



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

“CUAUTITLAN”

“EFECTO DE SURFACTANTES HIDROFILICOS SOBRE
LA LIBERACION DE CLORHIDRATO DE PAPAVERINA
DE UNA MATRIZ DE CERA INERTE”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A N

FERNANDO ANTONIO ALVAREZ NUÑEZ

EN COLABORACION DE

DAVID LECHUGA BALLESTEROS

Cuautitlán Izcalli, México

1985



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	PAGINA
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABLAS	ix
LISTA DE GRAFICAS	x
I. INTRODUCCION	1
I.1. Generalidades	1
I.2. Antecedentes	6
I.2.1. Mecanismos y Modelos de Liberación	
Controlada	6
I.2.1.A. Difusión	6
I.2.1.B. Disolución	12
I.2.1.C. Intercambio Iónico	15
I.2.1.D. Presión Osmótica	18
I.2.2. Factores que Influencian la Libera-	
ción de Fármacos Sólidos, Dispersos	
en Matrices de Cera Inertes	22
I.3. Establecimiento del Problema	32
II. PARTE EXPERIMENTAL	33
II.1. Materiales y Equipo	35
II.1.1. Materias Primas, Principio Acti-	
vo y Medio de Disolución	35
II.1.2. Equipo de Manufactura	35
II.1.3. Equipo de Evaluaciones	35
II.2. Métodos	36
II.2.1. Métodos de Manufactura	36
II.2.2. Métodos de Evaluación	39
II.2.2.A. Disolución	39
II.2.2.B. Determinación del Clor	
hidrato de Papaverina	39
II.2.2.C. Determinación de la So	
lubilidad del Clorhidrato de Pa-	
paverina	40

	PAGINA
II.2.2.D. Determinación de la Concentración Micelar Crítica . . .	41
II.2.2.E. Determinación de Peso - Dureza y Dimensiones de las -- Tabletas	41
II.2.2.F. Microfotografías . . .	42
III. RESULTADOS	43
III.1. Tablas	43
III.2. Gráficas	55
III.3. Microfotografías	79
IV. DISCUSION	84
IV.1. Sobre los Procedimientos Utilizados y los Sistemas Experimentados	84
IV.2. Modelo Matemático que Describe la Liberación	86
IV.3. Efecto de la Naturaleza del Surfactante y su Concentración Sobre la Liberación .	99
IV.4. Correlación Entre la Concentración Mínima de Surfactante, que Provee una Liberación Máxima y su Concentración Micelar Crítica	106
V. CONCLUSIONES	109
VI. BIBLIOGRAFIA	111

LISTA DE FIGURAS

	PAGINA
1. Perfiles de concentración durante el proceso de permeación	8
2. Liberación controlada por difusión de un fármaco disperso en una matriz insoluble	10
3. Liberación controlada por difusión de un fármaco disperso en una matriz parcialmente hidrosoluble	13
4. Liberación controlada por disolución de un fármaco distribuido uniformemente en una matriz que es susceptible de sufrir erosión. .	16
5. Liberación controlada por la disolución de la membrana que recubre un núcleo de fármaco	17
6. Representación esquemática del fenómeno osmótico	19
7. Correlación entre la velocidad de liberación de un fármaco de una matriz y la actividad superficial del medio de liberación	29
8. Diagrama del proceso de manufactura	37
9. Microfotografía de la superficie de una tableta antes de ser sometida al proceso de disolución	81
10. Microfotografía de la superficie de una tableta después de ser sometida al proceso de disolución	83

LISTA DE TABLAS

	PAGINA
1. Características generales de los sistemas de liberación	44
2. Liberación del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba	46
3. Efecto de la concentración de Brij 35	47
4. Efecto de la concentración de L.S.S	48
5. Efecto de la concentración de T.E.A.	49
6. Efecto de la concentración de Tween 80	50
7. Pendientes de las rectas Q vs. $t^{\frac{1}{2}}$	52
8. Coeficientes de difusión de la papaverina en cada formulación	54
9. Datos de la correlación lineal, por mínimos cuadrados para cada uno de los modelos comparados, en los sistemas indicados	90
10. Cantidades liberadas de clorhidrato de papaverina en mg, al tiempo $t=4h$, para cada uno de los sistemas indicados	96
11. Coeficientes de difusión de diferentes sustancias, obtenidos del la bibliografía y coeficiente de difusión de la papaverina . . .	104

LISTA DE GRAFICAS

PAGINA

1. Curva patrón para la determinación de clorhidrato de papaverina en HCl 0.1 N	56
2. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro" del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, en HCl 0.1 N como medio de liberación.	
2a. Surfactantes incorporados al 0.5%	57
2b. Surfactantes incorporados al 1.0%	58
2c. Surfactantes incorporados al 2.0%	59
2d. Surfactantes incorporados al 5.0%	60
2e. Surfactantes incorporados al 10.0%	61
3. Efecto de la concentración del surfactante incorporado a una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, sobre la liberación "in vitro" de clorhidrato de papaverina en HCl 0.1 N como medio de liberación.	
3a. Para Brij 35	62
3b. Para L.S.S.	63
3c. Para T.E.A.	64
3d. Para Tween 80	65
4. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro", del clorhidrato de papaverina en una matriz de cera y alcohol estearílico, en HCl 0.1N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).	

	PAGINA
4a. Surfactantes incorporados al 0.5%	67
4b. Surfactantes incorporados al 1.0%	68
4c. Surfactantes incorporados al 2.0%	69
4d. Surfactantes incorporados al 5.0%	70
4e. Surfactantes incorporados al 10.0%	71
5. Efecto de la concentración del surfactante incorporado en una matriz de cera de carna uba y alcohol estearílico, sobre la libera ción "in vitro", de clorhidrato de papave rina en HCl 0.1 N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).	
5a. Para Brij 35	72
5b. Para L.S.S.	73
5c. Para T.E.A.	74
5d. Para Tween 80	75
6. Correlación entre la velocidad de liberación del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, conteniendo diferentes concentraciones de surfactante en HCl 0.1 N como medio de libe ración y la actividad superficial del mismo surfactante en solución.	
6a. Para Brij 35	76
6b. Para L.S.S.	77
6c. Para Tween 80	78
7. Descripción de la liberación para Brij 35 al 10.0%, por el modelo de orden cero. . . .	91
8. Descripción de la liberación para Brij 35 al 10.0%, por el modelo de primer orden. . . .	92

	PAGINA
9. Descripción de la liberación para Brij 35 al 10.0%, por el modelo de la raíz cúbica. . .	93
10. Descripción de la liberación para Brij 35 al 10.0%, por el modelo de difusión controlada	94
11. Descripción de la liberación para Brij 35 al 10.0%. por el modelo de difusión controlada en su forma logarítmica	98

I. INTRODUCCION

Durante los últimos años, en el área de desarrollo y diseño de productos farmacéuticos, ha resultado de gran interés la creación de formas farmacéuticas de acción sostenida.

El aspecto más importante en éste tipo de formulaciones, es conseguir una liberación adecuada del fármaco y mantenerla durante el tiempo que sea necesario, para lograr el objetivo central de la formulación, que es conservar la salud del individuo al que se le administra.

I.1. Generalidades

La liberación lenta del fármaco, con el objeto de mantener niveles sanguíneos adecuados, durante un período prolongado, puede conseguirse de varias maneras. Los métodos que se utilizan para prolongar ésta liberación se basan, ya sea en la alteración de las propiedades químicas del fármaco para que se disuelva o absorba lentamente, o bien, modificando las propiedades físicas de la forma farmacéutica, de tal manera que el medicamento se encuentre disponible, solamente cuando es liberado de ésta.

Otros métodos para conseguir una acción sostenida, se basan en el control de mecanismos fisiológicos que se efectuan durante el curso del fármaco en el organismo.

La forma farmacéutica no debe alterar el efecto terapéutico del fármaco, pero si modificar las propiedades de libera-ción del mismo, hacia el medio que lo transportará a su sitio de acción.

La ventaja principal de aumentar la estancia del fármaco en el organismo es prolongar su efecto terapéutico (1).

Nelson (2) describe las proporciones de acción sostenida, como aquellas en las cuales el fármaco se encuentra disponible al organismo en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado, y no en un exceso que pudiera resultar peligroso.

Generalmente, los fármacos que se incorporan dentro de la formulación de liberación controlada o sostenida, son aquellos cuyas propiedades farmacológicas, estructura química, indicaciones terapéuticas, riesgos y estudios farmacocinéticos han sido evaluados exhaustivamente (3).

Algunas de las características del fármaco que se deben conocer cuando se formula una forma farmacéutica sólida de acción sostenida, son:

- a) Nivel terapéutico mínimo en sangre o tejido.
- b) Los rasgos de absorción en varios sitios del tracto gastrointestinal.
- c) El pKa de la sustancia.
- d) Inactivación y eliminación del fármaco en el organismo.

Estas características se investigan realizando estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad y analizando las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas del fármaco en cuestión (4,5).

De manera general el diseño de un medicamento oral de acción sostenida debe cumplir los siguientes objetivos (6):

- a) Suministrar una cantidad de fármaco que permita la acción inmediata en un nivel terapéutico óptimo.

- b) Mantener el nivel terapéutico del fármaco constante, compensando la cantidad que está siendo inactivada o excretada por el organismo.
- c) Eliminar la diferencia en concentración que ocurre al espaciar o dividir las dosis de manera inapropiada.
- d) Reducir la cantidad total del fármaco, a solo la necesaria para aliviar al paciente.
- e) Reducir el número de dosis.
- f) Evitar las fallas accidentales que propician la ingestión frecuente de medicamentos.

Algunos de los métodos de formulación para obtener las formas farmacéuticas de acción sostenida, son los siguientes:

- a) Incrementando el tamaño de partícula del fármaco y/o de los excipientes.

Con esto se logra disminuir la razón área/volumen y de esta manera disminuir la velocidad de disponibilidad del fármaco. Las partículas que pueden ingerirse son de tamaño pequeño y el aumentar su tamaño como único método para obtener la disponibilidad deseada está limitada para los fármacos poco solubles. Por lo general la forma farmacéutica es un comprimido que tiene una porosidad considerablemente alta, en la que la razón área/volumen es mayor que aquella que tiene una porosidad cercana a cero. Los principios que controlan la porosidad son bien conocidos y en el caso de las tabletas se incluyen la fuerza de compresión, la fuerza de adhesión entre las partículas, la fragilidad de las partículas y el rango de tamaño y forma de éstas. A partir de lo anterior pueden tomarse una serie de consideraciones con el fin de reducir la porosidad de la tableta y como consecuencia la velocidad de disponibilidad.

b) Embebiendo al fármaco en una matriz.

Es común considerar una matriz como una dispersión uniforme de un fármaco en un sólido que sea menos soluble que el fármaco en el fluido de depósito, donde la fase externa de la dispersión dificulte el paso del fármaco a este fluido.

El tamaño de partícula de la matriz puede ser desde unos cuantos micrómetros hasta ser tan grande como pueda ser ingerida.

La matriz puede constituir por sí misma la forma farmacéutica o bien puede ser incorporada en una forma farmacéutica constituida de varias partes de la matriz particulada. Generalmente, la fase externa de la matriz es un material hidrofóbico. Las variables de importancia para obtener la acción requerida, en una matriz hidrofóbica son la concentración del fármaco; la hidrofobicidad de la fase externa, el tamaño, distribución y longitud del poro.

La longitud del poro es directamente proporcional al tamaño de partícula de la matriz y a la tortuosidad del poro, la tortuosidad y distribución del tamaño de los poros dependen de las características físicas del fármaco y del material hidrofóbico, su concentración relativa y de la técnica que se utiliza para formar la matriz.

La solubilidad del fármaco en el fluido de depósito, determina el tipo de material hidrofóbico y la técnica de manufactura que habrá de seleccionarse (6).

c) Recubrimiento al fármaco o al excipiente que lo contiene.

Se puede retardar la liberación recubriendo con un material adecuado que obstruya la penetración que realiza el fluido de depósito. Variando el espesor del recubrimiento se consiguen diferentes velocidades de disponibilidad del fármaco. Si dentro de una formulación se incluyen diferentes porciones recubiertas con el mismo material, variando su espesor, se logra una liberación controlada.

Las propiedades fisicoquímicas del material de recubrimiento y las proporciones en que se aplica son las variables determinantes en la formulación, así como el método de recubrimiento (6).

- d) Haciendo reaccionar químicamente al fármaco con materiales como una resina de intercambio iónico.

Teóricamente los principios de intercambio iónico son un método potencialmente útil en el control de la liberación, éste se basa en la preparación de un material iónico, completamente insoluble, esto es, que todas sus formas iónicas sean insolubles. Los soportes de estos grupos ionizables son materiales resinosos en los que se sustituyen -- apropiadamente grupos iónicos con el fin de conseguir el efecto deseado. La dureza y fuerza de la resina están dadas por el grado, de entrecruzamiento, que está determinado por la cantidad de divinilbenceno que se utiliza en la reacción de polimerización (7). La fuerza iónica del grupo ionizable determina el grado de ionización de la resina y por consiguiente controla la liberación del fármaco al que se encuentra unido, cediéndolo al fluido de depósito intercambiándolo por algún ion presente en éste último.

- e) Controlando los mecanismos fisiológicos que intervienen en el curso del fármaco en el organismo.

Una vez que el fármaco entra al organismo, ocurren los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción durante los cuales se desarrollan fenómenos de transporte físicos, químicos y enzimáticos, cuyo control permite aumentar la estancia del fármaco en el organismo.

Algunos de los factores que son susceptibles de ser controlados son los siguientes (8):

- i) Grado y velocidad de unión a proteínas o tejido.
- ii) Grado de localización en órganos y tejidos, su distribución y liberación subsecuente de estos sitios.

- iii) Grado y velocidad de reabsorción.
- iv) Grado y velocidad de metabolismo. En el caso de fármacos con metabolitos activos, grado y velocidad de conversión del fármaco original y su subsecuente metabolismo.
- v) Velocidad de excreción.

I.2. Antecedentes

La revisión de los siguientes trabajos se limita a los aspectos que conciernen a ésta investigación.

Es necesario aclarar que aunque se haga una separación en el tratamiento de los mecanismos y modelos de liberación, debe tenerse en cuenta que estos fenómenos ocurren, la mayoría de las veces, de manera simultánea.

I.2.1. Mecanismos y Modelos de Liberación

I.2.1.A. Difusión

En la literatura especializada sobre éste tema, se han discutido ampliamente los principios de la liberación controlada por difusión. Flynn et al* (9), realizaron una revisión - por demás extensa, en la que se presentan varias condiciones de liberación por difusión, con sus ecuaciones respectivas - para el tratamiento adecuado de datos experimentales.

Fundamentalmente, la difusión es el movimiento de las moléculas del fármaco, de una región de alta concentración a otra de menor concentración. El flujo del fármaco, que se desplaza a través de una membrana, en la dirección de concentra-

*por comodidad se escribirá et al., en lugar de "et al."

ción decreciente, está dado por la primera ley de Fick- (Fig.1):

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad \dots[1]$$

donde:

J = Flujo másico por unidad de área.

D = Coeficiente de difusión.

$\frac{dC}{dx}$ = Cambio de la concentración C, con respecto a la distancia x.

Si consideramos que la concentración, en cualquier distancia x, es independiente del tiempo ($\frac{\delta C}{\delta t} = 0$), es decir, consideramos la existencia del estado estacionario, la ecuación - [1], puede ser integrada para obtener:

$$J = -D \frac{\Delta C}{h} \quad \dots[2]$$

Que puede expresarse, de la forma más común, como una membrana insoluble en agua, que encierra un núcleo de fármaco, que difunde a través de ella. La velocidad de liberación del fármaco ($\frac{dm}{dt}$), está dada por:

$$\frac{dm}{dt} = -ADK \frac{\Delta C}{h} \quad \dots[3]$$

donde:

m = Masa del fármaco.

t = Tiempo.

A = Area de difusión.

D = Coeficiente de difusión

K = Coeficiente de partición del fármaco, entre la membrana y el medio.

h = Grosor de la cubierta, en condiciones ideales.

ΔC = Diferencia de concentración, de un lado y otro de la membrana.

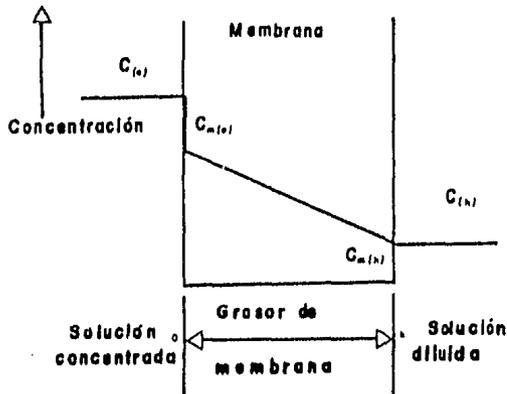


FIGURA 1. Perfiles de concentraciones durante el proceso de permeación, $C_{(a)}$ y $C_{(b)}$ son las concentraciones en los lados de alta y baja concentración respectivamente; $C_{m(a)}$ y $C_{m(b)}$ son las concentraciones en la membrana adyacente a los lados de alta y baja concentración respectivamente, en condiciones de equilibrio (3).

Si se mantienen constantes, todos los términos del lado derecho de la igualdad [3], se puede conseguir una velocidad de liberación constante. Es común que en muchos productos orales de liberación controlada, uno o más de los términos mencionados varíe, elevándose la liberación de orden cero, a un orden superior, o a un pseudo-orden.

La Figura 1, representa esquemáticamente, un modelo básico de difusión, en el cual el fármaco constituye un núcleo recubierto por un polímero insoluble en agua. El fármaco se reparte en la membrana y se intercambia con el fluido que rodea a la partícula, a la vez que más moléculas del fármaco se desplazan por el polímero, difundiendo hacia la periferia e intercambiándose con el medio circundante.

En la Figura 2, se presenta un sistema alternativo de difusión controlada. En éste caso el fármaco se encuentra disperso en una matriz insoluble, y la velocidad de liberación depende de la difusión del fármaco y no de su velocidad de disolución; la ecuación apropiada para éste sistema, fue desarrollada por T. Higuchi (10) :

$$Q = [D\epsilon(2A' - \epsilon S)St/\tau]^{\frac{1}{2}} \quad \dots[4]$$

donde:

- Q = Cantidad de fármaco liberado por unidad de --
área de superficie, al tiempo t.
- D = Coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución.
- τ = Tortuosidad de la matriz.
- A' = Concentración del fármaco en la tableta.
- ϵ = Porosidad de la matriz.
- S = Solubilidad del fármaco en el medio de disolución.

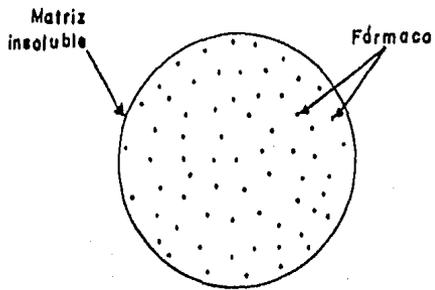


FIGURA 2. Liberación controlada por difusión de un fármaco disperso en una matriz insoluble (3).

Para llegar a la ecuación [4], se hicieron las siguientes -- consideraciones:

- a) Se mantiene un estado pseudoestacionario durante el curso de la liberación.
- b) $A' \gg S$, es decir, existe un exceso de soluto.
- c) La C en solución es menor al 15% del valor de la solubilidad, en cualquier tiempo (condiciones "sink" perfectas)*.
- d) Las partículas del fármaco son mucho más pequeñas que las de la matriz.
- e) El coeficiente de difusión permanece constante durante el el curso de la liberación.
- f) No existe interacción entre el fármaco y la matriz.

Para el tratamiento de datos, la ecuación [4], usualmente se reduce a:

$$Q = kt^{\frac{1}{2}} \quad \dots [5]$$

Donde k es la pendiente que resulta de graficar la cantidad liberada contra la raíz cuadrada del tiempo que será una línea recta si la liberación es de orden cero.

Un tercer mecanismo de difusión, es un sistema donde una --- membrana parcialmente soluble, cubre un núcleo de fármaco. - La disolución parcial de la membrana permite la difusión del fármaco, a través de los poros formados en el polímero. La - ecuación que describe éste comportamiento es la siguiente:

$$dm/dt = AD(C_1 - C_2)/h \quad \dots [6]$$

donde:

dm/dt = Velocidad de liberación.

C_1 = Concentración del fármaco en el núcleo.

C_2 = Concentración del fármaco en el medio de disolución.

* por comodidad, en lo sucesivo se escribirá sink, en lugar de "sink".

