

Zaf 16



Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"

EFFECTO DE SUSTANCIAS IMPREGNANTES EN LA VELOCIDAD DE LIBERACION DE CAFEINA EN MICROESFERAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

CABELLO CASILLAS DOLORES

ASESOR:

MARCO TULIO MORALES DELGADO

México, D. F.

Enero de 1988

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

INDICE

Introducción	1
I. Fundamentación del tema	2
A. Generalidades	2
B. Métodos Generales de Fabricación de Microesferas .	3
1. Microencapsulación	4
2. Formación de partículas de una masa plástica ...	5
3. Aglomeración por granulación	5
a. aglomeración empleando mezclado	5
b. aglomeración empleando rotación	5
c. aglomeración empleando la técnica de lecho fluido	5
C. Componentes de la Formulación de Microesferas de Liberación Controlada	5
1. Fármaco	6
2. Núcleo	7
3. Sustancia impregnante	7
4. Sustancia de recubrimiento	7
5. Plastificante	9
6. Lubricante	9
D. Antecedentes sobre Fabricación de Microesferas en Bombo	9
E. Características Generales de las Sustancias Impregnantes	12
1. Sacarosa	12
2. Polivinilpirrolidona	12
3. Goma laca	12
F. Características Generales de la Sustancia de Recubrimiento	13

1. Eudragit L	13
II. Planteamiento del Problema	14
III. Objetivo	15
IV. Hipótesis	16
V. Material y Métodos	17
A. Materiales	17
B. Materiales de Impregnación	17
C. Material de Recubrimiento	17
D. Equipo de Fabricación	17
E. Material y Equipo para el Control de Calidad	18
F. Consideraciones Previas	19
G. Preparación de las Soluciones de Impregnación	20
1. Jarabe simple	20
2. Polivinilpirrolidona al 10% P/P	20
3. Goma laca al 20% P/P	20
4. Mezcla de goma laca y polivinilpirrolidona al 10% P/P, cada una	20
H. Procedimiento de Impregnación de Cafeína en Microesferas Inertes	20
1. Materiales	20
2. Equipo	20
3. Procedimiento	21
a. control de proceso	21
I. Secado de las Microesferas Impregnadas	21
J. Procedimiento del Recubrimiento	22
1. Materiales	22
2. Equipo	22
3. Procedimiento	22
K. Control de Calidad de las Microesferas	23
1. Método de valoración del contenido total de	

cafeína en microesferas	23
a. solución muestra	23
b. solución de referencia	23
2. Método de valoración de la cantidad de cafeína ..	
liberada por las microesferas de liberación	
controlada	24
a. aparato	24
b. preparación de las soluciones de extracción ..	24
c. procedimiento	25
VI. Resultados	27
A. Resultados Obtenidos Durante el Control de Proceso	
de Fabricación de Microesferas de Cafeína de	
Liberación Inmediata	27
1. Distribución de tamaño de partícula de	
microesferas de cafeína con las diferentes	
sustancias de impregnación	27
2. Resultados obtenidos en la determinación de la	
capacidad de impregnación de las sustancias	
utilizadas	28
3. Liberación "in vitro" de cafeína en microesferas	29
B. Efecto de Sustancias de Impregnación sobre la	
Velocidad de Liberación de Cafeína	38
C. Plantesamiento de Modelos Predictivos	44
D. Utilización de Modelos Predictivos	49
E. Comprobación de los Modelos Predictivos	52
VII. Discusión de Resultados	54
VIII. Conclusiones	56
IX. Bibliografía	57

INTRODUCCION

Las microesferas son subunidades esféricas de un preparado farmacéutico de unidad múltiple, cuyo tamaño oscila entre 0.3 y 2 mm, que contienen un principio activo y que pueden o no estar provistas de una cubierta que les confiere protección contra agentes ambientales o bien, como medio de control de la velocidad de liberación.

Por lo general, las microesferas son administradas en un preparado farmacéutico de unidad múltiple como puede ser una cápsula o una tableta.

Están agrupadas en un tipo de sistemas terapéuticos relativamente nuevos denominados de liberación controlada, cuya importancia radica en que ofrecen múltiples ventajas sobre los preparados farmacéuticos convencionales y que se pueden conseguir si tales preparados presentan una adecuada velocidad de liberación del fármaco, de allí que el estudio de factores que puedan modificar dicha velocidad tenga un papel preponderante en la elaboración de preparados farmacéuticos eficaces y seguros.

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

A. Generalidades

El proceso de fabricación de microesferas se ha utilizado en la industria farmacéutica para recubrir pequeñas partículas de fármacos sólidos con películas finas, tratando de cumplir con las siguientes funciones (1):

- 1) Protección contra agentes ambientales
- 2) Separación o facilidad de almacenaje y manipulación
- 3) Eliminación de olores y/o sabores desagradables
- 4) Preparación de sustancias incompatibles en un mismo sistema y
- 5) Control de la liberación de fármacos

Desde la primera mitad de este siglo, empezó el desarrollo de preparados farmacéuticos de liberación controlada, que permiten la programación del tiempo de liberación del o los fármacos contenidos en ellas, encontrándose que tales preparados farmacéuticos presentan ciertas ventajas sobre las formas comunes de dosificación entre las que se encuentran (2,3):

- 1) Proporcionar el efecto terapéutico deseado por tiempo prolongado
- 2) Disminución del número de dosificaciones
- 3) Reducción o eliminación de efectos secundarios

- 4) Liberación eficiente del fármaco
- 5) Comodidad para el paciente
- 6) Mayor reproducibilidad dosis a dosis
- 7) Permiten elaborar formas alternativas de administración oral y
- 8) Los fármacos son bien distribuidos sobre una gran área de superficie, esto disminuye el riesgo de trastornos locales en el tracto gastrointestinal.

La mayor parte de la investigación y desarrollo en ésta área se ha concentrado en preparados farmacéuticos de administración oral, aunque actualmente se elaboran formas de administración tópica, oftálmica, intrauterina, intramuscular y otras rutas de administración (4).

Existen en el mercado gran variedad de preparados farmacéuticos de liberación controlada, tales como: tabletas de acción repetida, microesferas, mezclas de gránulos de diferente velocidad de liberación, tabletas de matriz hidrofílica, etc., sin embargo, las microesferas son las que presentan perfiles de liberación más definidos y, por lo tanto, permiten controlar mejor la liberación del fármaco (4).

B. Métodos Generales de Fabricación de Microesferas

Sin importar el proceso de fabricación utilizado, las microesferas deben cumplir con una serie de requerimientos (5):

Deben necesariamente tener forma esférica con una superficie lisa, ambas se consideran características óptimas

para permitir el recubrimiento;

la inexactitud en la dosificación del producto terminado se incrementa con el diámetro de las microesferas, por lo cual debe cuidarse que no excedan de 1200 mcm de diámetro;

para prevenir la separación durante el tiempo de almacenaje, el rango de tamaño de partícula debe ser tan estrecho como sea posible. EL tamaño óptimo de microesferas para uso farmacéutico es de 600 - 1000 mcm;

si se pretende elaborar microesferas para darles como forma de dosificación final la de cápsulas de gelatina dura, las microesferas podrían contener tanto fármaco como sea posible adicionarles.

Los siguientes son los procedimientos básicos para producir microesferas que han tenido más importancia en Tecnología Farmacéutica:

1. Microencapsulación,
2. Formación de partículas de una masa plástica y
3. Aglomeración por granulación

1. Microencapsulación. Las numerosas técnicas de microencapsulación se basan principalmente en procesos mediante los cuales polímeros naturales o sintéticos obtenidos por coacervación o polimerización, son aplicados a partículas sólidas o líquidas.

Aparte de estos, procesos físico-mecánicos tales como congelamiento por atomización, microencapsulación electrotática y otros también son conocidos. El proceso de congelamiento por atomización consiste en incorporar el princi-

pio activo en un excipiente, generalmente cera o plástico.

2. Formación de partículas de una masa plástica. Es el más característico de los procedimientos, en el se emplean máquinas llamadas esferonizadores o marumizadores. El componente plástico, el ingrediente activo y los excipientes se mezclan en un extrusor, la masa extruída se rompe para formar partículas cilíndricas que son esferonizadas.

3. Aglomeración por granulación. Uno de los procesos más antiguos para la manufactura de partículas esféricas es la aglomeración por granulación en bombo, este proceso sigue los principios del recubrimiento con azúcar. Para obtener partículas de tamaño uniforme debe hacerse una clasificación de tamaño de partícula posterior.

El uso de deflectores o baffles mejora la movilización dentro del bombo.

Los siguientes procesos de granulación pueden usarse para la manufactura de esferas:

- a. aglomeración empleando mezclado,
- b. aglomeración empleando rotación y
- c. aglomeración empleando la técnica de lecho fluido.

C. Componentes de la Formulación de Microesferas de Liberación Controlada

Los preparados farmacéuticos de liberación controlada estén constituidos de dos partes esenciales, el fármaco y el componente de control de la liberación, el cual es el

que regula la liberación del fármaco para proporcionar niveles sanguíneos adecuados por tiempo prolongado, este componente de control de la liberación debe elegirse cuidadosamente de acuerdo a las características fisicoquímicas del fármaco tales como: solubilidad, velocidad de liberación, velocidad de disolución y propiedades tales como; vida media biológica, tamaño de la dosis, potencia y absorción del fármaco (6).

