



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores  
"CUAUTITLÁN"

"DISEÑO Y CARACTERIZACION DE UNA TABLETA  
BIODHESIVA PARA ACCION SOSTENIDA."

FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A :  
JORGE EDGAR SALDAÑA OLVERA

Director de Tesis: Q.F.B. David Quintanar Guerrero

Guautitlán Izoalli, Edo. de Méx.

1989



## **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

CAPITULO		Página
I.	INTRODUCCION.....	1
1.1	Conceptos generales.....	1
1.2	Adhesión.....	6
1.3	Polímeros.....	12
1.4	Tracto gastrointestinal.....	15
1.5	Bioadhesión.....	20
1.6	Modelo de liberación del fármaco.....	25
1.7	Valproato de sodio.....	27
1.8	Establecimiento del problema.....	31
II.	DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	32
2.1	Evaluaciones previas.....	36
2.2	Formulación y selección de la matriz en el sistema de señado.....	40
2.3	Elección del polímero con mayores propiedades bioadhe- sivas.....	41
2.4	Determinación de la cantidad funcional de bioadhesivo.....	43
2.5	Diseño de matriz-bioadhesivo.....	44
2.6	Selección de la cantidad óptima de bioadhesivo y polí- meros que forman la matriz.....	45
2.7	Diseño de la forma farmacéutica con el principio acti- vo.....	50
2.8	Pruebas de disolución "In Vitro".....	54
2.9	Verificación "In Vitro" del fenómeno de bioadhesión - sobre tejido.....	57
III.	RESULTADOS.....	59
IV.	DISCUSION.....	67
4.1	Unión y función de las tres capas.....	67
4.2	Fenómeno de bioadhesión.....	70
4.3	Perspectivas del sistema de tres capas.....	76
4.4	Conclusiones.....	78
	BIBLIOGRAFÍA.....	79
	ANEXOS.....	82
	APENDICE A	
	APENDICE B	

### LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA No. 1 ESQUEMA DE LA UNION ADHESIVO-SUBSTRATO.....	7
FIGURA No. 2 ESQUEMA DE LA INTERFASE DE LA UNION ADHESIVA....	9
FIGURA No. 3 ESQUEMA DESCRIPTIVO DEL ESTOMAGO.....	15
FIGURA No. 4 ESQUEMA DESCRIPTIVO DEL INTESTINO DELGADO.....	17
FIGURA No. 5 ESQUEMA DEL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA DE 3 CAPAS	35
FIGURA No. 6 DIAGRAMA DE FLUJO.....	35
FIGURA No. 7 GRAFICA DEL BARRIDO EN LA REGION U.V. DEL VALPROATO DE SODIO.....	37
FIGURA No. 8 GRAFICA DE LA CURVA PATRON PARA VALPROATO DE SODIO	37
FIGURA No. 9 DIBUJO DEL APARATO DE WOOD MODIFICADO.....	38
FIGURA No. 10 GRAFICA DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION INTRINSECA PARA $VN_a$ .....	39
FIGURA No. 11 ESQUEMA DEL APARATO UTILIZADO PARA EVALUAR TIEMPO DE ADHESION.....	42
FIGURA No. 12 ESQUEMA DEL APARATO PARA EVALUAR EL TIEMPO DE ADHESION MODIFICADO.....	45
FIGURA No. 13 GRAFICAS DE PRUEBAS TENTATIVAS DEL SISTEMA DISEÑADO.....	54
FIGURA No. 14 ESQUEMA DEL APARATO USP III PARA DISOLUCION ADEPTADO PARA CUANTIFICAR LA BIADHESION.....	55
FIGURA No. 15 GRAFICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LAS PRUEBAS DE DISOLUCION.....	61
FIGURA No. 16 GRAFICA DEL PROMEDIO DE LOS DATOS OBTENIDOS EN - PRUEBAS DE DISOLUCION.....	62
FIGURA No. 17 GRAFICA DEL $L_N$ FRACCION LIBERADA VS $L_N$ TIEMPO...	64
FIGURA No. 18 GRAFICA DE LA CANTIDAD LIBERADA POR EL INCREMENTO DEL TIEMPO.....	65

## LISTA DE TABLAS

	Página
TABLA No. 1 SELECCION DEL POLIMERO CON MAYORES PROPIEDADES BIOADHESIVAS.....	42
TABLA No. 2 DETERMINACION DE LA CANTIDAD FUNCIONAL DE BIOADHESIVO.....	43
TABLA No. 3 SELECCION DE LAS PROPORCIONES DE POLIMEROS PARA FORMAR LA MATRIZ.....	44
TABLA No. 4 SELECCION DE LA CANTIDAD OPTIMA DE POLIMEROS..	46
TABLA No. 5 RESULTADOS PARA LA SELECCION DEL MEDIO DE DISOLUCION.....	59
TABLA No. 6 ELECCION DEL SISTEMA MATRIZ-BIOADHESIVO MAS -- EFICIENTE SOMETIDO A DISTINTAS PRUEBAS.....	60
TABLA No. 7 RESULTADOS DE LAS DISTINTAS PRUEBAS DE LIBERACION.....	60
TABLA No. 8 $L_N$ TIEMPO CONTRA $L_N$ FRACCION LIBERADA.....	63
TABLA No. 9 INCREMENTO PROMEDIO DE LA CANTIDAD LIBERADA VS TIEMPO.....	63
TABLA No. 10 RESULTADOS EN LA PRUEBA DE ADHESION VS MUJOSA GASTROINTESTINAL.....	66

## C A P I T U L O I

### I N T R O D U C C I O N

#### I.1 CONCEPTOS GENERALES.

Desde su aparición sobre la Tierra, el hombre comenzó a utilizar principios activos en su afán por mantener la salud. Con el transcurso del tiempo se han descubierto una gran cantidad de fármacos, así como distintas formas de aplicarlos, que han evolucionado con el fin de obtener un proceso óptimo de medicación [1].

En años recientes los trabajos realizados a nivel internacional se han avocado, en forma prioritaria a la obtención de una forma farmacéutica que mantengan constantes los niveles plasmáticos del principio activo. en general son denominados sistemas de acción sostenida [2].

### Sistemas de Acción Sostenida.

Son todos aquellos sistemas farmacéuticos que suministran el fármaco por medio de una liberación lenta y constante por un período prolongado.

En el año de 1930 la acción sostenida se intenta por medio de formulaciones que liberan al fármaco lentamente, presentando problemas causados por factores fisicoquímicos externos en la cantidad de fármaco liberado, como respuesta a un tratamiento aplicado. A partir de 1970 se desarrollan formulaciones de acción sostenida más eficientes, las cuales logran la liberación de su principio activo por períodos constantes hasta de cinco años con un sólo dispositivo.

#### Ventajas de los Sistemas de Acción Sostenida.-

Con los sistemas de acción sostenida se obtienen beneficios para consumidores y productores de medicamentos.

Para los consumidores significa:

- a) Reducción en el número de aplicaciones del medicamento a un mínimo, evitando retrasos u olvidos durante el tratamiento.
- b) Mantener un nivel terapéutico constante evitando así las fluctuaciones en los niveles clínicos, tóxicos y subclínicos que se tienen con las formas farmacéuticas conven-

cionales, debido al amplio número de aplicaciones realizadas.

- c) Disminuir las cantidades de principio activo y excipientes que son metabolizados por el organismo, efectuando un proceso de eliminación más eficiente, que repercuta en una disminución de los efectos colaterales [2.3].

Para los productores representa:

- a) Utilización de menores cantidades de principios activos y excipientes en el proceso de producción, disminuyendo la cantidad de horas-hombre empleadas en su elaboración.
- b) Ampliar eficiencia y longevidad de los principios activos.
- c) Producción más rápida, disminuyendo el tiempo en la manufactura del producto, modificando la ruta crítica de fabricación.
- d) Ofrecer una calidad superior que sea susceptible de protección mediante una patente, obteniendo un mercado de ventas más amplio. [3].

Clasificación de los Sistemas de Acción Sostenida en Función del Tipo de Liberación.-

Sistemas de difusión controlada:

1.- Sistemas de Membrana (Depósito).

- i) Con actividad constante.
- ii) Con actividad no constante.

2.- Sistema de Matriz.

- i) No poroso con fármaco disuelto.
- ii) No poroso con fármaco disperso.
- iii) Poroso con fármaco disuelto.
- iv) Poroso con fármaco disperso.

3.- Sistemas químicamente controlados.

- i) Sistemas biodegradables.
- ii) Sistemas de cadena pendiente.

4.- Sistemas Activados por solvente.

- i) Sistemas de hinchamiento controlado.
- ii) Sistemas osmóticamente controlados.

Tipo cápsula.- En este tipo de sistema de liberación, el principio activo está encapsulado dentro de un contenedor envuelto por una membrana y la velocidad de liberación del principio activo está controlada por la permeación a través de la membrana.

Tipo matriz.- En este tipo de sistemas de liberación, el principio activo está homogéneamente dispersado en una matriz polimérica y la velocidad de liberación, del principio activo está controlado por la difusión a través de la matriz polimérica.

Sistemas químicamente controlados.- Se caracterizan por una liberación del fármaco acompañada de la biodegradación de un polímero.

Sistemas Controlados por Activación del Solvente.- La entrada en la forma farmacéutica de un solvente es el paso fundamental para que posteriormente por distintos mecanismos migre hacia el -

exterior [4].

Recientemente en busca de mejores presentaciones de sistemas de acción sostenida, se tienen a aquellos que aumentan la permanencia de la forma farmacéutica en el tracto gastrointestinal denominados sistemas bioadhesivos. Estos son en general de origen biológico, siendo polímeros de alto peso molecular cuya acción es lograr la unión de un tejido biológico con una forma farmacéutica [2].

Para comprender el funcionamiento de estos sistemas es necesario tener en cuenta los siguientes conceptos.

## 1.2 ADHESION.

### Conceptos Generales.

La adhesión es el estado dinámico en el cual dos superficies se mantienen unidas por medio de fuerzas interfaciales, que consisten en fuerzas de atracción eléctrica que mantienen la unión por amplios períodos de tiempo.

Las fuerzas adhesivas más importantes para efectuar la unión son las secundarias o fuerzas de Van der Waals que logran un desarrollo efectivo de la atracción intermolecular. Las más significativas son las fuerzas de London [5] que son las responsables de la cohesión molecular, pero al tener contacto con moléculas de distinta especie ejercen una atracción efectiva sobre las segundas formando una ligadura adhesiva.

La adhesión debe diferenciarse del término fuerza de adhesión que se refiere al trabajo reversible y la energía por centímetro cuadrado para separar dos fases que tienen originalmente una interfase común.

La situación más práctica y usual para observar la adhesión se presenta cuando dos sólidos están unidos por medio de alguna especie de goma o cemento como se ilustra en la Figura No. 1.

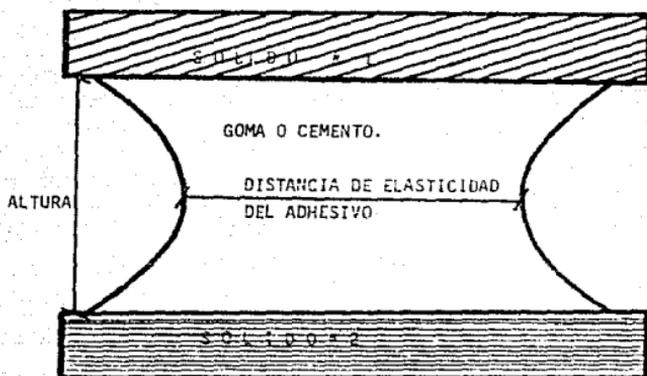


FIG. 1 ESQUEMA DE LA UNIÓN ADHESIVO-SUSTRATO

La adhesión en sistemas biológicos constituye una importante y desafiante área de estudio. En la actualidad se producen adhesivos para sistemas biológicos en las ciencias médicas y odontológicas para reparar tejidos, realizar implantes y sustituir órganos. La fuerza de adhesión es muy importante: El control que se tenga sobre ella es fundamental, ya que una gran fuerza de adhesión es deseable en implantes de tejido o en reparaciones dentales, necesitando una fuerza menor para las arterias artificiales, válvulas cardíacas y otras prótesis o algún sistema farmacéutico de dosificación.

