 es prolongada porque libera cantidades constantes del activo en un largo periodo de tiempo.

5.3.2.2 Matriz Q – A 50:50

Cálculos de Cuantificación de Disolución por Técnica Espectrofotométrica UV-Vis			
Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera		
Prueba:	Disolución	Fecha de Análisis:	2014-07-31
Componente:	Riboflavina		
Cantidad Rotulada (mg)	20		
SISTEMA DISOLUCIÓN		SISTEMA ESPECTROFOTOMETRICO	
Medio de Disolución	Agua purificada	Equipo	Shimadzu UV 1800
Volumen (ml)	500	Longitud de Onda (nm)	445
Aparato	Paleta	Tamaño de celda (cm)	1
Velocidad (rpm)	50	Blanco	Agua purificada
Equipo	Erweka DT6		

Tabla N° 30 Estándar de Riboflavina a 445 nm.

Longitud de onda 1		445	nm	
Componente 1	Riboflavina			
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7460	186.5000
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.6950	173.7500
Media				180.1250
Desviación Estándar (s)				9.0156
C.V. (%)				5.01
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				180.1250

Tabla N° 31 Estándar de Quitosano a 445 nm

Componente 2		Quitosano		
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1250	0.1250
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1120	0.1120
Media				0.1185
Desviación Estándar (s)				0.0092
C.V. (%)				7.76
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.1185

Tabla N° 32 Estándar de Riboflavina a 460 nm

Longitud de onda 2		460	nm	
Componente 1	Riboflavina			
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.6780	169.5000
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.6310	157.7500
Media				163.6250
Desviación Estándar (s)				8.3085
C.V. (%)				5.08
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				163.6250

Tabla N° 33 Estándar de Quitosano a 460 nm.

Componente 2		Quitosano		
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1100	0.1100
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.0990	0.0990
Media				0.1045
Desviación Estándar (s)				0.0078
C.V. (%)				7.46
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.1045

Tabla N° 34 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 50:50

Tiempo (min) Factor de dilución (ml)	10		20		30		45		60		90	
	500		494		488		482		476		470	
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)
1	0.21800	46	0.30000	69	0.33800	71	0.37600	78	0.40000	76	0.44200	85
2	0.24700	53	0.29800	63	0.33200	67	0.36700	72	0.39300	77	0.43000	83
3	0.24200	50	0.31000	70	0.34700	77	0.38000	75	0.40700	80	0.44800	83
Media		50		67		72		75		78		84
Desviación Estándar (s)		3.5		3.8		5.0		3.0		2.1		1.2
C.V. (%)		7.07		5.62		7.02		4.00		2.68		1.38

Tabla N° 35 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 180 al min 270 de la Matriz Q – A 50:50

Tiempo (min)	120		150		180		210		240		270	
Factor de dilución (ml)	464		458		452		446		440		434	
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)
1	0.47600	88	0.50200	88	0.52400	94	0.54300	89	0.55400	90	0.57000	92
2	0.45800	83	0.48000	85	0.49900	85	0.51400	87	0.52400	87	0.53900	89
3	0.47700	89	0.49700	85	0.51800	91	0.53100	92	0.54400	93	0.55800	90
Media		87		86		90		89		90		90
Desviación Estándar (s)		3.2		1.7		4.6		2.5		3.0		1.5
C.V. (%)		3.71		2.01		5.09		2.82		3.33		1.69

Las tablas N° 34 y N° 35 de Porcentaje de Disolución muestran los datos de absorbancia para cada una de las muestras analizadas en cada tiempo de disolución; se muestran además el coeficiente de variación y la desviación estándar para los promedios de las muestras analizadas.

Tabla N° 36. Absorbancias obtenidas correspondientes al polímero Quitosano a 460 nm de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo de la Matriz Q – A 50:50

Tiempo (min)	10	20	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270
Factor de dilución (ml)	500	494	488	482	476	470	464	458	452	446	440	434
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)											
1	0.20100	0.27800	0.31200	0.34700	0.36800	0.40700	0.43800	0.46100	0.48200	0.49800	0.50800	0.52300
2	0.22800	0.27500	0.30600	0.33800	0.36200	0.39600	0.42100	0.44100	0.45800	0.47200	0.48100	0.49500
3	0.22300	0.28700	0.32100	0.35000	0.37500	0.41200	0.43900	0.45600	0.47600	0.48800	0.50000	0.51200

En la tabla **N° 36** se reporta las absorbancias obtenidas para cada una de las matrices analizadas en cada tiempo de disolución; estas lecturas a 460 nm corresponden al polímero Quitosano las cuales fueron utilizadas para realizar el simultáneo de ecuaciones y así determinar la cantidad real de Riboflavina presente en cada matriz analizada.

Tabla N° 37 Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 50:50

Tiempo	% Disuelto
10	50.00
20	67.00
30	72.00
45	75.00
60	78.00
90	84.00
120	87.00
150	86.00
180	90.00
210	89.00
240	90.00
270	90.00

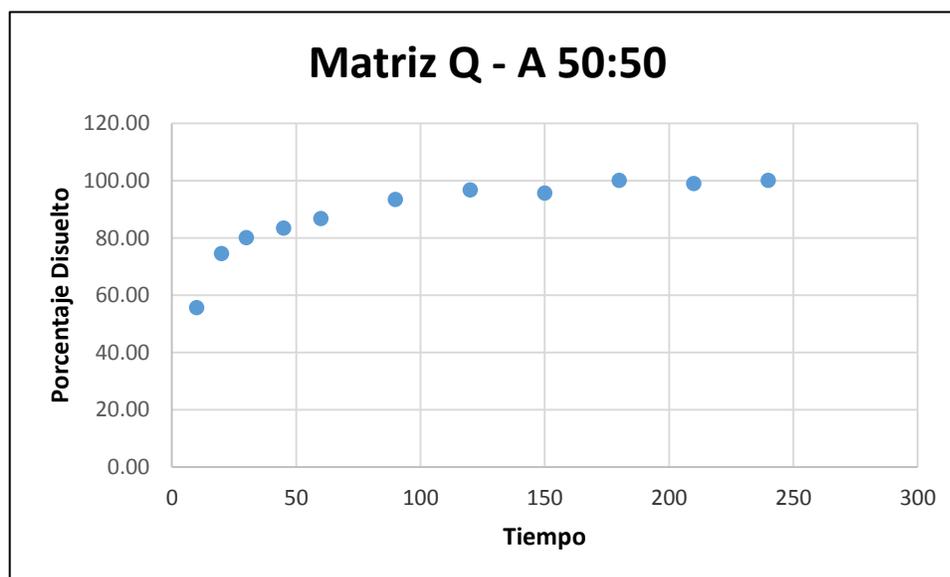


Figura N° 14 Gráfico de los promedios de Porcentaje Disuelto vs Tiempo de la Matriz Q – A 50:50.

En la Figura N° 14 se puede visualizar en el eje de las “x” los tiempos de muestreo y en el eje de las “y” el % disuelto de Riboflavina liberado de la matriz Q-A 50:50, se observa un aumento en la liberación del principio activo desde los 10 min hasta los 120 min de muestreo; además se observa una liberación constante del activo a partir de los 90 minutos hasta la finalización de la cesión, lo que nos lleva a decir que esta matriz presenta un comportamiento de liberación prolongado liberando una cantidad de Riboflavina considerable para una persona que requiera una fuente rica de Riboflavina por tener una deficiencia de esta vitamina y de esta manera estabilizar de forma ligera su requerimiento de Riboflavina y consecutivamente mantenerlos por más tiempo.

5.3.2.3 Matriz 75:25

Cálculos de Cuantificación de Disolución por Técnica Espectrofotométrica UV-Vis			
Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera		
Prueba:	Disolución	Fecha de Análisis:	2014-07-29
Componente:	Riboflavina		
Cantidad Rotulada (mg)	20		
SISTEMA DISOLUCIÓN		SISTEMA ESPECTROFOTOMETRICO	
Medio de Disolución	Agua purificada	Equipo	Shimadzu UV 1800
Volumen (ml)	500	Longitud de Onda (nm)	445
Aparato	Paleta	Tamaño de celda (cm)	1
Velocidad (rpm)	50	Blanco	Agua purificada
Equipo	Erweka DT6		

Tabla N° 38 Estándar de Riboflavina a 445 nm

Longitud de onda 1		445	nm		
Componente 1	Riboflavina				
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$	
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7750	193.7500	
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7600	190.0000	
Media				191.8750	
Desviación Estándar (s)				2.6517	
C.V. (%)				1.38	
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				191.8750	

Tabla N° 39 Estándar de Quitosano a 445 nm

Componente 2		Quitosano		
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1320	0.1320
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1570	0.1570
Media				0.1445
Desviación Estándar (s)				0.0177
C.V. (%)				12.25
Coefficiente de absorptividad $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.1445

Tabla N° 40 Estándar de Quitosano a 460 nm

Longitud de onda 2		460	nm	
Componente 1	Riboflavina			
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7020	175.5000
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.6890	172.2500
Media				173.8750
Desviación Estándar (s)				2.2981
C.V. (%)				1.32
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				173.8750

Tabla N° 41 Estándar de Quitosano a 460 nm

Componente 2	Quitosano			
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1250	0.1250
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1490	0.1490
Media				0.1370
Desviación Estándar (s)				0.0170
C.V. (%)				12.41
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.1370

Tabla N° 42 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 75:25

Tiempo (min) Factor de dilución (ml)	10		20		30		45		60		90	
	500		494		488		482		476		470	
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)
1	0.91000	67	1.11000	82	1.20500	89	1.34400	96	1.43800	103	1.58800	111
2	0.87100	63	1.14500	84	1.24500	91	1.36300	93	1.44100	96	1.57900	108
3	0.79800	55	1.06300	77	1.24600	92	1.36100	97	1.45100	104	1.63600	117
Media		62		81		91		95		101		112
Desviación Estándar (s)		6.1		3.6		1.5		2.1		4.4		4.6
C.V. (%)		9.91		4.45		1.68		2.18		4.32		4.09

Tabla N° 43 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 180 al min 270 de la Matriz Q – A 75:25

Factor de dilución (ml)	120	150	180	210	240	270						
Factor de dilución (ml)	464	458	452	446	440	434						
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)
1	1.65500	113	1.70900	116	1.74900	116	1.70900	107	1.69700	105	1.62000	100
2	1.63400	108	1.68400	110	1.71600	107	1.67700	102	1.28200	80	1.67100	100
3	1.71300	115	1.76500	119	1.80600	117	1.77400	115	0.97700	63	1.58900	100
Media		112		115		113		108		83		100
Desviación Estándar (s)		3.6		4.6		5.5		6.6		21.1		0.0
C.V. (%)		3.22		3.98		4.86		6.07		25.56		0.00

Las tablas N° 42 y N° 43 de Porcentaje de Disolución muestran los datos de absorbancia para cada una de las muestras analizadas en cada tiempo de disolución; se muestran además el coeficiente de variación y la desviación estándar para los promedios de las muestras analizadas.

Tabla N° 44. Absorbancias obtenidas correspondientes al polímero Quitosano a 460 nm de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo de la Matriz Q – A 75:25

Tiempo (min)	10	20	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270
Factor de dilución (ml)	500	494	488	482	476	470	464	458	452	446	440	434
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)											
1	0.83100	1.01300	1.09900	1.22700	1.31200	1.44900	1.51100	1.56000	1.59700	1.56300	1.55200	1.48100
2	0.79500	1.04400	1.13500	1.24500	1.31700	1.44100	1.49200	1.53800	1.56900	1.53400	1.17100	1.52800
3	0.73000	0.97000	1.13600	1.24200	1.32300	1.49100	1.56400	1.61100	1.65000	1.62000	0.89200	1.45100

En la tabla **N° 44** se reporta las absorbancias obtenidas para cada una de las matrices analizadas en cada tiempo de disolución; estas lecturas a 460 nm corresponden al polímero Quitosano las cuales fueron utilizadas para realizar el simultáneo de ecuaciones y así determinar la cantidad real de Riboflavina presente en cada matriz analizada.