La fracción soluble del polímero será el paso limitante en el control de la velocidad de liberación. Si el fármaco es soluble en la membrana, las ecuaciones que se aproximan a la descripción de éste comportamiento son la ecuación [3] y la [6], esquematizado en la Figura 3.

I.2.1.B. Disolución

Se puede entender el proceso de disolución, como un fenómeno de difusión controlada, donde la velocidad de difusión de la superficie del sólido al seno de la solución, tiene como paso limitante, el atravesar una película líquida inmóvil. En éste caso el proceso de disolución, en estado estacionario - puede representarse como:

$$dC/dt = (S-C)DA/Vh \quad \dots[7]$$

donde:

dC/dt = Velocidad de disolución.

V = Volumen de disolución.

h = Grosor de la película líquida inmóvil.

C = Concentración del fármaco en el seno de la solución.

Es claro, que es posible relacionar la ecuación [3] de difusión, con la ecuación [7] de disolución. En ésta última ecuación es obvio, que la velocidad de disolución, es decir la -- disponibilidad del fármaco, en condiciones , es directamente proporcional a su solubilidad, si el área y el grosor de la - película inmóvil se mantienen constantes.

Al integrar la ecuación [7], se tiene:

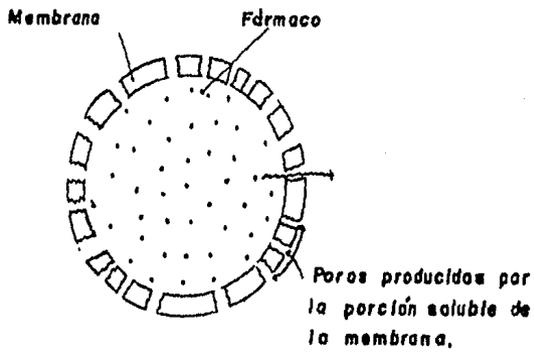


FIGURA 3. Liberación controlada por difusión de un fármaco disperso en una matriz parcialmente hidrosoluble (3).

$$\ln(1-C/S) = -DA t/Vh \quad \dots[8]$$

Después de que todo el exceso de sólido ha sido liberado, la diferencia de concentración que maneja el proceso de difusión, decrece a la misma velocidad con la que el fármaco es liberado.

La ecuación [7] predice una velocidad de liberación constante, durante el lapso para el cual la solubilidad del fármaco permanezca constante y el área superficial, expuesta al medio de disolución no cambie. Esto no ocurrirá a menos que exista un material que forme una barrera que impida el cambio en el área de exposición, por ejemplo una matriz sólida o una recubierta de polímero, que cubran al sólido que se está disolviendo.

Para partículas esféricas éste cambio, en el área superficial, puede relacionarse al peso de la partícula, éste tipo de modelo fue propuesto por Hixson y Crowell (11,12), y es conocido como la ley de la raíz cúbica:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K't \quad \dots[9]$$

donde:

W_0 = Peso inicial del fármaco en el sólido.

W_t = Peso remanente del fármaco en el sólido al tiempo t .

K' = Constante de disolución.

En resumen, si se mantienen constantes el grosor de la película líquida, el área superficial y la concentración, durante el proceso de disolución, se obtendrá una velocidad de liberación constante. En los casos donde el grosor de la película y el área cambian, el proceso de disolución estará descrito por la ecuación [9].

La Figura 4 ilustra el tipo más común de disolución controlada, que representa a una microcápsula o a una tableta que se disuelve mediante un mecanismo de erosión lenta.

En la Figura 5 se muestra un tipo alternativo de disolución controlada. En éste caso el fármaco se encuentra recubierto por una capa, que se disuelve lentamente en el tracto gastrointestinal; la erosión total de la cubierta, origina que el fármaco se libere bruscamente.

I.2.1.C. Intercambio Iónico

Los intercambiadores iónicos, son materiales resinosos insolubles en agua, que contienen grupos formadores de sales en posiciones repetidas sobre la cadena resinosa. Pueden utilizarse tantos grupos catiónicos, como aniónicos para producir la resina intercambiadora de iones deseada. La resina cargada de fármaco se prepara mezclando la resina con una solución del fármaco, ya sea por exposición repetida de la resina con el fármaco en una columna cromatográfica, o bien, manteniendo la resina en contacto con la solución durante un largo tiempo. El complejo fármaco-resina se lava con el fin de eliminar iones contaminantes, se seca y se granula para formar partículas con tendencia esférica. Debido a que la resina es insoluble, y a que el fármaco está fuertemente unido a ella, es difícil lograr un intercambio de difusión controlada; sin embargo, si existe una alta concentración de iones en contacto con la resina, la molécula del fármaco difunde de la resina al medio circundante quedando en condiciones de alcanzar el sitio de absorción y posteriormente el sitio de acción.

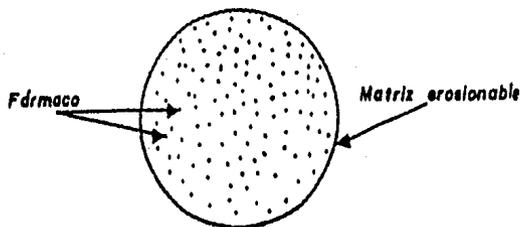


FIGURA 4. Liberación controlada por disolución de un fármaco distribuido uniformemente en una matriz que es susceptible de sufrir erosión (3).

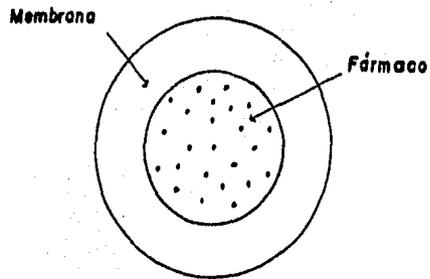


FIGURA 5. Liberación controlada por la disolución de la membrana que recubre un núcleo de fármaco - (3).

Los iones eluidos deben difundir dentro de la matriz de la resina y establecer el equilibrio con el grupo iónico de la resina antes de que el ion eluido pueda difundir hacia el exterior.

Como en todos los procesos de difusión, el área de difusión y el grosor difusional, son factores que deben ser considerados con el fin de controlar la velocidad del proceso. La presencia de solvente en la matriz de la resina, así como la rigidez de la misma, dado por su grado de entrecruzamiento, también influyen en la velocidad de difusión del fármaco. Por lo anterior, la porosidad de la resina y el tamaño de partícula, deben controlarse durante el proceso de formulación.

I.2.1.D. Presión Osmótica

Theewes (14), reportó la aplicación de la presión osmótica en la formulación de tabletas de liberación controlada. Fundamentalmente el sistema opera mediante una membrana semipermeable, que rodea a la forma farmacéutica sólida, y cuando se encuentra en solución permite el transporte de agua hacia adentro del sistema y la consecuente salida del fármaco, a través de pequeños poros de liberación.

El sistema puede ser explicado mediante el esquema representado en la Figura 6, donde la membrana semipermeable A, entre el espacio AB, en el cual se contiene una solución acuosa del fármaco, y el espacio AC, donde se contiene únicamente agua.

Si las presiones son similares en ambos lados, la tendencia-

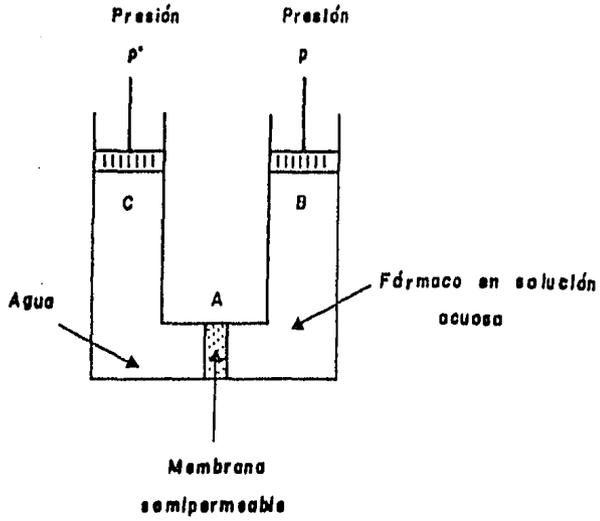


FIGURA 6. Representación esquemática del fenómeno osmótico (3).

del agua a salir es menor en la solución y se producirá el fenómeno osmótico, el agua fluirá a través de la membrana -- del espacio AC hacia el espacio AB, aumentando la presión P y disminuyendo la presión P°. Si la presión P° es la presión del solvente puro, y P es la presión que ejerce la solución, al alcanzarse el equilibrio osmótico, la presión P - P°, es la presión osmótica.

En la tableta penetra fluido a una velocidad constante, determinada por la permeabilidad de la membrana y por la presión osmótica de la formulación. La solución del fármaco estará dentro de la tableta, y será bombeada al exterior de la tableta, a una velocidad controlada, igual a la recaptación de volumen. Esta velocidad es constante y se prolongará tanto como exista un exceso de sólido en la tableta, declinando parabólicamente a cero, una vez que la concentración del fármaco disminuye o es más baja que la concentración de saturación.

El control de la liberación, mediante la presión osmótica -- del fármaco, la semipermeabilidad y dimensiones de la membrana, sigue el modelo propuesto por Lonsdale (15), que puede expresarse en los siguientes términos:

$$dV/dt = kA(\Delta\pi - \Delta P)/h \quad \dots[10]$$

donde:

dV/dt = Velocidad de entrada del flujo de agua.

$\Delta\pi$ = Diferencia de presión osmótica.

k = Permeabilidad de la membrana.

ΔP = Diferencia de presión hidrostática.

A = Area de difusión.

h = Grosor de la membrana.

En membranas biológicas, ocurre una situación análoga a la descrita anteriormente, y la ecuación [10] describe el movimiento transcapilar del agua (16).

Si la diferencia en la presión hidrostática es pequeña, comparada con la diferencia en presión osmótica, la ecuación [10], puede reducirse a la expresión:

$$dV/dt = kA\Delta\pi/h \quad \dots [11]$$

Y si se mantienen constantes los términos del lado derecho de la ecuación, la expresión se reduce a:

$$dV/dt = k' \quad \dots [12]$$

La ecuación [12], predice una liberación del fármaco de orden cero. Para éste sistema de liberación, además de la cubierta polimérica y la formulación del núcleo, también es importante el tamaño de poro de liberación, que debe cumplirse condiciones para asegurar la efectividad del sistema:

- a) Los orificios de la membrana deben ser tan pequeños, que minimicen la contribución de la difusión del fármaco, a través de estos, a la velocidad de disolución.
- b) Los orificios deben ser lo suficientemente grandes, como para minimizar la presión hidrostática dentro del sistema. Un orificio demasiado pequeño disminuirá la velocidad de liberación, mientras que uno demasiado grande la incrementará, más allá de la velocidad de liberación constante requerida.

Debido a que el mecanismo de liberación está basado en la presión osmótica, el sistema libera al fármaco a una velocidad, que es independiente de la velocidad de agitación, así como lo es del pH del medio. Estas ventajas son también deseadas para un sistema de liberación controlada, y particu-

larmente para los sistemas de tipo oral, para los cuales pueden existir cambios severos de pH y agitación.

I.2.2. Factores que Influyen en la Liberación de Fármacos -- Sólidos, Dispersos en Matrices de Cera Inertes.

Existen varios factores que presentan alguna influencia sobre la velocidad con la que es liberado de una matriz, en la cual se encuentra embebido (17-23).

Algunos de estos factores son inherentes a la naturaleza del medicamento, factores tales como sus propiedades químicas, su solubilidad, tamaño y formas cristalinas; otros de estos factores están relacionados al tipo de material o materiales que constituyen a la matriz, como aquellas relativas a su hidrofili- cidad o hidrofobicidad y sus propiedades de elasticidad y plasticidad; además existen los factores relativos a la manufactura del núcleo o tableta, que determinan sus propiedades de dureza, porosidad y tortuosidad, como lo son la fuerza de compresión, tamaño y distribución de los granu- dos, la cantidad de principio activo en la matriz, el método de incorporación, etc. La incorporación de aditivos en la formulación, como es el caso de surfactantes, también tienen una influencia importante sobre la velocidad de liberación .

Otro tipo de factores que influyen sobre la velocidad de liberación del sólido incorporado en la matriz, son aquellos que se presentan de manera externa a la tableta, entre los cuales, es posible citar al medio de disolución y sus propiedades intrínsecas, como el pH, temperatura, viscosidad, tensión superficial, etc.; a la velocidad de agitación y al sitio desde el cual se realiza la disolución.

Desai et al. (17), estudiaron el efecto del tipo de matriz, la concentración del fármaco en la matriz, solubilidad del fármaco, el efecto de surfactantes y el de diferentes medios de disolución, encontrando que la velocidad de liberación de una matriz plástica se ajusta al modelo descrito por Higuchi (10), para un sistema de liberación por difusión controlada.

Estos autores describen, entre otras cosas, las características que deben tener las matrices, para ser utilizadas en este tipo de sistema, tales como que sean inertes, insolubles, que su forma permanezca sin cambios apreciables durante el curso de la disolución, es decir, que no sufran erosión ni hinchamiento, que provea la acción sostenida y que la liberación siga el modelo de la raíz cuadrada de Higuchi, o alguno de los otros antes explicados.

Se ha demostrado que las matrices compuestas de polímeros -- plásticos, exhiben perfiles de liberación que se ajustan al modelo de liberación por difusión controlada; sin embargo -- las matrices constituidas por ceras presentan un sistema mucho más complicado, tanto experimental como teóricamente, debido a varios factores fisicoquímicos y a las mismas propiedades de las ceras.

Desai et al. (17), compararon el uso de matrices plásticas y matrices a base de grasas o ceras, y concluyeron que las de tipo plástico son mucho más apropiadas que las de otras clases.

Con el fin de encontrar alguna diferencia entre las matrices plásticas, compararon la liberación de salicilato de sodio -- incorporado en polietileno, PVC y un polímero fluorocarbonado, encontrando algunas diferencias, sobre todo en el compor

tamiento de la liberación. Al graficar Q vs. $t^{1/2}$, encontraron que los sistemas constituidos por matrices de PVC, describen una curva en forma de "S", en contraste a los resultados que esperaban; no así el polietileno y el homopolímero fluorocarbonado, cuyo comportamiento si se ajustó al modelo de liberación por difusión.

En un trabajo posterior, Desai et al. (20), sugieren la posibilidad de que éste comportamiento encontrado en los sistemas con PVC, pudiera ser general para ciertas clases de matrices. Además encontraron diferencias en la distribución, tamaño de partícula y en la densidad de las matrices granuladas, al comparar sistemas constituidos por PVC y polietileno.

Al comparar valores de densidad, se observa que la del PVC, es mayor que la del polietileno; esto implica que la matriz de PVC sea más compacta y que exista un mayor enlace entre las partículas que constituyen la matriz. También estudiaron la variación en las propiedades de la matriz al ser sometida a diferentes fuerzas de compresión, descubriendo una gran plasticidad en la matriz de PVC, conclusión a la que llegaron tras no encontrar cambios en la porosidad de la matriz; aún cuando variaron la fuerza de compresión en un rango bastante amplio (de 2000 a 20000 lbf/in²)

Todos estos efectos podrían ser la causa de las diferencias encontradas en los comportamientos de la liberación en tales sistemas; sin embargo, también concluyen acerca del efecto que la solubilidad del fármaco produce en la liberación, observando que la solubilidad limita la velocidad de penetración del solvente hacia el interior de la tableta. Al existir una baja velocidad de penetración del solvente, se permite que el aire, que existe dentro de los poros de la matriz-

sea desplazado al exterior con mayor facilidad, permitiendo que la porosidad de la matriz se mantenga constante, durante toda la cesión del fármaco.

Por otro lado, si la solubilidad del fármaco es alta, la velocidad de liberación también lo es, lo que sugiere que la velocidad de penetración del solvente también es rápida, lo que impide la total salida del aire en un período de tiempo corto, y saldrá posteriormente durante el curso de la liberación, modificando a la porosidad paulatinamente, factor que afecta directamente a la velocidad de liberación y ocasiona las curvas en forma de "S", que presentan los sistemas constituidos por PVC. Es decir, la remoción de aire de los poros de la matriz es el factor que controla el patrón de liberación.

Desai et al. (20), también estudiaron el efecto que produce la cantidad de fármaco en la matriz, encontrando que éste -- factor afecta de manera directamente proporcional a la velocidad de liberación, al aumentar la porosidad de la matriz. En el diseño de un sistema de liberación sostenida, es muy importante la consideración de éste factor, ya que con solo variar la cantidad de fármaco en el mismo sistema, es posible lograr distintos patrones de liberación, teniendo la posibilidad de elegir el más conveniente.

Schwartz et al. (23), estudiaron la influencia de la cantidad del fármaco incorporado en una matriz, y encontraron -- que a concentraciones altas ($\geq 35\%$ p/p), existe una desviación en el modelo de liberación por difusión controlada de Higuchi, utilizando una matriz de cera, presentándose un -- sistema de liberación relativamente complejo, atribuyéndose esto, a los cambios en la permeabilidad, de acuerdo a la re

lación de Bruggeman (24,25); sin embargo existen aún muchos aspectos por estudiar en éste sentido.

Otro factor que modifica la velocidad de liberación es el -- peso molecular del fármaco. De acuerdo a la relación de Stokes-Einstein, el coeficiente de difusión particular para cada sustancia, es proporcional al inverso de la raíz cúbica del peso molecular de la sustancia dada.

El tamaño molecular de un fármaco, relacionado en la mayoría de los casos, directamente con el peso molecular, también -- presenta una influencia sobre las propiedades de liberación. El tamaño de las partículas que se incorporan en una matriz, influye considerablemente sobre la velocidad de liberación . Sus propiedades de flujo, son una función de su dureza, su tamaño promedio y distribución de tamaño; al aumentar el tamaño de las partículas embebidas, aumenta también la tortuosidad, provocando un descenso en la velocidad de liberación, en apego al modelo de difusión controlada de Higuchi.

Desai, et al. (17), analizaron la influencia que ejercen --- ciertos aditivos, al ser incorporados en un sistema de ac--- ción sostenida. A un sistema constituido por salicilato de so dio, incorporado en una matriz de polietileno, se le agregó cloruro de potasio, encontrándose un aumento en la velocidad de liberación, debido a un aumento en la porosidad de la matriz; sin embargo, al incorporar cloruro de sodio en el mismo sistema, se observó una disminución en la velocidad de li beración, debiéndose esto, de acuerdo a estos investigadores al efecto del ion común realizado por el sodio.

También estudiaron el efecto que tienen los agentes de super- ficie activa (surfactantes o tensoactivos), sobre el patrón-

de liberación. La primera observación sobre su efecto es un aumento importante en la velocidad de liberación. Estos autores, estudiaron la liberación de salicilato de sodio de una matriz de polietileno, en medios que contenían 0.2%*p/v* de cloruro de benzalconio y 0.2%*p/v* de lauril sulfato de sodio.

Sin embargo, el aumento de la liberación, se llevó a cabo sin un cambio apreciable en la solubilidad del salicilato de sodio. Más bien, éste aumento en la velocidad de liberación se debe al descenso que existe, en la tensión superficial del medio de disolución. El surfactante favorece la difusión aumentando la disponibilidad de la red de canales que posee la matriz, aumentando su porosidad efectiva. Posteriormente esto fue demostrado por Desai et al. (19), al determinar experimentalmente, los valores de porosidad para éste sistema.

Al estudiar el efecto del surfactante en un sistema de una matriz de PVC, no se encontró variación significativa en la velocidad de liberación, lo que llevó a suponer, a estos investigadores, que en éste tipo de matrices, todos los canales se encuentran disponibles (17).

Desai et al. (19), encontraron, que de manera general, todos los surfactantes que estudiaron, presentaron su máxima actividad en concentraciones mayores que su concentración micelar crítica (CMC). Además, que los surfactantes no solubilizan ningún componente de la matriz. Estos investigadores, supusieron que la actividad superficial de los surfactantes era independiente de su naturaleza química, sin embargo, Dakkuri et al. (26), demostraron que la naturaleza química del surfactante es un factor importante, que gobierna su influencia sobre la liberación, en sistemas constituidos por matrices de cera.

Desai et al. (19), estudiaron el patrón de liberación, de tabletas que contenían 20% p/p de sulfonamida, en medios que contenían distintas concentraciones de dioctil sulfosuccinato sódico (AOT). Las concentraciones de AOT analizadas, fueron de 1.00, 0.50, 0.10, 0.05 y 0.01 % p/v en agua; encontrando diferencias importantes, entre las concentraciones de 0.05 y 0.01%, al compararlas con las tres concentraciones mayores, entre las cuales no hubo diferencias significativas al analizar sus gráficos de Q vs. $t^{1/2}$.