### Parámetros Físicoquímicos para que se efectúe la adhesión..

La Superficie del sustrato..

Tomando en consideración que el área real microscópicamente en contacto en la unión es menor que el área aparente en relación 1 a 10000; la superficie microscópica es proporcional a la fuerza normal, debido a que los puntos en contacto se deforman plásticamente bajo el esfuerzo que sobre ellos se desarrolla.

La adherencia en la superficie se debe a que en los puntos de contacto, las moléculas de los materiales de ambas superficies están tan cercanas entre sí que ejercen fuerzas intermoleculares entre ellas, dando como resultado la adhesión.

La porosidad juega un papel importante en la adhesión pues en la superficie del sustrato existen capilares que son ocupados por el adhesivo para fluir. A través de ellos, la profundidad de penetración de un adhesivo en el poro y la cantidad de aire atrapado son muy importantes en la unión adhesivo-sustrato.

Cuando el adhesivo abarca la mayor extensión en el área -- real del sustrato penetrando en los capilares del mismo, habrá miscibilidad de los sistemas desapareciendo la interfase, resultando una ligadura adhesiva más efectiva como se muestra en la Figura No. 2.

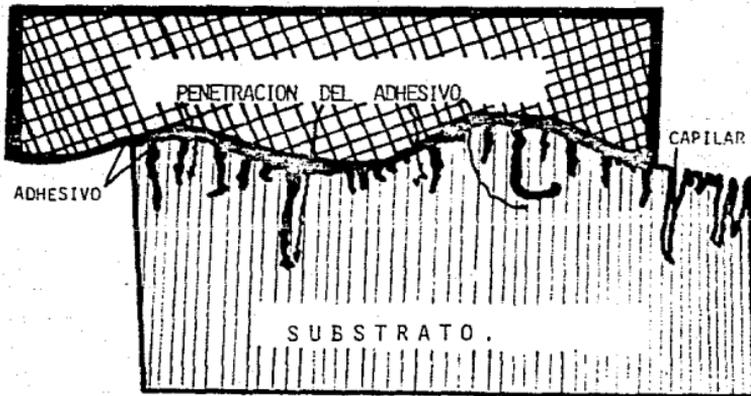


FIG. 2 ESQUEMA DE LA INTERFASE DE LA UNION ADHESIVA.

#### Fuerzas de Van der Waals.

Las interacciones dipolo-dipolo, ion-dipolo inducido, dipolo-dipolo inducido y las fuerzas de London, constituyen lo que se denomina fuerzas de Van der Waals. Las fuerzas de London son fundamentales para el proceso de adhesión, difieren de las demás ya que no sólo dependen de la atracción sino también de la orientación molecular y la repulsión electrónica [6], [7].

Las fuerzas de London ocurren cuando las fuerzas de atracción entre moléculas no polares interactúan por dispersión, en un momento dado pierden su forma original y producen un dipolo instantáneo, dando origen a una atracción dinámica controlada por la repulsión entre nubes electrónicas que evita la fusión de los núcleos atómicos.

### Calor de Mezcla y Parámetro de Solubilidad.

Son parámetros importantes para lograr la adhesión, si la unión adhesivo-substrato es fuerte existe una disminución en la energía libre como resultado de la combinación.

El cambio de energía libre al mezclar dos materiales se da por la ecuación:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

donde:

$$\Delta H = \text{calor de mezcla}$$

$$\Delta S = \text{cambio entrópico.}$$

En general cuando dos materiales se mezclan, hay un aumento de entropía, el segundo término de la ecuación es negativo, la energía libre será negativa y el proceso se lleva a cabo siempre y cuando no se tenga un valor de mezcla muy elevado. Del valor que tenga el calor de mezcla depende la fuerza de adhesión. Si el calor de mezcla es cero o negativo la adhesión se logra de manera espontánea. Sin embargo, en la mayoría de los materiales moderadamente o no polares, el valor del calor de mezcla es positivo.

Hildebrand [8] utiliza para estos materiales el concepto de Parámetro de Solubilidad  $\delta_1$  para observar porque algunos materiales se mezclan más rápidamente. La solubilidad esta relacionada con la energía interna de cohesión por medio de la ecuación:

$$\delta_1 = (\Delta E/V)^{1/2}$$

donde:  $\Delta E$  = energía de vaporización  
 $V$  = volumen molar.

Se denomina energía al término  $\Delta E/V$  y es la energía vaporizada por unidad de volumen.

Entre mayor sea la polaridad entre dos materiales, mayor será el calor de mezclado. En consecuencia la adhesión será mejor cuando más afín sea el adhesivo y sustrato.

### 1.3 POLÍMEROS.

Polímero: es toda aquella sustancia natural o sintética cuyo peso molecular es elevado. El término polímero se aplica a toda aquella sustancia formada por un gran número de unidades estructurales repetidas (monómero) de bajo peso molecular unidas - por enlaces covalentes. El proceso mediante el cual los monómeros experimentan una combinación múltiple para la formación de macromoléculas recibe el nombre de polimerización.

La longitud de la cadena de polímeros viene especificada por el número de monómeros recibiendo el nombre de grado de polimerización.

Las propiedades físicas y químicas de los polímeros son diferentes a las que presentan sus monómeros. Su estructura los hace inatacables por ácidos, bases y agentes atmosféricos. Poseen una elevada resistencia mecánica, soportan la tracción y el cizallamiento, es difícil su ruptura o desgaste.

La gran variedad de polímeros existentes responde a un gran número entre los monómeros iniciales. Los distintos polímeros pueden distinguirse entre sí por su constitución química y la estructura de sus moléculas. Estas estructuras dependen de la posición y el número de puntos de unión entre las moléculas de las sustancias que lo polimerizan.

En años recientes los químicos farmacéuticos han reconocido la capacidad de los materiales poliméricos para ser utilizados como vehiculos para prolongar la acción de principios activos en

la medicación. Se tiene éxito al combinar o recubrir los fármacos con un material polimérico, logrando que la administración por vía oral libere gradualmente el fármaco.

#### Resinas Acrílicas (Eudragit).

Las resinas acrílicas (Eudragit) están compuestas por distintos grupos funcionales como son grupos amínicos, grupos carboxilo en sus radicales, que son los que les dan su carácter ácido o base, estableciendo por medio de ellos su diferenciación. En años recientes se utilizan como material componente de matrices inertes, las variedades Rs ó Rl son insolubles en toda la gama de pH fisiológico, no se reabsorben en el organismo y atraveszan el tracto gastrointestinal sin sufrir ninguna transformación.

En numerosas investigaciones utilizan estas resinas para elaborar matrices de liberación controlada por compresión directa o recubrimiento de microgránulos. La fabricación de matrices inertes requiere por regla general de una cantidad muy baja de polímero, lo que representa una ventaja en la elaboración de la forma farmacéutica, además su gran estabilidad frente a factores químicos, resistencia a secreciones gastrointestinales y agentes microbiológicos aseguran la permanencia del principio activo intacto [9, 10].

#### Polímero Hinchable.

En estudios recientes se presentan nuevos métodos de prepa-

ración de sistemas matriciales. Los polímeros hinchables pueden exhibir una cinética de liberación de orden cero, lo cual es ideal para un sistema de acción sostenida.

Los sistemas poliméricos hinchables son sustancias macromoleculares de origen natural o sintéticos en los cuales la liberación de un fármaco es controlada por un mecanismo de hinchamiento relacionado con la difusión del fármaco contenido en él, a través de un cambio de estructura en el estado vítreo bajo un flujo de corriente de difusión del solvente hacia el interior del polímero, provocando la transición al estado elástico en el sistema polimérico, con un descenso en la temperatura de gelificación, la cual provoca un hinchamiento del polímero como resultado de la relajación de la red polimérica, provocando la difusión del soluto hacia la capa externa para su posterior liberación. Algunos polímeros hinchables son carbopol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etc. [11, 12].

## 1.4 TRACTO GASTROINTESTINAL.

Anatomía y Fisiología del Estómago e Intestino.

El estómago se divide en cardias, fundus, cuerpo, antro y píloro, como se muestra en la Figura No. 3.

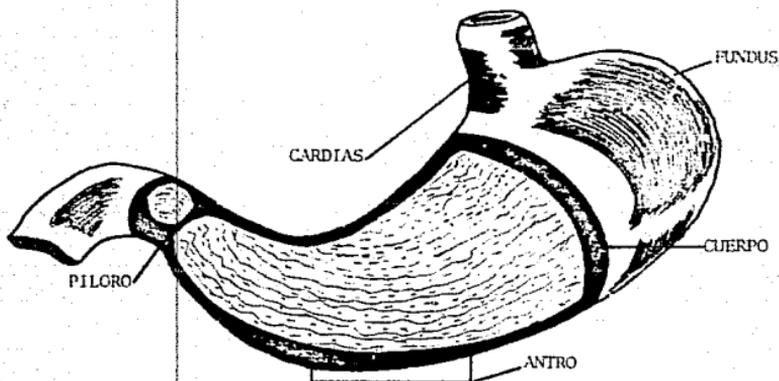


FIG. 3 ESQUEMA DESCRIPTIVO DEL ESTÓMAGO.

La parte cardial es un pequeño segmento de la vecindad inmediata de la unión esofagogástrica. El fundus es la porción situada por encima de una línea horizontal que pasa a través de la -- unión gástricoesofágica.

El cuerpo es el gran segmento entre el fundus y el antro. El antro es el tercio de la cuarta parte distal del estómago, y el píloro es la región inmediata proximal al duodeno.

El epitelio superficial de la mucosa gástrica está formado

por una sola capa de células altas columnares que secretan una gruesa capa de moco espeso y pegajoso. La capa de moco tiene un espesor variable, que va de 0.5 hasta 2.5 mm.

El moco visible secretado por las células epiteliales, forma una capa transparente sobre la superficie de la mucosa.

El moco soluble o transparente secretado es mucina disuelta en el jugo gástrico.

En virtud de su elevada viscosidad, el moco lubrica eficientemente y protege la mucosa de lesiones mecánicas, además de ser un factor a considerar en el desarrollo de la forma farmacéutica.

Otro factor a considerar en la formulación a realizar es - que el estómago puede adaptarse a diferentes volúmenes sin modificar la presión intraluminal por medio de cambio de tono de los - músculos gástricos, manteniendo el valor de la presión en 6-8 mmHg por encima de la presión atmosférica [15].

#### Intestino Delgado.

Se divide en duodeno, yeyuno e íleon.

Duodeno.- Es el segmento más corto, amplio y fino del intestino delgado. Su longitud oscila entre 20-30cm, su diámetro 3-5 cm. Por lo general tiene la forma de una herradura aplicada a la pared posterior del abdomen, con la extremidad abierta dirigida - hacia arriba y a la izquierda. Conviene dividir al duodeno para - su estudio en cuatro porciones como se aprecia en la Figura No. 4.

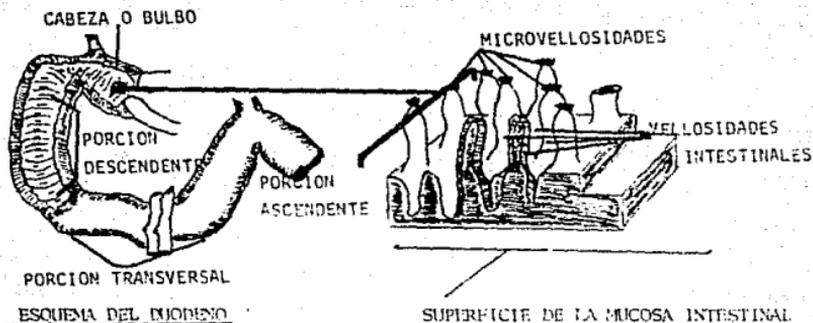


FIG. 4 ESQUEMA DESCRIPTIVO DEL INTESTINO DELGADO.