Tabla N° 45 Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 75:25

Tiempo	% Disuelto
10	62
20	81
30	91
45	95
60	101
90	112
120	112
150	115
180	113
210	108
240	83
270	100

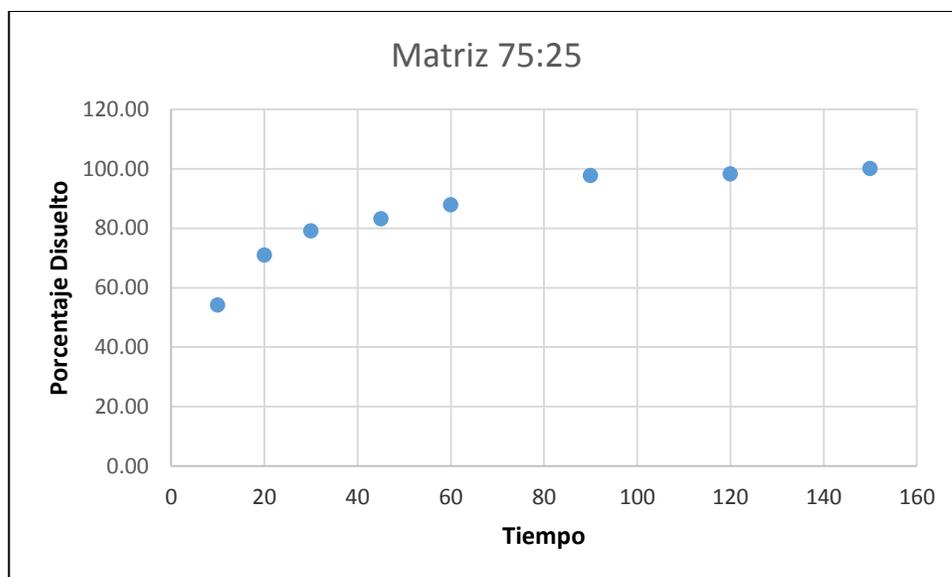


Figura N° 15 Grafica de los promedios de Porcentaje Disuelto vrs Tiempo de la Muestra Q – A 75:25

La figura N° 15 se observa que la liberación de Riboflavina de la Matriz Q – A 75:25 inicia con el 62.00% y que la tendencia va en aumento hasta el minuto 150 alcanzando en este punto el 100% de principio activo liberado, el comportamiento de esta matriz sigue siendo de liberación prolongada.

5.3.2.4 Matriz 0:100

Cálculos de Cuantificación de Disolución por Técnica Espectrofotométrica UV-Vis			
Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera		
Prueba:	Disolución	Fecha de Análisis:	2014-07-29
Componente:	Riboflavina		
Cantidad Rotulada (mg)	20		
SISTEMA DISOLUCIÓN		SISTEMA ESPECTROFOTOMETRICO	
Medio de Disolución	Agua purificada	Equipo	Shimadzu UV 1800
Volumen (ml)	500	Longitud de Onda (nm)	445
Aparato	Paleta	Tamaño de celda (cm)	1
Velocidad (rpm)	50	Blanco	Agua purificada
Equipo	Erweka DT6		

Tabla N° 46 Estándar de Riboflavina a 445 nm

Preparación de Estándar No	Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Absorbancia	Factor de Respuesta [Abs ÷ (mg/mL)]
1	0.04000	0.04000	0.7750	19.3750
2	0.04000	0.04000	0.7600	19.0000
Media				19.1875
Desviación Estándar (s)				0.2652
C.V. (%)				1.38

Tabla N° 47 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 0:100

Tiempo (min)	10		20		30		45		60		90	
Factor de dilución (ml)	500		494		488		482		476		470	
n°	Señal Mx (Absorbancia)	Porcentaje Disuelto (%)										
1	0.25200	33	0.37300	48	0.40500	52	0.44200	56	0.46500	58	0.51700	63
2	0.28300	37	0.38900	50	0.43900	56	0.48300	61	0.48900	61	0.52800	65
3	0.37800	49	0.44800	58	0.48600	62	0.51300	64	0.52500	65	0.56900	70
Media		40		52		57		60		61		66
Desviación Estándar (s)		8.3		5.3		5.0		4.0		3.5		3.6
C.V. (%)		20.99		10.18		8.88		6.70		5.73		5.46

Tabla N° 48 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 180 al min 270 de la Matriz Q – A 0:100

Factor de dilución (ml)	120	150	180	210	240	270						
Factor de dilución (ml)	464	458	452	446	440	434						
n°	Señal Mx (Absorbancia)	Porcentaje Disuelto (%)										
1	0.53600	65	0.54500	65	0.56200	66	0.54500	63	0.55100	63	0.48700	55
2	0.54500	66	0.55600	66	0.56800	67	0.57600	67	0.55900	64	0.52400	59
3	0.58200	70	0.58900	70	0.59600	70	0.58100	68	0.58300	67	0.54600	62
Media		67		67		68		66		65		59
Desviación Estándar (s)		2.6		2.6		2.1		2.6		2.1		3.5
C.V. (%)		3.95		3.95		3.08		4.01		3.22		5.99

Las tablas N° 47 y N° 48 de Porcentaje de Disolución muestran los datos de absorbancia para cada una de las muestras analizadas en cada tiempo de disolución; se muestran además el coeficiente de variación y la desviación estándar para los promedios de las muestras analizadas.

Para esta matriz no fue necesario realizar el simultáneo de ecuaciones para encontrar los porcentajes disueltos en cada tiempo de muestreo; esta matriz no contiene quitosano solo está compuesta por *Aloe vera* y Riboflavina.

Tabla N°49 Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 0:100

Tiempo	% Disuelto
10	40.000
20	52.000
30	57.000
45	60.000
60	61.000
90	66.000
120	67.000
150	67.000
180	68.000
210	66.000
240	65.000
270	59.000

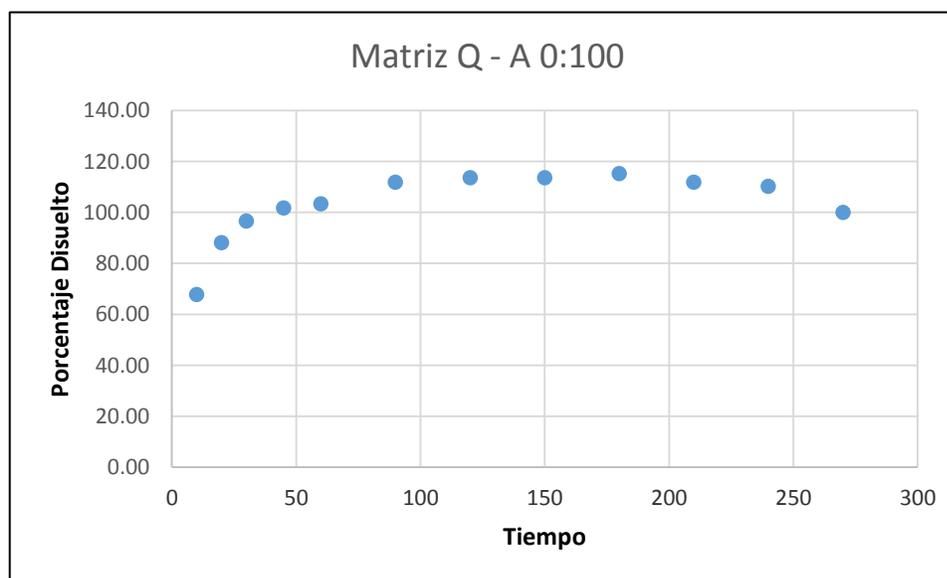


Figura N° 16 Gráfico de los promedios de Porcentaje Disuelto vrs Tiempo de la Matriz Q – A 0:100

En la Figura N° 16 se puede observar que la matriz Q – A 0:100 que contiene únicamente Aloe vera, por sí solo no retarda la liberación del fármaco, ya que libera inicialmente más fármaco en comparación de las demás matrices; liberando a los 10 minutos del análisis el 40 % del principio activo y a partir de los 45 minutos su liberación es constante.

5.3.2.5 Matriz 100:0

Cálculos de Cuantificación de Disolución por Técnica Espectrofotométrica UV-Vis			
Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera		
Prueba:	Disolución	Fecha de Análisis:	2014-07-29
Componente:	Riboflavina		
Cantidad Rotulada (mg)	20		
SISTEMA DISOLUCIÓN		SISTEMA ESPECTROFOTOMETRICO	
Medio de Disolución	Agua purificada	Equipo	Shimadzu UV 1800
Volumen (ml)	500	Longitud de Onda (nm)	445
Aparato	Paleta	Tamaño de celda (cm)	1
Velocidad (rpm)	50	Blanco	Agua purificada
Equipo	Erweka DT6		

Tabla N° 50 Estándar de Riboflavina a 445 nm

Longitud de onda 1		445	nm	
Componente 1	Rivoflavina			
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absortividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7920	198.0000
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7410	185.2500
Media				191.6250
Desviación Estándar (s)				9.0156
C.V. (%)				4.70
Coefficiente de absortividad $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				191.6250

Tabla N° 51 Estándar de Quitosano a 445 nm

Componente 2				
Quitosano				
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1680	0.1680
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.2000	0.2000
Media				0.1840
Desviación Estándar (s)				0.0226
C.V. (%)				12.28
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.1840

Tabla N° 52 Estándar de Riboflavina a 460 nm

Longitud de onda 2		460	nm	
Componente 1		Riboflavina		
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7190	179.7500
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.6730	168.2500
Media				174.0000
Desviación Estándar (s)				8.1317
C.V. (%)				4.67
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				174.0000

Tabla N° 53 Estándar de Quitosano a 460 nm

Componente 2				
Componente 2		Quitosano		
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
10.00000000	10.00000000	1.00000000	0.1540	0.1540
10.00000000	10.00000000	1.00000000	0.1730	0.1730
Media				0.1635
Desviación Estándar (s)				0.0134
C.V. (%)				8.20
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.1635

Tabla N° 54 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A
100:0

Tiempo (min) Factor de dilución (ml)	10		20		30		45		60		90	
	500		494		488		482		476		470	
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)
1	0.06200	11	0.07700	13	0.08700	16	0.17300	29	0.23500	42	0.38500	77
2	0.04500	11	0.05400	9	0.09000	18	0.17300	36	0.26600	51	0.41300	86
3	0.04300	6	0.05900	13	0.09600	20	0.16300	31	0.24500	48	0.42900	89
Media		9		12		18		32		47		84
Desviación Estándar (s)		2.9		2.3		2.0		3.6		4.6		6.2
C.V. (%)		30.93		19.79		11.11		11.27		9.75		7.43

Tabla N° 55 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 180 al min 270 de la Matriz Q – A 100:0

Factor de dilución (ml)	120	150	180	210	240	270						
Factor de dilución (ml)	464	458	452	446	440	434						
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)
1	0.46500	95	0.53100	108	0.51000	100	0.54200	103	0.51100	98	0.54200	100
2	0.53300	110	0.53200	108	0.55500	109	0.57100	107	0.54700	100	0.58700	100
3	0.47600	102	0.51100	107	0.50600	100	0.50100	98	0.50700	95	0.55200	100
Media		102		108		103		103		98		100
Desviación Estándar (s)		7.5		0.6		5.2		4.5		2.5		0.0
C.V. (%)		7.33		0.54		5.04		4.39		2.58		0.00

Las tablas N° 54 y N° 55 de Porcentaje de Disolución muestran los datos de absorbancia para cada una de las muestras analizadas en cada tiempo de disolución; se muestran además el coeficiente de variación y la desviación estándar para los promedios de las muestras analizadas.

Tabla N° 56 Absorbancias obtenidas correspondientes al polímero Quitosano a 460 nm de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo de la Matriz Q – A 100:0

Tiempo (min)	10	20	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270
Factor de dilución (ml)	500	494	488	482	476	470	464	458	452	446	440	434
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)											
1	0.05900	0.07300	0.08300	0.16400	0.22400	0.37000	0.44800	0.51200	0.49100	0.52100	0.49200	0.52100
2	0.04300	0.05100	0.08500	0.16400	0.25100	0.39200	0.50600	0.50500	0.52600	0.54000	0.51700	0.55300
3	0.04000	0.05600	0.09100	0.15400	0.23200	0.40800	0.45400	0.48700	0.48100	0.47600	0.48100	0.52300

En la tabla **N° 56** se reporta las absorbancias obtenidas para cada una de las matrices analizadas en cada tiempo de disolución; estas lecturas a 460 nm corresponden al polímero Quitosano las cuales fueron utilizadas para realizar el simultáneo de ecuaciones y así determinar la cantidad real de Riboflavina presente en cada matriz analizada.