Con el fin de comparar estos resultados con las propiedades de las soluciones de AOT, se graficaron las pendientes de los gráficos de Q vs. $t^{1/2}$, que representan la constante de variación de la velocidad de liberación (k de la ecuación [5]), contra la concentración de surfactante en solución, dando por resultado una gráfica, que está estrechamente relacionada a la tensión superficial de las soluciones del surfactante (Fig.7). Esto nos lleva a la conclusión de que la velocidad de liberación, es una función dependiente de las propiedades termodinámicas del medio de liberación, que varían al interaccionar con el sistema de liberación.

Como se esperaba, la liberación aumentó al aumentar la concentración de surfactante, debido al aumento en su poder humectante, en regiones abajo de la CMC del surfactante. También se demostró que éste mismo efecto se presenta de la misma manera, tanto agregando el surfactante al medio de liberación, como incorporándolo en la matriz.

Dakkuri et al. (26), estudiaron el efecto de algunos surfactantes, sobre la liberación del clorhidrato de triplenamina, embebido en una matriz de cera de carnauba, hallando diferencias en la velocidad de liberación, dependiendo de la natura

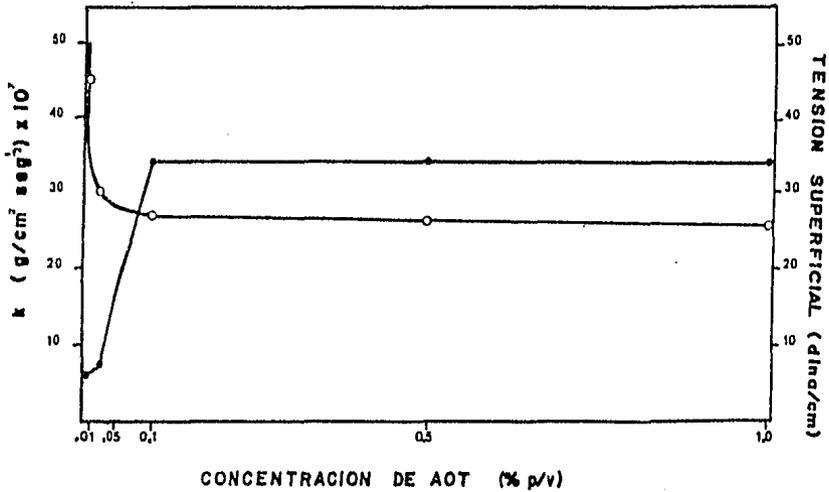


FIGURA 7. Correlación entre la velocidad de liberación de un fármaco de una matriz y la actividad superficial del medio de liberación.

- Corresponde a k , que es la pendiente experimental de Q vs. $t^{1/2}$, para la liberación de sulfanilamida al 20% , en una matriz de polietileno en diferentes concentraciones de AOT.
- Corresponde a la tensión superficial como una función de la concentración del surfactante (19).

leza hidrofílica o hidrofóbica del surfactante, observándose un aumento en la liberación significativa, con el uso de los surfactantes hidrofílicos, en contraste con el efecto presentado por los surfactantes hidrofóbicos, que mostraron una variación insignificante en la velocidad de liberación; aunque no pudieron concluir acerca de la influencia del carácter iónico de los surfactantes, debido a que estudiaron pocos surfactantes.

Singh et al. (21), realizaron una investigación sobre el efecto humectante de los surfactantes en la velocidad de liberación, en sistemas constituidos por matrices de polietileno, demostrando que tanto la permeabilidad de la matriz, como la velocidad con la que penetra el solvente a los poros de la matriz, pueden limitar, individualmente, las velocidades de liberación; siendo función de la distribución del tamaño de los poros de la matriz y de la velocidad de permeación que ejerce el medio de liberación, definida a partir de su tensión superficial y el ángulo de contacto en la interfase matriz-medio de liberación, que está directamente relacionado con el poder humectante del medio, dependiente, éste último, de la presencia de algún surfactante y su concentración en el medio.

Existen otros muchos reportes de investigación, sobre el efecto de aditivos en la liberación de diversos fármacos embebidos en matrices de cera de carnauba. Dakkuri et al. (28), estudiaron la variación en la velocidad de liberación del clorhidrato de tripelenamina, al incorporar providona en distintas proporciones, observándose un aumento en la liberación, debido a la formación de poros y canales resultado de la extracción del polímero que realiza el solvente.

Emori et al. (27), estudiaron la variación de la velocidad de liberación de la fenacetina, al incorporar un polímero de ácido acrílico, encontrando los mismos resultados que Dakkuri et al. (28); además de que encontraron que el equilibrio de lixiviación, es afectado por el pH del medio de disolución, así como por los métodos que se utilizaron en la preparación de los granulados.

También existen muchos reportes, sobre diversos tipos de matrices que han sido estudiados (29-31).

I.3. Establecimiento del Problema

El propósito de éste estudio, es:

1. Analizar la influencia de la naturaleza de surfactantes - sobre la liberación "in vitro", del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico.
2. Analizar la influencia de la concentración del surfactante, sobre la liberación.
3. Encontrar el modelo matemático que se ajuste al comportamiento de la liberación.
4. Correlacionar la concentración mínima efectiva de surfactante en la formulación, que provea una liberación máxima, con su concentración micelar crítica.

II. PARTE EXPERIMENTAL

El sistema de liberación está constituido por una mezcla de alcohol estearílico y cera de carnauba, que forman la matriz sólida y que de acuerdo a Dakkuri et al. (28), no presentan ninguna interacción química al ser combinados, es decir, es una mezcla estrictamente física. En ésta matriz se incorpora el clorhidrato de papaverina, que es el principio activo.

La elección de éste sistema se hizo pensando en la facilidad de conseguir las materias primas, así como en la facilidad con la que se lleva a cabo el proceso de manufactura de las tabletas. El principio activo no se eligió en base a sus propiedades farmacológicas, sino que más bien su elección se fundamentó en la ventaja que representa su determinación en un medio de disolución apropiado, ya que es muy sencilla.

Tampoco es pretensión de éste trabajo, el diseñar una forma farmacéutica de acción sostenida, por lo que el sistema utilizado, no es estrictamente, una forma farmacéutica comercializable.

Con el propósito de alcanzar el primero de los objetivos propuestos, se eligieron cuatro surfactantes, cuya característica común es su naturaleza hidrofílica.

Los surfactantes hidrofóbicos no son de interés en ésta investigación, ya que, como se apuntó en la introducción, se ha demostrado su ineficacia en éste tipo de sistemas (28).

El segundo de los objetivos propone el análisis de la influencia que la concentración del surfactante ejerce sobre el comportamiento de la liberación, razón por la cual se pre

pararon cinco formulaciones para cada surfactante utilizado, en cada una de las cuales la variable es la concentración de cada uno de ellos, tratando de mantener todos los otros factores constantes, para evitar interacciones.

El análisis de los resultados obtenidos de la fase descrita, es material útil para establecer el modelo de liberación, -- así como para caracterizar al sistema, mediante la determinación de aquellos parámetros que son representativos de su -- comportamiento, cubriendo de ésta manera el tercero de los - objetivos planteados.

Por último para cumplir el cuarto de los objetivos, se determinó la concentración micelar crítica de cada uno de los surfactantes, y se correlacionó con uno de los parámetros representativos del comportamiento de la liberación de acuerdo a Desai et al. (19), obteniéndose conclusiones útiles acerca - de la relación que existe entre estos parámetros.

El objetivo de tomar las microfotografías de la superficie - de las tabletas, antes y después de la disolución, se planteó con el fin de demostrar visualmente, la formación de poros de liberación durante el proceso.

II.1. Materiales y Equipo

II.1.1. Materias Primas, Principio Activo, Surfactantes y Medio de Disolución.

- A) Cera de Carnauba
- B) Alcohol Estearílico
- C) Clorhidrato de Papaverina
- D) Lauril Sulfato Sódico (L.S.S.)
- E) Polioxietilén-23-Lauril Eter (Brij 35)
- F) Trietanol Amina (T.E.A.)
- G) Polisorbato 80 (Tween 80)
- H) Acido Clorhídrico

(A) a (G) Droguería Cosmopolita S.A.

(H) Baker Chemical Co.

II.1.2. Equipo de Manufactura

- A) Agitador con propela, Caframo Tipo RZR 2-64
- B) Granuladora en seco, Erweka Tipo TG 2S
- C) Granuladora para húmedo, Erweka Tipo FGS
- D) Vibrador con tamíz, Erweka Tipo VT/VS
- E) Tableteadora Chuang Yung CO LTD (11 punzones)

II.1.3. Equipo de Evaluaciones

- A) Durómetro Erweka Tipo B 24
- B) Aparato de disolución, ELECSA Tipo USP II
- C) Espectrofotómetro Spectronic 700 Bausch & Lomb
- D) Microscopio estereoscópico, con equipo fotográfico, Olympus 223 396

E) Microscopio electrónico de barrido, JEOL Modelo ---
JSM-25 S II.

II.2. Métodos

II.2.1. Método de Manufactura

El método utilizado en la manufactura de las tabletas, es el que reporta Dakkuri et al. (26), con algunas modificaciones, y se esquematiza en el diagrama de proceso de la Figura 8 (34):

Las tabletas se prepararon por compresión de un granulado, - cuya preparación se describe a continuación, procurando mantener la dureza y el peso constantes.

Los granulados se prepararon fundiendo la cera de carnauba a 90°C, con ayuda de un agitador mecánico. Una vez fundida la cera, se agrega en pequeñas porciones el alcohol estearílico, manteniendo una agitación constante, hasta que se ha fundido y se forma una mezcla homogénea. Se agrega el surfactante en pequeñas porciones hasta lograr su dispersión total y se inicia la incorporación del clorhidrato de papaverina, poco a poco hasta que se dispersa totalmente.

La mezcla así formada se deja enfriar lentamente, siguiendo la agitación constante, hasta 70°C aproximadamente; en este momento se suspende la agitación y se transfiere al recipiente que contiene la mezcla a un baño de hielo, hasta conseguir la solidificación de la mezcla.

La masa sólida que se obtiene de ésta operación, se rompe -- en un mortero y se procede a granular, con ayuda de un granu

DIAGRAMA DE PROCESO

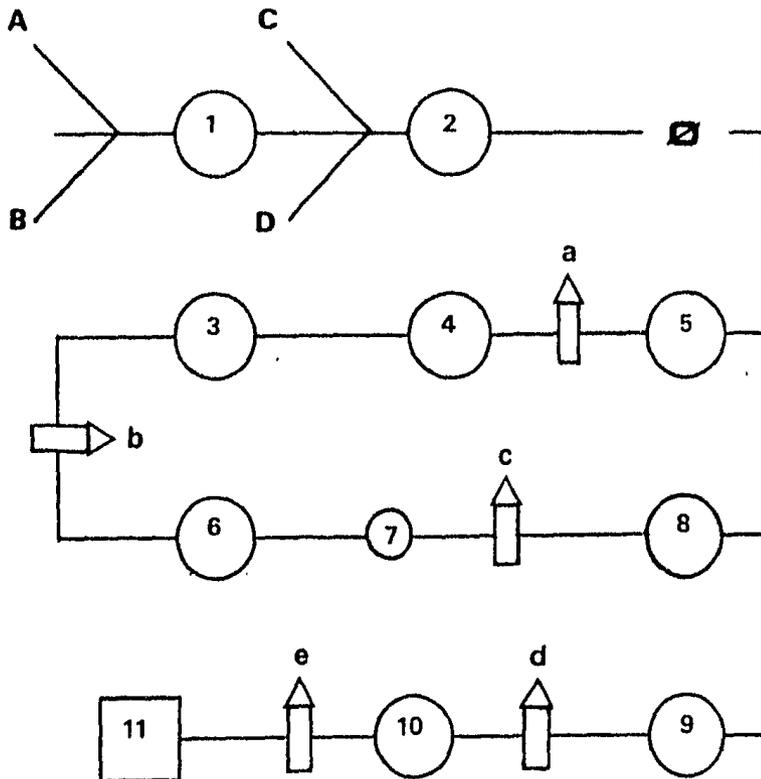


FIGURA 8. Representación del método de manufactura de los sistemas de liberación sostenida (34).

SUSTANCIAS

- A. Cera de Carnauba
- B. Alcohol Estearílico
- C. Surfactante
- D. Clorhidrato de Papaverina

PROCESO

- a. Enfriamiento en baño de hielo
- b. Granulación en seco
- c. Vibración en tamices
- d. Tableteado
- e. Evaluación de peso, dureza y dimensiones.

OPERACION

- 1. Recipiente metálico con parrilla de calentamiento
Fusión a 90°C
- 2. Además de 1, agitación mecánica
- ☑ Dispersión homogénea
- 3. Recipiente metálico con agitación mecánica
Bajar temperatura a 60°C
- 4. Congelamiento
- 5. Trituración
- 6. Granulación
- 7. Cernimiento en malla 12
- 8. Tamizado
- 9. Distribución por tamaño de partícula
- 10. Compresión
- 11. Evaluación

lador en seco. El granulado obtenido se tamiza con una malla del número 12.

Con el fin de obtener un granulado, cuya distribución del tamaño de partícula fuese constante, el granulado fue separado en diferentes tamaños de partícula, con ayuda de una serie de tamices y un vibrador. Las fracciones obtenidas se mezclaron en las siguientes proporciones para obtener el granulado que se utilizó para la compresión:

30% de la fracción entre 800 y 1680 micrómetros;
 30% de la fracción entre 590 y 800 micrómetros;
 20% de la fracción entre 250 y 590 micrómetros;
 20% de la fracción menor de 250 micrómetros.

La fórmula porcentual del granulado libre de surfactante, -- utilizado como referencia, es la siguiente:

	%P/p
Clorhidrato de Papaverina 35
Cera de Carnauba 25
Alcohol Estearílico <u>45</u>
	100

Para preparar las formulaciones de cada uno de los surfactantes, se redujeron, en las mismas proporciones, las cantidades de cera de carnauba y de alcohol estearílico, para compensar la cantidad de surfactante incorporado.

Los surfactantes utilizados fueron: Brij 35, Lauril Sulfato-Sódico, Trietanol Amina y Tween 80. Las concentraciones en -- las que fueron incorporados son las siguientes, dadas en -- %p/p: 0.5; 1.0; 2.0; 5.0 y 10.0.

II.2.2. Métodos de Evaluación

II.2.2.A. Disolución

El procedimiento que se utilizó para investigar el comportamiento de la liberación del clorhidrato de papaverina de la matriz de cera y alcohol estearílico, es el reportado en la monografía de disolución de la USP XX (32), de canasta rotatoria.

Se colocaron dos tabletas en la canasta, que se sumerge en 900 ml de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N, la rotación de la canasta se mantuvo a 50 rpm, la temperatura de operación fue de 37 ± 1 °C, durante 8 horas.

A intervalos de una hora, se extrajeron muestras de 2 ml, con un sistema de succión fijo al vaso de disolución. Las que fueron ensayadas para determinar su contenido de principio activo, además de que se ensayaron las tabletas antes y después de ser sometidas a éste proceso.

II.2.2.B. Determinación del Clorhidrato de Papaverina

El ensayo de pureza del clorhidrato de papaverina, así como su determinación en los granulados, tabletas y tabletas después de la disolución, se realizaron de acuerdo a su monografía de la USP XX (32), con algunas modificaciones.

El contenido de clorhidrato de papaverina en los granulados, tabletas y tabletas después de la disolución, se realizó pulverizando la muestra correspondiente; pesando una muestra de aproximadamente 70 mg, la que se coloca en un recipiente que contiene solución de ácido clorhídrico 0.1 N, y se dejan en

contacto con agitación rápida, con el fin de extraer a la papaverina; la solución se filtra y se afora a 250 ml con la misma solución de ácido clorhídrico 0.1 N. De la solución obtenida se toma una alícuota de 3 ml, que se afora a 100 ml con la solución de ácido clorhídrico 0.1 N. A ésta última solución se le determina su absorbancia a 251 nm, que corresponde a la longitud de máxima absorbancia del clorhidrato de papaverina, utilizando la solución de ácido clorhídrico 0.1 N, como blanco.

Las alícuotas de la disolución se diluyeron con un volumen apropiado de la solución de ácido clorhídrico 0.1 N, y se determinó su absorbancia a 251 nm.

Se elaboró una curva patrón (ver Gráfica 1), para el clorhidrato de papaverina en el medio de disolución, que cumplió con la ley de Beer, para la cual se obtuvo un coeficiente de absorptividad de 139.8 ml/mg (celda de 1 cm).

La presencia de los distintos surfactantes, en la disolución no interfirieron en el ensayo del clorhidrato de papaverina, ya que, como se comprobó, no absorben a la longitud de onda utilizada.

II.2.2.C. Determinación de la Solubilidad del Clorhidrato de Papaverina.

La solubilidad del clorhidrato de papaverina en el medio de disolución, a 37°C, se determinó de la siguiente manera:

Un volumen de 50 ml de solución de ácido clorhídrico 0.1 N, se saturó con un exceso de clorhidrato de papaverina, y se

colocó en un baño de maria de temperatura controlada a 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$), en el que se dejó durante 48 horas, con agitación-periódica. Una muestra de la disolución saturada se diluyó con un volumen apropiado de ácido clorhídrico 0.1 N, y se determinó su contenido de clorhidrato de papaverina, midiendo su absorbancia a 251 nm.

II.2.2.D. Determinación de la Concentración Micelar Crítica de los Surfactantes Utilizados

A excepción de la trietanol amina, que es un surfactante que no se agrupa en micelos, se determinó la concentración micelar crítica de los surfactantes que se utilizaron en este estudio, a partir de mediciones de la densidad y de la tensión superficial de soluciones de cada uno de los surfactantes; - la determinación de la tensión superficial se realizó mediante el método de elevación capilar, utilizando capilares previamente calibrados con benceno.

Los valores de densidad y de tensión superficial se grafican como una función de la concentración de cada solución y el punto del mínimo de la función se interpola al eje de las concentraciones; el punto así encontrado representa el valor de la CMC (33).

II.2.2.E. Determinación de Peso, Dureza y Dimensiones de las Tabletas

El peso promedio de las tabletas de papaverina, se determinó de una muestra de 15 tabletas para cada lote.

La dureza de las tabletas se determinó de una muestra de 6 - tabletas para cada lote en durómetro automático Erweka.

Se midió el espesor y diámetro de 15 tabletas, con ayuda de un medidor tipo Vernier.

II.2.2.F. Microfotografías

Se fotografiaron las superficies de dos tabletas, una antes y otra después de ser sometida a la prueba de disolución.

La formulación elegida fue la de Brij 35 al 5.0% p/p. Las --placas se tomaron mediante el equipo fotográfico incluido en el microscopio electrónico de barrido, utilizando para ambas un aumento de 45X, un voltaje de aceleración de 2.5 kV, imprimiéndose en papel kodakbromide pancromático. El tratamiento previo consistió en colocar a las tabletas en un recubridor de oro (Fine Coat ion sputter, JEOL Modelo JFC-1100), a un voltaje de 1.2 kV y un amperaje de 10 mA, durante 3 minutos.

La elección de la formulación microfotografiada, se basó en la observación de fotografías tomadas en el microscopio estereoscópico, que se menciona en la sección II.1.3.D.

III. RESULTADOS

III.1. Tablas

En la Tabla 1, se reportan los resultados que representan -- las características generales de las formulaciones y las tabletas, antes y después de ser sometidas al proceso de disolución.

El contenido de clorhidrato de papaverina en los granulados, es un promedio de tres determinaciones y entre paréntesis -- se indica el coeficiente de variación (%).

El espesor de las tabletas, es un promedio de 15 determinaciones, para cada uno de los lotes. El diámetro de todas las tabletas es de 1 cm.

Los datos de dureza, son un promedio de 6 determinaciones , para cada una de las formulaciones preparadas.

El peso de las tabletas reportado, es un promedio de 15 determinaciones, para cada lote.

La cantidad de papaverina por tableta, es la fracción dada -- por el porciento de papaverina en los granulados, del peso -- total de la tableta correspondiente.

La cantidad liberada de papaverina a las 8 horas, corresponde al dato obtenido de la disolución de cada una de las tabletas; la cantidad remanente o no liberada, se determinó -- a partir del ensayo de las tabletas después de la disolución; al referir la suma de estas dos cantidades a la cantidad total de papaverina por cada tableta se obtiene la fracción --

TABLA 1.