Los preparados farmacéuticos de liberación controlada pueden emplearse para mantener constantes los niveles sanguíneos de fármacos de vida media corta, además, por éste método pueden administrarse fármacos de dosis grandes, pues se puede incrementar el tiempo de administración en una simple tableta.

Las microesferas de liberación controlada están constituidas en su formulación por los siguientes componentes:

1. Fármaco. En general, casi cualquier tipo de fármaco puede ser dosificado en microesferas, y de acuerdo a sus características fisicoquímicas debe elegirse el componente de control de la liberación. Si el fármaco es poco soluble, con velocidades de liberación y disolución lentas, debe elegirse un componente de liberación o recubrimiento muy soluble y/o en baja concentración para que permita la difusión adecuada del fármaco, si en cambio, el fármaco es muy soluble, y se precisa elaborar un preparado farmacéutico de liberación controlada, puede disminuirse la velocidad de liberación del fármaco mediante la formación de derivados salinos o complejos menos solubles, o empleando recubrimientos menos permeables (6).

Los preparados farmacéuticos de liberación controlada pueden emplearse para mantener constantes los niveles sanguíneos de fármacos de vida media corta, además, por éste método pueden administrarse fármacos de dosis grandes, pues se puede incrementar el tiempo de administración.

2. Núcleo. Si el material del núcleo es sólido, puede seleccionarse el tamaño de las partículas o darles forma de esferas si su forma es irregular. El núcleo puede ser sólo un soporte de algún material inerte como almidón o sacarosa, o contener una porción especificada del mismo fármaco si éste está en cantidad muy grande o, en el caso de polifármacos, un fármaco se incluye en el núcleo y otro se incorpora posteriormente durante el recubrimiento, esto se hace cuando sus tiempos de liberación son diferentes, o cuando ambos fármacos son incompatibles entre sí (como en el caso de vitaminas).

3. Sustancia impregnante. Son sustancias que producen soluciones cohesivas que se emplean para ligar partículas sobre el núcleo, generalmente del fármaco con el lubricante. Los materiales más frecuentemente utilizados como impregnantes son: almidones, gretina, sacarosa, gomas naturales, gomas sintéticas como la polivinilpirrolidona y la goma laca, alginato de sodio y carboximetilcelulosa.

4. Sustancia de recubrimiento. En la selección de los materiales que se van a utilizar para el recubrimiento deben considerarse las características del producto final. Por ejemplo, si el núcleo descompone con la humedad, se de

be elegir una sustancia de recubrimiento hidrófoba.

En general, los materiales de recubrimiento que se emplean son polímeros de diferentes estructuras, que ofrecen gran cantidad de ventajas con respecto al recubrimiento convencional con azúcar, entre las más importantes se encuentran:

- a. reducción en el tiempo de recubrimiento y en el costo
- b. poco incremento en el peso del material a recubrir
- c. permeabilidad
- d. durabilidad y resistencia a la ruptura producida por el choque
- e. proporcionar protección efectiva a la luz, el aire y la humedad
- f. carecer de olor, color y sabor o que estos sean aceptables
- g. ser no tóxicos, inertes y flexibles
- h. soportar aditivos como pigmentos y plastificantes, y
- i. permitir el empleo de soluciones no acuosas en el recubrimiento

La película de recubrimiento debe ser muy delgada ya que las partículas por recubrir son, generalmente muy pequeñas. Su continuidad es un factor de mucha importancia y aún las alteraciones más insignificantes pueden dificultar la liberación del material incluido en el núcleo.

Las sustancias más empleadas para el recubrimiento son las siguientes: goma laca (polímero de ácido aleurítico), acetato ftalato de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit), ácidos grasos superiores (mirístico, esteárico),

aceto estearato de celulosa, acetofalatos o estearatos de almidón o de amilosa, etc.

5. Plestificante. Se adiciona a la solución de la sustancia de recubrimiento para darle elasticidad ya que las capas que formarán serán luego sometidas a dilatación y a contracción térmica durante muchas etapas del proceso. El plestificante modifica propiedades mecánicas de la película, como permeabilidad al agua y tiempo de desintegración.

Las sustancias más utilizadas como plestificantes son las siguientes: dietil ftalato, citrato de trietilo, aceite de ricino, alcohol cetílico, lanolina anhidra, etc.

6. Lubricante. Se utiliza para asegurar la fluidez de las partículas de fármaco sobre la superficie del núcleo, generalmente se emplea mezclado con el fármaco; su importancia radica en que reduce la fricción entre las partículas y las microsferas al eliminar cargas eléctricas.

Como lubricantes se emplean las siguientes sustancias o mezclas de ellas: estearatos de calcio, aluminio y magnesio; ácido esteárico, talco, almidón, glicina, ácido bórico y polietilenglicoles.

D. Antecedentes sobre Fabricación de Microesferas en Bombo

La primera noticia acerca de la elaboración de microsferas por recubrimiento en bombo, se remonta a 1885 cuando Upjohn describe la elaboración de microsferas empleando núcleos esféricos de azúcar y talco que húmedos se espol

voreaban con el fármaco pulverizado en etapas sucesivas hasta que las microesferas tenían el tamaño adecuado (7).

Posteriormente, Lipowski empleó varios ésteres de celulosa con y sin resinas, ceras y queratins como materiales para recubrir fármacos a los cuales previamente se les había dado forma esférica. Se elaboraron varios lotes que se recubrieron con diferentes recubrimientos y/o concentraciones de los mismos que liberaban el fármaco en diferentes tiempos, que al ser combinados en una misma forma farmacéutica permitían la permanencia del fármaco en el organismo por tiempo prolongado (8).

En 1952 S.K.F. introdujo un preparado farmacéutico denominado "spansule" que consistía en la encapsulación de microesferas sobre las cuales se distribuía el fármaco, con diferentes tiempos de desintegración debido a que eran recubiertas con distintos grosores de materiales de recubrimiento de varios tipos como: ceras de abejas y carnauba, monoestearato de glicerilo, ácidos palmítico y esteárico y alcohol cetílico. Estas cápsulas permitían una liberación gradual y uniforme por tiempo prolongado (9).

En 1964 Hemlich elaboró un preparado farmacéutico semejante al "spansule" pero que le permitía mantener mayores concentraciones de fármaco debido a que también el núcleo era del mismo fármaco. Empleaba también diferentes tipos y concentraciones de sustancias de recubrimiento para fabricar lotes con diferentes tiempos de liberación que mezclaba y encapsulaba para elaborar un preparado farmacéutico de libera-

ción controlada (10).

En 1963 Enz empleó mezclas de materiales entéricos como acetato ftalato de amilosa y goma laca para recubrir microesferas (11).

En 1966 se empleó el método de recubrimiento en bombo para recubrir microesferas y gránulos empleando soluciones de metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y copolímeros de estireno hidrolizado con anhídrido maleico (12).

En 1970 Peters empleó etilcelulosa, ceras de abejas y carnauba y aceite de ricino hidrogenado para preparar microesferas de liberación controlada al mezclar microesferas preparadas con proporciones variadas de estos materiales de acuerdo con las características fisicoquímicas del fármaco (13).

Lehman en 1970, desarrolló materiales de naturaleza polimérica que pueden emplearse en el recubrimiento de microesferas cuyas características de solubilidad y permeabilidad son variadas, por lo cual, su uso puede extenderse ampliamente y que son conocidos como Eudragit (14,15,16 y 17).

En 1984 Serajuddin y Rosoff determinaron los perfiles de solubilidad, en función del pH, de cápsulas conteniendo microesferas elaboradas por recubrimiento en bombo de clorhidrato de papaverina impregnadas con azúcar (18).

En 1985 Mehta y Jones compararon mediante observación

al microscopio la homogeneidad de la cubierta de microesferas recubiertas con diferentes soluciones acuosas empleando varias modificaciones del bombo convencional (19).

E. Características Generales de las Sustancias Impregnantes

1. Sacarosa. Es un disacárido formado por fructosa y glucosa. Su peso molecular es de 342.30 g, su fórmula condensada es la siguiente: $C_{12}H_{22}O_{11}$. Es estable al aire. Finamente dividida es higroscópica, 1 g se disuelve en 0.5 ml de agua, y poco más de 0.2 ml de agua caliente, en 170 ml de alcohol, en cerca de 100 ml de metanol. Moderadamente soluble en glicerol y piridina.

2. Polivinilpirrolidona. Es una mezcla de polímeros esenciales lineales de 1-vinil-pirrolid-2-ona de cadenas de diferentes longitudes y pesos moleculares, $(C_6H_9NO)_n$. Es higroscópica y puede absorber grandes cantidades de agua, es soluble en agua, etanol, cloroformo e isopropanol; insoluble en acetona y éter. Es soluble en medios ácidos y básicos.

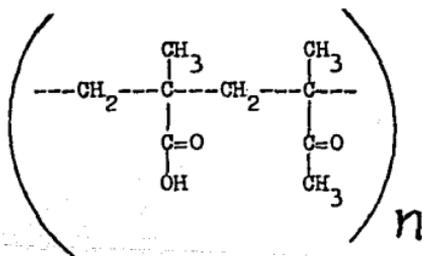
3. Goma laca. Resina amorfa que tiene la característica de formar películas resistentes al agua, químicamente es una mezcla de resinas constituidas por un número variable de ácidos polihidroxialifáticos presentes en forma de ésteres y lactonas, se disuelve a pH superior a 7.