**Yeyuno e Ileón.**— Es la porción mesentérica del intestino delgado, su longitud es de alrededor de 6m. Los  $\frac{2}{5}$  proximales del intestino delgado se denomina convencionalmente yeyuno y los  $\frac{3}{5}$  distales reciben el nombre de ileón. La pared del yeyuno es más gruesa y su luz más amplia.

La estructura de la mucosa intestinal está adaptada especialmente para proporcionar un área superficial sumamente amplia.

La membrana mucosa del intestino delgado está cubierta en toda su extensión por minúsculas proyecciones de alrededor de 1mm de altura denominadas vellosidades intestinales. Las vellosidades se hallan cubiertas por una capa de células cilíndricas denominadas enterocitos. Cada tres días el revestimiento del intestino delgado es reemplazado debido al rápido recambio de las células epiteliales.

La composición del líquido secretado por la mucosa intestinal varía en las distintas regiones del intestino, pero en general es un líquido de color ligeramente pajizo, opalescente que contiene manchas de moco.

Transporte a través del tracto gastrointestinal y problemas para que pueda realizarse..

Para que ocurra el fenómeno de absorción es necesario que el fármaco este en contacto con la membrana gastrointestinal, para que por medio de cualquiera de los mecanismos de transporte - llegue a torrente sanguíneo, mientras mayor sea el tiempo de contacto mejor es la absorción del fármaco.

El paso normal de dosificación líquida o sólida por varios segmentos del tracto gastrointestinal es específico y selectivo para ciertas sustancias, así como para la liberación de fármacos. El tiempo de tránsito de una forma farmacéutica por el tracto se estima de 8-10 h. Las preparaciones orales constituyen más del 80% de los medicamentos prescritos. El tiempo de tránsito por el tracto gastrointestinal es un problema limitante de la liberación del fármaco de un sistema de acción sostenida por vía oral.

Diversas aplicaciones han sido reportadas para prolongar el tiempo de tránsito de una forma farmacéutica en el tracto. Modificaciones en la densidad de la partícula, en el tamaño de la partícula y el uso de materiales de fibra han sido utilizados con resultados controversiales en general muy variables, sin lograr un

contacto con la membrana el cual modifica la absorción [9].

En la búsqueda de presentaciones que aumenten la permanencia de la forma farmacéutica en el tracto gastrointestinal por un tiempo más prolongado y en contacto con la membrana se estudian los sistemas bioadhesivos.

## 1.5 BIOADHESION.

Bioadhesión: es un estado dinámico en el cual dos materiales se encuentran unidos por medio de fuerzas interfasiales por períodos de tiempo predeterminados. Uno de los materiales es un tejido biológico, principalmente membranas mucosas, el material complementario es una forma farmacéutica de origen natural o sintético que constituye un sistema matricial.

### Bioadhesivos.

Un bioadhesivo es aquella macromolécula o material hidrofóbico que tiene la capacidad de establecer interacciones entre un tejido biológico y un material polimérico por medio de atracciones secundarias (Fuerzas de Van der Waals) logrando su permanencia por un determinado período de tiempo sobre un tejido [14, 15].

Este concepto está fundamentado en un modelo análogo utilizado por la naturaleza, la adhesión bacteriana, que es un proceso mediante el cual los microorganismos a partir de la elaboración de enterotoxinas se fijan adheriéndose a los tejidos de organismos superiores, causando posteriormente alguna enfermedad o disfunción metabólica.

Se han realizado estudios para analizar cuáles son los componentes de dichas enterotoxinas. Los resultados obtenidos indican que están estructuradas por glucolípidos y glucoproteínas, -

éstas últimas son las responsables de la bioadhesión sobre el tejido. Los componentes de las glucoproteínas más importantes son las cadenas de carbohidratos, entre las cuales destaca la presencia de unidades de glucosa, manosa, galactosa y celulosa, que interactúan penetrando en la mucosa gastrointestinal, y forman uniones por medio de fuerzas secundarias logrando la bioadhesión de forma natural [12].

De lo anteriormente expuesto surge la necesidad de buscar polímeros que actúen en forma semejante por medio de su estructura química. Logrando la adhesión cuando el monómero penetra en la superficie del tejido, difundiendo a través de las cavidades de la mucosa en forma instantánea, catalizando la polimerización por medio de las cadenas de glúcidos que efectúan la bioadhesión en el tracto digestivo, asegurando llevar a efecto un tiempo de contacto mayor con la membrana, con lo cual el fármaco tiene mayor eficacia. [4].

Numerosos ensayos analíticos se han realizado con las glucoproteínas en la mucosa de organismo de distintas especies "In Situ". La formación de macromoléculas que son sintetizadas y secretadas por las células epiteliales sobre la mucosa auxilian al proceso de bioadhesión por medio de interacciones secundarias, puentes de hidrógeno e interacciones no covalentes.

Se realizan pruebas en las cuales se coloca por medio de cirugía una forma farmacéutica con un bioadhesivo, y por medio de una balanza adaptada se mide la fuerza de adhesión de la for

ma farmacéutica unida a un segmento del tracto digestivo de ratas. Los resultados se resumen en la siguiente clasificación - [10].

POLIMERO	FUERZA DE ADHESION A LA MUCOSA [14]	
Carboximetilcelulosa	193	Excelente
Carbopol 934	185	Excelente
Policarbófilo	*	Excelente
Goma tragaçanto	154	Excelente
Alginato de sodio	126	Buena
Hidroximetilcelulosa	*	Regular
Gelatina	116	Pobre
Pectina	100	Pobre
Polivinil pirrolidona	98	Pobre
Goma acacia	98	Pobre
Poli-etilenocicol	96	Pobre

\* No se realiza.

Tabla A.

#### Mecanismo de Bioadhesión.

El contacto entre las moléculas da como resultado tres interacciones adhesivas generales. La primera determinada, por la unión mecánica, se presenta cuando el bioadhesivo fluye por los espacios u orificios de la superficie del tejido. La superficie de la membrana es rugosa, posee un gran número de espacios, es

tos se encuentran recubiertos de agua y componentes celulares, dando a la membrana mucosa características dinámicas que son los factores que influyen en el mecanismo de adhesión.

La bioadhesión ocurre cuando el monómero penetra en los orificios de la mucosa, difunde y cataliza la polimerización de las glucoproteínas de la membrana con las moléculas del polímero. La fuerza de unión con el tejido depende del peso molecular del polímero bioadhesivo.

La segunda interacción es de tipo covalente, es una reacción química entre los grupos funcionales del bioadhesivo, lo cual no es muy recomendable en una forma farmacéutica que va a permanecer sólo cierto período de tiempo adherido, siendo la principal razón por la que los polímeros lipofílicos no son recomendables.

La tercera interacción es la más importante consiste en varios tipos de interacciones conocidas como fuerzas de Van der Waals, que son fuerzas electrostáticas resultantes de la atracción coulombimétrica de moléculas con carga opuesta formando tres efectos como son la polaridad en donde la orientación que presentan las moléculas son un factor determinante para funcionar como dipolos permanentes, otro factor es la inducción de Debye que es el resultado de un dipolo permanente con uno inducido, el último efecto el más importante es la dispersión de las fuerzas de London que forman cargas instantáneas en la distribución de carga no polar, estas fuerzas aunadas a las anterio



## 1.6 MODELO DE LIBERACION DEL FARMACO.

Modelo matemático.- Es la representación matemática que nos permite entender la forma como un fármaco se libera de un sistema de acción sostenida, y al optimizar la liberación se diseñan sistemas terapéuticos más eficientes como los sistemas de liberación controlada.

Cuando se obtienen expresiones matemáticas de liberación de un sistema terapéutico se pueden predecir velocidades de liberación, logrando una mejor comprensión del fenómeno físico.

### Liberación de un Sistema Polimérico Hinchable.

La liberación del principio activo en un polímero se lleva a cabo por dos procesos, la difusión molecular, que es la transferencia de moléculas en un medio polimérico que depende del gradiente de concentración. La segunda es la transferencia colectiva que implica agitación por medios mecánicos, que sólo se da en casos excepcionales.

Dentro de la difusión existen dos tipos, cuando una molécula de principio activo difunde a través del polímero, con un comportamiento análogo a la Ley de Fick y cuando no sigue dicho comportamiento.

En la liberación por hinchamiento la naturaleza del polímero determina el grado y la velocidad del hinchamiento que influye di

rectamente en la velocidad de liberación.

En general el hinchamiento del polímero se produce por medio de una relajación molecular de las cadenas poliméricas, que es esencial en el frente del polímero, donde ocurre la transición vitroelástica mencionada en la sección de polímeros. Las relajaciones pueden controlar el tipo de difusión y la liberación del fármaco. La liberación se da cuando el solvente penetra en el fármaco contenido entre ellas.

Para las matrices de liberación sostenida por hinchamiento del polímero, la etapa limitante es la penetración del medio de disolución, porque ésta determina la velocidad de liberación del fármaco, con la condición de que el soluto (fármaco) posea una elevada difusividad en el polímero [37].



En su forma más común de sal, es un polvo cristalino blanco, inodoro, con sabor alcalino, soluble en agua y alcohol. Posee un pKa de 4.5.

#### Características Farmacocinéticas.

Administrado oralmente se absorbe rápidamente y resulta en una concentración máxima después de 30 minutos. La absorción es completa en las distintas formulaciones, lo que establece su bioequivalencia.

No existe una clara relación entre la dosis y los niveles plasmáticos, en estudios con dosis única por infusión endovenosa se han observado fluctuaciones en los niveles con valores hasta del 50% después de alcanzar el estado estacionario. El curso temporal de estos niveles se ha descrito por modelos de uno y dos compartimentos en diferentes especies incluyendo al humano [29, 30].

Los parámetros farmacocinéticos más importantes son el volumen de distribución de 0.15 l/Kg. [21], la constante de eliminación de 0.06 h<sup>-1</sup> [22], la concentración plasmática mínima terapéutica 50 µg/ml, depuración total 0.18 l/Kg. h<sup>-1</sup> [23].

El valproato se encuentra enlazado a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El enlazamiento depende de la concentración. La unión a globulinas es despreciable.

Penetra en los glóbulos rojos en cantidad limitada; la rela

ción sangre/plasma es de 0.28, la concentración en cerebro es de 1/3 de concentración que la plasmática. También está presente en el líquido cefalorraquídeo en un 5-15%, en semen 7-8% y en lágrimas 0.1% con respecto al plasma.

Su eliminación principal es por metabolismo hepático y se excreta en forma inalterada en cantidades despreciables [24].

Interacciona con la fenitofina y el fenobarbital. Produce anorexia, vómito, náuseas y en el 16% de los pacientes trastornos gastrointestinales [25].

#### Posibilidad del Valproato de Sodio en Acción Sostenida.

El ácido valproico y sus sales presentan actividad anticonvulsionante en una gran variedad de epilepsias clínicas y modelos experimentales. En 1964 se utilizó, en su primera prueba clínica, en posteriores estudios en crisis mioclónicas mostró su eficacia, disminuyendo e inhibiendo la respuesta fotoconvulsiva después de alcanzar su concentración plasmática terapéutica. Al poseer un tiempo de vida media corto, es un fármaco idóneo para ser utilizado en un sistema de acción sostenida, ya que su finalidad es liberar al principio activo en forma constante durante un cierto periodo de tiempo. Con lo cual el principio activo obtiene un parámetro a su favor para mejorar su biodisponibilidad con estabilidad y eficiencia ya que el fármaco que es eliminado de la concentración plasmática de forma constante, además al ser un fármaco de rápida

eliminación no presenta el inconveniente de que sea acumulado en tejido graso, lo que representa efectos colaterales a largo plazo [26].

### Epilepsia.

La epilepsia es un cuadro clínico caracterizado por episodios transitorios, habitualmente recurrentes de cambios de conciencia, sin una causa extracerebral obvia, como la epilepsia - es una alteración paroxística de la actividad cerebral, las crisis pueden manifestarse con una gran variedad de síntomas y signos, dependiendo que sea afectado todo el cerebro o solamente - un sistema. El fenómeno crítico es el resultado final cuando - se alcanza el umbral, una vez sobrepasadas las barreras inhibitorias del SNC, aparecerá la descarga.