Características generales de los sistemas de liberación:									
Contenido de principio activo en granulados y tabletas de cada formulación, así como su espesor, dureza y peso. Cantidad liberada y cantidad remanente en las tabletas después de la disolución.									
FORMULACION	% Papaverina en los granulados	Espesor de las Tabletetas (mm)	Dureza de las Tabletetas (kg/cm ²)	Peso de las Tabletetas (mg)	Papaverina por Tableta (mg)	Papaverina liberada a 8 h (mg)	Papaverina no liberada a 8 h (mg)	% Recupero de Papaverina	
1. Sin Surfactante	30.1(0.3)	4.23	2.69	342.00	102.94	27.23	73.71	98.06	
2. BRIJ 35 0.5%	31.1(0.6)	5.10	2.94	422.99	131.55	30.45	99.57	98.84	
3. BRIJ 35 1.0%	32.0(0.4)	5.15	2.89	418.36	133.88	29.61	100.02	96.83	
4. BRIJ 35 2.0%	28.7(0.3)	4.93	2.86	402.00	115.38	28.98	85.20	98.96	
5. BRIJ 35 5.0%	28.3(0.7)	4.95	1.55	355.49	100.69	61.57	38.31	99.28	
6. BRIJ 35 10.0%	29.7(0.5)	4.88	1.63	389.80	115.77	80.85	33.22	98.53	
7. L.S.S. 0.5%	31.1(0.7)	5.00	2.44	400.40	124.53	18.21	104.38	98.44	
8. L.S.S. 1.0%	30.7(0.3)	5.00	2.63	402.95	123.61	20.41	100.04	97.37	
9. L.S.S. 2.0%	30.5(0.2)	5.10	3.00	407.30	124.23	23.12	99.81	98.95	
10. L.S.S. 5.0%	27.8(0.4)	5.00	2.64	408.76	113.64	26.60	83.34	96.74	
11. L.S.S. 10.0%	27.0(0.3)	4.93	2.61	404.65	109.26	23.39	81.08	95.63	
12. T.E.A. 0.5%	31.0(0.5)	5.25	2.63	420.26	130.28	33.90	93.27	97.61	
13. T.E.A. 1.0%	28.2(0.6)	5.40	2.44	441.54	124.52	20.31	99.06	95.86	
14. T.E.A. 2.0%	29.3(0.7)	5.18	2.69	418.55	122.64	25.90	92.44	96.50	
15. T.E.A. 5.0%	30.1(0.8)	4.95	3.00	396.50	119.35	30.84	85.29	97.30	
16. T.E.A. 10.0%	28.4(0.1)	5.08	2.94	420.35	119.38	28.96	86.41	96.64	
17. TWEEN 80 0.5%	28.8(0.3)	4.92	3.13	405.30	116.73	32.26	81.15	97.16	
18. TWEEN 80 1.0%	29.7(0.7)	5.40	2.69	435.52	129.35	34.98	92.15	98.28	
19. TWEEN 80 2.0%	31.1(0.8)	5.18	2.59	423.55	131.73	33.14	95.14	97.38	
20. TWEEN 80 5.0%	27.5(0.5)	4.95	1.64	400.05	110.02	58.53	50.04	98.68	
21. TWEEN 80 10.0%	28.5(0.5)	4.80	1.63	385.86	109.97	78.30	27.74	96.43	

^{a/} Promedio de 3 determinaciones; ^{b/} Promedio de 15 determinaciones; ^{c/} Promedio de 6 determinaciones;

() = ± C.V. en %.

que llamamos recuperada, que es un parámetro que junto al de porcentaje de papaverina en los granulados y su desviación porcentual, nos habla acerca de la efectividad del método de determinación del fármaco.

Las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6, resumen el curso de la liberación de la papaverina de la matriz de cera, en el medio de disolución, para el sistema de referencia y para cada uno de los surfactantes, en las diferentes concentraciones en las que fueron incorporados. Se incluyen los resultados de la fracción liberada (%), referida a la cantidad total de papaverina en la tableta, así como los datos de la cantidad liberada por unidad de área de exposición al medio de disolución. Para la generación de estos datos, se consideró a las tabletas como pequeños cilindros, para los cuales el área total de exposición, está dada por:

$$A = 2\pi r^2 + 2\pi rh \quad \dots[13]$$

donde:

r = Radio de la base circular.

h = Altura (espesor de la tableta).

Es conveniente anotar, que el área superficial de exposición de casi todas las tabletas, no presentó una variación medible experimentalmente, a excepción de las tabletas que contengan Brij 35 o Tween 80 en las concentraciones de 5.0 y 10.0 %p/p, sistemas en los que el área superficial de exposición, presentó un aumento apreciable, debido a un hinchamiento que sufrieron éstas tabletas durante el curso de la disolución.

En estos casos, se consideró que el aumento del área con respecto al tiempo fue constante, y se procedió a realizar los cálculos con la cantidad de área incrementada, para cada tiempo.

TABLA 2.

Liberación del Clorhidrato de Papaverina de una Matriz de Cera de Carnauba.								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	7	8
Fracción Liberada (%)	13.66	16.94	17.37	20.55	24.04	24.81	25.46	26.45
Cantidad Liberada por Unidad de Area Q (g/cm)x10 ³	4.82	5.98	6.13	7.25	8.48	8.75	8.98	9.33

TABLA 3.

EFECTO DE LA CONCENTRACION DE BRIJ 35 SOBRE LA LIBERACION DE PAPAVERINA DE UNA MATRIZ DE CERA DE CARNAUBA					
t (h)	FRACCION LIBERADA (%)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	10.90	10.73	12.10	14.53	21.87
2	13.72	13.28	15.81	20.49	28.97
3	16.63	14.84	18.10	34.04	36.07
4	17.97	18.04	20.70	37.52	41.41
5	18.98	18.17	20.89	43.36	48.60
6	20.43	19.55	22.64	45.47	52.30
7	21.80	20.86	23.87	53.55	61.14
8	23.15	22.12	25.12	61.20	69.84
CANTIDAD LIBERADA POR UNIDAD DE AREA Q (g/cm^2) $\times 10^3$					
t (h)	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	4.52	4.24	4.48	4.61	7.96
2	5.69	5.56	5.85	6.40	10.29
3	6.90	6.22	6.70	10.51	12.54
4	7.43	7.56	7.66	11.40	14.06
5	7.88	7.67	7.73	13.02	16.12
6	8.48	8.19	8.38	13.49	16.96
7	9.05	8.74	8.83	15.66	19.39
8	9.60	9.28	9.29	17.67	21.69

TABLA 4.

EFECTO DE LA CONCENTRACION DE L.S.S. SOBRE LA LIBERACION DE PAPAVERINA DE UNA MATRIZ DE CERA DE CARNAUBA					
t (h)	FRACCION LIBERADA (%)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	8.16	8.75	9.37	12.07	10.82
2	9.79	10.69	11.79	13.66	12.98
3	10.40	11.59	13.72	16.83	15.63
4	11.05	12.46	14.62	16.83	16.59
5	12.09	13.05	15.96	18.62	18.03
6	12,23	13.72	16.46	20.80	19.05
7	13.44	15.10	17.52	20.80	20.60
8	14.62	16.50	18.61	23.41	21.41
t (h)	CANTIDAD LIBERADA POR UNIDAD DE AREA Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) $\times 10^3$				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	3.65	3.44	3.67	4.37	3.79
2	3.88	4.20	4.62	4.94	4.54
3	4.12	4.55	5.38	6.09	5.48
4	4.37	4.90	5.75	6.09	5.81
5	4.80	5.13	6.27	6.74	6.31
6	4.84	5.39	6.45	7.53	6.67
7	5.32	5.93	6.87	7.53	7.21
8	5.80	6.50	7.29	8.47	7.50

TABLA 5.

EFECTO DE LA CONCENTRACION DE T.E.A. SOBRE LA LIBERACION DE PAPAVERINA DE UNA MATRIZ DE CERA DE CARNAUBA					
t (h)	FRACCION LIBERADA (%)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	13.06	9.30	11.24	14,57	14.51
2	15.22	10.44	13.67	16.91	16.11
3	17.42	11.17	15.24	18.89	18.65
4	19.75	12.56	16.33	20.81	19.79
5	21.38	13.55	17.63	21.86	22.53
6	22.60	14.32	18.81	23.78	22.61
7	23.84	14.87	19.27	24.93	23.27
8	26.02	16.31	21.12	25.84	24.26
t (h)	CANTIDAD LIBERADA POR UNIDAD DE AREA Q (g/cm^2) $\times 10^3$				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	5.30	3.54	4.30	5.55	5.47
2	6.18	3.98	5.23	6.44	6.07
3	7.07	4.25	5.84	7.20	7.03
4	8.01	4.78	6.25	7.93	7.46
5	8.68	5.05	6.75	8.32	8.49
6	9.17	5.45	7.20	9.06	8.52
7	9.68	5.66	7.38	9.50	8.77
8	10.53	6.21	8.09	9.90	9.30

TABLA 6.

EFECTO DE LA CONCENTRACION DE TWEEN 80 SOBRE LA LIBERACION DE PAPAVERINA DE UNA MATRIZ DE CERA DE CARNAUBA					
t (h)	FRACCION LIBERADA (%)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	13.44	12.70	12.08	19.02	23.74
2	17.77	16.83	16.03	28.43	34.58
3	21.01	18.68	18.77	32.62	40.57
4	22.69	21.44	21.15	34.17	45.52
5	24.71	23.42	21.92	39.47	53.30
6	25.73	25.08	23.32	43.36	60.25
7	26.68	25.73	24.51	48.21	65.41
8	27.64	27.04	25.16	53.20	71.20
t (h)	CANTIDAD LIBERADA POR UNIDAD DE AREA Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) $\times 10^3$				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	5.55	5.03	5.50	6.54	8.15
2	6.54	6.66	6.62	9.56	11.41
3	7.73	7.40	7.75	10.74	12.89
4	8.35	8.49	8.73	11.02	13.98
5	9.09	9.27	9.05	12.48	15.82
6	9.47	9.93	9.63	13.43	17.30
7	9.82	10.19	10.12	14.65	18.26
8	10.18	10.71	10.39	16.17	19.35

Los incrementos de área para cada uno de los sistemas involucrados son los siguientes:

Formulación	$\Delta A/t$ (cm ² /h)
Brij 35 5.0%	0.044
Brij 35 10.0%	0.078
Tween 80 5.0%	0.070
Tween 80 10.0%	0.107

Es pertinente hacer algunas observaciones, respecto a los sistemas, señalados anteriormente como excepciones, que presentaron un comportamiento particularmente interesante. Durante el proceso de su manufactura, presentaron problemas, debidos a las características plásticas que adquirieron con la incorporación del surfactante en las concentraciones mencionadas, que les confirió una consistencia tal, que dificultaba su manejo. Estas características se manifiestan en los valores de dureza, que son significativamente menores que los correspondientes al resto de las tabletas, sin importar el tipo de surfactante; además de que el hinchamiento que sufrieron durante la disolución se debió, seguramente a estas características.

La Tabla 7, resume los resultados obtenidos para los valores de la pendiente de la recta que se obtiene al graficar Q como una función de la raíz cuadrada del tiempo, obtenidos de la regresión lineal, por el método de mínimos cuadrados, de los datos correspondientes. Esta pendiente es la k de la ecuación [5].

La Tabla 8, presenta los valores que se obtuvieron para el coeficiente de difusión (D), de la papaverina en cada una de las tabletas sometidas a disolución, calculados a partir de

TABLA 7.

PENDIENTES DE LAS RECTAS Q vs. $t^{1/2}$ k (g/cm ² seg ^{1/2}) x 10 ⁵				
CONC. % p/p	SURFACTANTE			
	BRIJ 35	TWEEEN 80	T. E. A.	I. S. S.
0.5	4.50	4.47	4.33	1.52
1.0	4.78	5.33	2.22	2.31
2.0	4.30	4.73	3.14	3.17
5.0	11.10	7.53	4.02	3.39
10.0	11.26	10.00	3.62	3.41

Nota: El valor de k para la tabla sin surfactante fué de 4.32×10^{-5} .

la ecuación siguiente:

$$Q = (2DA'St)^{\frac{1}{2}} \quad \dots [14]$$

que es la ecuación de Higuchi [4], considerando la existencia de condiciones sink, que en términos de D, se expresa:

$$D = Q^2 / 2A'St \quad \dots [15]$$

que en combinación con la ecuación [5], la expresión se reduce a la siguiente:

$$D = k^2 / 2A'S \quad \dots [16]$$

donde la constante k, incluye los efectos debidos a la tortuosidad y la porosidad.

El valor de S, determinado experimentalmente de acuerdo a la sección II.2.2.C., fué de $16.32 \times 10^{-3} \text{ g/cm}^3$; el valor de A' que es la cantidad de papaverina por unidad de volumen de tableta, se calculó para cada sistema, dividiendo la cantidad total de la misma por el volumen de cada tableta, calculado de acuerdo a la consideración de que es un pequeño cilindro, cuyo volumen está dado por:

$$V = \pi r^2 h \quad \dots [17]$$

El coeficiente de difusión calculado de ésta manera, representa un coeficiente de difusión total, englobando la difusión de la papaverina a través de la matriz de cera y a través del medio de disolución.

TABLA 8.

COEFICIENTES DE DIFUSION DE LA PAPAVERINA EN CADA FORMULACION $D(\text{cm}^2/\text{seg}) \times 10^7$				
CONC. % p/p	S U R F A C T A N T E			
	BRIJ 35	TWEEN 80	T. E. A.	L.S.S.
0.5	1.890	2.020	1.820	0.326
1.0	2.110	2.860	0.503	0.519
2.0	1.900	2.120	1.000	1.030
5.0	14.600	6.140	1.610	1.220
10.0	12.800	16.800	1.340	1.260

Nota: El valor de D para la table-
ta sin surfactante fué de
 1.845×10^{-7} .

III.2. Gráficas

La Gráfica 1, representa la curva patrón utilizada de acuerdo a la sección II.2.2.B., en la determinación de clorhidrato de papaverina en el medio de disolución, los granulados y las tabletas antes y después de la disolución. Como se había mencionado anteriormente la presencia de los surfactantes no interfirió en el ensayo.

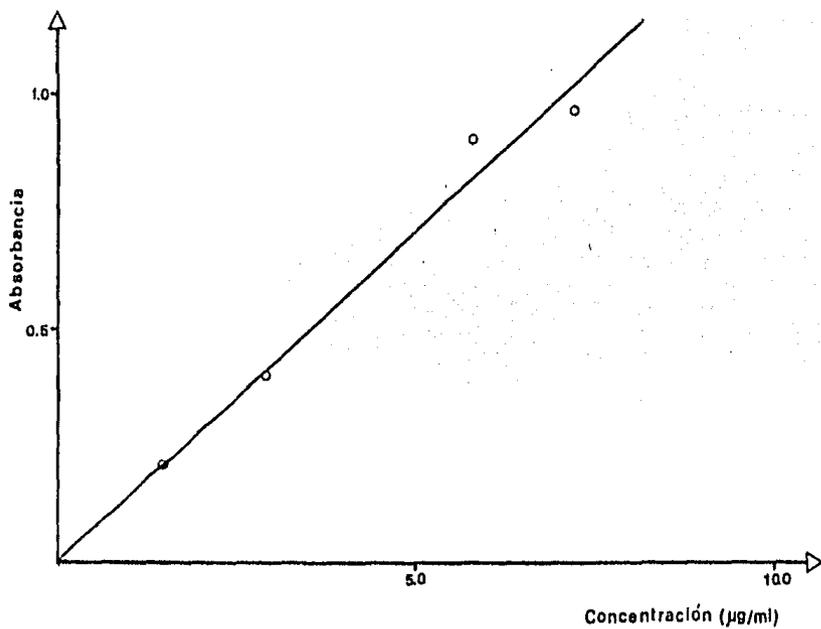
Las Gráficas 2a, 2b, 2c, 2d y 2e, son la representación de los datos correspondientes a las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6, que ilustran el efecto, que la naturaleza del surfactante, tiene sobre la liberación del clorhidrato de papaverina de la matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico.

Cada una de las gráficas ilustran el efecto que producen los cuatro surfactantes utilizados, incorporados en las tabletas en 5 diferentes concentraciones, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 y 10.0 % p/p; además se incluye el comportamiento de la liberación de la tableta preparada sin surfactante, como sistema de referencia.

Las Gráficas 3a, 3b, 3c y 3d, representan también, los datos correspondientes a las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6; la manera en que se presentan, ilustra el efecto que la variación de la concentración de surfactante incorporado en la matriz, tiene sobre la liberación del clorhidrato de papaverina, y cada gráfica de estas corresponde a cada uno de los surfactantes utilizados.

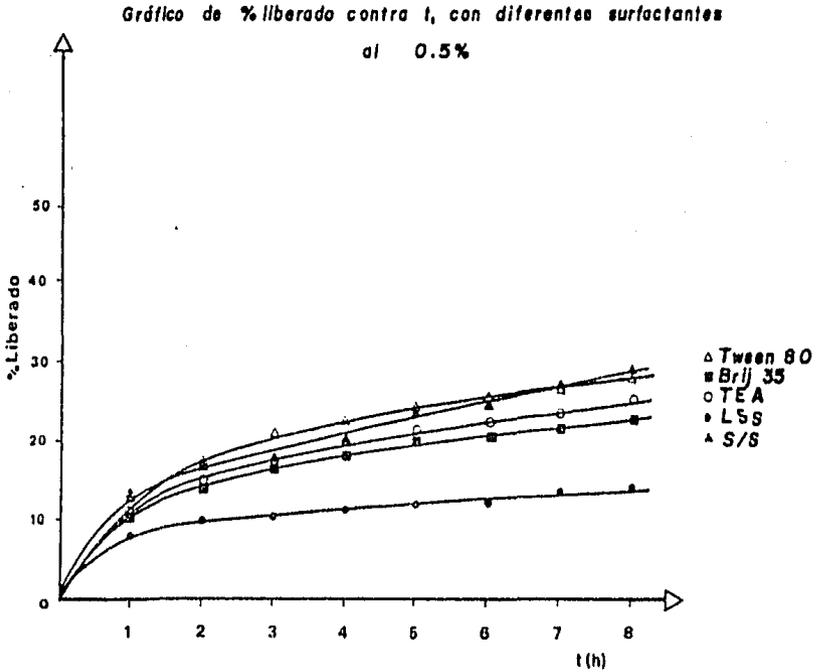
Las gráficas 4a, 4b, 4c, 4d y 4e, representan la descripción de la liberación mediante el modelo de difusión controlada de

CURVA PATRON.



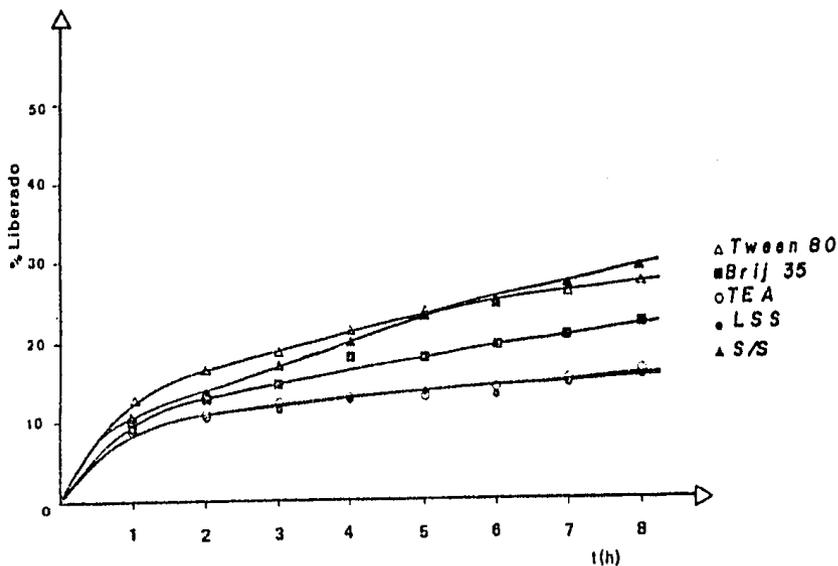
GRAFICA 1. Curva patrón para la determinación del clorhidrato de papaverina en HCl 0.1 N.

$r = 0.9926$; $r^2 = 0.9852$; $b = 6.83 \times 10^{-3}$; $m = 0.1398$;
 $\epsilon = 139.8 \text{ ml/mg}$ (celda de 1 cm).