F. Características Generales de la Sustancia de Recubrimiento

1. Eudragit L. (90% de laca seca y 10% de agua). Es un polimerizado aniónico del ácido metacrílico y metacrilato de metilo. Es insoluble en ácidos y agua. Se solubiliza en medios que van desde neutro hasta débilmente alcalinos, por formación de sales con los álcalis dando lugar a recubrimientos resistentes al jugo gástrico y solubles en el jugo intestinal.

Disolventes preferentes: isopropanol, acetona y etanol así como mezclas de isopropanol-acetona e isopropanol-cloruro de metileno.

Se utiliza en solución sin plastificante, con el 12.5% de laca seca y 1.25% de ftalato de dibutilo.



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la escasa tecnología que existe en México para la elaboración de microesferas de liberación controlada, y a la utilidad que estas representan, resulta de gran interés el estudio de los factores de formulación que pueden afectar la velocidad de liberación de los fármacos contenidos en ellas.

El fármaco elegido para formular en microesferas es la Cafeína, porque el método analítico de detección es sencillo y económico, además, es soluble en todos los pH's de los medios a emplear, y muy estable. Las sustancias impregnantes seleccionadas, por su diferente solubilidad y facilidad de adquisición son las siguientes: Jarabe simple, Polivinilpirrolidona, Goma laca y una mezcla de las dos últimas. La sustancia de recubrimiento elegida para el estudio, es Eudregit L, el cual se ensayará en cuatro concentraciones.

III. OBJETIVO

Evaluar el efecto que presenta el tipo de sustancia de impregnación y la concentración de la sustancia de recubrimiento sobre la velocidad de liberación de Cafeína en microesferas mediante estudios de liberación "in vitro" y análisis estadístico.

Establecer modelos matemáticos predictivos para evaluar el efecto de el tipo de impregnante y la concentración de la sustancia de recubrimiento sobre la velocidad de liberación de Cafeína en microesferas y contrastarlos experimentalmente.

IV. HIPOTESIS

El tipo de sustancia de impregnación y la concentración de la sustancia de recubrimiento, afectarán la velocidad de liberación del fármaco contenido en las microesferas.

Los modelos matemáticos nos permitirán predecir el perfil de liberación de la Cafeína cuando se varíe el tipo de impregnante y la concentración de la sustancia de recubrimiento.

V. MATERIAL Y METODOS

A. Materiales

Caféna malla 120
Microesferas inertes malla 24
Etanol U.S.P.
Talco malla 120

B. Materiales de Impregnación

Azúcar comercial refinada
Polivinilpirrolidona
Goma laca blanqueada
Ftalato de dibutilo

C. Material de Recubrimiento

Eudragit L, Helm de México, S.A.

D. Equipo de Fabricación

Mezclador de corazas gemelas para 1 Kg, Erweka
Bombo grageador de acero inoxidable para 1 Kg, Erweka
Mallas de acero inoxidable Nos. 18, 20, 24 y 120, W.S.
Tyler
Vasos de acero inoxidable de 1 litro
5 baffles o deflectores

E. Material y Equipo para el Control de Calidad

Matraces volumétricos de 25, 100, 200, 500 y 1000 ml

Pipetas volumétricas de 1, 5 y 10 ml

Pipetas graduadas de 5 y 10 ml

Vasos de precipitados de 30, 100, 250 y 600 ml

Probeta de 100 ml

Embudos de filtración rápida de 5 y 8 cm de diámetro

Tubos de ensayo

Celdas para espectrofotómetro

Termómetro de -10 a 150°C

Anillos de fierro No. 6

Mallas de acero inoxidable No. 40

Gradillas de fierro

Soportes universales

Barra magnética de 1 pulgada

Potenciómetro Conductronic PH 20

Espectrofotómetro Beckman 25

Balanza granataria de 2 Kg Ohaus

Balanza analítica Mettler H35AR

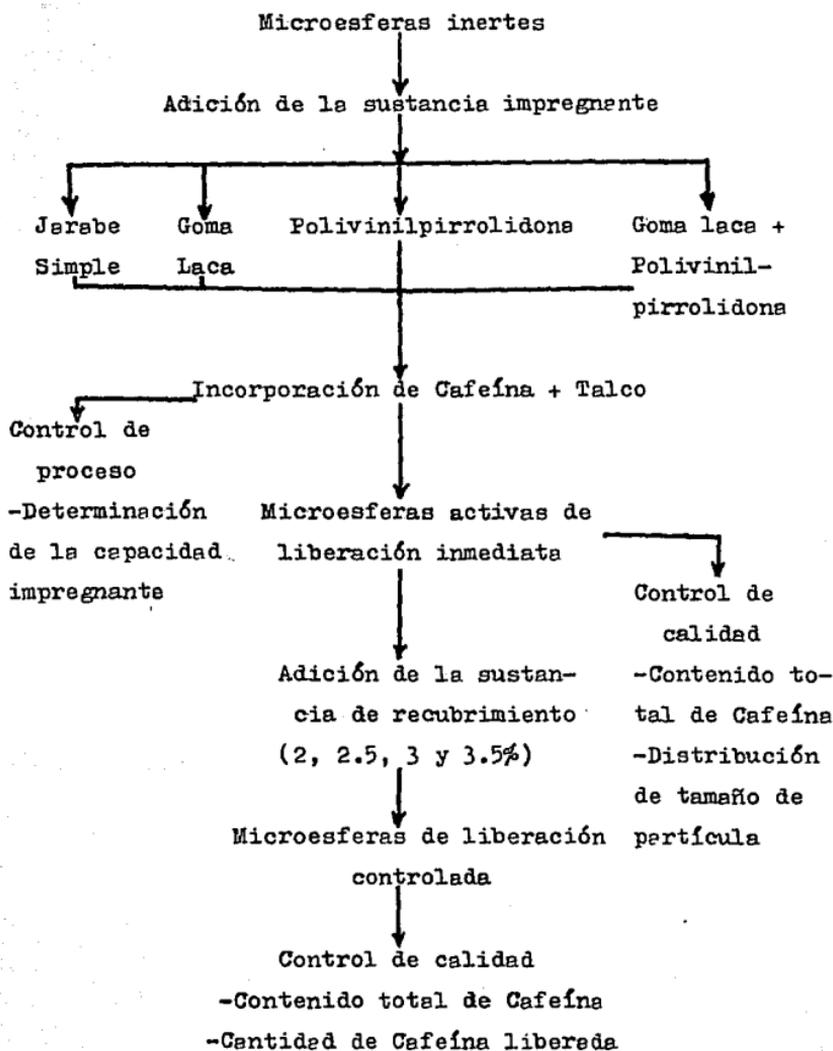
Agitador magnético Magnestir 1250

Parrillas de agitación y calentamiento Corning

Equipo de liberación controlada NF XIV

F. Consideraciones Previas

Diagrama de Flujo del Trabajo



G. Preparación de las Soluciones de Impregnación

1. Jarabe simple. Disolver 700 g de azúcar en agua destilada a 45°C, hasta disolución, aforar a 1 litro.

2. Polivinilpirrolidona al 10% P/P. Disolver 100 g de polivinilpirrolidona en etanol hasta disolución, completar el peso hasta 1000 g.

3. Goma laca al 20% P/P. Disolver 200 g de goma laca y 20 g de ftalato de dibutilo en etanol hasta disolución, completar el peso hasta 1000 g con etanol.

4. Mezcla de goma laca y polivinilpirrolidona al 10% P/P, cada una. Pesar 100 g de goma laca, 100 g de polivinilpirrolidona y 10 g de ftalato de dibutilo, disolverlos en etanol y completar el peso hasta 1000 g con etanol.

H. Procedimiento de Impregnación de Cafeína en Microesferas Inertes

1. Materiales

Cafeína malla 120 (300 g)

Microesferas inertes malla 24 (1000 g)

Talco malla 120 (30 g)

Soluciones de impregnación

2. Equipo

Mezclador de corazas gemelas para 1 Kg a 40 rpm
Bombo grageador para 1 Kg con un ángulo de inclinación de 33° y a 45 rpm, provisto de 5 deflectores

3. Procedimiento.

Mezclar la cafeína y el talco en el mezclador de corazas gemelas durante 5 minutos.

Colocar las microesferas inertes en el bombo y adicionarles, mediante chorro fino, la solución impregnante hasta humedecerlas, espolvorear con un dosificador de polvo la mezcla de cafeína-talco hasta que las microesferas giren libremente y se vean secas, secar durante 10 minutos a temperatura ambiente, repetir el procedimiento hasta agotar la mezcla de polvos.

a. Control de proceso. A las microesferas de liberación inmediata se les analiza su contenido total de cafeína y se determina la capacidad impregnante de cada una de las sustancias empleadas midiendo el volumen de solución impregnante y la cantidad de fármaco impregnado cada vez, esto se lleva a cabo pesando el dosificador de polvo antes y después de cada aplicación.

I. Secado de las Microesferas Impregnadas

Colocar cada lote de microesferas impregnadas en una charola de acero inoxidable, distribuyendo homogéneamente las microesferas con una espátula de acero inoxidable y dejarles secar a temperatura ambiente duran

te 24 horas.