En México deben investigarse con mucho cuidado los antecedentes de parasitosis, si se toma en cuenta que la epilepsia es causada por la cisticercosis parenquimatosa y otras enfermedades.

Es común que los fármacos no se utilicen a su máxima capacidad, por falta de información al médico, particularmente en un ambiente como el de México donde los médicos reducen el tratamiento a la prescripción de calmantes, e ignoran la existencia de nuevas formas farmacéuticas en el tratamiento de enfermedades crónicas [27, 28, 29, 30, 31].

## 1.8 ESTABLECIMIENTO DEL PROBLEMA.

Para el presente estudio se establecen los siguientes objetivos:

- 1.- Estudiar algunos polímeros en base a las propiedades adhesivas, seleccionando el que presente mejores características para el diseño de una forma farmacéutica de acción sostenida.
- 2.- Diseñar un sistema de acción sostenida bioadhesivo constituido por "tres capas", con valproato de sodio como principio activo, que permita una adecuada liberación "In Vitro" del fármaco, de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos reportados.
- 3.- Evaluar el funcionamiento del sistema de tres capas diseñado en pruebas "In Vitro".
- 4.- Adecuar la adhesión del sistema diseñado, sobre tejido biológico en pruebas realizadas "In Vitro".
- 5.- Determinar la liberación del Principio Activo de acuerdo a los perfiles de disolución.

## C A P I T U L O   I I

### D E S A R R O L L O   E X P E R I M E N T A L

#### MATERIAL Y EQUIPO.

##### Materias primas:

- Carbopol 934 (Andre Bigaux, S.A.)
- Carbopol 940 (Andre Bigaux, S.A.)
- Carbopol 941 (Andre Bigaux, S.A.)
- Goma tragacanto. (Andre Bigaux, S.A.)
- Alginato de sodio (Andre Bigaux, S.A.)
- Carboximetil celulosa (Drogueria Cosmopolitan)
- Eudragit RS-100 y RL-100 (Helm de México, S.A.)
- Etil celulosa (Drogueria Cosmopolitan)
- Vaproato de Sodio (Ciba-Geigy de México, S.A.)
- Cera Carnauba (Drogueria Cosmpolitan)
- Alcohol estearflico (Drogueria Cosmpolitan)

**Solventes:**

- Acido Clorhídrico (Backer Chemical, Co.)
- Hidróxido de sodio (Prod. Químicos Monterrey, S.A.)
- Alcohol etílico (Backer Chemical, Co.)
- Acetona (Backer Chemical, Co.)
- Biftalato de potasio (Prod. Químicos Monterrey, S.A.)
- Agua destilada. (Electropura, S.A.)

**Equipos de Manufactura.**

- Agitador magnético con parrilla integrada. (Corning, Inc.)
- Granuladora en seco. (Erweka tipo TG25)
- Triturador (Arthur Thomas Scientific Apparatus, Co.)
- Horno (Veco, Mod. 77)
- Vibrador para tamices (Erweka, Tipo VT/VS)
- Tamices (Erweka)
- Prensa hidráulica con manómetro integrado (Osyma)

**Equipo de Detección:**

- Microscópio óptico (Rossbach México Kyowa)
- Equipo para disolución USP (Erweka TZG 254)
- Equipo para desintegración (Erweka J2-100)
- Agitador para propela. (Caframo Tipo RZR 2-64)
- Balanza analítica digital (Beckman P.L. 200)
- Espectrofotómetro digital (Bausch & Lomb Mod. T10 B&L; Visible/Ultravioleta)

## DESARROLLO EXPERIMENTAL.

La sección práctica del trabajo se basa en el diseño de una forma farmacéutica, que permita una mejor liberación de un fármaco anticonvulsivante, junto a un efecto terapéutico más eficiente.

Se plantea la elaboración de un comprimido, constituido por tres capas: la primera formada por la dosis inicial del principio activo, con el sistema convencional de liberación que permita la obtención del nivel plasmático terapéutico del fármaco.

Al desintegrarse la primera capa queda expuesta la superficie de la segunda capa, compuesta por un polímero que funcionará como bioadhesivo uniendo a la forma farmacéutica con el tracto gastrointestinal.

La tercera capa es una matriz polimérica unida al bioadhesivo, la cual liberará el fármaco de manera controlada mejorando la disponibilidad, manteniendo constante el nivel terapéutico plasmático, como se observa en la figura No. 5.

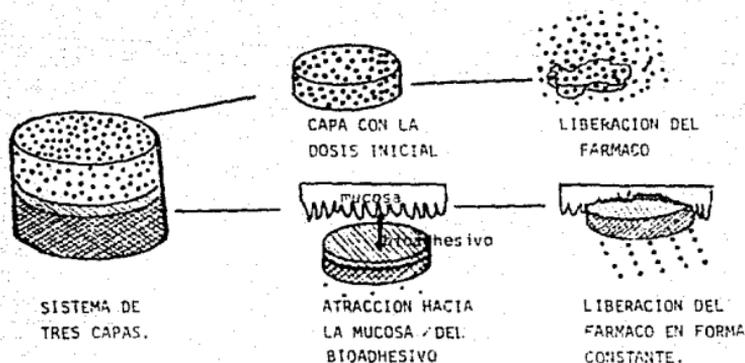


FIG. 5 ESQUEMA DEL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA DE TRES CAPAS.

En la Figura No. 6 se resumen las etapas seguidas para cumplir los objetivos propuestos. Cada punto se explicará con mayor detalle en las secciones posteriores.

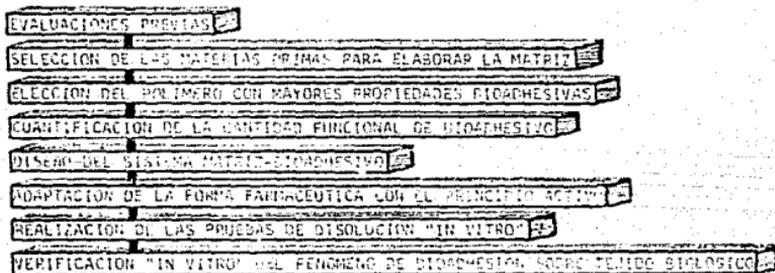


FIG. 6 DIAGRAMA DE FLUJO.

## 2.1 EVALUACIONES PREVIAS.

### A) Pureza.

Para el principio activo se utiliza, el método volumétrico aplicado por la compañía que maneja el fármaco. El principio activo se solubiliza en ácido acético (0.1N) y se valora con ácido perclórico (0.1N) titulado previamente con una solución de biftalato de potasio según el método USP XX.

B) Selección del medio de disolución. Se colocan 100 mg de valproato de sodio en un vaso de precipitado, agregando por medio de una pipeta de 0.5 mllos distintos medios de disolución, cada 20 segundos se agregan 0.5 ml con agitación constante hasta lograr la disolución total del principio activo.

### C) Espectrode absorción en diferentes medios.

Se realiza un barrido del principio activo en la región ultravioleta, variando dos unidades de longitud de onda en forma creciente, el disolvente que mejor respuesta al barrido registra se aprecia en la gráfica No. 7, los otros solventes presentan dificultad en la detección.

### D) Elaboración de la curva de calibración.

Se prepara con una solución de valproato de sodio con una concentración de 7 mg/ml, leyendo a 202 nm dentro de la Ley de Beer. La prueba se realiza por triplicado en 3 días subsecuentes

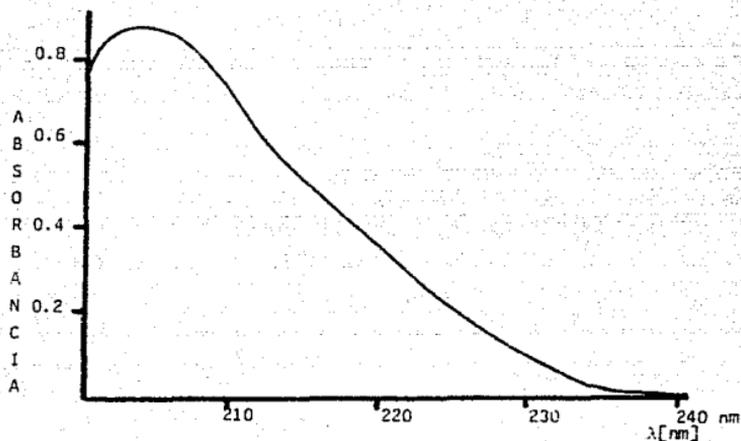


FIG. 7 GRÁFICA DEL BARRIDO EN LA REGION U.V. DEL VALPROATO DE SODIO.

Los datos promedio obtenidos se someten al tratamiento estadístico de regresión lineal, obteniéndose la gráfica que se muestra en la Figura No. 8.

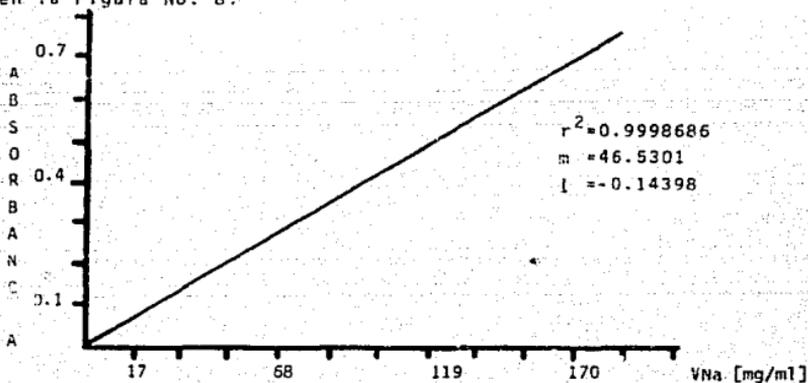


FIG. 8 GRÁFICA DE LA CURVA PATRON PARA VALPROATO DE SODIO.

E) Determinación de la Velocidad de Disolución.

Se toma un comprimido de valproato de sodio, elaborado en una prensa hidráulica con una fuerza de compresión de 140 Kg. por un tiempo de 30 segundos con 500 mg del principio activo.

El comprimido se recubre, dejando libre una de las superficies por medio de la técnica de Wood modificada [32], utilizando cera carnauba con alcohol estearílico para formar el sistema para la determinación a realizar. El sistema se muestra en la Figura No. 9.

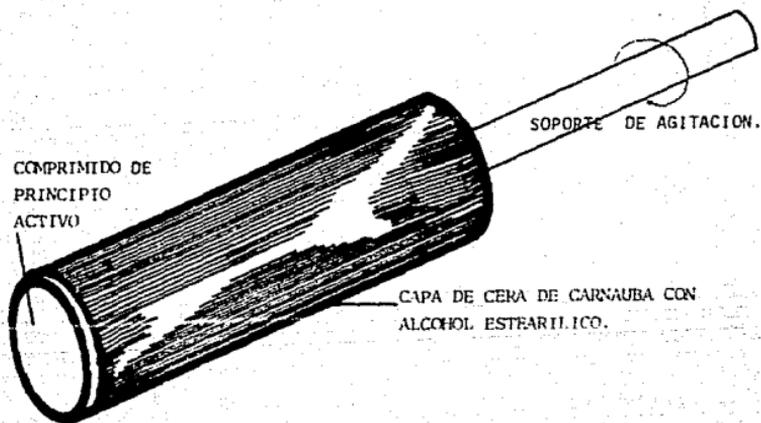


FIG. 9 DIBUJO DEL APARATO DE WOOD MODIFICADO.

El sistema se sumerge en el medio de disolución (HCL 0.1N) a 50 rpm, con una temperatura de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , tomando muestras a intervalos de 10 minutos. Leyendo 202 nm.

La prueba se realiza por tetraplicado, con el promedio de los valores obtenidos se traza la gráfica que se muestra en la Figura No. 10.