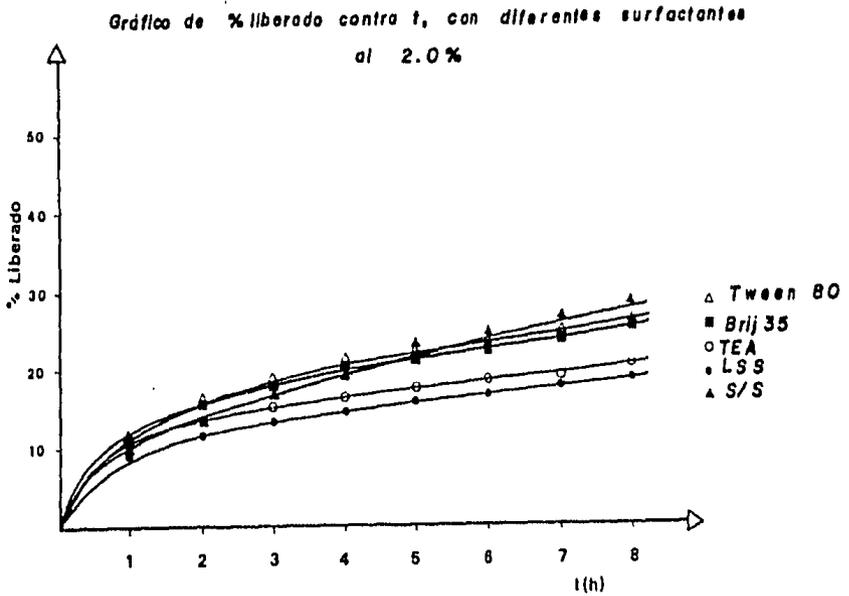


GRAFICA 2a. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro" del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, en HCl 0.1 N como medio de liberación.

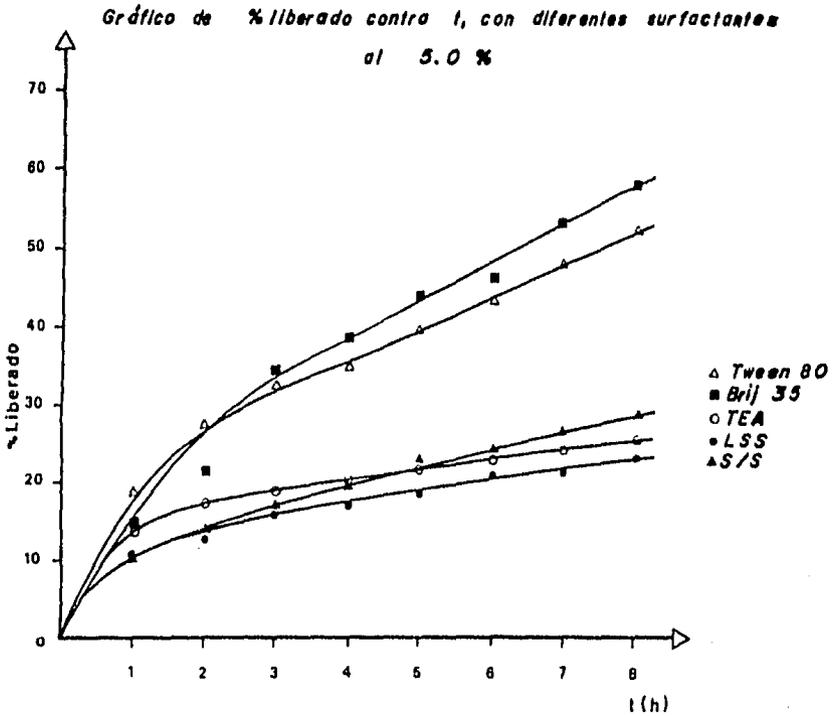
Gráfico de % liberado contra t, con diferentes surfactantes
al 1,0 %



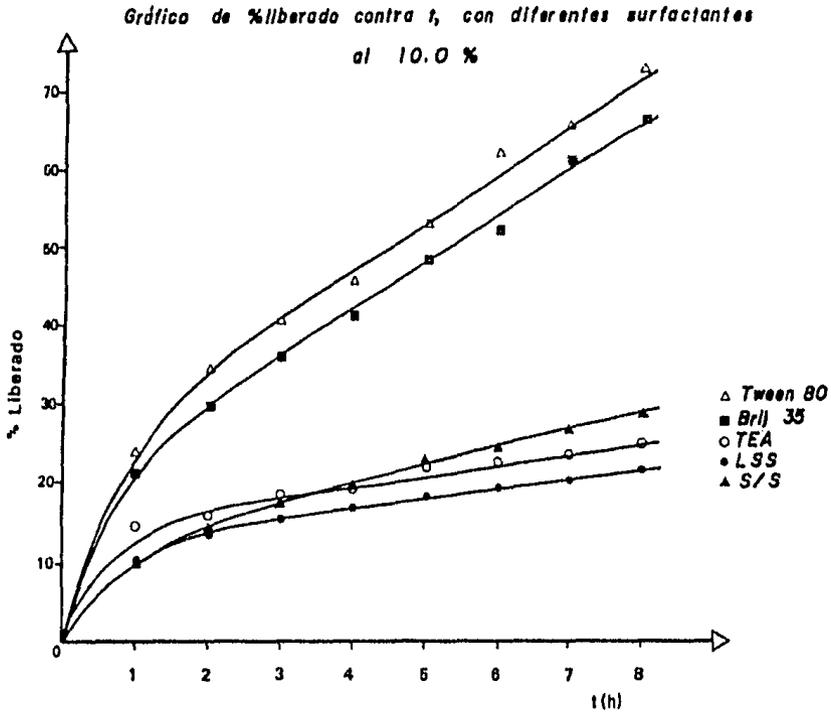
GRAFICA 2b. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro" del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, en HCl 0.1 N como medio de liberación.



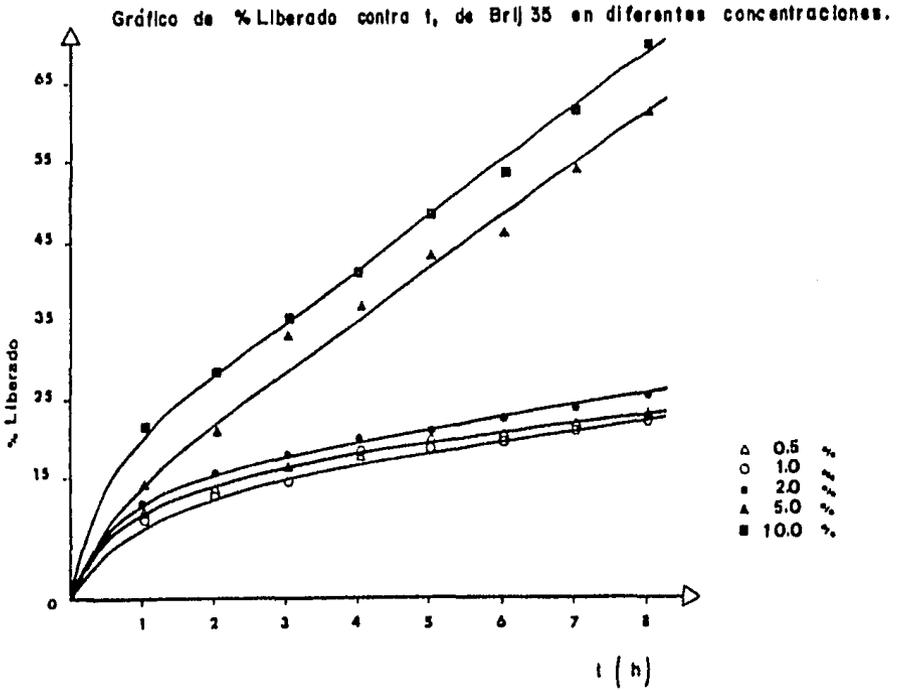
GRAFICA 2c. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro" del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, en HCl 0.1 N como medio de liberación.



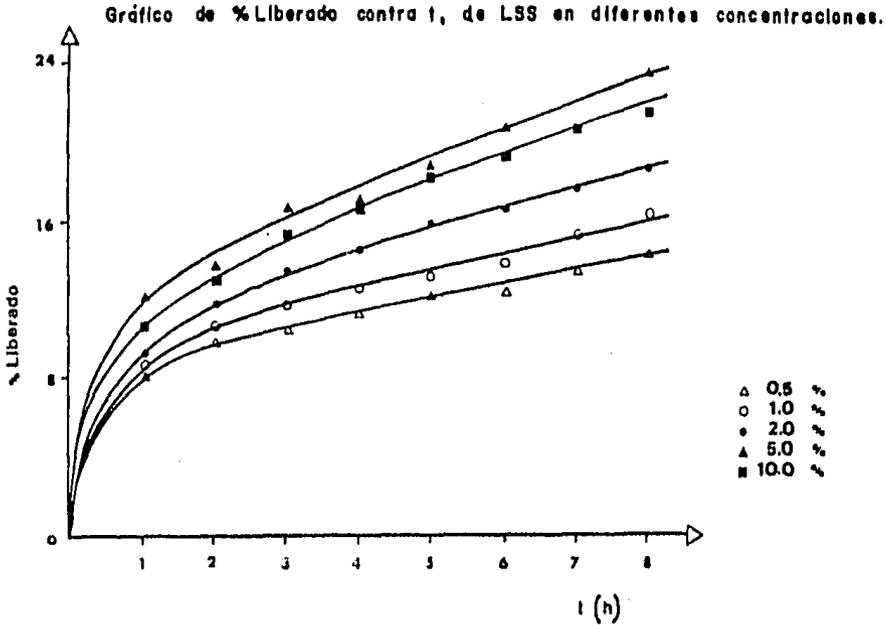
GRAFICA 2d. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro" del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y - alcohol estearílico, en HCl 0.1 N como medio de liberación.



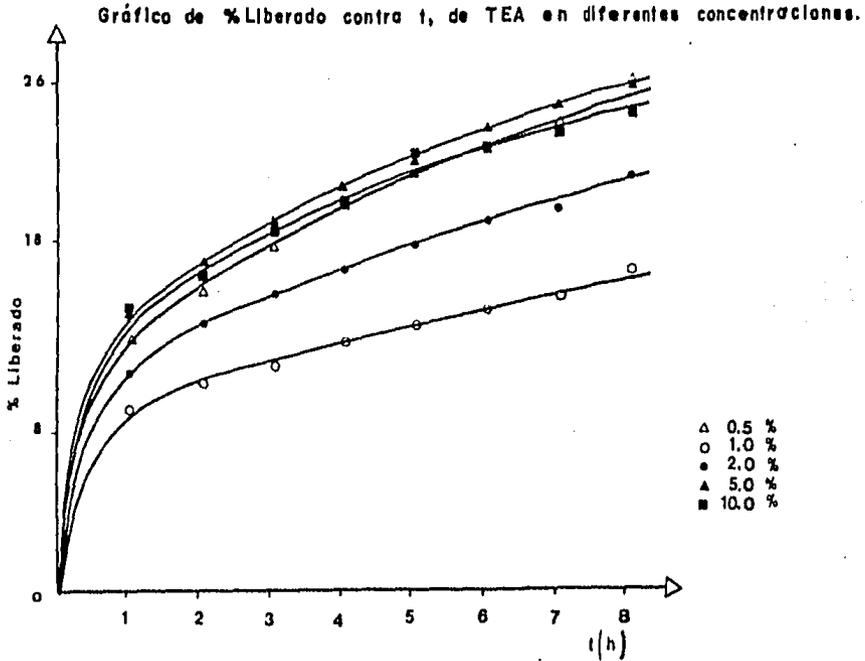
GRAFICA 2e. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro" del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y - alcohol estearílico, en HCl 0.1 N como medio de libera--- ción.



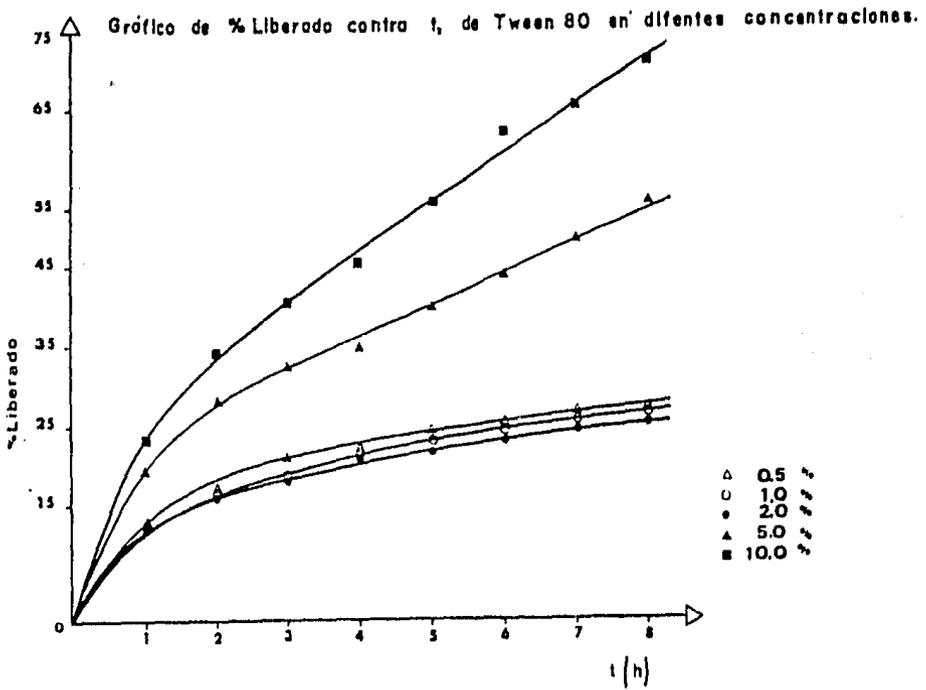
GRAFICA 3a. Efecto de la concentración del surfactante incorporado a una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico sobre la liberación "in vitro" de clorhidrato de papaverina - en HCl 0.1 N como medio de liberación.



GRAFICA 3b. Efecto de la concentración del surfactante incorporado a una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico sobre la liberación "in vitro" del clorhidrato de papaverina en HCl 0.1 N como medio de liberación.



GRAFICA 3c. Efecto de la concentración del surfactante incorporado a una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico sobre la liberación "in vitro" del clorhidrato de papaverina en HCl 0.1 N como medio de liberación.



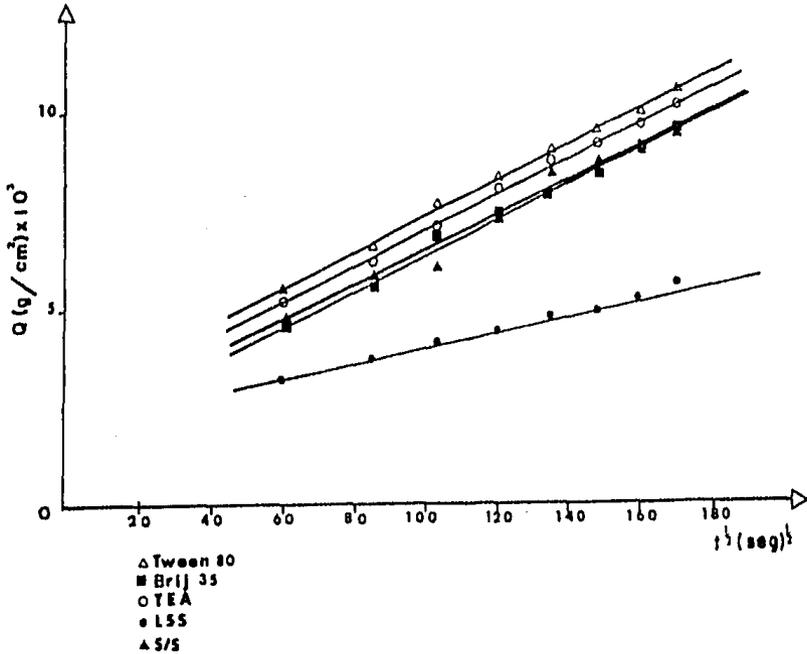
GRAFICA 3d. Efecto de la concentración del surfactante incorporado a una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico sobre la liberación "in vitro" del clorhidrato de papaverina- en HCl 0.1 N como medio de liberación.

T. Higuchi (10). La elección de éste modelo como aquel que mejor describe el comportamiento de la liberación del principio activo de las tabletas, se basó, únicamente en la bibliografía (17-23); posteriormente se amplía la discusión sobre éste punto.

Las Gráficas 5a, 5b, 5c y 5d, ejemplifican el efecto de la concentración del surfactante sobre la liberación, de acuerdo al modelo antes mencionado.

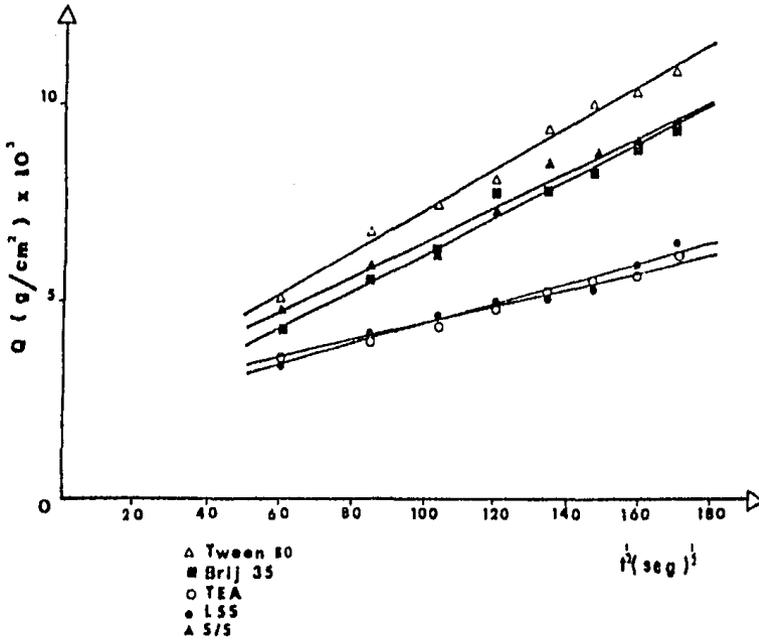
Las Gráficas 6a, 6b y 6c, representan la correlación que existe entre la velocidad de liberación del fármaco de las tabletas y la actividad superficial de los surfactantes incorporados en la matriz. Esta correlación se hizo en base a la reportada por Desai et al. (19), misma que se mencionó en la introducción, en la sección I.2.2.; eligiendo la pendiente de las gráficas de Q vs. $t^{1/2}$, como parámetro representativo de la velocidad de liberación, y a la tensión superficial como función de la actividad superficial del surfactante en solución, dependientes de la concentración de surfactante en la tableta (%p/p) y en la solución (%p/v), respectivamente.

Gráfico de Q contra $t^{1/2}$, con diferentes surfactantes
al 0.5 %



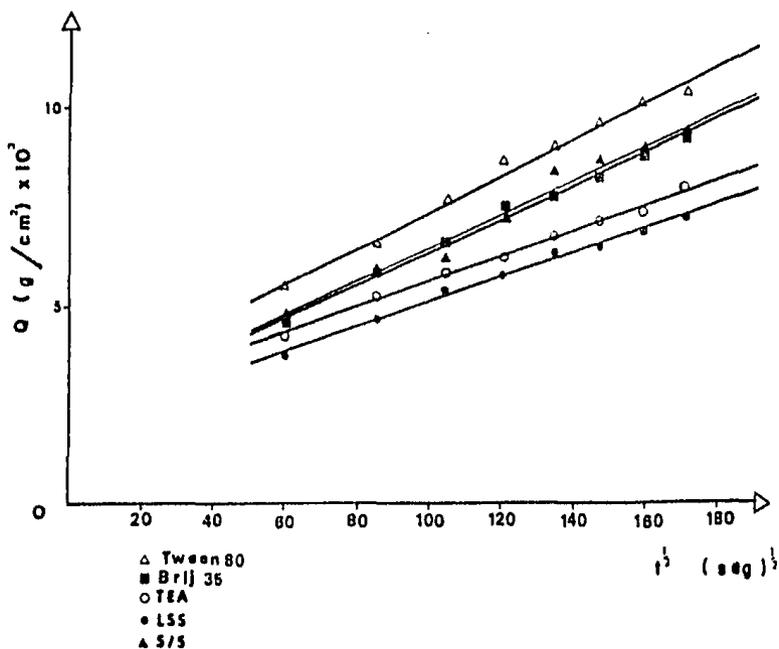
GRAFICA 4a. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro", del clorhidrato de papaverina en una matriz de cera de carnauba y alcohol es tearílico, en HCl 0.1 N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).