J. Procedimiento del Recubrimiento

1. Materiales

Microesferas de cafeína de liberación inmediata (1000 g)

Solución de recubrimiento

2. Equipo

Bombo grageador para 1 Kg con un ángulo de inclinación de 33° y a 45 rpm, provisto de 5 deflectores

3. Procedimiento

Dividir los lotes de microesferas impregnadas en dos lotes de 500 g cada uno, con el fin de obtener 8 lotes y realizar el estudio a 4 de ellos. El resto de los lotes se emplearán para comprobar los modelos matemáticos que se obtendrán con el análisis estadístico. A cada uno de los lotes se les aplicará el siguiente tratamiento:

Colocar las microesferas impregnadas en el bombo, girar éste y humedecer las microesferas con la solución de recubrimiento, agregada con un vaso de precipitados en chorro fino, sobre la incidencia de la cascada originada por las microesferas en movimiento (esto permite distribuir perfectamente la solución), con agitación manual rápida entre cada aplicación, hasta que las microesferas pierden adhesividad y giren libremente dentro del bombo.

El primer recubrimiento se continúa hasta incrementar el peso de las microesferas en 2% de laca seca, el segundo hasta 2.5%, el tercero hasta 3% y el cuarto hasta 3.5%, después de cada etapa, se secan las microesferas por 24 horas a temperatura ambiente y se realizan las pruebas de valoración de contenido total de cafeína y de cafeína liberada después de cada recubrimiento.

K. Control de Calidad de las Microesferas

1. Método de valoración del contenido total de Cafeína en microesferas

a. Solución muestra. Pulverizar finamente 5 g de microesferas y pesar con exactitud, una cantidad equivalente a 100 mg de cafeína. Colocarlos en un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 70 ml de ácido clorhídrico 0.1 N, calentar a 85°C y agitar durante 30 minutos. Aforar con el mismo disolvente y filtrar desechando los primeros mililitros del filtrado. Tomar 1 ml y llevarlo a un segundo matraz de 100 ml, aforar con ácido clorhídrico 0.1 N y mezclar, la concentración final será de 10 mcg/ml.

b. Solución de referencia. Preparar una solución de referencia de cafeína en ácido clorhídrico 0.1 N, con una concentración de 10 mcg/ml.

Determinar las absorbancias de ambas soluciones en el espectrofotómetro, a una longitud de onda de 272 nm, usando ácido clorhídrico 0.1 N como blanco.

2. Método de valoración de la cantidad de cafeína liberada por las microesferas de liberación controlada

a. Aparato. Consiste en un baño de agua contenido en una cuba con dos caras de vidrio transparente de 48 cm de largo y 30 cm de alto, y dos caras de madera de 28 cm de largo y 30 cm de alto, adaptado con un termorregulador y un calefactor que aseguran una temperatura constante de $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Tiene un eje longitudinal de acero inoxidable con 24 soportes de acero inoxidable, para colocar tubos de vidrio de 90 ml de capacidad. La distancia entre el eje longitudinal y el eje de los tubos cilíndricos es de 35 mm y está acoplado a un motor eléctrico que le imprime una velocidad de rotación de 40 rpm.

b. Preparación de las soluciones de extracción. Jugo gástrico simulado, sin enzimas. Disolver 2 g de cloruro de sodio en 200 ml de agua destilada, agregar 7 ml de ácido clorhídrico concentrado, diluir con agua destilada hasta aproximadamente 900 ml, ajustar el pH a 1.2 y llevar a volumen de 1000 ml con agua destilada.

Jugo intestinal simulado, sin enzimas. Disolver 6.8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 ml de agua destilada, agregar 190 ml de hidróxido de sodio 0.2 N, diluir con agua destilada hasta aproximadamente 900 ml, ajustar el pH a 7.5 con hidróxido de sodio 0.2 N y llevar a 1000 ml con agua destilada.

Preparar las otras soluciones de extracción mediante mezclas de las dos anteriores, empleando las siguientes proporciones:

pH	Jugo gástrico	Jugo intestinal
2.5	46.0 ml	54.0 ml
4.5	39.0 ml	61.0 ml
7.0	17.5 ml	82.5 ml

Ajustar estas soluciones al pH deseado, empleando hidróxido de sodio 0.2 N o ácido clorhídrico 0.1 N.

c. Procedimiento. Colocar 2 g de microesferas en un tubo de liberación, agregarle 60 ml de jugo gástrico simulado de pH 1.2 precalentando a 37°C. Cerrar el tubo, sujetarlo dentro del soporte del aparato de liberación y dejarlo rotar a 40 rpm durante una hora. Las microesferas deberán estar sujetas a este movimiento continuo durante ciertos períodos de tiempo en los jugos indicados. La secuencia y duración de los períodos de rotación en los distintos jugos digestivos es la siguiente:

Tiempo (hrs)	Jugo	Vol. de muestra	pH
1.0	gástrico	60 ml	1.2
1.0	intestinal	60 ml	2.5
1.5	intestinal	60 ml	4.5
1.5	intestinal	60 ml	7.0

Al finalizar cada período de rotación, extraer el tubo del aparato y separar cuantitativamente la solución por filtración, a través de un embudo adaptado con un tamiz de malla # 40, que retenga las microesferas que aún no se han desintegrado (debe tenerse cuidado de que las partículas en suspensión desintegradas pasen a través del tamiz). Lavar las microesferas con tres porciones de 5 ml de agua destilada y reunir los líquidos del lavado para analizar el contenido de fármaco liberado. Colocar las microesferas lavadas, cuantitativamente en otro tubo, agregar la siguiente solución de extracción y colocarlo en el aparato de liberación, en donde permanecerá por el siguiente período. Las soluciones separadas, que contienen el fármaco liberado son valoradas de la siguiente manera:

Diluir la solución muestra con ácido clorhídrico 0.1 N hasta obtener una concentración de aproximadamente 10 mcg/ml. Determinar la absorbencia de ésta solución y la de una solución de cafeína de referencia preparada de manera similar en un espectrofotómetro, a una longitud de onda de 272 nm, empleando como blanco ácido clorhídrico 0.1 N.

VI. RESULTADOS

A. Resultados Obtenidos Durante el Control de Proceso de Fabricación de Microesferas de Cafeína de Liberación Inmediata

1. Distribución de tamaño de partícula de microesferas de cafeína con les diferentes sustancias de impregnación, ésta prueba se realizó por malleo manual empleando mallas números 18, 20 y 24.

Quedó retenido en malla	Jarabe Simple %	Polivinilpirrolidona %	Goma laca %	Goma laca + Polivinilpirrolidona %
# 18	0.68	2.04	0.67	1.76
# 20	10.59	8.59	2.37	4.20
# 24	83.86	68.62	83.38	81.84
Pasó por malla 24	4.50	20.44	12.22	12.19
Total	99.63	99.69	99.22	99.99

2.Resultados obtenidos en la determinación de la capacidad de impregnación de las sustancias utilizadas.

Solución impregnante	A	B	C	D	E
Jarabe simple	21	335	292.1	15.95	13.90
Polivinilpirrolidona	23	562	298.0	24.43	12.95
Goma laca	14	278	298.0	19.85	21.28
Goma laca + P V P	15	325	287.4	21.66	19.16

- A. Número de adiciones
- B. Volumen total adicionado (ml)
- C. Cafeína total adicionada (g)
- D. Volumen promedio por adición (ml)
- E. Cafeína promedio adicionada (g)

Con los resultados anteriores se determinó el poder impregnante de las sustancias empleadas, en función de la cantidad de cafeína impregnada por mililitro de solución.

Agentes impregnantes ordenados de menor a
mayor poder impregnante

1. Polivinilpirrolidona
2. Jarabe simple
3. Goma laca + Polivinilpirrolidona
4. Goma laca

3. Liberación "in vitro" de cafeína en microesferas.

Los resultados de las pruebas de liberación se muestran en las tablas (I - IV) y figuras (1 - 4). Así mismo, se proporciona el valor de las constantes de liberación a cada concentración y el coeficiente de correlación.

Concentración de Eudragit L %	% de fármaco acumulado por hora				Kd(h ⁻¹)	r
	1.0	2.0	3.5	5.0		
2.0	42.49	70.15	86.39	98.79	0.2599	0.9986
2.0	40.48	71.50	87.34	99.82	0.2615	0.9962
2.5	23.65	48.14	70.66	107.90	0.1338	0.9968
2.5	22.60	47.21	69.69	108.55	0.1295	0.9961
3.0	16.22	39.84	62.41	112.86	0.1023	0.9905
3.0	16.94	34.63	57.84	107.46	0.0965	0.9922
3.5	16.72	36.20	55.93	105.19	0.0956	0.9963
3.5	17.49	36.44	56.16	106.06	0.0947	0.9975

Tabla I. Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de Cafeína impregnadas con Goma laca y recubiertas con Eudragit L (Kd = Constante de liberación y r = Coeficiente de correlación).

Concentración de Eudragit L %	% de fármaco acumulado por hora				Kd(h ⁻¹)	r
	1.0	2.0	3.5	5.0		
2.0	88.82	95.22	96.18	97.46	0.5200	0.8617
2.0	93.30	99.93	100.95	102.53	0.4990	0.8497
2.5	86.46	102.62	106.97	108.13	0.5583	0.9887
2.5	87.70	103.02	107.45	108.69	0.5488	0.9864
3.0	65.93	94.39	106.10	111.27	0.3808	0.9973
3.0	66.07	95.30	106.98	112.03	0.3873	0.9977
3.5	59.37	88.23	103.73	114.70	0.2918	0.9964
3.5	50.11	79.66	96.66	110.63	0.2584	0.9976

Tabla II. Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de Cafeína impregnadas con Polivinilpirrolidona y recubiertas con Eudragit L (Kd = Constante de liberación y r = Coeficiente de correlación).