Tabla N°57 Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 100:0

Tiempo	% Disuelto
10	9
20	12
30	18
45	32
60	47
90	84
120	102
150	108
180	103
210	103
240	98
270	100

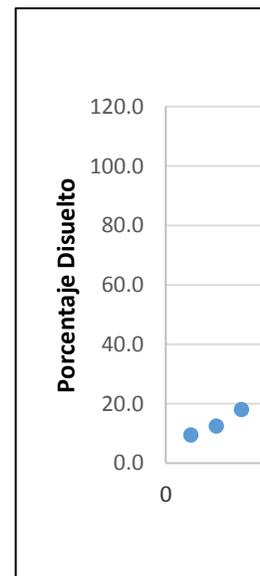


Figura N° 17 Gráfico de los promedios del Porcentaje Disuelto vrs Tiempo de de la Matriz Q – A 100:0

Como podemos observar esta matriz es la que contiene mayor proporción de quitosano en comparación con las demás matrices, la cual libera el principio activo en menor cantidad con respecto a las demás y se mantiene liberando cantidades constantes de Riboflavina mediante la duración del estudio de liberación; tal como se muestra en la **figura N° 17** donde se observa que en los 10 minutos ha liberado una pequeña cantidad de Riboflavina, de manera tal que podemos corroborar que el quitosano es un polímero que retarda la liberación del principio activo y lo mantiene liberando cantidades constantes por un tiempo prolongado, presentando un comportamiento de liberación controlado.

- RESUMEN DE LOS PROMEDIOS DE PORCENTAJE DISUELTO PARA CADA MATRIZ ELABORADA DE Q – A.

Tabla N° 58 Resumen de los promedios del porcentaje disuelto de cada proporción evaluada en la liberación.

Tiempo	% Disuelto Matriz 25:75	% Disuelto Matriz 50:50	% Disuelto Matriz 75:25	% Disuelto Matriz 0:100	% Disuelto Matriz 100:0
10	46.00	50.000	62	40.000	9
20	60.00	67.000	81	52.000	12
30	69.00	72.000	91	57.000	18
45	80.00	75.000	95	60.000	32
60	74.00	78.000	101	61.000	47
90	73.00	84.000	112	66.000	84
120	77.00	87.000	112	67.000	102
150	75.00	86.000	115	67.000	108
180	74.00	90.000	113	68.000	103
210	83.00	89.000	108	66.000	103
240	65.00	90.000	83	65.000	98
270	100.00	90.000	100	59.000	100

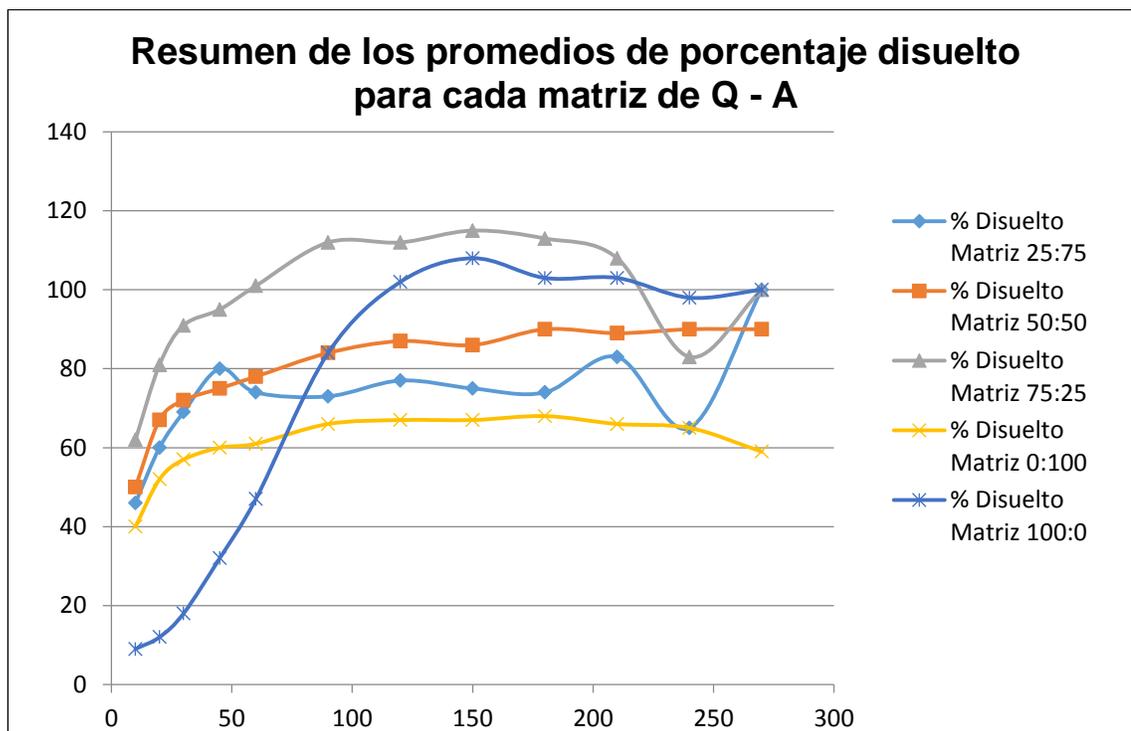


Figura N° 18 Grafico del resumen de los promedios de porcentaje disuelto para cada matriz elaborada de Q – A.

La **tabla N° 58** muestra los porcentajes disueltos para cada proporción de las matrices elaboradas, podemos observar en la **Figura N°18** que la matriz de Q – A que retarda más la liberación de principio activo es la proporción 100:0; esto se debe que al aumentar la concentración de Quitosano y con ello la viscosidad de la solución, el fármaco queda más atrapado en la matriz polimérica y la velocidad de liberación es menor.

Es importante mencionar que los resultados no son concluyentes para decir con certeza qué tipo de sistema de liberación presentan cada una de las matrices; debido a que en este estudio solo se tomaron en cuenta los coeficientes de correlación para comparar las matrices estudiadas, la forma de la gráfica y los porcentajes disueltos del principio activo(Q 80%).

- **Estudio de liberación de la Matriz Q – A 100: 0 usando pH progresivo como medio de disolución.**

De los resultados obtenidos en el estudio de liberación se eligió la matriz de Q-A 100:0 que presentó un comportamiento de liberación más cercano a una liberación controlada y se procedió a la realización de la evaluación de la liberación de Riboflavina en el medio pH progresivo siendo este nuestro objetivo de estudio.

Cálculos de Cuantificación de Disolución por Técnica Espectrofotométrica UV-Vis			
Producto:	Matrices con Quitosano y Aloe vera		
Prueba:	Disolución	Fecha de Análisis:	2014-07-30
Componente:	Riboflavina		
Cantidad Rotulada (mg)	20		
SISTEMA DISOLUCIÓN		SISTEMA ESPECTROFOTOMETRICO	
Medio de Disolución	Agua purificada	Equipo	Shimadzu UV 1800
Volumen (ml)	500	Longitud de Onda (nm)	445
Aparato	Paleta	Tamaño de celda (cm)	1
Velocidad (rpm)	50	Blanco	Agua purificada
Equipo	Erweka DT6		

Tabla N° 59 Estándar de Riboflavina a 445 nm

Longitud de onda 1		445	nm	
Componente 1	Rivoflavina			
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7500	187.5000
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7420	185.5000
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.7350	183.7500
Media				185.5833
Desviación Estándar (s)				1.8764
C.V. (%)				1.01
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				185.5833

Tabla N° 60 Estándar de Quitosano a 445 nm

Componente 2		Quitosano		
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.0920	0.0920
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1120	0.1120
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1250	0.1250
Media				0.1097
Desviación Estándar (s)				0.0166
C.V. (%)				15.13
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.1097

Tabla N° 61 Estándar de Riboflavina a 460 nm

Longitud de onda 2		460	nm	
Componente 1	Rivoflavina			
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.6780	169.5000
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.6720	168.0000
0.04000000	0.040000000	0.004000000	0.6670	166.7500
Media				168.0833
Desviación Estándar (s)				1.3769
C.V. (%)				0.82
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				168.0833

Tabla N° 62 Estándar de Quitosano a 460 nm

Componente 2		Quitosano		
Concentración (mg/mL) teórica	Concentración (mg/mL) real	Concentración (% p/v) real	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.0670	0.0670
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.0990	0.0990
10.00000000	10.000000000	1.000000000	0.1100	0.1100
Media				0.0920
Desviación Estándar (s)				0.0223
C.V. (%)				24.24
Coefficiente de absorptividad molar $\text{cm}^{-1} \%^{-1}$				0.0920

Tabla N° 63 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 100:0 en medio pH progresivo.

Tiempo (min)	10		20		30		45		60		90	
Factor de dilución (ml)	500		494		488		482		476		470	
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)
1	0.12000	23	0.24600	39	0.44800	63	0.69000	94	0.78300	106	0.84400	114
2	0.05700	12	0.17900	30	0.29800	45	0.42300	59	0.49800	68	0.56900	77
3	0.05600	12	0.17000	29	0.32800	49	0.53900	74	0.65700	88	0.70300	93
4	0.11800	22	0.31400	49	0.49400	70	0.65200	89	0.73200	98	0.82100	110
5	0.05400	11	0.12000	25	0.19400	32	0.28700	45	0.41300	61	0.62900	86
6	0.06400	15	0.21800	38	0.24900	42	0.36300	55	0.40600	60	0.49400	73
Media		16		35		50		69		80		92
Desviación Estándar (s)		5.3		8.7		14.0		19.6		19.8		16.9
C.V. (%)		33.76		24.97		27.95		28.27		24.75		18.35

Tabla N° 64 Porcentaje de Disolución de Riboflavina presente a 445 nm del min 10 al min 90 de la Matriz Q – A 100:0 en medio pH progresivo.

Factor de dilución (ml)	120		150		180		210		240		270	
	464		458		452		446		440		434	
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)	Porcentaje Disuelto (%)
1	0.78300	99	0.76700	95	0.77200	92	0.93400	125	0.97200	131	1.06300	149
2	0.56100	76	0.58200	79	0.58500	77	0.69900	102	0.67700	96	0.65600	90
3	0.67700	90	0.68900	90	0.66000	83	0.97100	148	1.00400	150	0.96400	144
4	0.80400	108	0.81100	106	0.82400	105	0.97900	136	0.99400	137	0.98100	135
5	0.70500	96	0.81500	106	0.83700	109	0.94700	129	0.61000	91	1.00100	137
6	0.50000	74	0.52000	75	0.51800	72	0.66000	101	1.00100	137	0.63900	94
Media		91		92		90		124		124		125
Desviación Estándar (s)		13.4		13.1		15.0		18.7		24.2		25.9
C.V. (%)		14.75		14.30		16.78		15.18		19.59		20.79

Las tablas N° 63 y N° 64 de Porcentaje de Disolución muestran los datos de absorbancia para cada una de las muestras analizadas en cada tiempo de disolución; se muestran además el coeficiente de variación y la desviación estándar para los promedios de las muestras analizadas.

Tabla N° 65. Absorbancias obtenidas correspondientes al polímero Quitosano a 460 nm de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo de la Matriz Q – A 100:0 en medio pH progresivo.

Tiempo (min)	10	20	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270
Factor de dilución (ml)	500	494	488	482	476	470	464	458	452	446	440	434
n°	Señal Mx U.A. (Absorbancia Total)											
1	0.11200	0.22600	0.40800	0.62700	0.71200	0.76800	0.71000	0.69500	0.69800	0.85300	0.88900	0.97700
2	0.05400	0.16500	0.27300	0.38500	0.45300	0.51800	0.51100	0.53100	0.53300	0.64300	0.62200	0.60200
3	0.05300	0.15700	0.30000	0.49000	0.59700	0.63900	0.61600	0.62700	0.59900	0.89700	0.92700	0.89100
4	0.11000	0.28800	0.45000	0.59300	0.66500	0.74700	0.73200	0.73800	0.74900	0.89700	0.91100	0.90000
5	0.05100	0.11300	0.17900	0.26400	0.37800	0.57300	0.64300	0.74100	0.76200	0.86600	0.56300	0.91800
6	0.06100	0.20200	0.23000	0.33300	0.37200	0.45300	0.45900	0.47700	0.47400	0.61000	0.91700	0.59000

En la tabla N° 65 se reporta las absorbancias obtenidas para cada una de las matrices analizadas en cada tiempo de disolución; estas lecturas a 460 nm corresponden al polímero Quitosano las cuales fueron utilizadas para realizar el simultáneo de ecuaciones y así determinar la cantidad real de Riboflavina presente en cada matriz analizada.