Gráfico de Q contra $t^{1/2}$ con diferentes surfactantes
al 1.0 %



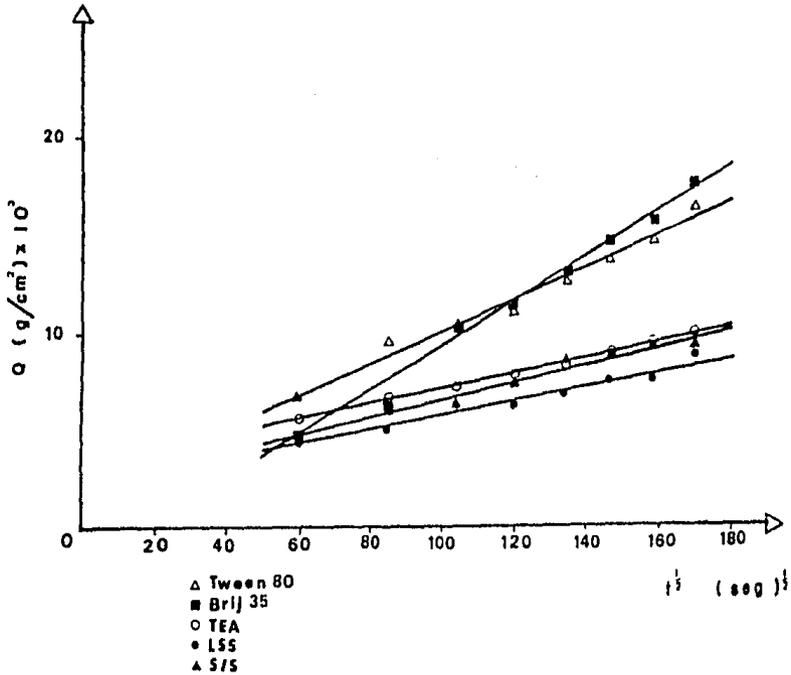
GRAFICA 4b. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro", del clorhidrato de papaverina en una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, en HCl 0.1 N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).

Gráfico de Q contra $t^{1/2}$ con diferentes surfactantes al 2.0 %



GRAFICA 4c. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro", del clorhidrato de papaverina en una matriz de cera de carnauba y alcohol es tearílico, en HCl 0.1 N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).

Gráfico de Q contra $t^{1/2}$ con diferentes surfactantes.
al 5.0 %



GRAFICA 4d. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro", del clorhidrato de papaverina en una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, en HCl 0.1 N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).

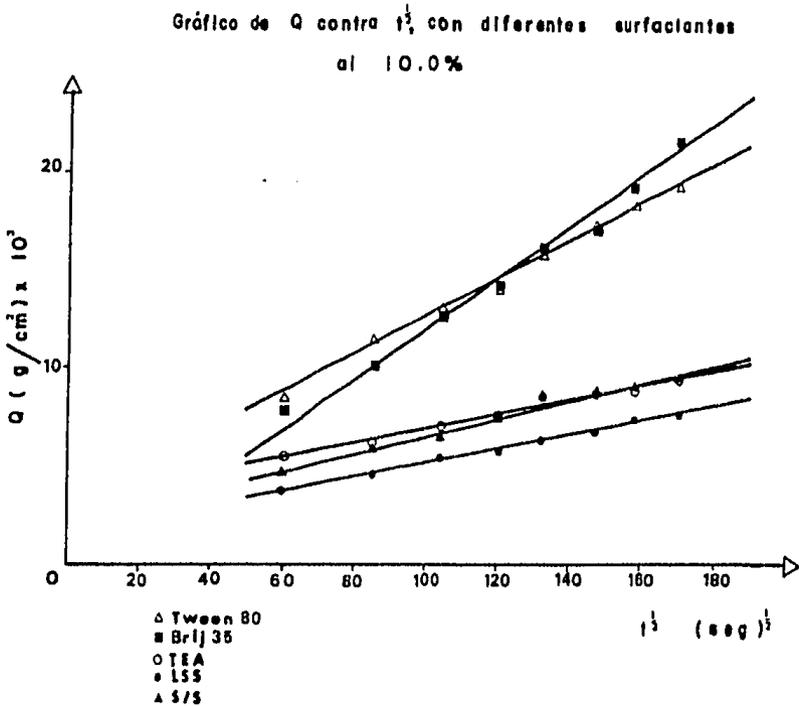
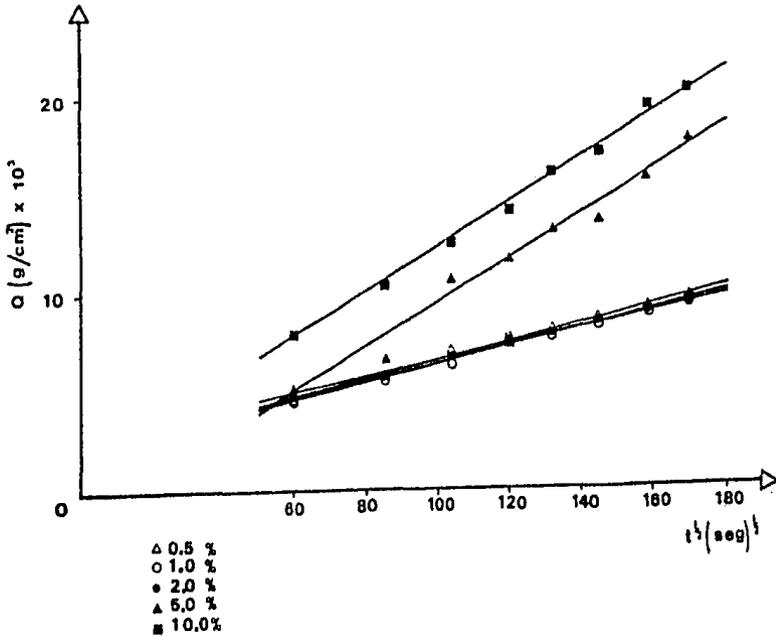
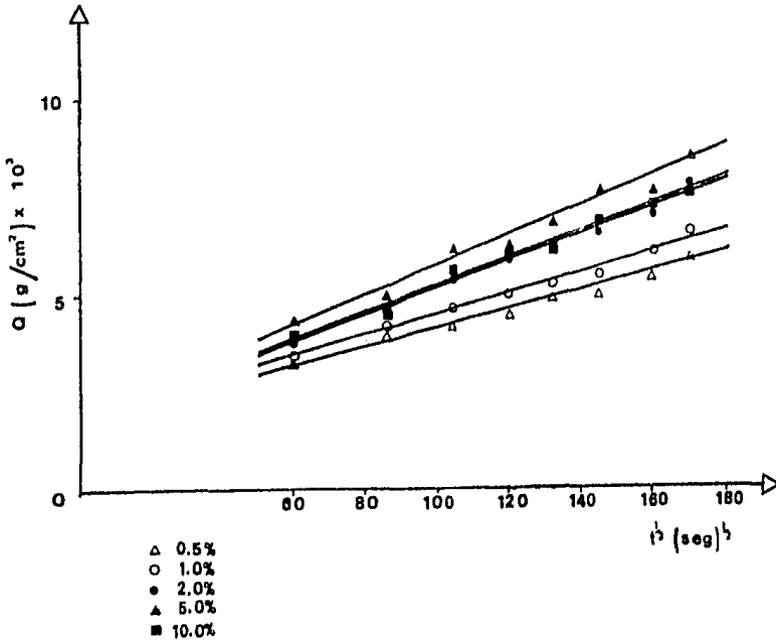


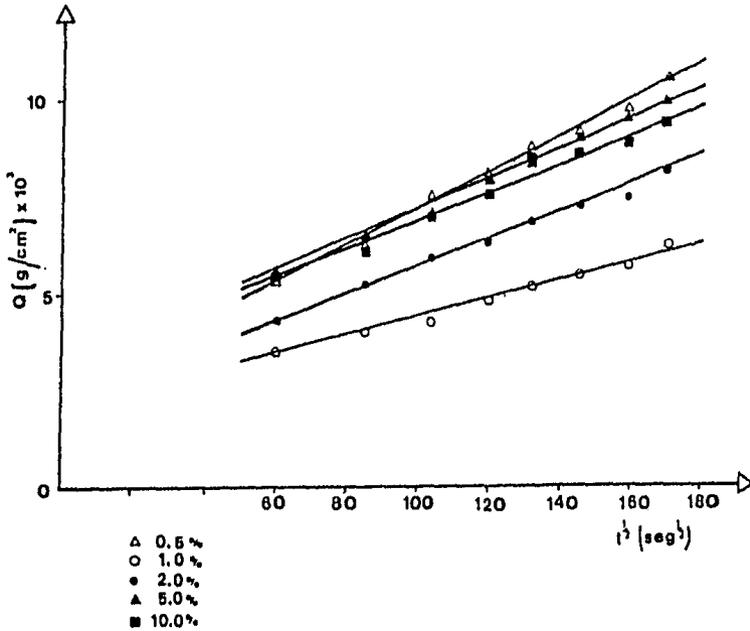
GRAFICO 4e. Efecto de la naturaleza del surfactante sobre el comportamiento de la liberación "in vitro", del clorhidrato de papaverina en una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, en HCl 0.1 N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).

Gráfico de Q contra $t^{1/2}$ para Brij 35 en diferentes concentraciones.

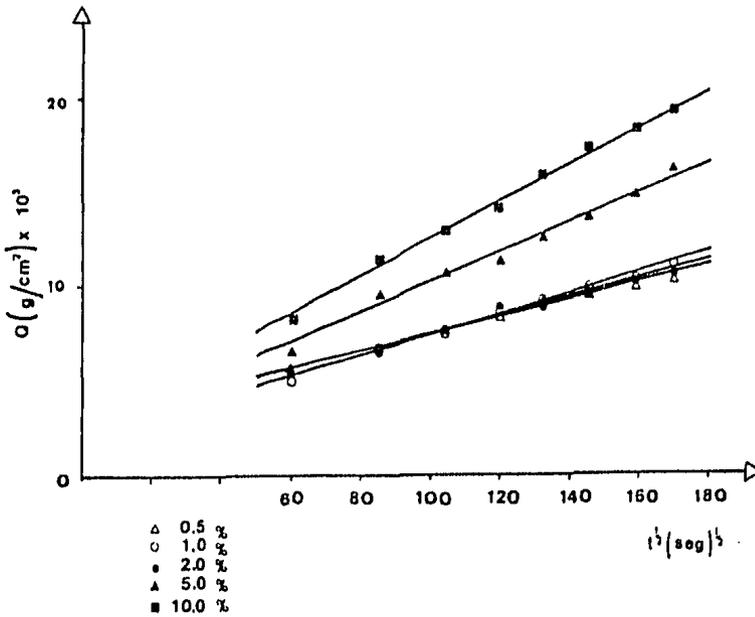
GRAFICA 5a. Efecto de la concentración del surfactante incorporado en una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, sobre la liberación "in vitro", de clorhidrato de papaverina en HCl 0.1 N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).

Gráfico de Q contra $t^{1/2}$ de LSS en diferentes concentraciones.

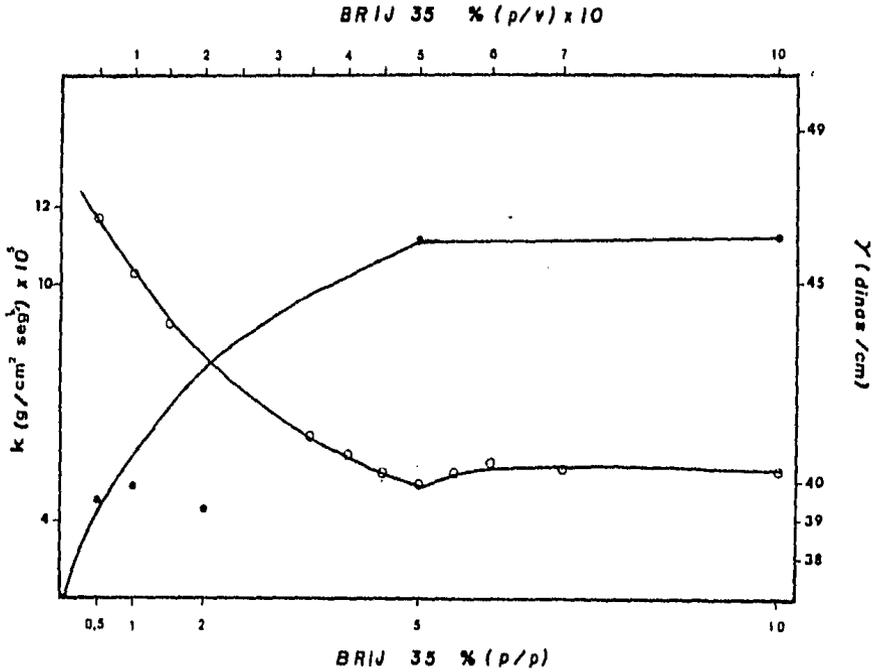
GRAFICA 5b. Efecto de la concentración del surfactante incorporado en una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, sobre la liberación "in vitro", de clorhidrato de papaverina en HCl 0.1 N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).

Gráfico de Q contra $t^{1/2}$ de TEA en diferentes concentraciones.

GRAFICA 5c. Efecto de la concentración del surfactante incorporado en una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, sobre la liberación "in vitro", de clorhidrato de papaverina en HCl 0.1 N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).

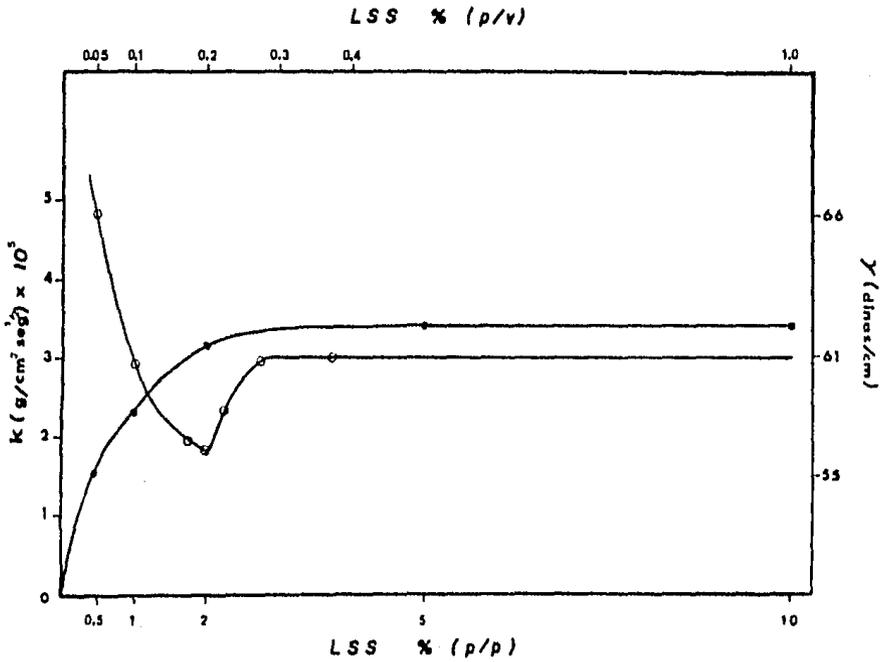
Gráfico de Q contra $t^{1/2}$ de Tween 80 en diferentes concentraciones.

GRAFICA 5d. Efecto de la concentración del surfactante incorporado en una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, sobre la liberación "in vitro", de clorhidrato de papaverina en HCl 0.1 N como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10).



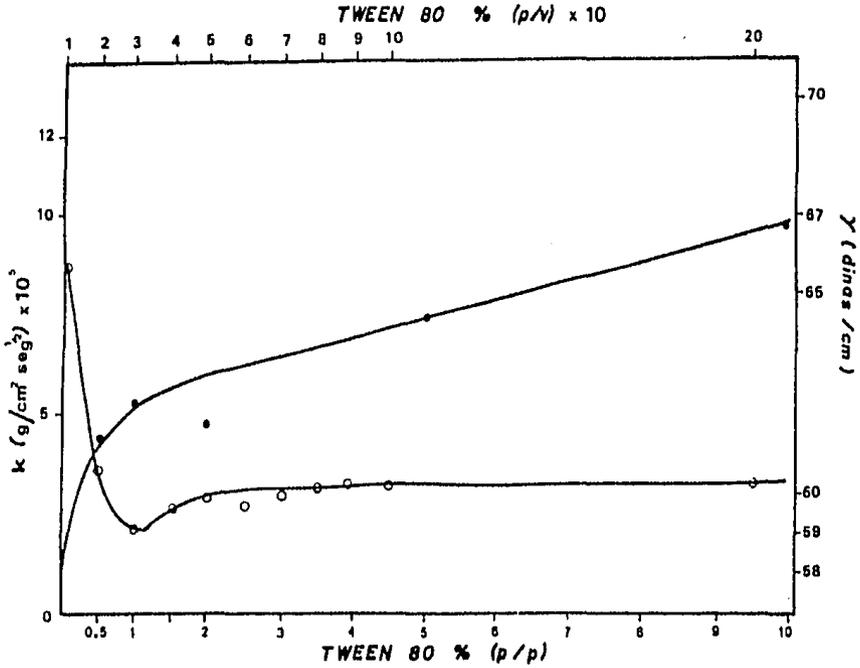
GRAFICA 6a. Correlación entre la velocidad de liberación del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, conteniendo diferentes concentraciones de BRIJ 35 en HCl 0.1 N como medio de liberación y la actividad superficial del mismo surfactante en solución.

- Velocidad de liberación.
- Tensión Superficial.



GRAFICA 6b. Correlación entre la velocidad de liberación del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, conteniendo diferentes concentraciones de Lauril Sulfato de Sodio (LSS) en HCl 0.1 N como medio de liberación y la actividad superficial del mismo surfactante en solución.

- Velocidad de liberación.
- Tensión superficial.



GRAFICA 6c. Correlación entre la velocidad de liberación del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, conteniendo diferentes concentraciones de TWEEN 80 en HCl 0.1 N como medio de liberación y la actividad superficial del mismo surfactante en solución.

- Velocidad de liberación.
- Tensión superficial.

III.3. Microfotografías*

En la Figura 9, se muestra la microfotografía de la superficie de una tableta de Brij 35 al 5.0%, antes de ser sometida al proceso de disolución.

En la Figura 10, se muestra el efecto de la disolución sobre la superficie de una tableta de la misma formulación. Ambas fotografías fueron tomadas de acuerdo a lo descrito en la -- sección II.2.2.F.; la longitud calibrada que aparece en la - parte inferior de cada fotografía, corresponde a una distancia de 1000 micrómetros.

*Agradecemos la valiosa colaboración de Rodolfo Robles Gómez, para la obtención de éstas microfotografías.

FIGURA 9.

Superficie de una tableta de clorhidrato de papaverina, embebido en una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, que contiene Brij 35 en una concentración de 5.0%, antes de ser sometida al proceso de disolución.

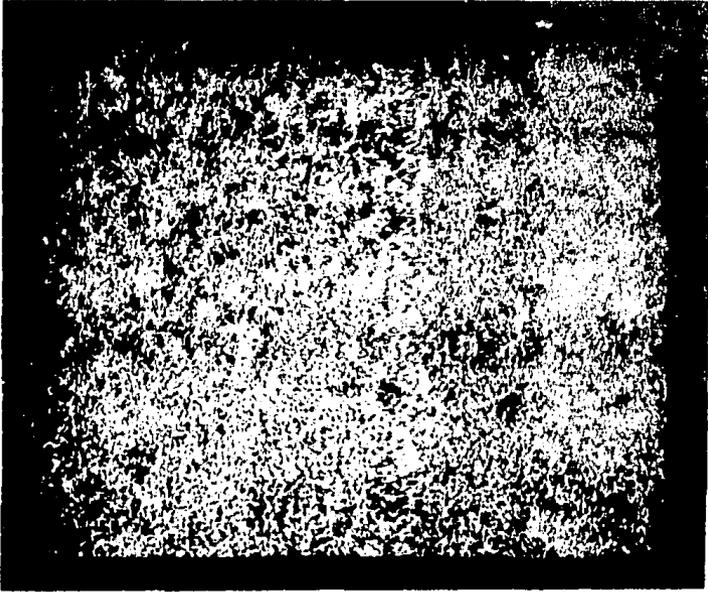
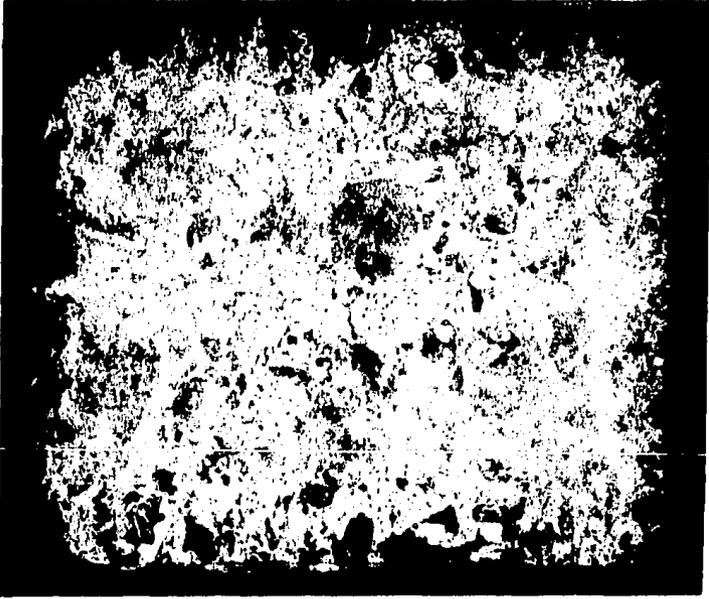


FIGURA 10.