Concentración de Eudragit L %	% de fármaco acumulado por hora				Kd(h ⁻¹)	r
	1.0	2.0	3.5	5.0		
2.0	80.39	96.28	99.32	101.39	0.4820	0.9512
2.0	78.88	95.03	97.92	99.73	0.4990	0.9556
2.5	66.34	97.64	111.35	116.07	0.4000	0.9993
2.5	67.41	100.02	113.36	118.45	0.3941	0.9987
3.0	41.02	76.63	100.38	117.06	0.2455	0.9953
3.0	43.58	67.16	91.55	108.60	0.2280	0.9967
3.5	35.94	69.75	95.85	117.55	0.2127	0.9941
3.5	35.44	69.31	95.36	118.93	0.2039	0.9948

Tabla III. Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microsferas de Cafeína impregnadas con Goma laca - Polivinilpirrolidona y recubiertas con Eudragit L (Kd = Constante de liberación y r = Coeficiente de correlación).

Concentración de Eudragit L %	% de fármaco acumulado por hora				Kd(h ⁻¹)	r
	1.0	2.0	3.5	5.0		
2.0	68.35	94.50	103.48	105.25	0.5097	0.9990
2.0	62.03	88.17	97.64	100.18	0.4594	0.9991
2.5	47.48	80.40	96.94	105.05	0.3226	0.9970
2.5	46.17	78.42	96.14	105.52	0.3043	0.9974
3.0	53.07	81.33	94.38	99.98	0.3609	0.9989
3.0	52.51	80.13	93.86	101.38	0.3250	0.9987
3.5	52.12	83.07	98.47	107.25	0.3138	0.9974
3.5	55.05	82.51	97.42	106.60	0.3051	0.9985

Tabla IV. Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microsferas de Cafeína impregnadas con Jarabe simple y recubiertas con Eudragit L (Kd = Constante de liberación y r = Coeficiente de correlación).

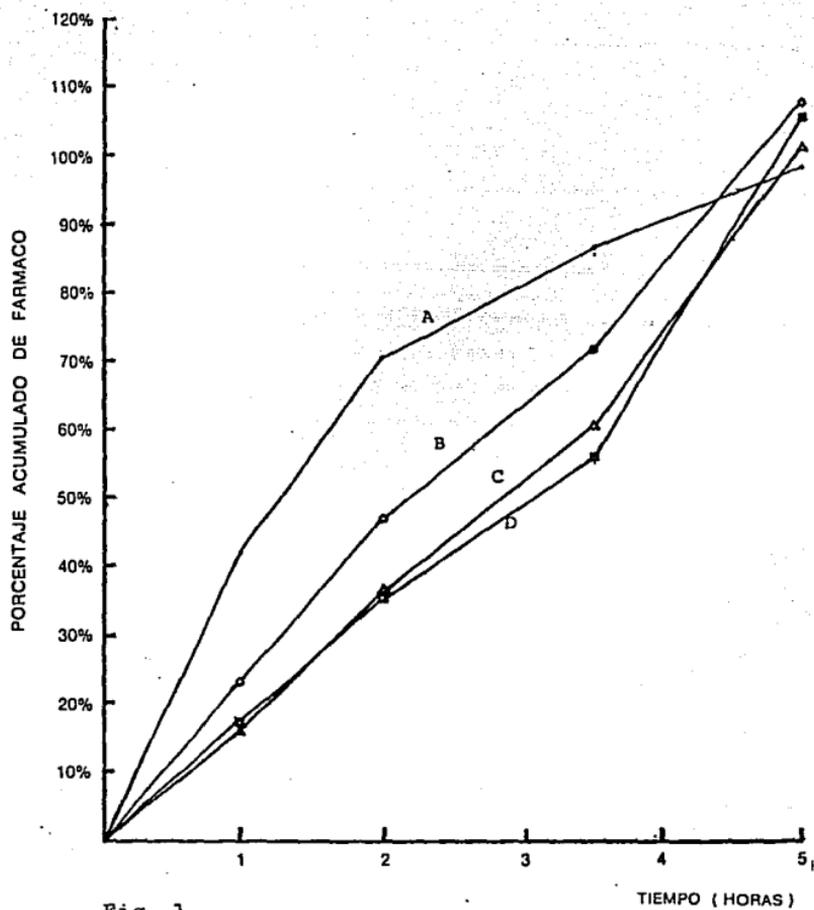


Fig. 1

PORCENTOS DE LIBERACION DE CAFEINA EN MICROESFERAS IMPREGNADAS CON GOMA LACA Y RECUBIERTAS CON EUDRAGIT "L" (A:2%, B:2.5%, C: 3%, D:3.5%).

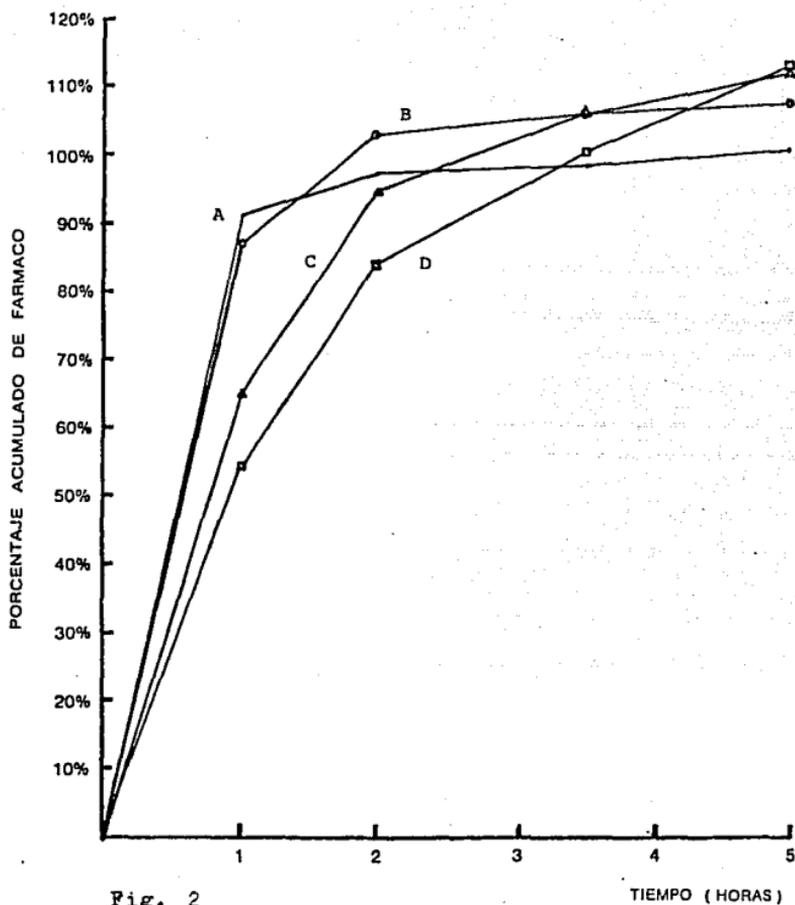


Fig. 2
PORCIENTOS DE LIBERACION DE CAFEINA EN MICROESFERAS IMPREGNADAS
CON POLIVINILPIRROLIDONA Y RECUBIERTAS CON EUDRAGIT "L" (A:2%,
B: 2.5%, C: 3%, D:3.5%).

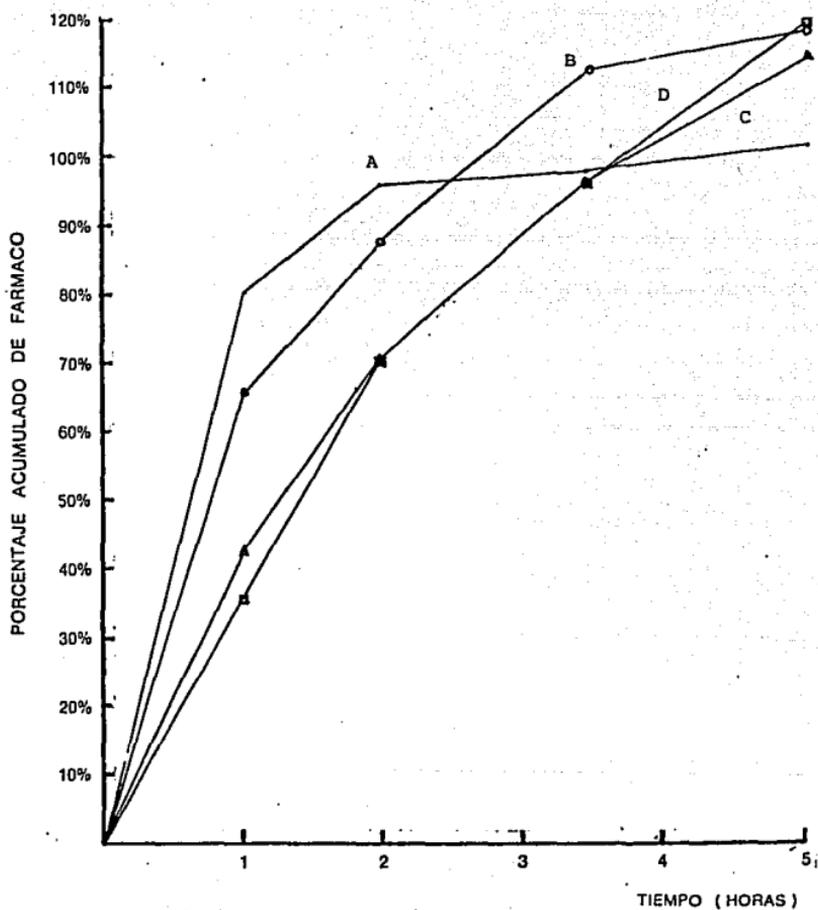


Fig. 3

PORCIENTOS DE LIBERACION DE CAFEINA EN MICROESFERAS IMPREGNADAS CON UNA MEZCLA DE GOMA LACA-POLIVINILPIRROLIDONA Y RECUBIERTAS CON EUDRAGIT "L" (A:2%, B:2.5%, C:3%, D:3.5%).