Tabla N° 66 Promedio del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo de la Matriz Q – A 100:0 en medio pH progresivo.

Tiempo	% Disuelto
10	11.000
20	27.000
30	47.000
45	72.000
60	83.000
90	89.000
120	84.000
150	84.000
180	81.000
210	106.000
240	106.000
270	106.000

Como podemos observar en la **Tabla N° 66** los promedios de los porcentajes disueltos de las matrices Q - A 100:0 solamente muestran porcentajes arriba del 100% las últimas 3 muestras extraídas, los demás datos se encuentran por debajo del 100%; esto puede deberse a que la solubilidad de la cápsula como de la misma riboflavina se vio afectada por los cambios de pH del medio disolución haciendo que la velocidad de liberación fuera mayor en comparación con la matriz Q – A 100:0 evaluada en agua purificada como medio de disolución.

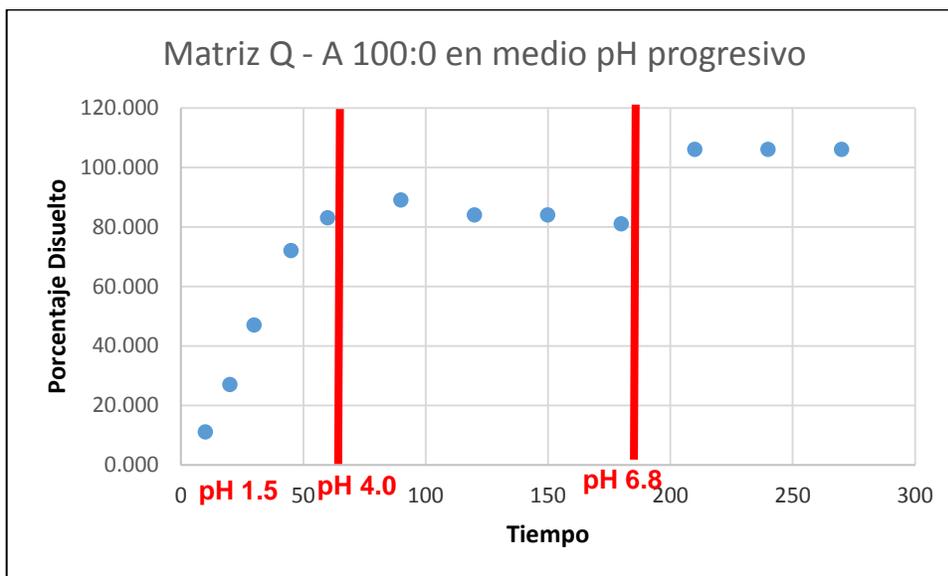


Figura N° 19 Gráfico del promedio de Porcentaje Disuelto vrs Tiempo de la Matriz Q – A 100:0 en medio pH progresivo.

En la figura N° 19 se presenta el gráfico porcentaje disuelto vrs. Tiempo de los datos de la tabla N° 66 en el que podemos observar una tendencia lineal desde el inicio de la cesión hasta los 60 minutos, a partir de este punto se visualiza un decremento en los porcentajes disueltos llegando hasta los 180 minutos, en los últimos puntos de la gráfica observamos que se da un aumento en el porcentaje disuelto pero a la vez se mantienen constantes, por lo cual podemos decir que en este nivel del análisis la matriz ya había liberado todo el activo que contenía.

Comparación de Perfiles de Disolución - Cálculo f1(%) y f2

Producto Referencia (R)

Matriz Q - A 100:0 evaluada en agua purificada

Producto Prueba (T)

Matriz Q - A 100:0 evaluada en medio pH progresivo

SISTEMA DISOLUCIÓN "R"

SISTEMA DISOLUCIÓN "T"

Medio de Disolución

Agua purificada

Medio de Disolución

Medio pH progresivo

Volumen (ml)

500 mL

Volumen (ml)

500 mL

Equipo

Erweka DT 6

Equipo

Erweka DT 6

Aparato

Paleta

Aparato

Paleta

Velocidad (rpm)

50

Velocidad (rpm)

50

Tabla N° 67 Comparación de Perfiles de Disolución para la Matriz Q – A 100:0 evaluada en agua purificada y en un medio pH progresivo.

Tiempo (min)	10				20				30				45				60				90				
	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	
Vaso																									
1	11	23	-12	144	13	39	-26	676	16	63	-47	2209	29	94	-65	4225	42	106	-64	4096	77	114	-37	1369	
2	11	12	-1	1	9	30	-21	441	18	45	-27	729	36	59	-23	529	51	68	-17	289	86	77	9	81	
3	6	12	-6	36	13	29	-16	256	20	49	-29	841	31	74	-43	1849	48	88	-40	1600	89	93	-4	16	
4	11	22	-11	121	13	49	-36	1296	16	70	-54	2916	29	89	-60	3600	42	98	-56	3136	77	110	-33	1089	
5	11	11	0	0	9	25	-16	256	18	32	-14	196	36	45	-9	81	51	61	-10	100	86	86	0	0	
6	6	15	-9	81	13	38	-25	625	20	42	-22	484	31	55	-24	576	48	60	-12	144	89	73	16	256	
Contar	6	6			6	6			6	6			6	6			6	6			6	6			
Sumatoria (%)	56	95	39	383	70	210	140	3550	108	301	193	7375	192	416	224	10860	282	481	199	9365	504	553	49	2811	
Media (%)	9	16	-3		12	35	-12		18	50	-16		32	69	-19		47	80	-17		84	92	-4		
Mínimo (%)	6	11	-12		9	25	-36		16	32	-54		29	45	-65		42	60	-64		77	73	-37		
Máximo (%)	11	23	0		13	49	0		20	70	0		36	94	0		51	106	0		89	114	16		
Desv. Est. (%)	2.58	5.34			2.07	8.74			1.79	14.0 2			3.22	19.6			4.1	19.8 4			5.59	16.9 2			
C. V. (%)	28	34			18	25			10	28			10	28			9	25			7	18			
f1 (%) →	70				200				179				117				71				10				
f2 →	55				31				23				19				20				33				

Continuación **Tabla N° 67**

Tiempo (min)	120				150				180				210				240				270				
	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	R (%)	T (%)	R-T	(R-T) ²	
Vaso																									
1	95	99	-4	16	108	95	13	169	100	92	8	64	103	125	-22	484	98	131	-33	1089	100	149	-49	2401	
2	110	76	34	1156	108	79	29	841	109	77	32	1024	107	102	5	25	100	96	4	16	100	90	10	100	
3	102	90	12	144	107	90	17	289	100	83	17	289	98	148	-50	2500	95	150	-55	3025	100	144	-44	1936	
4	95	108	-13	169	108	106	2	4	100	105	-5	25	103	136	-33	1089	98	137	-39	1521	100	135	-35	1225	
5	110	96	14	196	108	106	2	4	109	109	0	0	107	129	-22	484	100	91	9	81	100	137	-37	1369	
6	102	74	28	784	107	75	32	1024	100	72	28	784	98	101	-3	9	95	137	-42	1764	100	94	6	36	
Contar	6	6			6	6			6	6			6	6			6	6			6	6			
Sumatoria (%)	614	543	71	2465	646	551	95	2331	618	538	80	2186	616	741	125	4591	586	742	156	7496	600	749	149	7067	
Media (%)	102	91	6		108	92	8		103	90	7		103	124	-10		98	124	-13		100	125	-12		
Mínimo (%)	95	74	-13		107	75	0		100	72	-5		98	101	-50		95	91	-55		100	90	-49		
Máximo (%)	110	108	34		108	106	32		109	109	32		107	148	5		100	150	9		100	149	10		
Desv. Est. (%)	6.71	13.35			0.52	13.14			4.65	15.04			4.03	18.75			2.25	24.23			0	25.95			
C. V. (%)	7	15			0	14			5	17			4	15			2	20			0	21			
f1 (%) →	12				15				13				20				27				25				
f2 →	35				35				36				28				23				23				

En la tabla N° 67 se presentan los datos de f_1 y f_2 para la matriz Q – A 100:0 en donde se observan que los valores son variables entre las muestras de Q – A en ambos medios de disolución

Tabla N° 68 Resumen de los datos obtenidos en la comparación de perfiles de disolución para la Matriz Q – A 100:0 evaluada en agua purificada y en un medio pH progresivo.

Tiempo (min) →	Criterios	0	10	20	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270
R (%)		0	9	12	18	32	47	84	102	108	103	103	98	100
T (%)		0	16	35	50	69	80	92	91	92	90	124	124	125
f1	≤ 15		70	200	179	117	71	10	12	15	13	20	27	25
f2	50		55	31	23	19	20	33	35	35	36	28	23	23

En la **tabla N° 68** se presentan un resumen de los datos obtenidos en la comparación de perfiles de disolución para la matriz Q – A 100:0, para los datos de f_1 y f_2 se puede observar que estos no cumplen con el criterio establecido, por lo cual podemos afirmar que la matriz evaluada presenta un comportamiento de liberación diferente para cada medio de disolución.

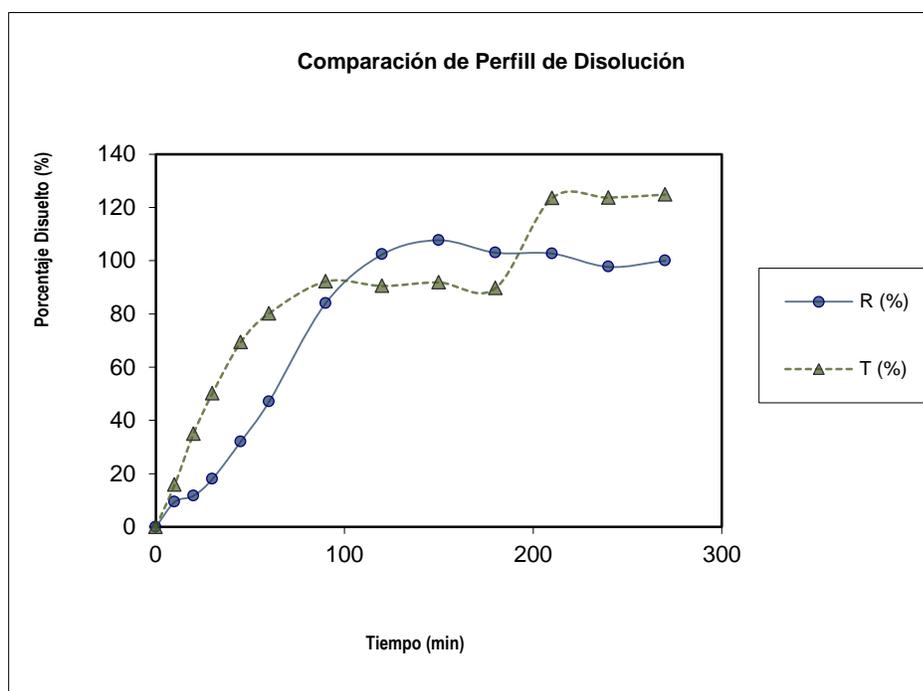


Figura N° 20 Comparación de Perfiles de Disolución para la Matriz Q – A 100:0 evaluada en agua purificada y en un medio pH progresivo.

En la **figura N° 20** se observa que la matriz Q – A presenta un comportamiento de liberación diferente al evaluar la mismas matriz en un medio de disolución pH progresivo y agua purifica.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los resultados de las pruebas de solubilidad Riboflavina durante los ensayos preliminares, utilizando medio pH progresivo, permiten establecer que el comportamiento de la velocidad de liberación en la evaluación de las matrices, depende principalmente del desempeño de liberación de las mismas, ya que el principio activo Riboflavina es soluble en los medios de disolución estudiados.
2. El barrido UV-VIS de los componentes de la formulación de matrices en el espectrofotómetro permitió seleccionar las longitudes de onda a las cuales el principio activo utilizado podía ser cuantificado con la menor interferencia causada por los componentes de las matrices; en donde, el Quitosano es el principal interferente analítico para la cuantificación de la Riboflavina.
3. La metodología utilizada para la elaboración de la diversas matrices con Quitosano y gel de *Aloe vera*, posee muchas etapas operativas las cuales dificultan una extrapolación reproducible del proceso a una escala mayor; lo cual se ve sustentado con los resultados obtenidos durante la evaluación de las diversas matrices; las cuales presentan coeficientes de variación altos y diferentes entre los diversos tiempos de muestreo.
4. El coeficiente de correlación menor a 0.995 de la línea de estandarización del Quitosano, se debe a un comportamiento disperso de las preparaciones volumétricas a diferente concentración de Quitosano; por lo que se infiere que el proceso de síntesis de Quitosano posee una variabilidad que necesita ser disminuida para obtener así una materia prima que presente comportamiento reproducible ya sea que se utilice para una preparación de estándar o como excipiente dentro de las matrices.