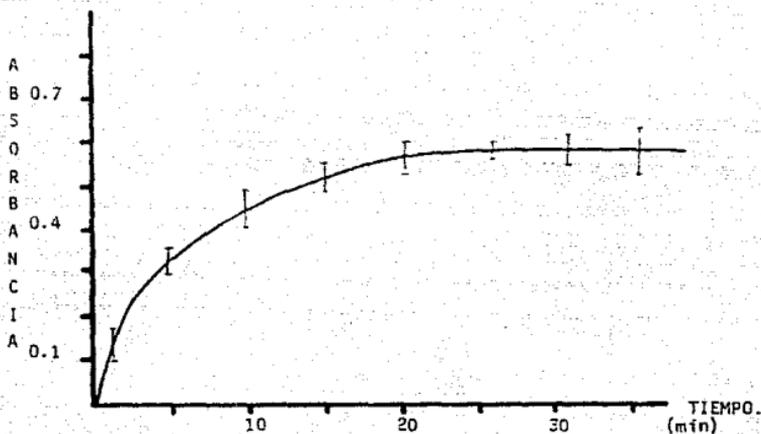


FIG. 10 GRAFICA DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION INTRINSECA PARA VM<sub>2</sub>

## 2.2 FORMULACION Y SELECCION DE LA MATRIZ EN EL SISTEMA DISERADO.

Se elaboran matrices de eudragit R1-100, R5-100 y etilcelulosa, en una prensa hidráulica a una presión de 200 kg., durante un tiempo de 60 segundos. Las matrices elaboradas tienen un peso de 500 mg y dureza de 7.5 unidades Erweka (kg/cm<sup>2</sup>).

En la selección de las matrices el parámetro más importante a considerar es que mantengan su forma original, sin desintegrarse en el medio de disolución, puesto que en el diseño de la forma farmacéutica se necesita que la capa que forma la matriz junto con la dosis de mantenimiento permanezca intacta en su forma, para tener una variable controlada, asegurando que el proceso de liberación no se llevará a cabo por medio de dos mecanismos diferentes y paralelos. La evaluación consiste en sumergir a las matrices en 500 ml del medio de disolución, permaneciendo en el mismo por un tiempo de 48 horas.

Se eligen las matrices de eudragit R5-100 y etil celulosa por ser las que mantienen su forma sin desintegrarse.

### 2.3 ELECCION DEL POLIMERO CON MEJORES PROPIEDADES DE ADHESION.

Las matrices seleccionadas se recubren en una de sus caras con una capa de los polímeros en solución; carbopol 934, goma - tragacanto, carbopol 940, alginato de sodio, carbopol 941 y carbometil celulosa, conforme a la clasificación de la Tabla \*A

que indica que los polímeros mencionados poseen buenas propiedades bioadhesivas. La matriz se coloca en una caja de Petri -- conteniendo el medio de disolución para humectarla, por un período de 30 minutos, después se procede a retirarlas del medio de disolución y aplicarles una capa de solución polimérica diferente cada una de aproximadamente 5 mm de espesor por medio de una espátula. Una vez realizada la colocación de su respectiva capa de solución polimérica se procede a colocarlas bajo la superficie de un cristal de 3x5 cm, por medio de una ligera presión hecha con una espátula. Los sistemas matriz-bioadhesivo se suspenden y sumergen en vasos de precipitado que contienen al medio de disolución, a una altura de 6cm. sobre el fondo del vaso, por tiempo indefinido como se muestra en la Figura No.11, evaluando el tiempo que permanecen adheridos.

La selección del bioadhesivo se realiza de acuerdo al tiempo que permanece adherida la matriz al vidrio. La prueba se realiza por triplicado, los resultados se resumen en la Tabla No. 1. Seleccionándose los dos polímeros con mayor tiempo de adhesión.

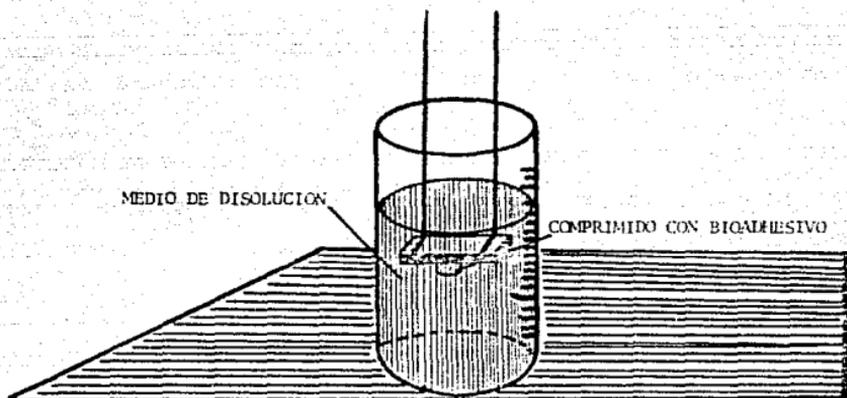


FIG. 11 ESQUEMA DEL APARATO UTILIZADO PARA EVALUAR TIEMPO DE ADHESION.

POLIMERO BIOAD.	CARB 939	CARB 940	CARB 941	CMC	G TR46	ALGINATO
TIEMPO DE ADHESION	33'	51'	24'	70'	07'	08'
CMC = Carboximetil celulosa CARB = Carbopol G = Goma tragacanto.						

TABLA 1 SELECCION DEL POLIMERO CON MAYORES PROPIEDADES BIOADHESIVAS.

#### 2.4 DETERMINACION DE LA CANTIDAD FUNCIONAL DE BIOADHESIVO.

Se elaboran matrices de Eudragit Rs-100 y Etil celulosa de 500 mg a una presión de 100 kg por un tiempo de 60 segundos. Además del polímero a utilizar se coloca en la matriz lactosa en proporción 1:2 con el polímero (para simular el principio activo) en las siguientes cantidades 350 mg de polímero, con 150 mg de lactosa para obtener el peso de la matriz de 500 mg.

Después de formar la matriz polimérica, se deja dentro de la corona metálica y se agrega una cantidad de los polímeros elegidos en forma creciente de 20 mg hasta 50 mg con aumento gradual de 5 mg para cada matriz elaborada, la matriz junto con la cantidad de bioadhesivo agregados se comprimen a 160 kg por un tiempo de 60 segundos, formando un sistema de dos capas, que se prueba en la placa de vidrio por triplicado.

Se eligen aquellos sistemas donde la adhesión en función del tiempo es mayor, los resultados se resumen en la Tabla No.2.

BIOADHESIVO	Tiempo de Adherencia (min)			
	CARBOXIMETIL CELULOSA		CARBOPOL 940	
	EUDRAGIT	ETIL CELULOSA	EUDRAGIT	ETIL CELULOSA
20	39	29	25	40
25	34	25	29	43
30	78	49	42	45
35	81	47	74	50
40	75	44	89	50
45	72	28	61	48
50	70	35	48	42

TABLA 2 DETERMINACION DE LA CANTIDAD FUNCIONAL DE BIOADHESIVO.

## 2.5 DISEÑO DEL SISTEMA MATRIZ-BIOADHESIVO.

En base a los resultados de la Tabla No. 2 se procede a lograr que la matriz permanezca mayor tiempo unida al bioadhesivo. Para tal fin se adiciona a la matriz una pequeña cantidad del polímero bioadhesivo para lograr un incremento en el número de uniones matriz-bioadhesivo.

Las proporciones para formar la matriz Eudragit ó Etil celulosa: polímero bioadhesivo son 90:10, 85:15, 80:20, 70:30. Se elaboran cuatro comprimidos de cada una de las mezclas.

De las cantidades de bioadhesivo probadas se utiliza el límite superior de los resultados obtenidos en la sección anterior de (40 mg) para ser la cantidad de bioadhesivo a utilizar. Las características de peso, presión y tiempo son las mismas.

Con estos sistemas se evalúa la adherencia nuevamente en la superficie del vidrio, los resultados se resumen en la Tabla 3.

MEZCLA	TIEMPO DE ADHERENCIA (min)			
	CMC/EUGT	EC/CMC	EUGT/CARB	EC/CARB.
90:10	230	210	220	200
85:15	260	234	228	240
80:20	320	300	307	298
75:25	300	250	299	280
70:30	240(*)	220(*)	262	290

(\*) Se observan restos de polímero componente de la matriz fragmentada en el fondo del vaso.  
 CARB = Carbopol 940  
 CMC = Carboximetil  
 EUGT = Eudragit  
 EC = Etil celulosa.

TABLA 3. SELECCION DE LAS PROPORCIONES DE POLIMERO PARA FORMAR LA MATRIZ.

## 2.6. SELECCION DE LAS CANTIDADES OPTIMAS DE ADHESIVOS Y POLIMEROS QUE FORMAN LA MATRIZ.

Los resultados de las Tablas No. 2 y No. 3 mostraron que - las mejores proporciones para formar la matriz son 80:20, 75:25 y la cantidad de bioadhesivo oscila entre los valores de 30-40mg posteriormente se someten a la prueba de adhesión de la Sección 1.2 con la variante de que para esta ocasión se elimina la fuerza -- gravitacional que actúa sobre el comprimido despegándolo del vidrio, tomando en consideración que el tracto gastrointestinal -- tiene una presión positiva de 6 a 8 mm Hg [5] por encima de la -- atracción gravitacional que impulsa la materia ingerida hacia -- las paredes del tracto. Para evitar la atracción gravitacional, se coloca el comprimido sobre el vidrio como lo muestra la Figura No. 12.

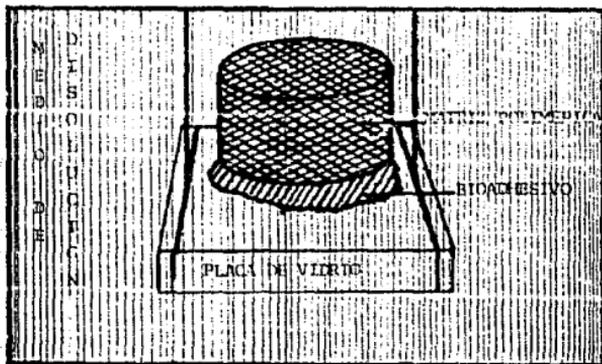


FIG. 12 ESQUEMA DEL APARATO PARA EVALUAR EL TIEMPO DE ADHESION MODIFICADO.

Con las variantes de proporción en la matriz y la cantidad de bioadhesivos se elaboran comprimidos de doble capa, que se someten a la prueba de adhesión modificada, con el fin de obtener la mezcla de polímeros en la proporción más adecuada, junto con la cantidad de bioadhesivo más funcional, considerando óptima aquella formulación que presente el mayor tiempo de adhesión a la superficie del vidrio, como se muestra en la Tabla No. 4

BIOADHESIVO mg	TIEMPO DE ADHESIÓN (min.)			
	EUDRAGIT RS-100/CML		EUDRAGIT RS-100/CARB 940	
	80:20	75:25	80:20	75:25
30	300	310	229	290
35	345	328	327	320
40	>360	332	>350	354
	ETIL CELULOSA/CML		ETIL CELULOSA/CARB 940	
	80:20	75:25	80:20	75:25
30	270	147	170	165
35	288	190	220	190
40	300	247	290	277

TABLA 4 SELECCION DE LA CANTIDAD OPTIMA DE POLIMEROS.

Integración de la forma farmacéutica con el principio activo.

Una vez seleccionados los componentes de la matriz y el bioadhesivo se adiciona una tercera capa (Di) de 100 mg de valproato de sodio que corresponde a una cantidad de fármaco que indicará si existe o no compatibilidad entre el bioadhesivo, la matriz y el principio activo. Las dos primeras capas se manufacturan con las condiciones preestablecidas, adicionando 50 mg de valproato -

de sodio con 100 mg de lactosa para formar la tercera capa y tener el sistema completo que se elabora a una presión de 220 kg. por un tiempo de 45 segundos.

Los sistemas elaborados se introducen en el medio de disolución para observar como interactúa la nueva capa con el sistema de bicapa obtenido.

En la elaboración de los comprimidos de etil celulosa con valproato de sodio, al contacto con el medio de disolución el bioadhesivo queda unido a la capa de la dosis inicial, separándose la matriz polimérica, esto es contrario a lo esperado. Los comprimidos elaborados con eudragit al contacto con el medio de disolución, se separan de la bicapa (bioadhesivo-matriz), de la capa de dosis inicial conforme a lo esperado.