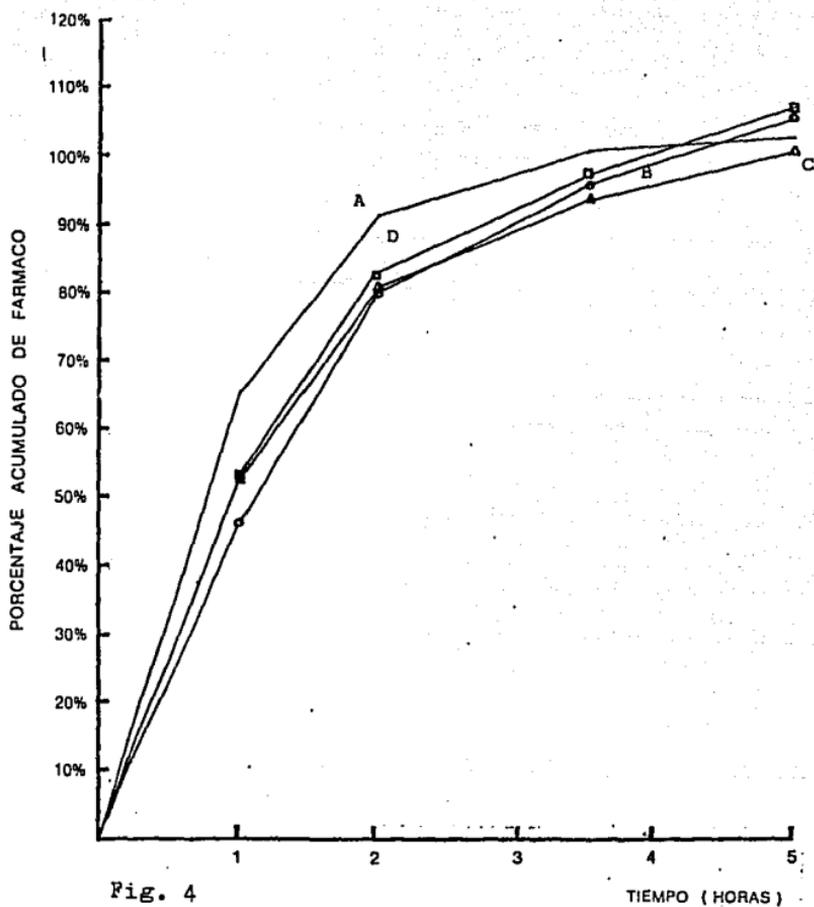


Fig. 4
PORCENTOS DE LIBERACION DE CAFEINA EN MICROESFERAS IMPREGNADAS
CON JARABE SIMPLE Y RECUBIERTAS CON EUDRAGIT "L" (A: 2%, B: 2.5%,
C: 3%, D: 3.5%).

B. Efecto de Sustancias de Impregnación sobre la Velocidad de Liberación de Cafeína

Con los resultados obtenidos se procedió a realizar un análisis estadístico para plantear un modelo empírico que permitiera conocer el efecto de los impregnantes sobre la velocidad de liberación de la cafeína. Se utilizaron 4 modelos para relacionar la constante de velocidad de liberación con la concentración de sustancia de recubrimiento, evaluando la pendiente y el coeficiente de correlación para elegir el que presentara los coeficientes de correlación más altos. Los modelos utilizados, así como los datos de pendiente y los de coeficiente de correlación obtenidos para cada sustancia impregnante se muestran en las siguientes tablas:

Sustancia Impregnante	Modelo	Pendiente	Coficiente de Correlación
Goma laca	$K_d = \alpha_0 + \alpha_1 \ln C$	-0.6792	0.8361
P V P	$K_d = \alpha_0 + \alpha_1 \ln C$	-1.2746	0.7848
Goma laca + P V P	$K_d = \alpha_0 + \alpha_1 \ln C$	-1.5563	0.8820
Jarabe simple	$K_d = \alpha_0 + \alpha_1 \ln C$	-0.6532	0.6659

Tabla V. Modelo que relaciona la constante de liberación y el logaritmo natural de la concentración.

Sustancia Impregnante	Modelo	Pendiente	Coefficiente de Correlación
Goma laca	$\ln Kd = \alpha_0 + \alpha_1 C$	-0.6612	0.8391
P V P	$\ln Kd = \alpha_0 + \alpha_1 C$	-0.5029	0.8381
Goma laca + P V P	$\ln Kd = \alpha_0 + \alpha_1 C$	-0.6181	0.9442
Jarabe simple	$\ln Kd = \alpha_0 + \alpha_1 C$	-0.2558	0.6137

Tabla VI. Modelo que relaciona el logaritmo natural de la constante de liberación con la concentración.

Sustancia Impregnante	Modelo	Pendiente	Coefficiente de Correlación
Goma laca	$Kd = \alpha_0 + \alpha_1 C$	-0.2437	0.7715
P V P	$Kd = \alpha_0 + \alpha_1 C$	-0.3751	0.7344
Goma laca + P V P	$Kd = \alpha_0 + \alpha_1 C$	-0.4646	0.9405
Jarabe simple	$Kd = \alpha_0 + \alpha_1 C$	-0.2326	0.6052

Tabla VII. Modelo que relaciona la constante de liberación con la concentración.

Sustancia Impregnante	Modelo	Pendiente	Coefficiente de Correlación
Goma laca	$\ln K_d = \alpha_0 + \alpha_1 \ln C$	-1.8280	0.9334
P V P	$\ln K_d = \alpha_0 + \alpha_1 \ln C$	-1.3083	0.7899
Goma laca + P V P	$\ln K_d = \alpha_0 + \alpha_1 \ln C$	-1.8846	0.9391
Jarabe simple	$\ln K_d = \alpha_0 + \alpha_1 \ln C$	-0.7168	0.6720

Tabla VIII. Modelo que relaciona el logaritmo natural de la constante de liberación con el logaritmo natural de la concentración.

El modelo que presentó los mejores coeficientes de correlación, por lo cual fué elegido, es el siguiente:

$$\ln K_d = \alpha_0 + \alpha_1 \ln C$$

donde:

K_d = Constante de velocidad de liberación

C = Concentración de Eudragit L

α_0 = Parámetro del modelo

α_1 = Parámetro del modelo que representa la cantidad de trabajo requerido para liberar a la Cafeína

Este modelo correlaciona la constante de velocidad de

liberación con la concentración de material de recubrimiento, en donde α_1 representa una medida de la cantidad de trabajo necesario para liberar a la cafeína del agente impregnante.

Empleando el modelo se obtuvieron los valores de α_1 (son los valores de las pendientes en valor absoluto) y de r (coeficiente de correlación) para cada una de las sustancias impregnantes utilizadas y se muestran en la tabla IX.

Sustancia impregnante	α_1	r
Goma laca + Polivinilpirrolidona	1.8846	0.9391
Goma laca Polivinilpirrolidona	1.8280	0.9334
Jarabe simple	0.7168	0.6720

Tabla IX. Valores de α_1 y r obtenidos utilizando el modelo $\ln K_d = \alpha_0 + \alpha_1 \ln C$.

En función de los valores de α_1 se determinó el poder impregnante de las sustancias utilizadas, que en forma decreciente es el siguiente:

Goma laca + Polivinilpirrolidona > Goma laca > Jarabe simple > Polivinilpirrolidona

en la figura 5 puede verse que éste orden no es igual al que se obtuvo experimentalmente y que a continuación se muestra:

Goma laca > Goma laca + Polivinilpirrolidona > Polivinilpirrolidona > Jarabe simple

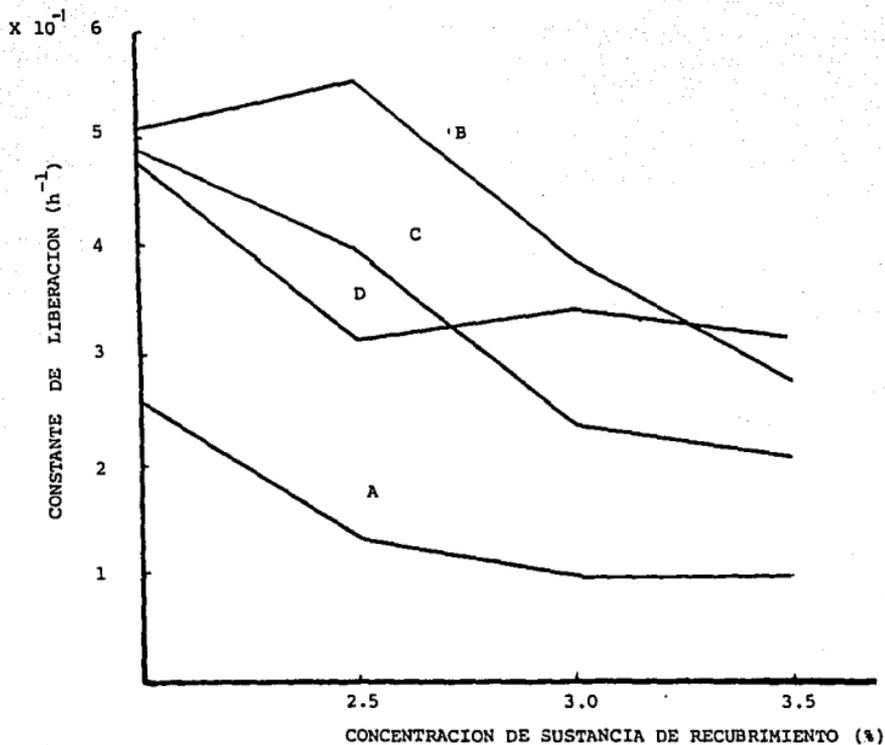


FIGURA 5

GRAFICA DE CONSTANTE DE LIBERACION DE CAFEINA EN FUNCION DE LA CONCENTRACION DE EUDRAGIT "L" (A: GOMA LACA, B: POLIVINILPIRROLIDONA, C: GOMA LACA-POLIVINILPIRROLIDONA, D: JARABE SIMPLE).