5. El tratamiento de datos para los cálculos de porcentaje disuelto de Riboflavina en las diferentes matrices depende del tipo de matriz en estudio, ya que para la matriz Q-A 0:100 se utilizó el cálculo de cuantificación respecto a la línea de estandarización por estándar externo; por otro lado, para las matrices que tienen la presencia del Quitosano se utilizó el simultaneo de ecuaciones por estándar externo, ya que es necesario solventar algebraicamente la interferencia de absorción de Quitosano en la longitud de onda de absorción de Riboflavina.
6. El comportamiento de liberación de las diversas matrices de Quitosano y *Aloe vera*, en agua purificada como medio de disolución, no presenta una secuencia de proporcionalidad sistemática, que a mayor cantidad de quitosano en la matriz se disminuye la velocidad de disolución de principio activo; en donde, la causa más probable puede ser la metodología de fabricación de las diversas matrices, ya que su preparación posee varias etapas operativas que dificultan durante la evaluación de liberación de las matrices un comportamiento proporcional a la cantidad de Quitosano adicionado a la matriz.
7. Al evaluar el comportamiento de liberación de las diferentes proporciones de matrices con agua purificada como medio de disolución, la única que cumple con el precepto “Mayor proporción de Quitosano menor velocidad de liberación” es la matriz de Quitosano al 100%, debido a que no tiene la presencia de *Aloe vera* el cual favorece el aumento en la velocidad de disolución de la Riboflavina, por lo que fue utilizada esta matriz para la evaluación del comportamiento de liberación en medio pH progresivo.

8. Al evaluar el comportamiento de Liberación de Riboflavina en la matriz de Quitosano 100%, en medio de disolución pH progresivo, la velocidad de liberación del fármaco se ve afectada al realizar los cambios de pH en el medio de disolución, ya que se observa que el porcentaje disuelto permanece constante en el periodo de tiempo de disolución correspondiente a pH 4,0; sin embargo el porcentaje disuelto aumenta significativamente al pasar de pH 4,0 a 6,8.
9. Para el caso de la matriz de Quitosano al 100% el comportamiento de liberación de Riboflavina está influenciado por el tipo de medio de disolución utilizado para dicha matriz, ya que los porcentajes disueltos de Riboflavina aumentan sistemáticamente en agua purificada; no así en el medio de disolución pH progresivo en donde el porcentaje disuelto de Riboflavina depende del pH del medio. Los datos de factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2) respaldan fuertemente la diferencia del comportamiento de liberación en los dos medios de disolución.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

1. Utilizar un agente entrecruzante en la formulación de las matrices que ayude a modificar la liberación del principio activo, ya sea para favorecer o disminuir el porcentaje disuelto de una forma más controlada.
2. Para futuras investigaciones, realizar una metodología de elaboración de matrices de Quitosano y gel de *Aloe vera*, que permita obtener resultados reproducibles de porcentaje disuelto del fármaco.
3. Utilizar en estudios posteriores una metodología de análisis con el uso de la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC); con el objeto de separar la señal de absorción interferente de Quitosano sobre la señal de absorción del fármaco.
4. Realizar el estudio de sistemas de Liberación de matrices de Quitosano cambiando la forma farmacéutica de cápsula a tableta, para evaluar si el cambio de forma farmacéutica de las matrices modifican la liberación del principio activo.
5. En futuros estudios de liberación utilizar otros principios activos en la elaboración de nuevas matrices poliméricas que ayuden a retardar la liberación del principio activo, a fin de efectuar una correlación entre diversos fármacos y matrices de liberación.
6. Utilizar excipientes de liberación modificada de origen natural para la realización de futuros estudios de liberación a fin de optimizar el aprovechamiento de recursos naturales.
7. Incentivar a los estudiantes de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, a continuar la realización de estudios de sistemas de liberación controlada utilizando sustancias biodegradables.

BIBLIOGRAFIA

1. Abadía Piquero J. (2010). preparación y caracterización mecánica de hidrogeles de quitosano para soporte de células de cartílago Universidad de Zaragoza.
2. Alfonso R. Gennaro (1987).Remington Farmacia (17ªed.) Editorial médica Panamericana.
3. Alfonso R. Gennaro (2003).Remington Farmacia (20ªed.) Editorial médica Panamericana.
4. Boyland C. J, Cooper J, Chowhan T. Zack, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association.
5. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América.Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 30, NF 25, Vol.3, 2601-2604.
6. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América.Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 30, NF 25, Vol.1, 598.
7. Faría, G. A (2002). Propuesta de la Mejor Ubicación para la Empresa cosmética Cristal de Sábila Corporación, S.L. Para la transformación de derivados de Aloe vera en productos cosméticos. Zaragoza, España: Universidad de Zaragoza.

8. Hamman, J. (2008). Composition and Applications of Aloe vera Leaf Gel. *Molecules*, 1600-1616.
9. Harris Expósito R. (2010). Quitosano, un biopolímero con aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos. Tesis de Doctorado. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de ciencias biológicas, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, España.
10. Khoshgozaran- Abras, S. HosseinAzizi, M. Hamidy, Z y Bagheripoor-Fallah, N. (2012). Mechanical, physicochemical and color properties of chitosan based – films as a function of *Aloe vera* gel incorporation. *Carbohydrate Polymers*, 87, 2058 – 2062.
11. Mamani, Crispin. P. (2012). Estudio comparativo de pectina e hidroxipropilcelulosa en la formulación de comprimidos matriciales para la liberación controlada de fármacos hidrosolubles. Universidad Complutense de Madrid.
12. Miller, J.N. y Miller J. C. (2002). Estadística y Quimiometría para Química Analítica (4^a Ed.). Madrid, España.
13. Navarra. 2005. Boletín de Información Farmacoterapéutica. Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada y Estereoisómeros. 13, 1 y 3.
14. Navarro Linares. M (2013). Estudio in vitro de la liberación de ibuprofeno utilizando matrices de quitosano como posible sistema de liberación controlada. Universidad de El Salvador.

15. Rowe, R C. Sheskey, P J. y Quinn, M E. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Great Britain, London: Royal Pharmaceutical Society.
16. Ruiz – Caro, R. y Veiga- Ochoa, M. 2009. Characterization and Dissolution Study of Chitosan freeze- Dried Systems for Drug Controlled Release. *Molecules*, 14, 4370-4386.
17. Sáez, V., Hernáez, E y Angulo L. (2002) Sistemas de liberación *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 3(3), 1-4.
18. Sáez V, Hernáez E y López L. (2003) Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(2), 111.
19. Skoog, D.A. Holler, F.J. Nieman. (2001). Análisis instrumental. Mc Graw Hill.
20. Vásquez Lara, J.L. y Vidal López, M.B. (2011) Caracterización y alternativa de uso de una película biodegradable de quitosano a partir de la extracción de quitina de langostino (*pleuroncodesplanipes*) para la industria de alimentos. Universidad de El Salvador.
21. www.eis.uva.es/...06/.../liberacion_controlada%20de%20farmacos.htm.
22. <http://pediamecum.es/wp-content/fármacos/Riboflavina.pdf>
23. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/.../957.html

24. http://es.wikipedia.org/wiki/Vitamina_B2

25. http://www.vitutor.com/estadistica/bi/coeficiente_correlacion.html

26. www.smbb.com.mx/congresos%20smbb/puertovallarta03/TRABAJOS/AREA_I/CARTEL/CI-15.pdf.

ANEXOS

ANEXO N° 1

PREPARACION DE REACTIVOS ⁽⁶⁾

- **Ácido láctico 2% (v/v)**

Cálculos: Preparar 500 mL de solución de Ácido láctico 2% (v/v)

2 mL de ácido láctico ----- 100 mL de solución

X ----- 500 mL de solución

X= 10 mL de ácido láctico

Procedimiento:

- Medir exactamente 10.0 mL de ácido láctico con una pipeta volumétrica.
- Transferir a un balón volumétrico de 500.0mL.
- Llevar a volumen la solución con agua destilada y homogenizar.

- **Ácido clorhídrico 0.05 M**

Cálculos: Preparar 2000 mL de ácido clorhídrico 0.05 M

P.M HCl= 36.45 g/mol

d= 1.18 g/mL

Pureza HCl =37%

$$M = \frac{\# \text{ mol}}{V_L}$$

$$M = \frac{\frac{\text{g HCL}}{\text{PM HCL}}}{V_L}$$

$$g_{\text{sln}} \text{ HCL} = M \times V_L \times \text{PM HCL}$$

$$g_{\text{sln}} \text{ HCL} = 0.05 \text{ M} \times 2 \text{ L} \times 36.45 \text{ g/mol}$$

$$g_{\text{sln}} \text{ HCL} = 3.645$$

$$37 \text{ g HCL puro} \text{ ----- } 100 \text{ g}_{\text{sln}} \text{ HCL}$$

$$3.645 \text{ g HCL} \text{ ----- } X$$

$$X = 9.85 \text{ g}_{\text{sln}} \text{ HCL}$$

$$d = \frac{m}{V}$$

$$V = \frac{m}{d}$$

$$V = \frac{9.85 \text{ g HCL}}{1.18 \text{ g/mL}}$$

$$V = 8.34 \text{ mL}$$

V = 8.34 mL de HCl al 37% para obtener 5000 mL de HCl 0.05 M

Procedimiento:

- Medir 8.34 ml por duplicado de HCl concentrado con pipeta volumétrica.
- Transferir el HCl a un balón volumétrico con capacidad de 2000. 0 mL cada uno.
- Llevar a volumen la solución con agua destilada y almacenar.

Cálculos: Preparar 1000 mL de ácido clorhídrico 0.05 M

$$M = \frac{\# \text{ mol}}{V_L}$$

$$M = \frac{\frac{g \text{ HCL}}{PM \text{ HCL}}}{V_L}$$

$$g_{\text{sln}} \text{ HCL} = M \times V_L \times PM \text{ HCL}$$

$$g_{\text{sln}} \text{ HCL} = 0.05 \text{ M} \times 1 \text{ L} \times 36.45 \text{ g/mol}$$

$$g_{\text{sln HCL}} = 1.8225$$

$$37 \text{ g HCL puro} \text{ ----- } 100 \text{ g}_{\text{sln HCL}}$$

$$1.8225 \text{ g HCL} \text{ ----- } X$$

X= 4.92 g Solución HCL

$$d = \frac{m}{V}$$

$$V = \frac{m}{d}$$

$$V = \frac{4.92 \text{ g HCL}}{1.18 \text{ g/mL}}$$

$$V = 4.17 \text{ mL}$$

V = 4.17 mL de HCl al 37% para obtener 1000 mL de HCl 0.05 M

Procedimiento:

- Medir 4.17 ml de HCl concentrado con pipeta volumétrica.
- Transferir el HCl a un balón volumétrico con capacidad de 1000.0 mL.
- Llevar a volumen la solución con agua destilada y almacenar.