Después se agregan 125.0 mg de valproato de sodio sustituyendo a la lactosa en la matriz para observar como interactúa el principio activo en la matriz polimérica. Se elaboran los comprimidos de tres capas y se prueban en el medio de disolución. En los comprimidos formados con eudragit, al separarse la bicapa de la capa con dosis inicial, la matriz polimérica mantiene su forma por 48 horas mientras en los comprimidos con etil celulosa el bioadhesivo vuelve a quedar unido a la capa de dosis inicial y la matriz polimérica se desintegra a los 10 min. de tener contacto con -

el medio de disolución. Lo anterior indica una marcada incompatibilidad entre el principio activo y la etil celulosa, aunado a los resultados de la Tabla No. 4 que presentan una menor afinidad de la etil celulosa por el polímero bioadhesivo, motivos por los cuales se descarta para formar parte de la matriz, siendo el eudragit Rs-100 la materia prima seleccionada.

#### Elección del Sistema Matriz-Bioadhesivo más Eficiente.

Se elaboran sistemas de tres capas con las materias primas seleccionadas, con el procedimiento de fabricación mencionado en el inciso anterior. Por otra parte para observar si se obtienen matrices más eficaces, se preparan soluciones de las materias primas elegidas. El eudragit se prepara en solución utilizando acetona como solvente. Los polímeros bioadhesivos se preparan en solución con agua destilada. Las cantidades con las que las soluciones se preparan son las mismas, que se utilizan para la fabricación de los comprimidos en estado sólido.

Una vez preparadas cada una de las soluciones se procede a mezclarlas en un recipiente común, con agitación constante hasta lograr una homogeneidad física total. La solución obtenida del mezclado se vierte en una charola de horno de lecho estático, colocándose dentro del horno a 40°C, por espacio de 14-16 horas -- hasta lograr la total evaporación del solvente.

El granulado obtenido se remueve por medio de una espátula, se tritura y tamiza por malla # 60, con el cual se procede a la -

fabricación de matrices.

Se elaboran sistemas de 3 capas en 6 lotes de 5 comprimidos cada uno, estos son sometidos a distintas pruebas que consisten en: 2 lotes se someten a la prueba de adhesión modificada sobre la superficie del vidrio, en el medio de disolución.

Otros 2 lotes son sometidos a la prueba de adhesión, con la variante de que se realiza con agitación mecánica del medio de disolución en el aparato disolutor USP II, el vidrio se deposita en el fondo de un vaso de precipitado. Estando adherido el comprimido en la superficie del vidrio, con una propela a distancia de 12 cm sobre el comprimido girando a una velocidad de 50 r.p.m. en un volumen de 1000 ml del medio de disolución (HCL 0.1N).

Los lotes restantes de cada formulación se colocan en el -- aparato desintegrador USP, sin discos, para transformarlo en el aparato de disolución USP III modificado.

Los comprimidos se adhieren a pequeños vidrios con área que les permita pasar a través de los orificios de la canasta de desintegración, logrando la adherencia. La prueba se realiza a temperatura fisiológica en un volumen de 1000 ml de medio de disolución. Los resultados se muestran en la Tabla No. 6 en el capítulo de resultados.

## 2.7 DISEÑO DE LA FORMA FARMACEUTICA CON EL PRINCIPIO ACTIVO.

Con el sistema matriz-bioadhesivo seleccionado se procede al cálculo de las cantidades que constituirán la forma farmacéutica con el valproato de sodio.

En los sistemas de acción sostenida se contempla que para alcanzar un rápido nivel terapéutico, manteniéndolo por un periodo determinado, la forma farmacéutica debe constar de dos partes, una de ellas la dosis inicial, que libera inmediatamente el fármaco en cantidad suficiente para lograr concentraciones terapéutica.

Y la dosis de mantenimiento ( $D_m$ ) que mantiene constante el nivel terapéutico por un tiempo previamente establecido. La cantidad total del principio activo esta compuesto por la adición de la dosis inicial más la dosis de mantenimiento:

$$D_T = D_i + D_m$$

donde:

$D_T$  = dosis total.

$D_i$  = dosis inicial.

$D_m$  = dosis mantenimiento.

Para los cálculos tentativos en la dosis de mantenimiento se considera una liberación de activo mediante un proceso de orden cero.

En el diseño del sistema es necesario calcular la velocidad con la cual el fármaco es liberado. Como lo calculan Nelson y Eriksen [33] en una primera aproximación, la liberación a partir del sistema debe seguir una cinética de orden cero para que el fármaco sea repuesto con la misma velocidad con la que se elimina. Para ello se supone que la velocidad de entrada ( $k_r$ ) es -- igual a la velocidad de salida ( $k_c$ ).

Considerando que la velocidad de entrada es igual a la velocidad de liberación tenemos que:

$$k_r = k_l;$$

donde:  $k_l$  = velocidad de liberación.

La velocidad de liberación está dada por la ecuación:

$$k_l = k_e \cdot C_d \cdot V_d$$

donde:  $k_e$  = es la constante de eliminación del fármaco ( $\text{tiempo}^{-1}$ )

$C_d$  = nivel de fármaco deseado en el organismo (cantidad referida a peso promedio del humano de sangre).

$V_d$  = volumen de distribución.

Los valores  $k_e$ ,  $C_d$  y  $V_d$  requeridos para calcular  $k_l$  se obtienen de los estudios farmacocinéticos.

En Europa y en América con un nivel plasmático de 50 mg/ml, presenta buenos resultados terapéuticos. La ecuación de Nelson es una teoría, por lo tanto los cálculos a realizar son aproxima-

ciones que se elaboran en el diseño de formas farmacéuticas. Para el valproato de sodio se tienen los siguientes valores reportados:

$$K_e = 0.006 \text{ h}^{-1} \text{ [22];}$$

$$V_d = 0.15 \text{ l/kg [21];}$$

$$C_d = [70 \text{ kg}] [50 \text{ mg/l}] \text{ [23]}$$

Sustituyendo los valores en la ecuación de la constante de liberación obtenemos:

$$K_1 = [0.006 \text{ h}^{-1}] [0.15 \text{ l/kg}] [70 \text{ kg}] \\ [50 \text{ mg/l}] = 31.5 \text{ mg/h}$$

Si deseamos una liberación constante para un tiempo de 10 horas: la dosis de mantenimiento se calcula con los siguientes datos:  $D_m = K_1 t$

$$D_m = [31.5 \text{ mg/h}] [10 \text{ h}] [1 \text{ mol AV/144 mgAV/1 molVN}_3] [166 \text{ mg/l molVN}_3] \\ = 363.12 \text{ mg de valproato de sodio.}$$

NOTA: la molécula de AV no posee el mismo peso que la de  $\text{VN}_3$  por ello la corrección en peso.

Además de los 363.125 mg del principio activo, la matriz se forma con 200 mg de la mezcla carbopol-eudragit, para formar en conjunto la tercera capa.

La segunda capa se forma con 40 mg de carbopol 934 que funciona como bioadhesivo.

La capa superficial esta compuesta por la dosis inicial con los siguientes datos:

$$D_i = K1 Vd W$$

donde:

W = peso promedio del humano.

$$D_i = [50 \text{ mg/l}] [0.15 \text{ l / kg}] [70 \text{ kg}] \\ [1 \text{ mol AV/144 mg}] [1 \text{ mol VN}_a / 1 \text{ mol A}] \\ [166 \text{ mg/l mol VN}_a]$$

$$D_i = 605.20833 \text{ mg de valproato de sodio.}$$

## 2.8 PRUEBAS DE DISOLUCION "IN VITRO".

Se realizan tres pruebas tentativas en el aparato desintegrador que es el más adecuado para medir la liberación del principio activo, así como el tiempo que permanece la forma farmacéutica adherida al vidrio ó a un trozo de intestino de manera simultánea, debido a que este tipo de agitación es el parámetro "In Vitro" parecido al movimiento peristáltico. Para la determinación del perfil de liberación de los comprimidos de dos capas diseñados se tienen las siguientes condiciones: tiempo de duración 8 horas, agitación cte de 50 r.p.m., 100 mL de medio de disolución (HCL 0.1N), temperatura  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , toma de muestra cada hora con reposición de volúmen. Lectura de las muestras espectro fotométricamente a  $\lambda = 202 \text{ nm}$  y los datos obtenidos se grafican en la figura No. 13.

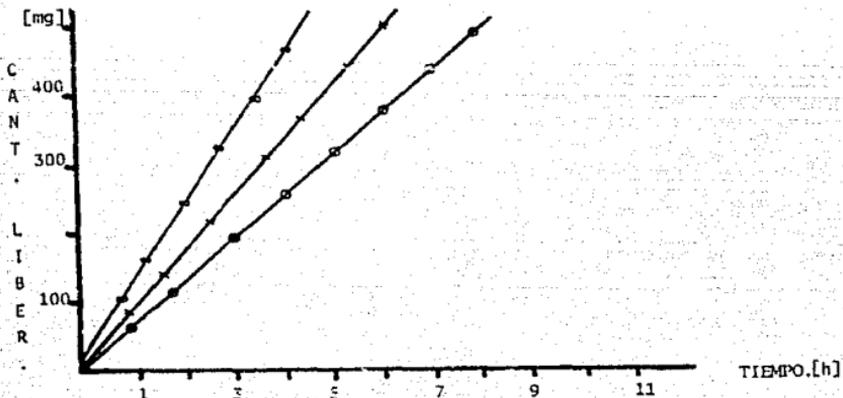


FIG. 13 GRAFICAS DE PRUEBAS TENTATIVAS DEL SISTEMA DISEÑADO.

Con base en los resultados anteriores se realizan las pruebas de liberación al sistema de tres capas, con una modificación en el tamaño de malla de la rejilla del desintegrador, por un tamaño de malla 40 para lograr que cumpla con las características especificadas para el aparato USP. El aparato se ilustra en la Figura No. 14.

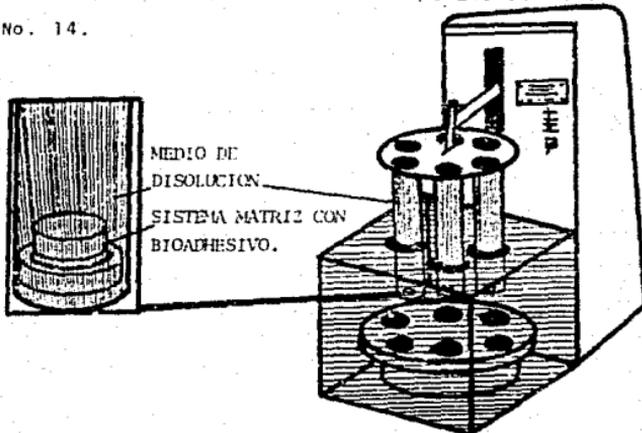


FIG. 14 ESQUEMA DEL APARATO USP III PARA DISOLUCIÓN, ADAPTADO PARA CUANTIFICAR LA BIOADHESIÓN.

Las condiciones establecidas para la prueba son: Duración 10 horas, volumen 1000ml del medio de disolución, temperatura  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , toma de muestra cada hora con reposición de volumen, volumen por toma 5 ml. A los 10 minutos se toma la primera muestra para -- cuantificar la cantidad liberada inmediatamente por el sistema.

Los resultados se muestran en las tablas No. 9 en el Capítulo III. Durante la prueba de disolución se realizan pequeños --

cortes al sistema por medio de un bisturí, con el fin de apreciar en el microscópio como varía la estructura en la matriz polimérica, estas muestras son fotografiadas y se muestran en el Apéndice A.

## 2.9 VERIFICACION "IN VITRO" DEL FENOMENO DE BIOADHESION SOBRE TEJIDO.

En la parte final del experimento, se observa como el sistema diseñado se adhiere a la membrana mucosa del tracto gastrointestinal.