C. Planteamiento de Modelos Predictivos

En la elaboración de preparados farmacéuticos de liberación controlada, existe una variable que debe necesariamente ser controlada para asegurar la biodisponibilidad adecuada del fármaco que van a contener, ésta es la liberación, por lo cual, de ser posible, deben establecerse modelos que describan los perfiles de liberación obtenidos experimentalmente y determinar el efecto de las sustancias evaluadas (en éste caso impregnantes) en la liberación, y de ésta manera, permitir su posterior utilización en el diseño de preparados farmacéuticos con perfiles de liberación adecuados.

El modelo utilizado para relacionar el porcentaje liberado de cafeína y el tiempo es el siguiente:

$$\log \left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} \right) 100 = \beta_1 t + \beta_0 \dots 1$$

donde:

Q_t = Porcentaje de fármaco liberado hasta el tiempo t

Q_∞ = Porcentaje máximo de fármaco liberado

β_0 y β_1 = Parámetros del modelo

De acuerdo con la ecuación 1 se realizaron regresiones lineales a los datos experimentales considerando la pareja tiempo = 0 y % de fármaco liberado = 0, para obtener los estimadores de los parámetros del modelo y el coeficiente de correlación.

Con la información anterior y mediante la solución de las integrales definidas de 0 - 5 hrs. de la ecuación 1, se procedió a calcular las áreas bajo la curva empleando la siguiente ecuación:

$$A = \frac{1}{2} \beta_1 t^2 + \beta_0 t \dots\dots 2$$

donde:

A = Area bajo la curva

t = Tiempo máximo empleado en el análisis anterior

β_0 y β_1 = Parámetros del modelo

En las tablas (X - XIII) se muestran los datos de área bajo la curva proporcionados por la ecuación anterior.

Concentración de Eudregit L	Area bajo la curva
2.0%	5.4138
2.0%	5.4212
2.5%	6.2187
2.5%	6.2473
3.0%	6.4249
3.0%	6.4511
3.5%	6.4438
3.5%	6.4436

Tabla X. Tabla que muestra las áreas bajo la curva obtenidas con la ecuación 2, utilizando Goma lece como impregnante.

Concentración de Eudragit L	Area bajo la curva
2.0%	2.7764
2.0%	2.8888
2.5%	3.2944
2.5%	3.3165
3.0%	4.6167
3.0%	4.5925
3.5%	5.1466
3.5%	5.3879

Tabla XI. Tabla que muestra las áreas bajo la curva obtenidas con la ecuación 2, utilizando Polivinilpirrolidona como impregnante.

Concentración de Eudragit L	Area bajo la curva
2.0%	3.5792
2.0%	3.5025
2.5%	4.5876
2.5%	4.6056
3.0%	5.5844
3.0%	5.6358
3.5%	5.7844
3.5%	5.8292

Tabla XII. Tabla que muestra las áreas bajo la curva obtenidas con la ecuación 2, utilizando Goma laca y Polivinilpirrolidona como impregnantes.

Concentración de Eudragit L	Area bajo la curva
2.0%	3.9617
2.0%	4.1313
2.5%	5.1066
2.5%	5.2123
3.0%	4.8220
3.0%	4.9988
3.5%	5.0932
3.5%	5.0932

Table XIII. Tabla que muestra las áreas bajo la curva obtenidas con la ecuación 2, utilizando Jarabe simple como impregnante.

Obtenidos los datos de área bajo la curva se analizaron los siguientes modelos empíricos entre área bajo la curva y la concentración de sustancia de recubrimiento:

$$1...A = \delta_0 + \delta_1 C$$

$$2...A = \delta_0 + \delta_1 \log C$$

$$3... \log A = \delta_0 + \delta_1 \log C$$

$$4... \log A = \delta_0 + \delta_1 C$$

donde:

A = Area bajo la curva

δ_0 y δ_1 = Parámetros del modelo

C = Concentración de la sustancia de recubrimiento

Para cada uno de estos modelos y empleando los datos de área bajo la curva se efectuó un análisis de regresión y correlación de los cuales se obtuvieron estimadores de γ_0 y γ_1 , y el coeficiente de correlación. Para goma laca y goma laca - polivinilpirrolidona, el modelo que dió los mejores coeficientes de correlación fué el siguiente:

$$A = \gamma_0 + \gamma_1 \log C$$

Para polivinilpirrolidona, el modelo con mejor coeficiente de correlación fué el siguiente:

$$\log A = \gamma_0 + \gamma_1 C$$

Para jarabe simple, los coeficientes de correlación obtenidos fueron muy bajos, por lo cual, se decidió realizar un análisis polinomial para buscar la expresión matemática que describe mejor su comportamiento llegándose a la siguiente expresión:

$$A = \delta_0 + \delta_1 C + \delta_2 C^2 + \delta_3 C^3$$

donde:

δ = Parámetro del modelo

Empleando la expresión anterior se obtuvo la gráfica teórica que se muestra en la figura 6.

De lo anterior puede deducirse que utilizando la ecuación adecuada para el impregnante respectivo, podrá predecirse la concentración de sustancia de recubrimiento que dé lugar a un perfil de liberación adecuado.

D. Utilización de Modelos Predictivos

Con fines predictivos se propuso utilizar los modelos obtenidos con el establecimiento de un perfil de liberación que cumpliera con las siguientes características:

t (hrs)	% de fármaco liberado
1.0	20 - 30
2.0	30 - 40
3.5	40 - 60
5.0	60 - 100

El caso ideal obtenido de la tabla anterior es el siguiente:

t (hrs)	% de fármaco liberado
1.0	25
2.0	35
3.5	50
5.0	100

Empleando la ecuación 1 se realizaron análisis de correlación y regresión utilizando los datos del caso ideal de liberación, para obtener los estimadores de β_0 y β_1 , tales estimadores son los siguientes:

$$b_0 = 1.98194 \quad b_1 = 0.0832 \quad r^2 = -0.9897$$

Utilizando los estimadores obtenidos b_0 y b_1 , y sustituyendo en la ecuación 2 se obtuvo el área bajo la curva ideal o que presenta el perfil de liberación teórico propuesto dicho valor es el siguiente:

$$A = 6.42719$$

Utilizando el valor del área bajo la curva ideal y los datos de y_0 y y_1 obtenidos experimentalmente, se ob-

tuvieron los siguientes valores de concentración requerida de Eudragit L para obtener un área bajo la curva y perfil de liberación ideales:

Impregnante	Conc. de Eudragit L
Goma laca	3.1600 %
Polivinilpirrolidona	3.9002 %
Goma laca-Polivinilpirrolidona	3.8659 %

Para el caso de Jarabe simple, como se mencionó con anterioridad, se construyó la gráfica de área bajo la curva contra concentración de Eudragit L, sustituyendo los valores de δ_0 , δ_1 , δ_2 y δ_3 y proponiendo áreas bajo la curva cercanas a 6.42719 (área bajo la curva ideal), es decir, mayores y menores obteniéndose una curva (figura No. 6). Interpolando en ésta gráfica, el valor de área bajo la curva ideal, se encontró la concentración que se requiere de Eudragit L para dar una curva de liberación ideal, éste valor es el siguiente:

3.82 %

E. Comprobación de Modelos Predictivos

Después de establecer los modelos predictivos, se procedió a comprobarlos, recubriendo cada lote hasta la concentración obtenida teóricamente de los modelos, para posteriormente analizar su contenido total y liberación de cafeína. Los resultados obtenidos son los siguientes:

t (hrs)	P V P % liberado	Goma laca % liberado	GL - PVP % liberado	Jarabe % liberado
1.0	82.04	51.98	51.19	34.85
2.0	94.42	75.69	80.64	61.92
3.5	97.29	91.00	94.67	84.50
5.0	99.29	102.79	104.28	104.04

Sustancia Impregnante	Area bajo la curva Experimental	Area bajo la curva Teórica
Goma laca	6.7389	6.42719
Polivinilpirrolidona	6.3823	6.42719
GL - PVP	5.3190	6.42719
Jarabe	4.8076	6.42719