- Ácido orto-fosfórico 0.05M

Cálculos: Preparar 4000 mL de ácido orto- fosfórico 0.05M

P.M H_3PO_4 = 97.97 g/mol

$$M = \frac{\# \text{ mol}}{V_L}$$

$$M = \frac{\frac{\text{g H}_3\text{PO}_4}{\text{PM H}_3\text{PO}_4}}{V_L}$$

$$g_{\text{sln H}_3\text{PO}_4} = M \times V_L \times \text{PM H}_3\text{PO}_4$$

$$g_{\text{sln H}_3\text{PO}_4} = 0.05 \text{ M} \times 2 \text{ L} \times 97.97 \text{ g/mol}$$

$$g_{\text{sln H}_3\text{PO}_4} = 9.797$$

$$\begin{array}{l} 85 \text{ g H}_3\text{PO}_4 \text{ puro} \text{ ----- } 100 \text{ g}_{\text{sln H}_3\text{PO}_4} \\ 9.797 \text{ g H}_3\text{PO}_4 \text{ ----- } X \end{array}$$

$$\mathbf{X = 11.52 \text{ g Soluci3n H}_3\text{PO}_4}$$

$$d = \frac{m}{V}$$

$$V = \frac{m}{d}$$

$$V = \frac{11.52 \text{ g H}_3\text{PO}_4}{1.70 \text{ g/mL}}$$

$$\mathbf{V = 6.78 \text{ mL}}$$

V = 6.78 mL de H₃PO₄ al 85% para obtener 2000 mL de H₃PO₄ 0.05 M

Procedimiento:

- Medir 6.78 ml por duplicado de H₃PO₄ concentrado con pipeta volum3tr
- Transferir el H₃PO₄ a un bal3n volum3trico con capacidad de 2000.0 mL.
- Llevar a volumen la soluci3n con agua destilada y almacenar

C3lculos: Preparar 1000 mL de 3cido orto- fosf3rico 0.05M

P.M H₃PO₄ = 97.97 g/mol

$$M = \frac{\# \text{ mol}}{V_L}$$

$$M = \frac{\frac{g \text{ H}_3\text{PO}_4}{\text{PM H}_3\text{PO}_4}}{V_L}$$

$$g_{\text{sln H}_3\text{PO}_4} = M \times V_L \times \text{PM H}_3\text{PO}_4$$

$$g_{\text{sln H}_3\text{PO}_4} = 0.05 \text{ M} \times 1 \text{ L} \times 97.97 \text{ g/mol}$$

$$g_{\text{sln H}_3\text{PO}_4} = 4.9$$

$$\begin{array}{l} 85 \text{ g H}_3\text{PO}_4 \text{ puro} \text{ ----- } 100 \text{ g}_{\text{sln H}_3\text{PO}_4} \\ 4.9 \text{ g H}_3\text{PO}_4 \text{ ----- } X \end{array}$$

$$\mathbf{X = 5.76 \text{ g Soluci3n H}_3\text{PO}_4}$$

$$d = \frac{m}{V}$$

$$V = \frac{m}{d}$$

$$V = \frac{5.76 \text{ g H}_3\text{PO}_4}{1.70 \text{ g/mL}}$$

$$\mathbf{V = 5.76 \text{ mL}}$$

V = 3.39 mL de H₃PO₄ al 85% para obtener 1000 mL de H₃PO₄ 0.05 M

Procedimiento:

- Medir 3.39 mL por duplicado de H₃PO₄ concentrado con pipeta volum3trica.
- Transferir el H₃PO₄ a un bal3n volum3trico con capacidad de 1000.0 mL.
- Llevar a volumen la soluci3n con agua destilada y almacenar.

- **Ácido acético glacial 0.05M**

Cálculos: Preparar 4000 mL de ácido acético glacial 0.05M

P.M CH₃COOH = 60.05 g/mol

$$M = \frac{\# \text{ mol}}{V_L}$$

$$M = \frac{\frac{\text{g CH}_3\text{COOH}}{\text{PM CH}_3\text{COOH}}}{V_L}$$

$$\text{g}_{\text{sln}} \text{CH}_3\text{COOH} = M \times V_L \times \text{PM CH}_3\text{COOH}$$

$$\text{g}_{\text{sln}} \text{CH}_3\text{COOH} = 0.05 \text{ M} \times 2 \text{ L} \times 60.05 \text{ g/mol}$$

$$\text{g}_{\text{sln}} \text{CH}_3\text{COOH} = 6.005$$

$$\begin{array}{r} 100 \text{ g CH}_3\text{COOH puro} \text{ -----} 100 \text{ g}_{\text{sln}} \text{CH}_3\text{COOH} \\ 6.005 \text{ g CH}_3\text{COOH} \text{ -----} \quad \quad \quad X \end{array}$$

$$\mathbf{X = 6.005 \text{ g Solución H}_3\text{PO}_4}$$

$$d = \frac{m}{V}$$

$$V = \frac{m}{d}$$

$$V = \frac{6.005 \text{ g CH}_3\text{COOH}}{1.05 \text{ g/mL}}$$

$$\mathbf{V = 5.72 \text{ mL}}$$

V = 5.72 mL de CH₃COOH al 100% para obtener 2000 mL de CH₃COOH 0.05 M

Procedimiento:

- Medir 5.72 mL por duplicado de CH₃COOH concentrado con pipeta volumétrica.
- Transferir el CH₃COOH a un balón volumétrico con capacidad de 2000.0 mL cada uno.
- Llevar a volumen la solución con agua destilada y almacenar

Cálculos: Preparar 1000 mL de ácido acético glacial 0.05M

P.M CH₃COOH = 60.05 g/mol

$$M = \frac{\# \text{ mol}}{V_L}$$

$$M = \frac{\frac{\text{g CH}_3\text{COOH}}{\text{PM CH}_3\text{COOH}}}{V_L}$$

$$\text{g}_{\text{sln}} \text{CH}_3\text{COOH} = M \times V_L \times \text{PM CH}_3\text{COOH}$$

$$\text{g}_{\text{sln}} \text{CH}_3\text{COOH} = 0.05 \text{ M} \times 1 \text{ L} \times 60.05 \text{ g/mol}$$

$$\text{g}_{\text{sln}} \text{CH}_3\text{COOH} = 3.0025$$

$$\begin{array}{l} 100 \text{ g CH}_3\text{COOH puro} \text{-----} 100 \text{ g}_{\text{sln}} \text{CH}_3\text{COOH} \\ 3.0025 \text{ g CH}_3\text{COOH} \text{-----} \quad \quad \quad X \end{array}$$

X = 3.0025 g Solución CH₃COOH

$$d = \frac{m}{V}$$

$$V = \frac{m}{d}$$

$$V = \frac{3.0025 \text{ g CH}_3\text{COOH}}{1.05 \text{ g/mL}}$$

$$V = 2.86 \text{ mL}$$

V = 2.86 mL de CH₃COOH al 100% para obtener 2000 mL de CH₃COOH 0.05 M

Procedimiento:

- Medir 2.86 ml por duplicado de CH₃COOH concentrado con pipeta volumétrica.
- Transferir el CH₃COOH a un balón volumétrico con capacidad de 1000.0 mL cada uno.
- Llevar a volumen la solución con agua destilada y almacenar.

- Hidroxido de Sodio 10 M

Cálculos: Preparar 1000 mL de Hidroxido de Sodio 10 M

PM NaOH= 40 g/mol

$$\text{Peq NaOH} = \frac{\text{PM NaOH}}{\# \text{ OH}}$$

$$\text{Peq NaOH} = \frac{40 \text{ g/mol}}{1}$$

$$\text{PeqNaOH} = 40 \text{ g/mol}$$

$$N = \frac{\# \text{ Peq}}{V_L}$$

$$N = \frac{\frac{\text{g NaOH}}{\text{P}_{\text{eq}}}}{V_L}$$

$$\text{g NaOH} = N \times \text{P}_{\text{eq}} \times V_L$$

$$\text{g NaOH} = 10 \times 40 \times 1\text{L}$$

$$\text{g NaOH} = 400$$

Procedimiento:

- Pesar 400.0 g de hidróxido de sodio en balanza granataria y transferir a un beaker de 600 ml
- Agregar agua libre de CO₂ y agitar hasta disolver completamente el Hidróxido de sodio.
- Transferir la solución a un balón volumétrico de 1000.0 mL y llevar a volumen con agua libre de CO₂. Identificar y almacenar

ANEXO N° 2
MONOGRAFIA DE QUITOSANO ⁽⁴⁾

Chitosan

1 Nonproprietary Names

BP: Chitosan Hydrochloride

PhEur: Chitosan Hydrochloride

2 Synonyms

2-Amino-2-deoxy-(1,4)- β -D-glucopyranan; chitosani hydrochloridum; deacetylated chitin; deacetylchitin; β -1,4-poly-D-glucosamine; poly-D-glucosamine; poly-(1,4- β -D-glucopyranosamine).

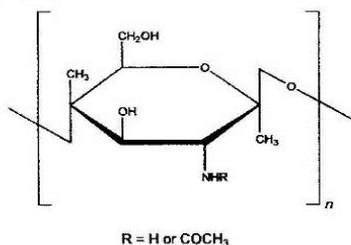
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Poly- β -(1,4)-2-Amino-2-deoxy-D-glucose [9012-76-4]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

Partial deacetylation of chitin results in the production of chitosan, which is a polysaccharide comprising copolymers of glucosamine and N-acetylglucosamine. Chitosan is the term applied to deacetylated chitins in various stages of deacetylation and depolymerization and it is therefore not easily defined in terms of its exact chemical composition. A clear nomenclature with respect to the different degrees of N-deacetylation between chitin and chitosan has not been defined,⁽¹⁻³⁾ and as such chitosan is not one chemical entity but varies in composition depending on the manufacturer. In essence, chitosan is chitin sufficiently deacetylated to form soluble amine salts. The degree of deacetylation necessary to obtain a soluble product must be greater than 80–85%. Chitosan is commercially available in several types and grades that vary in molecular weight by 10 000–1 000 000, and vary in degree of deacetylation and viscosity.⁽⁴⁾

5 Structural Formula



6 Functional Category

Coating agent; disintegrant; film-forming agent; mucoadhesive; tablet binder; viscosity increasing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Chitosan is used in cosmetics and is under investigation for use in a number of pharmaceutical formulations. The suitability and performance of chitosan as a component of pharmaceutical formulations for drug delivery applications has been investigated in numerous studies.^(3,5-8) These include controlled drug delivery applications,⁽⁹⁻¹⁴⁾ use as a component of mucoadhesive dosage forms,^(15,16) rapid release dosage forms,^(17,18) improved peptide delivery,^(19,20) colonic drug delivery systems,^(21,22) and use for gene

delivery.⁽²³⁾ Chitosan has been processed into several pharmaceutical forms including gels,^(24,25) films,^(11,12,26,27) beads,^(28,29) microspheres,^(30,31) tablets,^(32,33) and coatings for liposomes.⁽³⁴⁾ Furthermore, chitosan may be processed into drug delivery systems using several techniques including spray-drying,^(15,16) coacervation,⁽³⁵⁾ direct compression,⁽³²⁾ and conventional granulation processes.⁽³⁶⁾

8 Description

Chitosan occurs as odorless, white or creamy-white powder or flakes. Fiber formation is quite common during precipitation and the chitosan may look 'cottonlike'.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for chitosan.

Test	PhEur 6.5
Identification	+
Characters	+
Appearance of solution	+
Matter insoluble in water	≤ 0.5%
pH (1% w/v solution)	4.0–6.0
Viscosity	+
Degree of deacetylation	+
Chlorides	10.0–20.0%
Heavy metals	≤ 40 ppm
Loss on drying	≤ 10%
Sulfated ash	≤ 1.0%

10 Typical Properties

Chitosan is a cationic polyamine with a high charge density at pH < 6.5, and so adheres to negatively charged surfaces and chelates metal ions. It is a linear polyelectrolyte with reactive hydroxyl and amino groups (available for chemical reaction and salt formation).⁽⁷⁾ The properties of chitosan relate to its polyelectrolyte and polymeric carbohydrate character. The presence of a number of amino groups allows chitosan to react chemically with anionic systems, which results in alteration of physicochemical characteristics of such combinations. The nitrogen in chitosan is mostly in the form of primary aliphatic amino groups. Chitosan therefore undergoes reactions typical of amines: for example, N-acylation and Schiff reactions.⁽³⁾ Almost all functional properties of chitosan depend on the chain length, charge density, and charge distribution.⁽⁸⁾ Numerous studies have demonstrated that the salt form, molecular weight, and degree of deacetylation as well as pH at which the chitosan is used all influence how this polymer is utilized in pharmaceutical applications.⁽⁷⁾

Acidity/alkalinity pH = 4.0–6.0 (1% w/v aqueous solution)

Density 1.35–1.40 g/cm³

Glass transition temperature 203°C⁽³⁷⁾

Moisture content Chitosan adsorbs moisture from the atmosphere, the amount of water adsorbed depending upon the initial moisture content and the temperature and relative humidity of the surrounding air.⁽³⁸⁾