Superficie de una tableta de clorhidrato de papaverina, embebido en una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, que contiene Brij 35 en una concentración de 5.0%, después - de ser sometida al proceso de disolución, en ácido clorhídrico 0.1 N como medio de liberación.



IV. DISCUSION

IV.1. Sobre los Procedimientos Utilizados y los Sistemas Experimentados

En relación a la manufactura de los sistemas de liberación - (sección II.2.1.), es necesario apuntar, que originalmente - las formulaciones se prepararon con 35% de fármaco; sin embargo, como se observa en la primera columna de la Tabla 1 , los porcentajes que realmente se lograron incorporar, oscilan entre 27 y 32%. La única posibilidad que se encontró para explicar éste hecho, es la ineficiencia en el proceso de congelamiento, que favorece la sedimentación del principio - activo y el surfactante, ya que estos forman una suspensión inestable con la base fundida.

Se descartó la posibilidad de la influencia del método de -- cuantificación, pues como se observa en la misma primera columna, los coeficientes de variación representan diferencias insignificantes para la misma determinación, reforzándose -- éste hecho por los resultados de la última columna, donde se ve que la cantidad total determinada es casi el 100% de la - incorporada realmente. Además de que la pureza del fármaco , que fue de 95.26%, se consideró al preparar la formulación - original.

En lo que se refiere a la mala incorporación del surfactante, no fue demostrado experimentalmente, pero se supone que si - hubiese determinado la cantidad de surfactante realmente incorporado, ésta sería sensiblemente menor a la supuestamente añadida. Por otro lado, el estado físico de los surfactantes, dificultó su incorporación.

Con la finalidad de hacer comparables entre sí, a los sistemas de liberación, se trató de mantener constantes, tanto a su dureza como a la cantidad de papaverina por tableta. Sin embargo, como se aprecia en la Tabla 1, la dureza de los sistemas de Brij 35 o Tween 80 al 5.0 y 10.0%, es significativamente menor, que la correspondiente al resto de las tabletas, aunque la cantidad de papaverina por cada tableta, no presenta gran variación de sistema a sistema.

En cuanto a la menor dureza, que presentaron los sistemas antes señalados, se puede suponer, está directamente relacionada a la mayor liberación que presentaron, dándose éste fenómeno como consecuencia de las características particulares de estos sistemas, mencionadas en la sección III.1., donde se dice que el hinchamiento que sufrieron durante la disolución, provoca un aumento del área de exposición, en las proporciones descritas. Debido a que el modelo de difusión controlada, supone un área de exposición constante, se procedió a tratar a los resultados, con la consideración de que el aumento de área es constante con respecto al tiempo, minimizándose así, el efecto del hinchamiento sobre la liberación. Otro aspecto mencionado, es el de la plasticidad, que adquirieron estos sistemas, que de acuerdo a Desai et al. (20), afecta la liberación.

En la determinación de la CMC de los surfactantes utilizados de acuerdo a la sección II.2.2.D., es importante aclarar que se hizo a 25°C, en agua. Esto afecta su correlación con la velocidad de liberación, ya que está se realizó a 37°C y en HCl 0.1 N, que de acuerdo a Attwood y Florence (40), la determinación de la CMC, está seriamente influida por los efectos de la temperatura y la presencia de un electrolito fuerte. Sin embargo, estos resultados son útiles para los efectos de éste estudio.

IV.2. Modelo Matemático que Describe la Liberación

La liberación de solutos sólidos que no se desintegran durante un proceso de disolución, ha sido descrita mediante muchas teorías cinéticas, algunas de las cuales tienen aplicación específica a las tabletas constituidas por matrices de liberación -- lenta, como ya se ha explicado con cierta profundidad en la introducción, sección I.2.

Con la finalidad de encontrar el modelo más adecuado a la descripción del comportamiento de la liberación del clorhidrato de papaverina de la matriz de cera y alcohol estearílico, se compararon principalmente cuatro modelos, que son: el modelo de orden cero; el de primer orden; el de la raíz cúbica y el modelo de difusión controlada. Para éste propósito se siguió el tratamiento de datos propuesto por Cobby et al. (13), que puede resumirse en los siguientes términos:

Se define f_t como la fracción liberada al tiempo t , expresada como:

$$f_t = 1 - W_t / W_0 \quad \dots [18]$$

donde:

W_t = Cantidad de fármaco remanente en la tableta al tiempo t .

W_0 = Cantidad de fármaco inicial en la tableta.

A partir de ésta consideración es posible expresar las ecuaciones de cada uno de los modelos, de la siguiente forma; con las consideraciones pertinentes para cada caso:

Si se asume que el cambio en el área superficial de la tableta durante la disolución es despreciable, es decir que el área de

la tableta al término de la disolución, tiene esencialmente el mismo valor que el determinado antes de comenzar el proceso, y que existen condiciones sink perfectas, la liberación será de orden cero y estará descrita por una ecuación, similar en forma a la propuesta por Nerst et al. (35):

$$W_0 - W_t = kt \quad \dots[19]$$

dividiendo la ecuación [19], por W_0 se tiene:

$$1 - W_t/W_0 = k_0 t \quad \dots[20]$$

donde:

$$k_0 = k/W_0$$

que en combinación con la ecuación [18], da la siguiente expresión:

$$f_t = k_0 t \quad \dots[21]$$

que supone que la liberación es independiente de la concentración del fármaco embebido en la matriz cerosa, y predice una línea recta al graficar la fracción liberada como función del tiempo.

Si se asume que el área de exposición decrece exponencialmente con respecto al tiempo, en el transcurso de la disolución, la liberación puede describirse mediante un modelo de una cinética de primer orden aparente, descrito por Wagner (36), que puede expresarse de la siguiente manera:

$$W_t = W_0 e^{-k_1 t} \quad \dots[22]$$

que si se expresa en su forma logarítmica y en combinación con la ecuación [18], da la expresión:

$$\ln(1 - f_t) = -k_1 t \quad \dots[23]$$

La ecuación [23], supone que la liberación es dependiente de la concentración inicial de soluto en la matriz. Y una gráfica del logaritmo de la fracción no liberada, en función del tiempo es una línea recta.

Hixson y Crowell (12), enunciaron la ley de la raíz cúbica, dada por la ecuación [9]. Esta relación se aplica a tabletas para las que la disolución es normal al área de exposición, y si las dimensiones de la tableta decrecen en forma proporcional, es decir, la forma geométrica es esencialmente la misma antes y después de que la disolución ha tenido lugar.

Si se divide la ecuación [9] por $W_0^{1/3}$, se tiene:

$$1 - \frac{W_t^{1/3}}{W_0^{1/3}} = K_\beta t \quad \dots [24]$$

donde:

$$K_\beta = K' / W_0^{1/3}$$

que en combinación con la ecuación [18], resulta:

$$(1 - f_t)^{1/3} = 1 - K_\beta t \quad \dots [25]$$

Esta última ecuación supone que una gráfica de la raíz cúbica de la fracción remanente en función del tiempo, es una línea recta, si existen condiciones sink perfectas.

El tratamiento de los datos de acuerdo al modelo de difusión controlada de T. Higuchi, es el que se presentó en la parte de resultados, sección III.1.

Que en los mismos términos utilizados con los modelos anteriores, se puede expresar, de acuerdo a la ecuación [5], como:

$$Q = (W_0 - W_t) / A = kt^{1/2} \quad \dots [26]$$

que si se divide por W_0 , y se escribe en combinación con la ecuación [18], se tiene:

$$f_t = k_H t^{1/2} \quad \dots [27]$$

donde:

$$k_H = kA/W_0$$

que en esencia, es la misma función expresada en las Gráficas 4a-4e y 5a-5d, para todos los sistemas utilizados en este trabajo.

En la Tabla 9, se presentan los datos obtenidos de la regresión lineal, por el método de mínimos cuadrados, para cada uno de los modelos, de acuerdo a las ecuaciones correspondientes.

En las Gráficas 7,8,9 y 10, se presenta la descripción de la liberación del clorhidrato de papaverina, en el sistema de Brij 35 al 10.0%, que se eligió como ejemplo, para los modelos de orden cero, primer orden, raíz cúbica y difusión controlada respectivamente.

Del análisis estadístico de los datos que se presentan en la Tabla 9, mediante pruebas de hipótesis, utilizando la distribución de t-student ($\alpha = 5\%$), no fue posible obtener conclusiones útiles ya que ninguno de los modelos presentó diferencias significativas para descartar su linealidad; situación que puede corroborarse observando las gráficas correspondientes a cada modelo.

Por ésta razón se eligió la cantidad de papaverina liberada a la mitad de la liberación ($t=4h$), determinada experimentalmen-

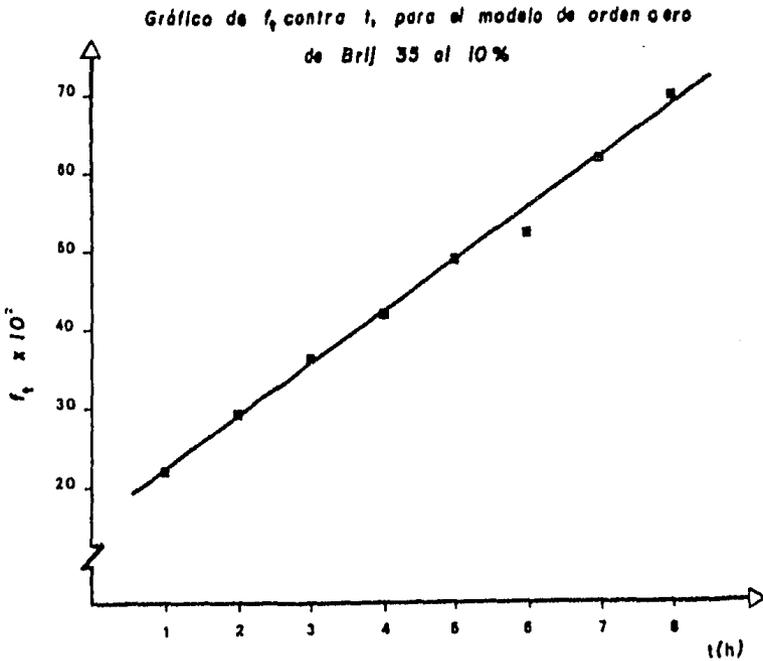
TABLA 9.

Datos de la correlación lineal, por mínimos cuadrados para cada uno de los modelos comparados, en los sistemas indicados.

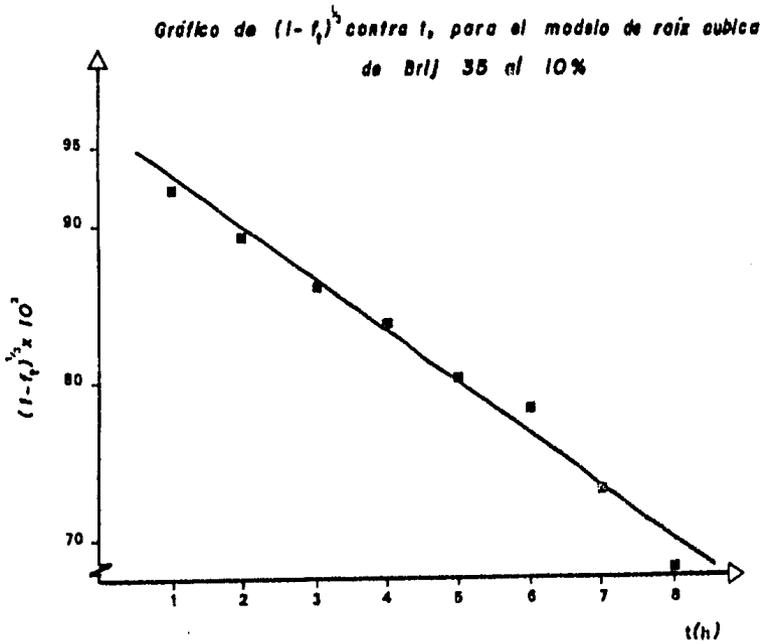
MODELO	Correlación	BRIJ 35		L.S.S.		T.E.A.		TWEEN 80		SIN SURFACTANTE
		0.5%	10.0%	0.5%	10.0%	0.5%	10.0%	0.5%	10.0%	
ORDEN CERO	r	0.9828	0.9969	0.9882	0.9834	0.9941	0.9720	0.9591	0.9962	0.9729
	r ²	0.9659	0.9940	0.9766	0.9671	0.9882	0.9447	0.9200	0.9924	0.9464
PRIMER ORDEN	b	0.1051	0.1539	0.0772	0.1065	0.1182	0.1391	0.1388	0.1969	0.1270
	m	0.0165	0.0659	0.0883	0.0142	0.0180	0.0140	0.0191	0.0659	0.0188
RAIZ CUBICA	r	-0.9863	-0.9864	-0.9884	-0.9765	-0.9939	-0.9899	-0.9698	-0.9952	-0.9878
	r ²	0.9729	0.9729	0.9770	0.9536	0.9879	0.9800	0.9404	0.9904	0.9758
DIFUSION CONTROLADA	b	-0.1088	-0.0800	-0.0797	-0.1095	-0.1200	-0.1459	-0.1456	-0.0179	-0.1307
	m	-0.0200	-0.0123	-0.0094	-0.0166	-0.0236	-0.0173	-0.0247	-0.1353	-0.0234
ORDEN CERO	r	-0.9851	-0.9883	-0.9887	-0.9826	-0.9951	-0.9731	-0.9638	-0.9978	-0.9742
	r ²	0.9705	0.9768	0.9778	0.9656	0.9902	0.9468	0.9288	0.9955	0.9492
PRIMER ORDEN	b	0.9641	0.9640	0.9737	0.9650	0.9597	0.9518	0.9519	0.9477	0.9564
	m	-0.0063	-0.0034	-0.0030	-0.0053	-0.0070	-0.0055	-0.0075	-0.0352	-0.0073
DIFUSION CONTROLADA	r	0.9953	0.9954	0.9761	0.9963	0.9947	0.9862	0.9952	0.9962	0.9889
	r ²	0.9908	0.9908	0.9529	0.9933	0.9894	0.9725	0.9905	0.9924	0.9779
ORDEN CERO	b	0.0019	0.0009	0.0021	0.0018	0.0028	0.0032	0.0029	0.0024	0.0021
	m*	4.50	11.26	1.54	3.41	4.33	3.62	4.47	10.00	4.32

* m x 10⁵

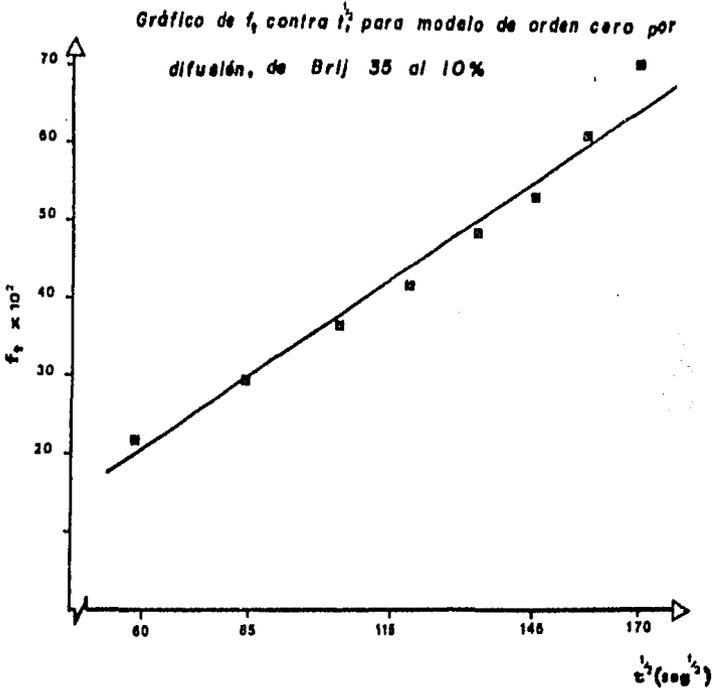
r=coeficiente de correlación; r²=coeficiente de determinación; b=intercepto; m=pendiente.



GRAFICA 7. Descripción de la liberación del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de -- carnauba y alcohol estearílico, en ácido clorhídrico 0.1 N, como medio de liberación, de acuerdo al modelo de orden cero (ecuación [21]).



GRAFICA 9. Descripción de la liberación del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de -- carnauba y alcohol estearílico, en ácido clorhídrico 0.1 N, como medio de liberación, de acuerdo al modelo de la raíz cúbica (ecuación [25]).



GRAFICA 10. Descripción de la liberación del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, en ácido clorhídrico 0.1 N, como medio de liberación, de acuerdo al modelo de difusión controlada (ecuación [27]).

te, como parámetro de comparación, con la cantidad que predice cada uno de los modelos analizados.

Para éste fin, se eligieron los sistemas de menor y mayor concentración de surfactante y el sistema libre de éste. Se consideraron los valores de las constantes de cada modelo (pendientes de la regresión lineal) y el tiempo a 4 horas (en las unidades adecuadas). Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 10.

Es evidente, que los modelos que más se ajustan al dato experimental, son el de difusión controlada y el de primer orden, -- mientras que el modelo de orden cero y el de la raíz cúbica -- son prácticamente inútiles, razón por la cual se descartaron -- mediante éste sencillo análisis.

Para poder elegir, entre los dos modelos restantes, al más adecuado, se adoptó el siguiente tratamiento, propuesto por ---- Schwartz et al. (23):

Escribiendo la ecuación de difusión de Higuchi [5], en su forma logarítmica, se tiene que:

$$\ln Q = \ln k + \frac{1}{2} \ln t \quad \dots [28]$$

Que predice una línea recta al graficar el logaritmo de la --- cantidad liberada por unidad de área (Tablas 2,3,4,5,6), como una función del logaritmo del tiempo, con una pendiente de 0.5 y un intercepto, cuyo valor debe coincidir con el logaritmo -- de la constante de la ecuación [5] (ver Tabla 7); éste modelo -- es esencialmente diferente al modelo de primer orden, que predice una dependencia del logaritmo de la cantidad con respecto al tiempo y no al logaritmo del tiempo.

TABLA 10.

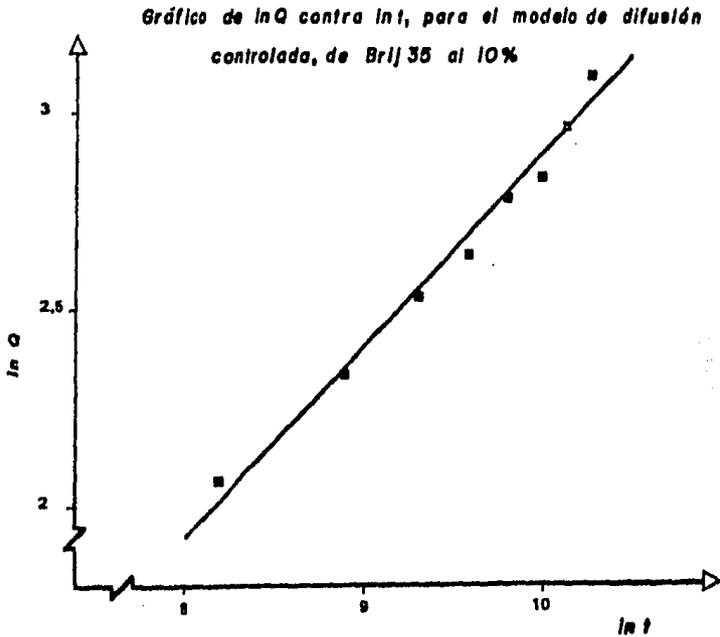
Cantidades liberadas de clorhidrato de papaverina en mg, al tiempo $t = 4h$, para cada uno de los modelos analizados, en los sistemas indicados.									
MODELO	BRIJ 35		L.S.S.		T.E.A.		TWEEN 80		SIN SURFAC-TANTE
	0.5%	10.0%	0.5%	10.0%	0.5%	10.0%	0.5%	10.0%	
EXPERIMENTAL	23.64	47.94	13.76	18.13	25.73	23.63	26.49	50.06	21.15
CERO ORDEN	8.68	30.54	4.15	6.18	9.37	6.71	8.91	28.97	7.74
PRIMER ORDEN	10.11	45.02	4.60	7.02	11.74	7.98	10.98	45.89	9.20
RAIZ CUBICA	9.62	40.92	4.43	6.80	10.57	7.64	10.19	40.22	8.77
DIFUSION CONTROLADA	17.12	46.15	5.70	12.77	16.73	14.74	16.72	42.08	15.03

Se eligió arbitrariamente el sistema de Brij 35 al 10.0%, para la comprobación de éste modelo, para el que se obtuvieron los valores de la correlación lineal que se indican al pie de la Gráfica 11, que es la correspondiente a éste tratamiento.