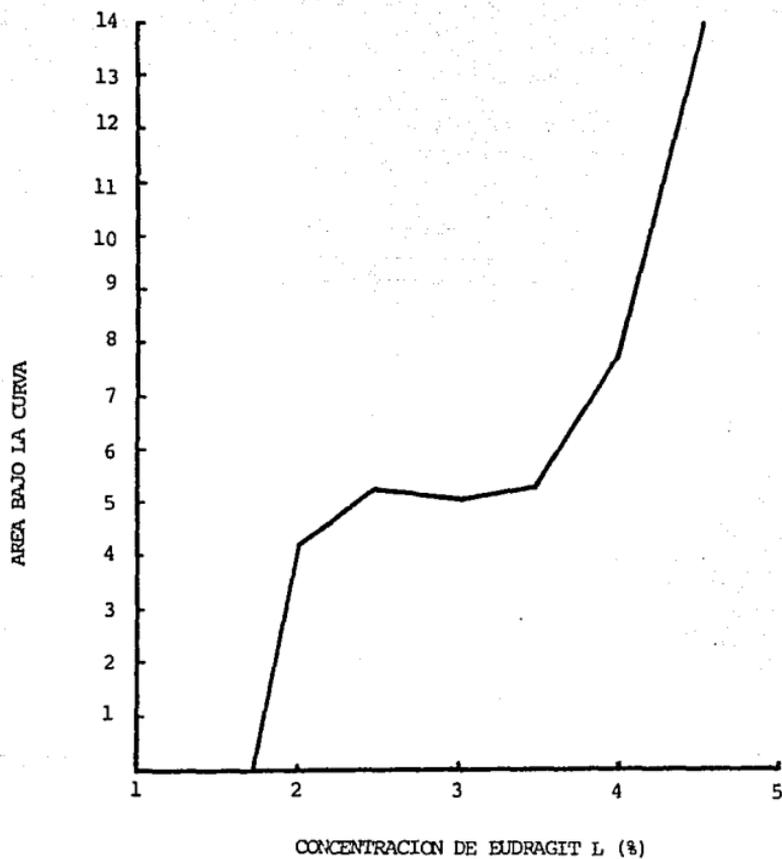


FIGURA 6

.GRAFICA OBTENIDA DEL MODELO EMPIRICO PARA LA OBTENCION DE LA CONCENTRACION DE EUDRAGIT L, EN JARABE SIMPLE A PARTIR DE UN AREA BAJO LA CURVA IDEAL.

VII. DISCUSION DE RESULTADOS

Como puede verse en la página 41 y en la figura 5, el orden de poder impregnante de las sustancias utilizadas proporcionado por el modelo estadístico no coincide con el obtenido experimentalmente, como se muestra en la figura 5, esto se debe a que el modelo evalúa el poder impregnante de las sustancias utilizadas en función de su adhesividad, y experimentalmente, en base a su solubilidad y facilidad para liberar al fármaco, por lo cual, éstas características deben ser consideradas al elegir el impregnante adecuado para el fármaco que quiere formularse en las microesferas.

La polivinilpirrolidona tiene la capacidad de hincharse, con lo que produce el ensanchamiento de los poros de la cubierta elástica del Eudragit L permitiendo la migración del fármaco al medio, además de que es muy soluble a pH's ácidos (29), por lo cual, se observa una buena liberación del fármaco, a medida que aumenta el grosor de la capa de Eudragit L, se dificulta ligeramente el ensanchamiento y por lo tanto, la liberación.

La goma laca es muy poco permeable y también poco soluble, se disuelve a pH's ligeramente básicos debido a lo cual libera muy lentamente el fármaco, también es éste caso se observa que al incrementarse la concentración de Eudragit disminuye la velocidad de liberación.

En el caso de la mezcla de goma laca y polivinilpirrolidona, la polivinilpirrolidona forma canales que permiten el paso del fármaco a través de la red casi impermeable de la goma laca a lo cual se debe que su liberación sea intermedia entre la de polivinilpirrolidona y la de goma laca.

El jarabe, debido a que es muy soluble, después de 2% de concentración de Eudragit L se mantiene casi constante en su liberación, por lo que suponemos que se requiere emplear concentraciones más altas de Eudragit L para observar disminución en la velocidad de liberación, es decir, para producir un efecto controlado.

Puede observarse que los modelos planteados para obtener el perfil teórico propuesto no funcionaron al predecir la concentración de sustancia de recubrimiento necesaria para proporcionar dicho perfil, sin embargo, existen tres áreas bajo la curva muy cercanas a la teórica propuesta lo que puede indicar que ese es la utilidad de tales modelos: predecir la concentración de sustancia de recubrimiento requerida para obtener un área bajo la curva teórica propuesta no así el perfil, esto puede atribuirse a que al establecer modelos, deben considerarse propiedades fisicoquímicas de cada agente impregnante y analizarlos estadísticamente de manera independiente.

VIII. CONCLUSIONES

1. La velocidad de liberación de un fármaco depende del tipo de sustancia impregnante que se emplee.

2. La velocidad de liberación disminuye al aumentar la concentración de sustancia de recubrimiento (grosor de la capa).

3. Para elaborar microesferas de liberación controlada de cafeína con los impregnantes utilizados, el que puede emplearse es la mezcla de goma laca y polivinilpirrolidona, porque ésta tiene una buena liberación y presenta un perfil más predecible.

4. Los modelos matemáticos establecidos no predicen los perfiles de liberación debido a que varios perfiles diferentes pueden tener la misma área bajo la curva.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Baños, C F y Geminiano, R A. Variables que afectan la microencapsulación de Eugenol. Tesis de licenciatura para obtener el título de Q.F.B. ENEP "Zaragoza" UNAM (1983).
2. Christensen, F N; Hansen, F Y y Bechgaard, H. "Mathematical Model for In Vitro Drug Release from Controlled Release Dosage Forms Applied to Propoxyphene Hydrochloride Pellets". Journal of Pharmaceutical Sciences. 71, 694 - 699 (1982).
3. Eskilson, C. "Controlled Release by Microencapsulation". Manufacturing Chemist. 56, 33, 36 y 39 (1985).
4. Fites, A L; Benker, G S y Smolen, V F. "Controlled Drug Release through Polimeric Films". Journal of Pharmaceutical Sciences. 59, 610 - 613 (1970).
5. Gajdos, B. "Rotary Granulators - Evaluation of Process Technology for Pellet Production Using a Factorial Experimental Design". Drugs made in Germany. 27, 30 - 35 (1984).
6. Maden, F.L. "Prolonged Release: Preformulations". Pharmaceutical Manufacturing. 2, 41 - 45 (1985).
7. U.S. Patent 312, 041 (Febrero 10, 1885).

8. Australian Patent 109, 438 (Enero 11, 1940).
9. U.S. Patent 2, 738, 303 (Marzo 13, 1956).
10. U.S. Patent 3, 119, 742 (Enero 28, 1964).
11. U.S. Patent 3, 081, 233 (Marzo 12, 1963).
12. U.S. Patent 3, 282, 790 (Nov. 1, 1966).
13. U.S. Patent 3, 492, 397 (Enero 27, 1970).
14. U.S. Patent 3, 520, 970 (Julio 21, 1970).
15. Lehmann, K. Arbertsgeme inschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.v. 18, 1 (1973).
16. Dreher, D. Pharma International. 1 - 2 (1975).
17. Lehmann, K. Practical Course in Lacquer Coating. Röhmpharma. Germany, 1979.
18. Serajuddin, A T M y Rosoff, M. "PH - Solubility Profile of Papaverine Hydrochloride and Its Relationship to the Disolution Rete of Sustained - Release Pellets". Journal of Pharmaceutical Sciences. 73, 1203 - 1208 (1984).
19. Mehta, A M y Jones, D M. "Coated Pellets under the Mi-

- croscope". Pharmaceutical Technology. 9, 53 - 60 (1985).
20. Madan, P L. "Prolonged Release: Oral Products". Pharmaceutical Manufacturing. 2, 41 - 45 (1985).
21. Madan, P L. "Prolonged Release: Technology". Pharmaceutical Manufacturing. 2, 39 - 42 (1985).
22. Morales, M T. Estudio del efecto de la concentración de sustancias de recubrimiento sobre la velocidad de liberación de fármacos en microesferas. Tesis de licenciatura para obtener el título de Q.F.B. ENEP "Zeragoza" UNAM (1985).
23. Pongpaibul, Y; Price, J C y Whitworth, M. "Preparation and Evaluation of Controlled Release Indomethacin Microspheres". Drug Development and Industrial Pharmacy. 10, 1597 - 1616 (1984).
24. Tekamura, K; Koishi, M y Kondo, T. "Microcapsules XIV: Effects of Membrane Materials and Viscosity of Aqueous Phase on Permeability of Polyamide Microcapsules toward Electrolytes". Journal of Pharmaceutical Sciences. 62, 610 - 612 (1973).
25. Eudragit L y S. Empleo en la fabricación de Medicamentos. Röhm Pharma GMBH. (folleto).
26. Eudragit, lacas para grageas. Röhm Pharma GMBH. (fo-

lleteo).

27. Takenaka, H; Kewashima, Y y Shen - Yang L. "Preparation of Enteric - Coated Microcapsules for Tableting by Spray - Drying Technique and In Vitro Simulation of Drug Release from the Tablet in GI Tract". Journal of Pharmaceutical Sciences. 69, 1388 - 1392 (1980).
28. Lachman, L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 2a. ed. Philadelphia, 1976, p.359 - 386 y 420 - 437.
29. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 26a. ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1973, p. 350 - 352, 1085 - 1087.
30. Añache, J M; Devissagmet, J Ph y Guyot - Herman, A. Biofarmacia. 2a. ed. Editorial El Manual Moderno. México, D.F. 1982, p. 191 - 345.