Particle size distribution < 30 μ m

Solubility Sparingly soluble in water; practically insoluble in ethanol (95%), other organic solvents, and neutral or alkali solutions at pH above approximately 6.5. Chitosan dissolves readily in dilute and concentrated solutions of most organic

acids and to some extent in mineral inorganic acids (except phosphoric and sulfuric acids). Upon dissolution, amine groups of the polymer become protonated, resulting in a positively charged polysaccharide (RNH_3^+) and chitosan salts (chloride, glutamate, etc.) that are soluble in water; the solubility is affected by the degree of deacetylation.⁽⁷⁾ Solubility is also greatly influenced by the addition of salt to the solution. The higher the ionic strength, the lower the solubility as a result of a salting-out effect, which leads to the precipitation of chitosan in solution.⁽³⁹⁾ When chitosan is in solution, the repulsions between the deacetylated units and their neighboring glucosamine units cause it to exist in an extended conformation. Addition of an electrolyte reduces this effect and the molecule possesses a more random, coil-like conformation.⁽⁴⁰⁾

Viscosity (dynamic) A wide range of viscosity types is commercially available. Owing to its high molecular weight and linear, unbranched structure, chitosan is an excellent viscosity-enhancing agent in an acidic environment. It acts as a pseudo-plastic material, exhibiting a decrease in viscosity with increasing rates of shear.⁽⁷⁾ The viscosity of chitosan solutions increases with increasing chitosan concentration, decreasing temperature, and increasing degree of deacetylation; see Table II.⁽⁴⁰⁾

Table II: Typical viscosity (dynamic) values for chitosan 1% w/v solutions in different acids.⁽⁴⁰⁾

Acid	1% acid concentration		5% acid concentration		10% acid concentration	
	Viscosity (mPa s)	pH	Viscosity (mPa s)	pH	Viscosity (mPa s)	pH
Acetic	260	4.1	260	3.3	260	2.9
Adipic	190	4.1	—	—	—	—
Citric	35	3.0	195	2.3	215	2.0
Formic	240	2.6	185	2.0	185	1.7
Lactic	235	3.3	235	2.7	270	2.1
Malic	180	3.3	205	2.3	220	2.1
Malonic	195	2.5	—	—	—	—
Oxalic	12	1.8	100	1.1	100	0.8
Tartaric	52	2.8	135	2.0	160	1.7

11 Stability and Storage Conditions

Chitosan powder is a stable material at room temperature, although it is hygroscopic after drying. Chitosan should be stored in a tightly closed container in a cool, dry place. The PhEur 6.5 specifies that chitosan should be stored at a temperature of 2–8°C.

12 Incompatibilities

Chitosan is incompatible with strong oxidizing agents.

13 Method of Manufacture

Chitosan is manufactured commercially by chemically treating the shells of crustaceans such as shrimps and crabs. The basic manufacturing process involves the removal of proteins by treatment with alkali and of minerals such as calcium carbonate and calcium phosphate by treatment with acid.^(3,40) Before these treatments, the shells are ground to make them more accessible. The shells are initially deproteinized by treatment with an aqueous sodium hydroxide 3–5% solution. The resulting product is neutralized and calcium is removed by treatment with an aqueous hydrochloric acid 3–5% solution at room temperature to precipitate chitin. The chitin is dried so that it can be stored as a stable intermediate for deacetylation to chitosan at a later stage. N-Deacetylation of chitin is achieved by treatment with an aqueous sodium hydroxide 40–45% solution at elevated temperature (110°C), and the precipitate is washed with water. The crude sample is dissolved in acetic acid 2% and the insoluble material is

removed. The resulting clear supernatant solution is neutralized with aqueous sodium hydroxide solution to give a purified white precipitate of chitosan. The product can then be further purified and ground to a fine uniform powder or granules.⁽¹⁾ The animals from which chitosan is derived must fulfil the requirements for the health of animals suitable for human consumption to the satisfaction of the competent authority. The method of production must consider inactivation or removal of any contamination by viruses or other infectious agents.

14 Safety

Chitosan is being investigated widely for use as an excipient in oral and other pharmaceutical formulations. It is also used in cosmetics. Chitosan is generally regarded as a nontoxic and nonirritant material. It is biocompatible⁽⁴¹⁾ with both healthy and infected skin.⁽⁴²⁾ Chitosan has been shown to be biodegradable.^(3,41)

LD₅₀ (mouse, oral): >16 g/kg⁽⁴³⁾

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Chitosan is combustible; open flames should be avoided. Chitosan is temperature-sensitive and should not be heated above 200°C. Airborne chitosan dust may explode in the presence of a source of ignition, depending on its moisture content and particle size. Water, dry chemicals, carbon dioxide, sand, or foam fire-fighting media should be used.

Chitosan may cause skin or eye irritation. It may be harmful if absorbed through the skin or if inhaled, and may be irritating to mucous membranes and the upper respiratory tract. Eye and skin protection and protective clothing are recommended; wash thoroughly after handling. Prolonged or repeated exposure (inhalation) should be avoided by handling in a well-ventilated area and wearing a respirator.

16 Regulatory Status

Chitosan is registered as a food supplement in some countries.

17 Related Substances

See Section 18.

18 Comments

Chitosan derivatives are easily obtained under mild conditions and can be considered as substituted glucens.⁽³⁾

The PubChem Compound ID (CID) for chitosan includes 439300 and 3086191.

19 Specific References

- Muzzarelli RAA, ed. *Natural Chelating Polymers*. New York: Pergamon Press, 1973; 83–227.
- Zikakis JP, ed. *Chitin, Chitosan and Related Enzymes*. New York: Academic Press, 1974.
- Kumar MNVR. A review of chitin and chitosan applications. *React Funct Polym* 2000; 46: 1–27.
- Genta I *et al.* Different molecular weight chitosan microspheres: influence on drug loading and drug release. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24: 779–784.
- Illum L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm Res* 1998; 15: 1326–1331.
- Paul W, Sharma CP. Chitosan, a drug carrier for the 21st ce review. *STP Pharma Sci* 2000; 10: 5–22.
- Singla AK, Chawla M. Chitosan: some pharmaceutical and bi aspects – an update. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 1047–106
- Dodane V, Vilivalam VD. Pharmaceutical applications of chitosan. *Pharm Sci Technol Today* 1998; 1: 246–253.
- Muzzarelli RAA, ed. *Chitin*. London: Pergamon Press, 1977; 69.

La materia prima para la obtención de quitosano es la quitina, proveniente de desechos de la industria pesquera, a través de un proceso de desacetilación con Hidróxido de sodio al 50% (p/v) Este proceso se realiza a una temperatura y tiempo determinado obteniendo una reducción en la cadena polimérica de la quitina, es decir, remoción de grupos acetilo y generación de grupos insaturados.

Materiales y reactivos:

- Balanza granataria
- Recipiente de acero inoxidable
- Colador comercial grande
- Hot plate
- Agitador de vidrio grande
- Termómetro
- Papel pH
- Estufa
- Vidrio de reloj
- Quitina
- Hidróxido de sodio al 50% (p/v)
- Agua destilada

El procedimiento a realizar se describe a continuación:

- Pesar 164g de quitina en una balanza granataria y colocar en un recipiente de acero inoxidable con capacidad de 600 mL.
- Adicionar 1.5 Litros de Hidróxido de sodio al 50% (p/v) hasta cubrirla completamente.
- Calentar a 105-115 °C, con ayuda de un Hot plate durante 4 horas, mezclando constantemente con ayuda de un agitador de vidrio.

- Transcurridas las 4 horas se filtra la mezcla con ayuda de un colador comercial, recibir en beaker de 1L, esperar a que la temperatura descienda a 25-30°C y medir el pH del quitosano obtenido. (pH 14)
- Realizar de 8-10 enjuagues con abundante agua destilada, medir constantemente el pH con el fin de verificar el cambio hasta llegar a un pH=7.
- Colocar el producto obtenido en bandejas y secar en estufa a una temperatura de 50°C por 1-2 horas aproximadamente.
- Almacenar el quitosano en frascos de plástico con capacidad de 1 L y almacenar en un lugar fresco y seco.

Purificación del quitosano

El quitosano obtenido del proceso de desacetilación de la quitina podría contener trazas de ella, por lo que se hace necesario realizar un proceso de purificación al producto obtenido anteriormente, ya que la quitina presente puede generar imperfecciones en las películas.

Procedimiento:

- Colocar en un vaso de precipitados de vidrio con capacidad de 500 una relación 1:16 de quitosano y ácido acético al 2% v/v.
- Agitar mecánicamente a velocidad constante.
- Filtrar al vacío con equipo Hirsch.
- Colocar la solución filtrada en un Erlenmeyer 500mL y adicionar 300 hidróxido de sodio al 25% p/p, agitar mecánicamente por una hora a velocidad constante.
- Filtrar al vacío con equipo Hirsch y realizar lavados con agua destilada hasta pH neutro, utilizando fenolftaleína como indicador en el filtrado hasta que no se torne rosada. Recibiendo la solución en un Erlenmeyer de 500mL después de cada lavado.

- Agregar 250 mL de etanol al 95% al sólido obtenido y dejar en reposo por 3 horas.
- Filtrar al vacío con equipo Hirsch y secar a temperatura ambiente por 24 horas; al quitosano obtenido de este proceso se le determina el grado de desacetilación.

Determinación del grado de desacetilación del Quitosano obtenido.

Con el quitosano obtenido del proceso de purificación se procederá a realizar una Titulación potenciométrica para determinar el grado de desacetilación del producto obtenido.

Materiales y Reactivos:

- Balanza analítica
- Beakers de 250 mL
- Probeta de 10 mL
- Agitador de vidrio
- Bureta de 50 mL
- pHmetro
- Soporte para bureta
- Pinza para bureta
- Hot plate con agitador magnético
- Quitosano
- Ácido clorhídrico 0.3M
- Hidróxido de sodio 0.1N

Procedimiento:

- Pesar tres muestras de 0.25 g de Quitosano en papel glassin en balanza analítica y colocar cada una en un beaker de 250 mL.
- Agregar 25 mL de HCl 0.3 M y agitar mecánicamente por 3-5 min. hasta disolver completamente el Quitosano.
- Tomar la primera muestra y añadirle 1 mL de Hidróxido de sodio 0.1N, agitar continuamente con un agitador magnético y medir el pH con ayuda de un pHmetro, posteriormente continuar adicionando Hidróxido de Sodio 0.1 N en intervalos de 1 mL hasta completar un volumen de 50 mL de Hidróxido de Sodio, midiendo el cambio de pH con cada mL de álcali adicionado.
- Valorar potenciométricamente la segunda y tercer muestra de Quitosano siguiendo los pasos descritos para la muestra 1.
- Anotar los pH correspondientes a cada mililitro de Hidróxido de sodio 0.1N incorporado y registrar estos valores en una Tabla.
- Con los datos obtenidos construir un gráfico volumen vs. pH para cada una de las muestras y determinar el grado de desacetilación aplicando el criterio de la primera derivada por medio de la siguiente fórmula:

$$\%NH_2 = [16.1 (y - x) f] / w$$

Dónde:

y: Punto de inflexión mayor en la gráfica de la primera derivada.

x: Punto de inflexión menor en la gráfica de la primera derivada.

f: Normalidad de la solución de hidróxido de sodio.

w: Peso en gramos de la muestra.

16.1: Factor relacionado con el peso equivalente.

Procesamiento del gel de *Aloe vera*.

Materiales y reactivos:

- Cuchillos plásticos
- Cuchillos o navaja
- 2 cucharas metálicas
- Toallas de tela
- Brocha
- Papel toalla
- Papel kraft
- Agitador de vidrio
- Beaker de 250 mL
- 2 Beaker de 1000 mL
- Beaker de 600 mL
- Metilparabeno
- Propilparabeno
- Bisulfito de sodio

Equipo:

- Balanza granataria
- Balanza analítica
- Viscosímetro
- Licuadora

Etapas del procesamiento del gel de aloe vera.