Se trabaja con un conejo vigilando su alimentación por un tiempo de 15 días. Después de ese lapso el animal se sacrifica, y se extraen sus vísceras. De las vísceras el estómago e intestino delgado se separan y limpian cuidadosamente, se colocan después del lavado en solución Tyrode para evitar su deterioro.

A los órganos separados se les realiza un corte transverso-longitudinal, con el cual la mucosa queda expuesta en toda su superficie, se limpia la superficie de la mucosa con solución salina isotónica. En la superficie de la mucosa gástrica se realizan tres cortes de aproximadamente  $2\text{cm}^2$  c/u, de igual forma se procede en la mucosa del intestino y los fragmentos de mucosa se colocan en cajas Petri con solución Tyrode.

Se cuenta con seis comprimidos del sistema de tres capas, los cuales se ponen en contacto con el medio de disolución, al momento de desintegrarse la primera capa del sistema, con el auxilio de una espátula se toma un trozo de mucosa y se coloca en contacto con uno de los comprimidos, procediendo de igual forma para los sistemas restantes. Los comprimidos se dividen en 3

lotes de dos componentes, cada lote se compone de un comprimido unido a un fragmento de mucosa intestinal y el restante adherido a mucosa gástrica.

El lote No. 1 se coloca dentro del aparato USP III por un tiempo de ocho horas en contacto con el medio de disolución.

El lote No. 2 se extrae del medio de disolución, e inmediatamente se desprenden los comprimidos del tejido correspondiente.

El Lote No. 3 se deja en el medio de disolución por un período de 3 horas, concluido este lapso se extraen los comprimidos y se procede a desprenderlos de los tejidos correspondientes y rápidamente la mucosa se sumerge en solución de glicerol al 2% para fijarlos e iniciar posteriormente el tratamiento para ser observados por medio del microscópio electrónico.

Los resultados de la evaluación de los lotes se presentan en la Tabla No. 3 del capítulo de Resultados. Las fotomicrografías tomadas al microscópio electrónico se muestran en el Apéndice B.

C A P I T U L O   I I IR E S U L T A D O S

## EVALUACIONES PREVIAS.

- A) La Pureza del Valproato de Sodio es del 99.007%.
- B) El medio de disolución es aquel que existe mayor afinidad de la sal sódica por el medio de disolución conforme a la Tabla No. 5.

MEDIO DISOLUCION	VALPROATO DE SODIO (mg/ml)
$\text{NaOH}$ 0.1N	1.42
$\text{HClO}_2$ 0.1N	5.55
$\text{HCl}$ 0.1N	12.52

TABLA 5 RESULTADOS PARA LA ELECCION DEL MEDIO DE DISOLUCION

De la sección de la elección del sistema matriz-bioadhesivo se obtienen los siguientes resultados:

EUDRAGIT		SOLUCION DE EUDRAGIT	
PRUEBA ADHESION	CMC 324'(*) CAR 332'(**)	SCMC 734'(*) SCAP 869'	
APARATO DISOLUTOR	CMC 520'(*) CAR 540'	SCMC 540'(*) SCAR >720'	
APARATO DESINTE-- GRADOR	CMC 360'(*) CAR 450'	SHMC 400'(*) SCAP >720'	
CMC = Carboximetil celulosa. CAR = Carbopol 943 SCHC = Solución de carboximetilcelulosa. SCAR = Solución de carbopol. (**) = Existe una poca de erosión de la matriz sin pérdida de la forma. (*) = Erosión de la matriz, con una apreciable pérdida de la forma.			

TABLA 6 ELECCION DEL SISTEMA MATRIZ BIOADHESIVO MAS EFICIENTE, SOMETIDO A DISTINTAS PRUEBAS.

TIEMPO	CANTIDAD LIBERADA (mg)					PROMEDIO $\bar{x}$	
	EXP. 1	2	3	4	5		
10 Min	291.100	363.52	270.43	350.43	310.49	332.80	40.54
1 h	333.53	490.36	323.65	405.44	410.85	352.86	60.55
2 h	375.60	515.55	375.67	442.16	447.30	431.25	52.59
3 h	408.61	590.81	426.25	478.39	485.39	478.29	63.35
4 h	422.42	521.77	460.90	514.60	525.60	519.94	56.11
5 h	457.27	642.54	553.57	550.84	560.32	553.60	43.24
6 h	510.75	653.42	586.13	587.05	583.25	577.72	25.44
7 h	528.70	594.58	538.75	523.27	519.25	524.65	40.50
8 h	605.33	732.08	590.36	659.48	663.24	670.35	41.58
9 h	648.23	784.87	743.98	695.79	700.04	713.27	21.79
10 h	654.72	795.70	796.60	731.96	727.25	751.91	21.50
$\sigma^2$	0.996371	0.994337	0.99922	0.99952	0.98494	0.99975	
$m$	297.790	467.476	373.30	333.47	405.255	355.454	
$I$	39.041	33.633	52.46	36.226	31.5525	38.584	

TABLA 7 RESULTADOS DE LAS DISTINTAS PRUEBAS DE LIBERACION.

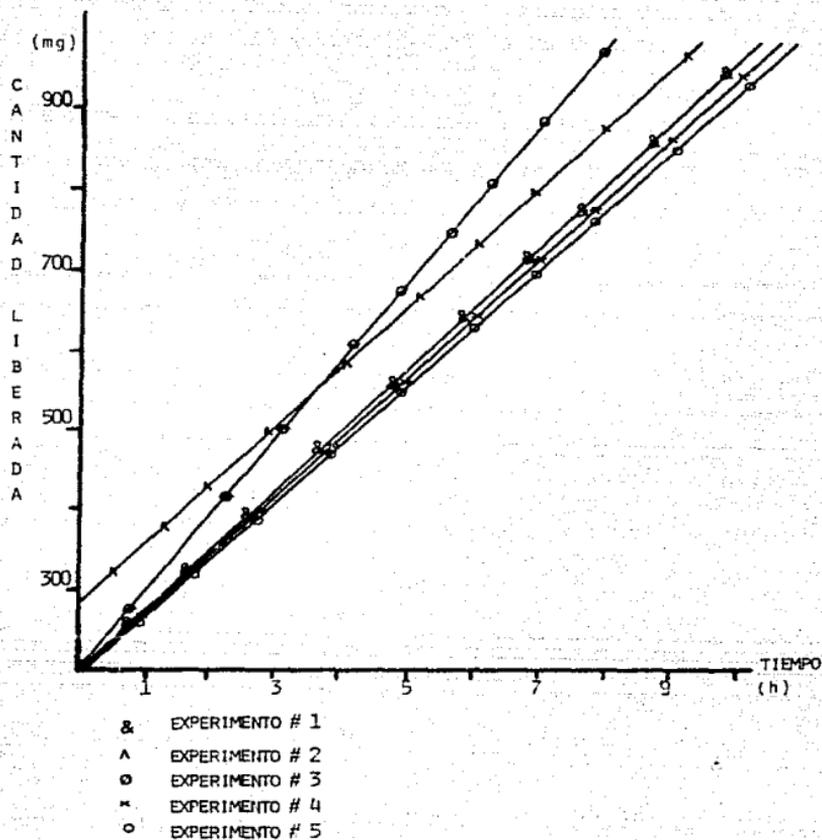


FIG. 15 GRAFICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LAS PRUEBAS DE DISOLUCION.

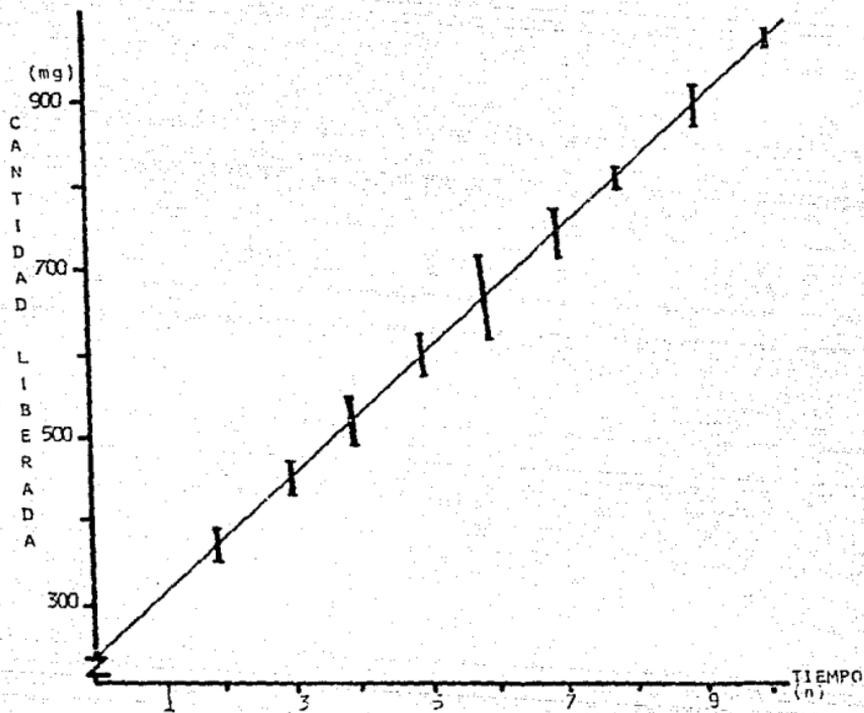


FIG. 16. GRAFICA DEL PROMEDIO DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LAS PRUEBAS DE DISOLUCION.

Con la última columna de los datos promedio de liberación se obtiene la fracción liberada que se resumen en la siguiente tabla:

$L_N$ t	$L_N$ FRACCION LIB	
2.3075	-0.8728	$n = 0.99726$
4.0943	-0.7065	$m = 2.0324$
4.7979	-0.6136	$l = 1.186813$
5.1929	-0.5101	
5.4806	-0.4266	
5.8860	-0.3460	
6.0420	-0.3212	
6.1737	-0.2364	
6.2915	-0.1755	
6.3919	-0.0576	

\* Para esta determinación se utilizó el tiempo en minutos.

TABLA 8  $L_N$  TIEMPO CONTRA  $L_N$  FRACCION LIBERADA.

$\Delta t$ [h]	CANTIDAD (mg)	
1	38.621	8.711
1	47.155	15.565
1	41.683	8.1621
1	43.696	17.619
1	26.017	7.077
1	45.714	19.842
1	48.517	13.119
1	41.812	7.542
1	38.580	10.516

TABLA 9 INCREMENTO PROMEDIO DE LA CANTIDAD LIBERADA VS TIEMPO.

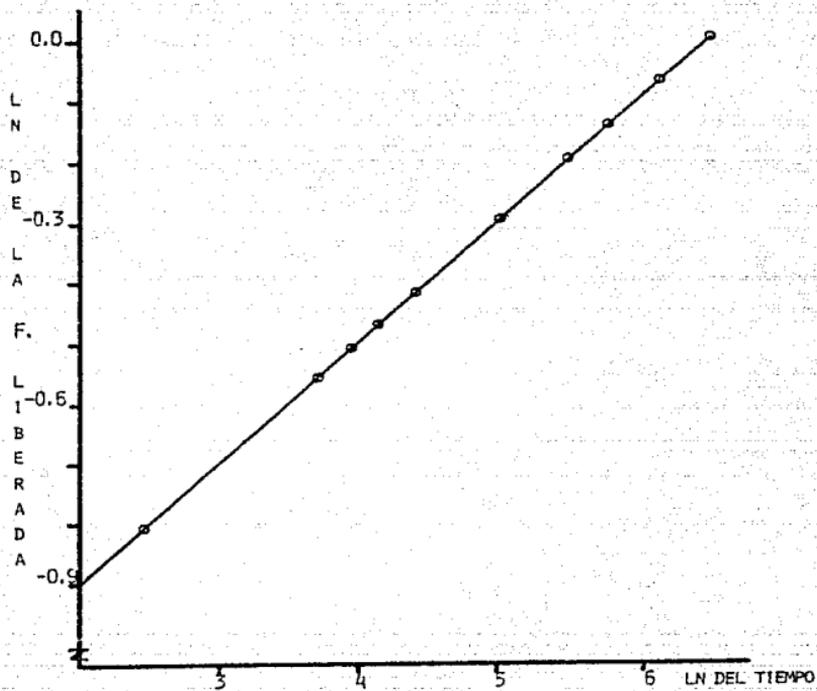


FIG. 17 GRAFICA DEL LN FRACCION LIBERADA VS LN DEL TIEMPO.