Es evidente que la correlación es mejor para éste modelo que para el modelo de primer orden (ver Tabla 10), así como que el valor de k es bastante aproximado al obtenido de la gráfica de la ecuación [5] (ver Tabla 7), y el valor de la pendiente es casi 0.5, como lo establece el modelo. Es pertinente -- indicar que éste tratamiento se les aplicó a todos los sistemas y que por no abultar más éste trabajo, sólo se muestra un ejemplo.

En base a la discusión anterior, se establecen las diferencias entre los modelos existentes para éste tipo de sistemas, siendo el más adecuado el modelo de difusión controlada de T. Higuchi (10), que establece una liberación de orden cero, pero controlada por la difusión del fármaco, y por la cantidad de éste en la matriz inerte.

Por otro lado ésta comprobación hace buena la consideración de que el aumento de área con respecto al tiempo es constante, consideración que se hizo en la sección III.1., en el cálculo de Q para los sistemas que sufrieron hinchamiento, de los cuales el Brij 35 10.0% es uno de ellos.



GRAFICA 11. Descripción de la liberación del clorhidrato de papaverina de una matriz de cera de carnauba y alcohol estearílico, en ácido clorhídrico 0.1 N, como medio de liberación, de acuerdo al modelo de difusión controlada en su expresión logarítmica (ecuación [28]).

$$r = 0.9919; r^2 = 0.9839; b = -1.863 = \ln k;$$

$$m = 0.4748.$$

IV.3. Efecto de la Naturaleza del Surfactante y su Concentración Sobre la Liberación.

En base a la discusión expuesta en la sección IV.2., en la que se demostró que el modelo matemático más adecuado para describir la liberación, es el modelo de difusión controlada de T. Higuchi, por lo que la explicación sobre el efecto de la naturaleza de surfactante y su concentración en la matriz, se centra en dicho modelo. Es necesario aclarar que para utilizar éste modelo, se asumen las consideraciones mencionadas en la sección I.2.1.A.

Por otro lado, es importante establecer el mecanismo de liberación con el fin de optimizar la presente discusión, -- éste mecanismo es el propuesto por Desai et al. (19) y -- Singh et al. (21). La acción humectante del surfactante -- promueve la penetración del medio de disolución en la matriz de cera y éste fluido que penetra, saldrá con fármaco en solución, además ésta misma acción humectante permite una distribución homogénea del fármaco en la matriz. Estos mismos autores, para enfatizar el papel de la humectación sobre la velocidad de liberación, demostraron, que la permeabilidad de la matriz limitada por la distribución del tamaño de poro y a su vez la velocidad de permeación, limitada por la presión de permeación del fluido de contacto, que se define por su tensión superficial y su ángulo de -- contacto, son los elementos principales que afectan la liberación del fármaco.

Este mecanismo de liberación, claramente supone la salida del fármaco mediante poros presentes en la tableta, que se crean durante el proceso de disolución; fenómeno que se -- comprueba en la Figura 10, que es la microfotografía de --

una tableta después de la disolución, que contrasta con la Figura 9, que representa la superficie de una tableta de la misma formulación, antes de ser sometida a la disolución.

Respecto a la influencia de la naturaleza del surfactante, se tiene lo siguiente: para el lauril sulfato de sodio (L.S.S.), se observa que su liberación es sensiblemente menor en todas las concentraciones, como se muestra en las gráficas 4a-4e; inclusive, es menor que la liberación del sistema sin surfactante. La trietanol amina (T.E.A.), presenta un comportamiento similar a éste, excepto a la concentración de 0.5%, donde se comporta de manera similar a los otros surfactantes. Tanto el L.S.S. como la T.E.A., son surfactantes de tipo catiónico, característica que implica, probablemente, una interacción química entre el surfactante y la base, que podría hacerla más compacta, disminuyendo el número y distribución de poros de liberación, que de acuerdo al mecanismo descrito, es un factor que limita la liberación. Para el L.S.S., además de lo anterior, pudo afectar su estado físico, que es de un polvo muy fino (aprox. 300 mallas), favoreciéndose la obstrucción de los poros de liberación, disminuyendo la porosidad de la matriz, y consecuentemente su permeabilidad, limitando la velocidad de permeación.

En cuanto al Brij 35 y al Tween 80, tienen una alta liberación, desde la primera hora de disolución, como se observa en las gráficas 2d y 2e, manteniéndose durante todo el curso de la liberación, alcanzando una liberación del 50 al 70% de fármaco. Ambos surfactantes son de carácter no iónico, que a diferencia de los catiónicos, presentan una mayor liberación que el sistema de referencia.

El efecto de la naturaleza del surfactante, es evidente en las gráficas 4d y 4e, donde se nota la diferencia entre -- los grupos catiónico y no iónico, en lo que se refiere a -- la cantidad liberada, así como a la velocidad de libera--- ción.

A diferencia de los sistemas que contenían surfactantes ca-- tiónicos, los sistemas constituidos con surfactantes no -- iónicos, aumentaron la liberación debido a la acción hume-- cante que logra el surfactante en la interfase tableta-me-- dio de disolución, que permite una mayor penetración del -- fluido de liberación en la matriz, promoviendo una mayor -- salida del fármaco disuelto.

Se esperaba encontrar una relación, entre la velocidad de liberación y el balance hidrófilo-lipófilo (HLB), del surfactante incorporado, al ser éste un índice de su hidrofili-- cidad. Sin embargo no es posible obtener conclusiones -- a éste respecto, ya que el comportamiento encontrado es un tanto confuso, dado que los valores de HLB para Brij 35, -- Tween 80 y L.S.S., son 16.9, 15.0 y 40.0 respectivamente, que además de ser muy pocos datos, estos no presentan rela-- ción alguna, como por ejemplo la encontrada por Lin y Mars-- zall (37), entre el HLB, CMC y longitud de la cadena poli-- etilénica y polioxietilénica de varios surfactantes.

En relación al efecto que la liberación del surfactante -- presenta sobre la liberación, se tiene que la influencia -- más notable la presenta el Brij 35, donde hay una diferen-- cia aproximada a 12 mg de fármaco liberados por unidad de -- área de tableta, entre la formulación al 0.5% y la de -- 10.0%, al término de la disolución. El Tween 80, en estas -- mismas condiciones, presenta una diferencia de 9 mg/cm².

Esto además de las razones expuestas con anterioridad, y de acuerdo a Attwood y Florence (40), se debe a que los surfactantes no iónicos son capaces de atrapar mecánicamente un número considerable de moléculas de agua, a nivel micelar.

Los surfactantes catiónicos presentan cambios menores, que los no iónicos, siendo esto más notable para el L.S.S., que presenta una diferencia de menos de 2 mg/cm^2 , con la misma base de comparación que para los dos surfactantes anteriores. Esto se puede deber a lo mencionado respecto a su naturaleza y estado físico. Al comparar los valores de k (velocidad de liberación), de los sistemas de 0.5 y 10.0% se ve una diferencia de solo aproximadamente de 2 unidades, que resulta pequeña al compararse con la diferencia de aproximadamente 7 unidades para el Brij 35, o de 6 unidades para el Tween 80. En términos generales estos resultados están de acuerdo a los obtenidos por Dakkuri et al. (28).

En la Tabla 8, se puede ver que los coeficientes de difusión aumentan conforme lo hace la concentración, en los casos de Brij 35 y Tween 80, reflejándose en el aumento correspondiente de la cantidad liberada. Esto sugiere la existencia de una relación, entre el coeficiente de difusión, la cantidad liberada y la cantidad de fármaco colocado en el sistema. En éste tipo de sistemas dispersos, la cantidad de fármaco colocado en el sistema afecta al coeficiente de difusión de acuerdo a la ecuación de Higuchi, situación también comprobada por De La Vega (38).

Es necesario aclarar que el coeficiente de difusión reportado, es un coeficiente de difusión global, en el que se -

considera la difusión del fármaco a través de la matriz, la salida al medio de disolución y su difusión en éste último.

En la Tabla 11, se presentan algunos valores del coeficiente de difusión de algunas sustancias, junto con el valor de su solubilidad en el medio de liberación y su peso molecular.

En la columna correspondiente al sistema de determinación, se tienen dos diferentes, el marcado como A y el marcado como B, que se refieren a lo siguiente:

El sistema de determinación A, se refiere a la determinación del coeficiente de difusión a partir de la medida experimental de la velocidad de transferencia del soluto -- (dm/dt) , a través de un disco de vidrio poroso (de espesor h), que conecta dos cámaras, una de las cuales contiene una solución saturada con el soluto, y la otra que contiene agua pura para imponer un gradiente de concentración -- (ΔC) . El coeficiente de difusión se calcula de acuerdo a la ecuación [2], que expresa la forma integrada de la primera ley de Fick.

El sistema de determinación B, se refiere a la manera en que se determinaron los coeficientes de difusión de la Tabla 8, de acuerdo a la sección III.1.

El propósito de la inclusión de ésta Tabla, es comparar el valor de los coeficientes de difusión obtenidos en éste -- trabajo, con los determinados experimentalmente por otros autores. De la comparación resulta que los valores son del mismo orden, además que concuerdan con la relación dada -- por la ecuación de Stokes-Einstein, para el peso molecular

TABLA 11.

COEFICIENTES DE DIFUSION DE DIFERENTES SUSTANCIAS, OBTENIDOS DE LA BIBLIOGRAFIA, Y COEFICIENTE DE DIFUSION DE LA PAPAVERINA					
SUSTANCIA	$D \times 10^6$ cm ² /seg	PESO MOLECULAR g/mol	$S \times 10^2$ g/cm ³	SISTEMA DE DETER MINACION	REFEREN- CIA
Sulfanilamida	12.90	172.21	1.08	A	18
Cafeína	6.30	194.19	2.50	A	18
Ftalato ácido de potasio	18.20	204.22	11.60	A	18
Salicilato de sodio	23.10	160.11	65.00	A	18
Acido salicílico	10.70	138.20	0.20	A	22
Acido benzoico	11.00	122.20	0.42	A	22
Clorhidrato de papaverina*	0.19	375.84	1.63	B	**

* Determinado en el sistema sin surfactante. ** Sección II.2.2.

y el coeficiente de difusión (39), en los siguientes términos:

$$M = (RT/D\eta)^3 (1/\pi N)^2 / 162 v \quad \dots [29]$$

donde:

M = Peso molecular del soluto.

R = Constante molar de los gases.

T = Temperatura absoluta.

η = Viscosidad.

N = Número de Avogadro.

v = Volumen parcial específico.

En base a ésta comparación, es posible aseverar que el coeficiente de difusión, determinado indirectamente (de acuerdo al método B) es adecuado así como, que es aceptable el método de de determinación utilizado.

IV.4. Correlación Entre la Concentración Mínima de Surfactante, que Provee una Liberación Máxima y su y su Concentración Micelar Crítica.

Desai et al. (19), estudiaron el efecto que los surfactantes tienen sobre la liberación de un fármaco de una matriz plástica, y encontraron que de manera general todos los surfactantes que estudiaron presentaron su máxima actividad en concentraciones mayores que su concentración micelar crítica.

En concentraciones menores a la CMC, existe un aumento de la velocidad de liberación, llegando a un máximo y manteniéndose constante al sobrepasar dicha concentración (ver sección I.2.2., Figura 7). El punto de inflexión de la curva tiene una muy buena correlación con el punto de inflexión que presenta la gráfica de tensión superficial como función de la concentración de surfactante en solución, para el mismo sistema.

Estos autores estudiaron el efecto del surfactante sobre la liberación, añadiéndolo al medio de liberación en diferentes concentraciones.

Uno de los propósitos de éste estudio, es demostrar que existe una correlación entre la actividad del surfactante en solución, con la concentración en la que es incorporado a la matriz cerosa, por lo que en base a lo anterior se elaboraron las Gráficas 6a, 6b y 6c, en las que se muestra la relación de la velocidad de liberación de la papaverina con cada una de las concentraciones de los surfactantes y la tensión superficial de sus soluciones.

El comportamiento de la velocidad de liberación, similar - al descrito por Desai et al. (19), se graficó de tal manera que el punto de inflexión coincidiese con el mínimo de la función de la tensión superficial de las soluciones con distintas concentraciones de cada surfactante.

De ésta manera es posible observar una correlación entre - la cantidad de surfactante embebido en la matriz para proveer la CMC en solución, arriba de la cual la liberación - presenta aumento casi imperceptible.

En el caso del surfactante catiónico, aunque no tuvo efecto sobre la liberación si presentó el comportamiento esperado. Para el caso de los surfactantes no iónicos (Gráfica 6a y 6c) también se observa la obtención de la máxima velocidad de liberación, aunque en el caso del Tween 80, no se alcanza completamente.

Los valores encontrados en la correlación, corresponden a 22.22 mg de Brij 35, 8.88 mg de L.S.S. y 4.44 mg de Tween 80, por cada litro de medio de liberación, considerando -- que una tableta promedio pesa 400 mg y refiriéndolo a la - concentración correspondiente al punto de inflexión, que - son 5.0, 2.0 y 1.0% respectivamente.

Aunque experimentalmente, no se controlaron de manera adecuada las variables de temperatura y el medio en las determinaciones de la tensión superficial (ver sección IV.1), - se trató de establecer un criterio aceptable de compara---ción, entre los parámetros ya mencionados que puede servir de base para trabajos posteriores que sobre éste fenómeno se ocupen.

Por otro lado, es importante señalar que éste tipo de correlación podría servir como punto de partida para el estudio termodinámico de los sistemas trabajados, ya que la tensión superficial está estrechamente relacionada con las propiedades termodinámicas de los sistemas que involucran la presencia de un agente de superficie activa.

V. CONCLUSIONES

1. La liberación del clorhidrato de papaverina siguió el - modelo de difusión controlada de T. Higuchi.
2. Se estableció un parámetro de comparación adecuado para realizar la elección del modelo matemático, que consistió en la comparación de la cantidad liberada experimentalmente a la mitad de la liberación, con los valores - que predice cada modelo.
3. La comparación del modelo de primer orden con la expresión logarítmica del modelo de difusión controlada, resultó ser una prueba determinante en la elección del mo delo más adecuado.
4. La liberación del fármaco de la matriz se hace a través de canales de liberación, siendo el paso que limita a - la velocidad de liberación la difusión.
5. La naturaleza del surfactante influye la liberación del clorhidrato de papaverina.
6. Los surfactantes catiónicos no presentaron influencia - sobre la liberación del clorhidrato de papaverina, en - contraste con la que sí presentaron los surfactantes no iónicos.
7. A concentraciones de surfactante mayores que la CMC correspondiente, no hubo una variación sensible en la velocidad de liberación, independientemente de la naturaleza del surfactante.

8. Las concentraciones de surfactante en la formulación, -- que producen una máxima velocidad de liberación son 2.0, 5.0 y 10.0% p/p, para L.S.S., Brij 35 y Tween 80 respectivamente.
9. Para matrices de cera se obtiene una liberación, del -- fármaco de aproximadamente 70% en 8 horas de disolución, al incorporar un surfactante no iónico en una concentración entre 5.0 y 10.0% p/p.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Lazarus y Cooper, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 50, 715(1961).
2. Nelson, E., "Sustained Action Medication", Cap. 38 de "Remington's Practice of Pharmacy", 12° ed. (Martin y Cook), The Mack Publishing Co. Easton Filadelfia, -- E.E.U.U., 495-511(1961).
3. Robinson, J., "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", Marcel Dekker, Inc., Nueva York - E.E.U.U. 141-143,151-152,561-562(1978).
4. Gibaldi, M., "Biopharmaceutics", Cap. 3 de "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", (Lachman, Lieberman y Kaning), Lea & Febiger, Filadelfia, E.E.U.U., 226(1970).
5. Notari, E., "Biopharmaceutics and Pharmacocinetics, an Introduction". Marcel Dekker, Inc., Nueva York, -- E.E.U.U., (1975).
6. Robinson, M., "Sustained Action Dosage Forms", Cap. 14 de "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", (Lachman, Lieberman y Kaning), Lea & Febiger, Filadelfia, E.E.U.U., (1970).
7. Connors, K., "Curso de Análisis Farmacéutico", Editorial Reverté, Barcelona, España, 428-436(1980).
8. Sinkula, A., "Methods to Achieve Sustained Drug Delivery", Cap. 6 de "Sustained and Controlled Release --

- Drug Delivery Systems", (Robinson, J.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, E.E.U.U., 411-590(1978).
9. Flynn, Yalkowsky y Roseman, "Journal of Pharmaceutical - Sciences", 63, 479(1974).
 10. Higuchi, T., "Journal of Pharmaceutical Sciences", 52, - 1145(1963).
 11. Hixson y Crowell, "Industrial Engineering Chemistry", 23, 923(1931).
 12. Hixson y Crowell, "Industrial Engineering Chemistry", 23, 1002(1931).
 13. Cobby, Mayersohn y Walker, "Journal of Pharmaceutical - Sciences", 63, 725(1974).
 14. Theewes, F., "Journal of Pharmaceutical Sciences", 64, 1987(1975).
 15. Lonsdale, H., "Theory and Practice of Reverse Osmosis and Ultrafiltration", en "Industrial Processes with - Membranes", (Lacey y Lueb), Wiley, Nueva York E.E.U.U., 123(1972).
 16. Landis y Pappenheimer, "Exchange of Substances Through The Capillary Walls" en "Handbook of Physiology" (Hamilton), Vol.2, American Physiological Society, Washington, D.C., E.E.U.U., (1963)
 17. Desai, Simonelli y Higuchi, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 54, 1459(1965).

18. Desai, Singh, Simonelli y Higuchi, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 55, 1224 (1966).
19. Desai, Singh, Simonelli y Higuchi, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 55, 1230 (1966).
20. Desai, Singh, Simonelli y Higuchi, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 55, 1235 (1966).
21. Singh, Desai, Simonelli y Higuchi, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 57, 217 (1968).
22. Schwartz, Simonelli y Higuchi, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 57, 274 (1968).
23. Schwartz, Simonelli y Higuchi, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 57, 278 (1968).
24. Bruggeman, D., "Ann. Physik.", 24, 636 (1935).
25. Higuchi, W. y Higuchi, T., "Journal of American Association of Sciences Editions", 49, 598 (1960).
26. Dakkuri, Schroeder y DeLuca, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 67, 354 (1978).
27. Emori, Ishizaka y Koishi, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 73, 910 (1984).
28. Dakkuri, Butler y DeLuca, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 67, 357 (1978).
29. Donbrow y Friedman, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 64, 76 (1975).

30. Goodhart, McCoy y Ninger, "Journal of Pharmaceutical - Sciences", 63, 1748(1974).
31. Cohen, Siegel y Langer, "Journal of Pharmaceutical -- Sciences", 73, 1031(1984).
32. "The United States Pharmacopeia", 20° ed., Mack Publishing Co., Easton Filadelfia, E.E.U.U., 584,959(1980).
33. Adamson, A., "Physical Chemistry of Surfaces", 4° ed., John Wiley & Sons, Nueva York, E.E.U.U., 448(1982).
34. Helman, J., "Farmacotecnia Teórica y Práctica", CECSA, México, D.F., Tomo I, 292-296(1982).
35. Nerst, W., Brunner, E., "Journal of American Chemistry Society", 47, 52(1904).
36. Wagner, J., "Journal of Pharmaceutical Sciences", 58, - 1253(1969).
37. Lin, I.J., Marszall, L., "Journal of Colloid and Interface Sciences", 57, 85(1976).
38. Vega De La, S.M.Y., "Caracterización y Modelos Matemáticos de Disolución de Fármaco de Ungüentos Lipofílicos - e Hidrofílicos", Tesis FES-C, UNAM (1985).
39. Martin, A.N., "Physical Pharmacy", LEA & FEBIGER, Filadelfia, E.E.U.U., 451-453(1969).
40. Attwood, D. y Florence, A.T., "Surfactant Systems", - Chapman and Hall, Londres, Gran Bretaña, 269-276(1983).