- Inicia con la cosecha de la sábila: ésta consiste en cortar las hojas a mano desde la base de la planta y trasladarlas temporalmente empleando hieleras portátiles.
- Escurrimiento de la sabia: colgar las pencas de sábila para dejar escurrir el líquido amarillo.
- Lavado de las hojas frescas con agua destilada.
- Separación manual por fileteado: realizar un corte para levantar la cascara verde y seguidamente con una cuchara de metal extraer todo el gel.
- Medir la viscosidad del gel de aloe vera.
- Pesar la cantidad de gel de aloe vera obtenido y realizar los cálculos para determinar la cantidad de metilparabeno (0.05-0.25%), propilparabeno (0.05-0.25%)⁽⁴⁾ y bisulfito de sodio (0.2-0.5%)⁽²⁶⁾ a pesar.
- Pesar en papel glassin en balanza analítica, las cantidades de metilparabeno, propilparabeno y bisulfito de sodio a emplear.
- Molienda: el gel obtenido se licúa con una licuadora con aspas de acero por 1 minuto; adicionar los preservantes (metilparabeno, propilparabeno) y antioxidante (bisulfito de sodio), luego proceder con el licuado. Para asegurar completa incorporación.
- Refrigeración: guardar el resto del gel de aloe vera en beaker de 600 mL cubiertos con papel carbón y refrigerar a 10-15°C hasta su posterior uso.

Descripción del gel de *Aloe vera* obtenido: El gel de *Aloe vera* que se obtiene es de aspecto blanquecino y fluido.

ANEXO N° 5

Mo
no
gra
fía
de
Rib
ofl
avi
na

Riboflavin

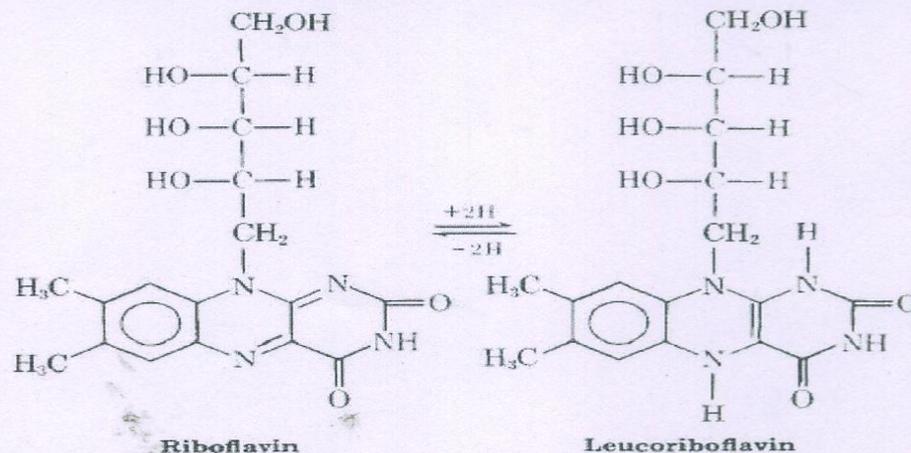
Riboflavin was formerly known as vitamin B₂ or G and lactoflavin. It owes its discovery as one of the components of the B-vitamin group to its characteristic fluorescence and pigmenting quality in such common foods as milk and egg yolk. Isolation and characterization of the yellow protein enzyme originally from yeast led to studies on the essential nature of the flavin pigment part of the enzyme in human metabolism, growth, and health.

Chemistry and Assay—Riboflavin is a yellow to orange-yellow, crystalline powder with a slight odor. When dry, it is not appreciably affected by diffused light.

In alkaline solution it is readily soluble but quite unstable to heat and to light, forming lumiflavin, a fluorescent degradation product that is without biological activity. Riboflavin is more stable to heat in acid solution, particularly from pH 1 to 6.5, but upon irradiation forms lumichrome, also biologically inactive. Photodegradation occurs in the skin, and infants with kernicterus who are treated with UV light may become riboflavin-deficient. Riboflavin is adsorbed readily from acid or neutral solution on such agents as frankonite, fuller's earth, and certain zeolites and eluted with acetone or pyridine solutions. Adsorbates have been used in pharmaceutical preparations, but from some of these the vitamin has been found to be unavailable to the human because of difficulty of elution in the intestinal tract.

Solutions of riboflavin have a characteristic yellow-green fluorescence that has a maximum absorption at 565 nm in the acid pH range. This property is made use of in the chemical determination of riboflavin. It is reduced rapidly by hydrosulfite, or by hydrogen in the presence of zinc in acid solution, to the leuco form, which is colorless and nonfluorescent. The leucoriboflavin is reoxidized easily by shaking in air. This oxidation-reduction property (see below) is the probable basis for the biological importance of riboflavin in the respiratory enzyme systems.

One gram dissolves in 3000 to about 20,000 mL of water, the variations in the solubility being due to differences in the internal crystalline structure of the riboflavin; it is more soluble in isotonic sodium chloride or alkaline solution than in water and less soluble in alcohol. It is insoluble in most lipid solvents. Derivatives such as the phosphate or acetate have been prepared for use in pharmaceutical preparations when higher concentrations are desired.

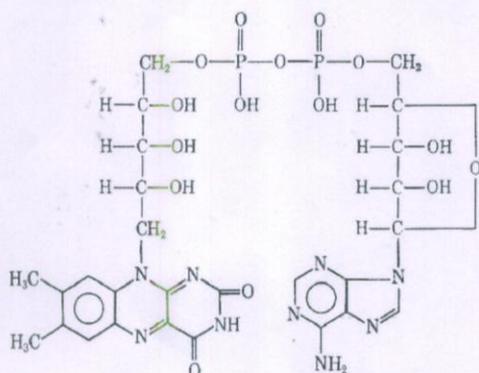


The activity of riboflavin is expressed in milligrams of the chemically pure substance, and a USP Reference Standard Riboflavin is available for assay purposes. In early work, the riboflavin content of substances was measured by a rat growth bioassay method, but this has been replaced by both physicochemical and microbiological methods.

Chemical determinations are based on colorimetric and fluorometric procedures. Straightforward measurement of the intrinsic yellow color of riboflavin is often sufficient for assaying pharmaceutical preparations. The fluorometric method is more sensitive and free of interferences and is therefore more suited to the assay of the vitamin in foods. It depends upon the extraction of the vitamin with dilute acid, filtration, treatment of the filtrate with permanganate and hydrogen peroxide to destroy interfering pigments, and measurement of the fluorescence. Assays also can be accomplished using high-pressure liquid chromatography and a fluorometric detector.

Lactobacillus casei is used as the test organism for microbiological assay of riboflavin. It is determined by measurement of the growth stimulation of the organism or by alkaline titration of the acid produced during incubation.

Metabolic Functions—Riboflavin plays its physiological role as the prosthetic group of a number of enzyme systems that are involved in the oxidation of carbohydrates and amino acids. It functions in combination with a specific protein, either as a mononucleotide containing phosphoric acid (FMN) or as a dinucleotide combined through phosphoric acid with adenine (FAD).



Flavin-adenine dinucleotide (FAD)

The specificity of each of the enzymes is determined by the protein in the complex. By a process of oxidation-reduction, riboflavin in the system either gains or loses hydrogen. The substrate, either carbohydrate or amino acid, may be oxidized by a removal of hydrogen. The first hydrogen acceptor in the chain of events is NAD or NADP, the di- or trinucleotide containing nicotinic acid and adenine. The oxidized riboflavin system then serves as hydrogen acceptor for the coenzyme system and in turn is oxidized by the cytochrome system. The hydrogen finally is passed on to the oxygen to complete the oxidative cycle. A number of flavoprotein enzymes have been identified, each of which is specific for a given substrate.

There is evidence that some of the flavin enzymes contain metallic constituents. These metalloflavoproteins may contain iron, copper, or molybdenum. Succinic dehydrogenase, for example, contains iron, and xanthine oxidase contains molybdenum as well as iron.

After phosphorylation, riboflavin is absorbed from the intestinal tract and excreted in the urine. A human adult on an ordinary diet excretes from 0.5 to 1.5 mg in 24 hr, depending on the content of the diet. Of a 10-mg dose taken by mouth, 50% to 70% is excreted within 24 hr. In riboflavin deficiency there is little or none found in the urine. Measure of excretion has been used as a diagnostic sign of deficiency. Riboflavin, like thiamine, is stored to a limited extent, and constant dietary supply is needed to maintain normal body levels. Liver, kidney, and heart tissues contain relatively large amounts of riboflavin because of their high enzyme content.

Dietary Requirement and Food Sources—Symptoms of human ariboflavinosis include cheilosis (reddening of the lips and the appearance of fissures at the corners of the mouth), characteristic changes in color of the mucous membranes, inflammation of the tongue, and denuding of the lips. Lesions of a seborrheic nature also have been observed as a result of riboflavin deficiency. Ocular manifestations that appear in man are characterized chiefly by corneal vascularization, in

which the cornea is extensively invaded by small capillaries. This usually is accompanied by sensations of itching, burning, and roughness of the eyelid and lacrimation, photophobia, and visual fatigue. Some of these conditions may, of course, arise from other causes and do not necessarily indicate riboflavin deficiency.

Riboflavin deficiency in humans has not been found to be widespread in any part of the world, but is undoubtedly a complicating factor in other deficiency diseases such as pellagra. For therapeutic purposes, doses of 1 to 10 mg a day have been given. Rapid disappearance of symptoms of ariboflavinosis occurs with 10-mg doses, and some question the need for administering amounts larger than this.

Studies dealing with the quantitative riboflavin requirement of the human indicate that it is related to body size, metabolic rate, and rate of growth. The parameter used to express these most closely is metabolic body size, represented as kilograms of body weight taken to the 3/4 power. The recommended daily dietary allowance of the Food and Nutrition Board for riboflavin is listed in Table 92-5. In general, the minimum requirement for riboflavin is about 0.3 mg for adults and 0.8 mg for infants on a 1000-kcal-intake basis. From a physiological point of view, an intake of more than 0.5 to 0.6 mg/1000 kcal may be of little extra value in normal adult persons.

Riboflavin is widely distributed in nature, in both plants and animals, as an essential constituent of all living cells, and therefore is found widely distributed in small amounts in foods. It is quite stable during the processing of food, except when there is excessive exposure to light. Because of its water solubility, there is moderate loss of riboflavin in cooking when the cooking water is discarded. This loss, however, is generally smaller than that of thiamine, niacin, or ascorbic acid.

Foods that make important contributions of riboflavin to the diet are liver and other organ tissues, milk, and eggs. Vegetables and fruits furnish a small but constant supply.

Many species of microorganisms are capable of synthesizing riboflavin, and because of the extensive bacterial growth in the human intestinal tract, this may form an important and constant source of supply of riboflavin and may account for the limited occurrence of deficiency in humans, although this has yet to be well studied.

When it was recognized that cereal products would be a good vehicle to use to improve the content of riboflavin in many diets, its mandatory addition as an enriching ingredient was adopted. In concert with thiamine, niacin, and iron, riboflavin is present in nutritionally significant amounts in enriched wheat flour, farina, corn products, bread, macaroni, and noodle products. Because of certain cooking habits and the apparent unacceptability of the unnatural yellow color, the enrichment of rice with riboflavin has been resisted.

RIBOFLAVIN PREPARATIONS

Lactoflavin; Vitamin B₂

Riboflavin [83-88-5] C₁₇H₂₀N₄O₆ (376.37).

Preparation—Mostly by synthesis. In one method, 1-(6-amino-3,4-xylylidino)-1-deoxy-D-ribitol (I) is condensed with alloxan (II) in acetic acid with boric acid as a catalyst. Among other ways, it may be prepared by condensing D-ribitol with 4,5-dimethylphenylenediamine. US Patent 2,807,611.

Description—Yellow to orange-yellow, crystalline powder with a slight odor; melts at about 280°; saturated solution is neutral to litmus; when dry not appreciably affected by diffused light, but when in solution, light induces quite rapid deterioration, especially in the presence of alkalis.

Solubility—Very slightly soluble in water, alcohol, or isotonic sodium chloride solution; very soluble in dilute solutions of alkalis; insoluble in ether or chloroform.

Comments—To treat ariboflavinosis (riboflavin deficiency) and also to supplement other B vitamins in the treatment of pellagra and beriberi (see the general statement on *Riboflavin*).

Thiamine

Concentrates of thiamine, often termed vitamin B₁, were given the latter name by early workers in this country who recognized that at least two accessory dietary factors were needed for normal growth of laboratory rats, one in butter fat and the other in *milk sugar*. The names they suggested for these factors were fat-soluble vitamin A and water-soluble vitamin B. It was shown subsequently by a number of investigators that the latter consisted of a group of substances rather than a single compound, but vitamin B₁ was finally the first pure compound of the group to be laboriously isolated from rice polishings. In the pioneer studies on this substance it was found that a thiamine concentrate prevented polyneuritis in chickens, which later was found to be caused by the ab-