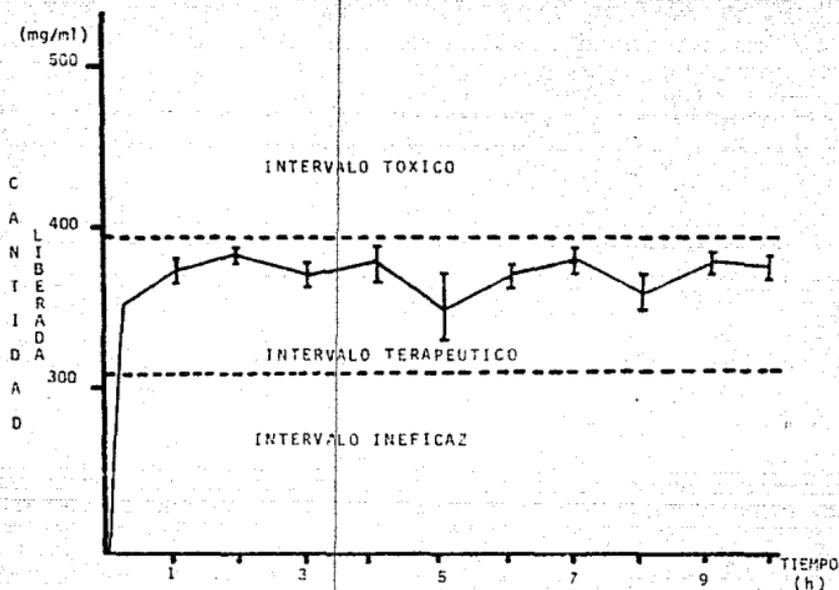


FIG. 13 GRÁFICA DE LA CANTIDAD LIBERADA POR EL INCREMENTO DEL TIEMPO.

NOTA: CONSIDERESE QUE EN ESTA GRÁFICA SE INTENTA CORRELACIONAR LAS CANTIDADES CEDIDAS POR EL SISTEMA "IN VITRO", CON POSIBLES CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS QUE SE OBTENDRÍAN "IN VIVO", CONSIDERANDO CONDICIONES IDEALES DE ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN.

LOTE No.	1		2		3	
	ESTOMAGO	INTESTINO	ESTOMAGO	INTESTINO	ESTOMAGO	INTESTINO
ADHESION SOBRE EL TEJIDO	Pobre	Buena	Pobre	Buena	Pobre	Buena
DURACION DE LA ADHESION	3 Hrs.	8 Hrs.	-	-	3 Hrs.	3 Hrs.
RESTOS MUCCOSA EN BICAJA HESION AL SEPARARSE	Poca	Evidente	Evidente	Muy Evidente	Poca	Evidente
LESION MUCOSA	Poca	Apreciable	Apreciable	Superficc. Necrosada	Poca	Evidente

TABLA 10 RESULTADOS EN LA PRUEBA DE ADHESION SOBRE LA SUPERFICIE MUCOSA.

## CAPITULO IV

### DISCUSION

#### 4.1 UNION Y FUNCION DE LAS TRES CAPAS.

En el presente trabajo se diseñó una forma farmacéutica que permita una buena liberación de un fármaco anticonvulsionante - (valproato de sodio), con un efecto terapéutico más prolongado y por ende más eficiente.

Se elaboró un comprimido constituido por tres capas unidas entre sí por medio de interacciones electrostáticas, donde destacan las fuerzas de Van Der Waals [19].

La primera capa esta formada por la dosis inicial de valproato de sodio, con la cual se obtiene el nivel plasmático terapéutico por medio de la liberación inmediata del principio activo. Pa-

ra esta capa es necesaria sólo una unión con el bioadhesivo de manera física sin que exista incompatibilidad con el bioadhesivo como ocurre con la etil celulosa. La unión no debe poseer afinidad electroestática por el bioadhesivo, para que al momento de tener un íntimo contacto con las moléculas del medio de disolución, estas rodeen la molécula del principio activo y lo incorporen a su seno, dando paso al fenómeno de disolución.

Después del proceso anterior, queda expuesta la superficie de la capa subsecuente formada por el carbopol que es un polímero utilizado como elemento para formar compuestos de alto peso molecular, que contiene redes de sacarosa con una gran cantidad de grupos carboxilo, que le confieren un carácter polianfónico que manifiesta Robinson [34]. Además presenta varias ventajas sobre los polímeros neutros o polielectrolitos, ya que son atraídos por la carga negativa de la mucosa, propiedad conferida por las glucoproteínas, para lograr una atracción por medio de fuerzas secundarias o de Van der Waals para la adhesión hacia el tejido biológico por medio del fenómeno de bioadhesión [36], lo anterior es la base para decidir la utilización del carbopol en el estudio realizado.

Por otra parte la unión entre las capas remanentes (bioadhesivo-matriz) se debe a la cohesión molecular de la red polimérica, que dependen de las interacciones electroestáticas dinámicas logradas por medio de las fuerzas de London, efectuando la unión entre dos distintos polímeros y reforzada por la presencia del carbopol en la matriz para aumentar el número de uniones matriz-

bioadhesivo.

El carbopol y el eudragit presentan un gran número de entrecruzamientos, por ser polímeros tridimensionales, son insolubles en el medio de disolución, causa por la cual la forma farmacéutica es erosionada por el paso del tiempo o por medio de la agitación, debido a que si se logra una simetría entre las macromoléculas que permita establecer un orden regular, se pueden limitar las deformaciones y favorecer la conservación de las interacciones dinámicas [37], permaneciendo adherida al sustrato e intacta a la erosión durante el experimento.

La tercera capa es una matriz constituida por la dosis de mantenimiento y la mezcla eudragit-carbopol unida al bioadhesivo de forma permanente, mientras dura su estancia en el tracto gastrointestinal, libera al valproato de sodio por un período prolongado, con el fin de modificar la biodisponibilidad del fármaco, para mantener el nivel constante en la sangre o los tejidos.

Después de liberar todo el principio activo, el comprimido comenzará a degradarse, metabolizándose sin producir efectos colaterales, pues al no erosionarse se elimina la forma farmacéutica intacta como constituyente del bolo alimenticio.

#### 4.2. FENOMENO DE BIOADHESION.

El diseño de la forma farmacéutica se dirige a dos aspectos fundamentales para la disponibilidad del fármaco, la ubicación espacial y su distribución temporal.

La ubicación espacial está relacionada con la orientación del fármaco hacia un órgano o tejido específico, en tanto que la distribución temporal se relaciona con el ritmo con el cual se suministra el fármaco al órgano destinado a recibirlo. Un sistema de acción sostenida, debidamente estructurado, puede contribuir a la resolución de los dos aspectos mencionados.

En la ubicación espacial, es de suma importancia la degradación del fármaco en el tracto gastrointestinal, pues un fármaco en estado sólido tarda mayor tiempo en degradarse, que uno en solución o suspensión, mejorando de forma significativa su biodisponibilidad relativa [38].

Dado que el valproato de sodio es un fármaco inestable en el estómago, surge la necesidad de colocarlo en un área determinada del tracto gastrointestinal que al mismo tiempo funcione como un reservorio que proteja y libere lentamente el fármaco.

En este estudio se propone la utilización de los sistemas bioadhesivos para la ubicación espacial del valproato de sodio. "El mucus" elaborado por las células epiteliales del tracto gastrointestinal, compuesto por lipoproteínas, glucolípidos y uni

dos por medio de puentes disulfuro y puentes de hidrógeno que constituyen una red tridimensional que adquiere propiedades de elasticidad, además de conferir a la membrana una carga electrostática negativa. La gran cantidad de carbohidratos que constituyen al carbopol provocan un acercamiento a nivel molecular que genera una interacción, produciendo una redistribución en la densidad de carga de los polímeros permitiendo que actúen en las fuerzas atractivas de Van der Waals, provocando interacciones dipolo-dipolo inducido. Los polímeros poseen gran capacidad para formar dipolos instantáneos que funcionan tan eficientemente que son las responsables del fenómeno de adhesión.

Estas interacciones son fundamentales para unir a los dos sistemas heterogéneos, como en el caso del bioadhesivo con el polímero. Cuando las fuerzas de atracción entre las dos fases son mayores a las fuerzas de atracción de moléculas de la misma fase habrá una mayor interacción entre las fases y la interfase desaparecerá.

La energía de adhesión del carbopol se puede expresar como la energía necesaria para separar dos cuerpos en su límite, siendo igual y de signo contrario a la energía libre por  $\text{cm}^2$  [35]. Al desaparecer la interfase mucosa-bioadhesivo produce una disminución de energía [39], que incluye al trabajo reversible de formación de la capa del bioadhesivo que ocurre durante el proceso.

En la forma farmacéutica elaborada se logra que el bioadhesivo penetre en la mucosa. En una superficie microscópicamente lisa como lo es un trozo de vidrio, el carbopol fluye a través de los poros del substrato la profundidad con la cual penetra el bioadhesivo depende del tamaño y forma del capilar que posea el substrato.

En el proceso de manufactura del sistema de "tres capas" se evita atrapar moléculas de aire en la compresión del mismo, en la Tabla No. 5, se aprecia como se evita entrapar moléculas de aire, cuando el sistema permanece unido durante un lapso prolongado de tiempo. Además en las pruebas de disolución realizadas el comprimido se mantiene unido al vidrio durante todo el experimento. Las dos capas que conforman el "sistema de reservorio" confirman que no existen moléculas de aire atrapadas entre los puntos de unión, puesto que a lo largo en el transcurso del tiempo de experimentación adhesivo y substrato permanecen unidos por un tiempo mayor a 10 horas.

La distribución temporal del fármaco en el sistema de "tres capas" se realiza cuando el comprimido entra en contacto con el medio de disolución, la capa con la dosis inicial inmediatamente se incorpora al seno del medio de disolución, mediante el fenómeno de disolución, con el fin de poder alcanzar rápidamente el nivel terapéutico.

El bioadhesivo por medio de movimiento se une al substrato (en el presente trabajo el movimiento peristáltico es simulado -

por medio del aparato desintegrador, la matriz polimérica libera el principio activo de forma controlada con las siguientes características:

- 1) No existe interacción entre el valproato de sodio con la matriz de mezcla eudragit-carbopol.
- 2) La liberación se lleva a cabo por medio del fenómeno de difusión.
- 3) El medio de disolución es un sumidero perfecto (posee condiciones "Sink" en todo momento).
- 4) Durante la liberación se mantiene un estado constante[23]

Los resultados muestran que la forma farmacéutica presenta una liberación de fármaco en una manera constante: Al observar las gráficas de las figuras 15 y 16 podemos apreciar una velocidad de liberación constante, la cual se evidencia mejor en la figura No. 18 del promedio de la cantidad liberada por hora de la forma farmacéutica contra el tiempo.

Auxiliados por la Gráfica de la Figura No.17 el valor del exponente obtenido resulta muy cercano a uno lo que indica una velocidad de liberación constante, cercana a una liberación de orden cero de acuerdo al tratamiento de Peppas [41].

El sistema de "tres capas" debe su liberación a la constitución de la matriz que al poseer regiones de carbopol influye directamente en la liberación del fármaco. El carbopol además de sus propiedades bioadhesivas, posee la característica de hinchamiento en soluciones afines [40].

El carbopol posee unidades cruzadas de monómeros que forman cadenas tridimensionales que no permiten al medio de disolución penetrar para que embeba totalmente la matriz polimérica, impidiendo la dispersión de las cadenas (solución de polímero en el medio de disolución) y en consecuencia el polímero sólo se hincha. El hinchamiento está limitado en la matriz por la existencia de Eudragit, que no permite un aumento macroscópico del volumen de la matriz.

De lo anterior se propone que al introducirse el medio de disolución en la matriz, el carbopol presenta un descenso en su temperatura de transición vítreo-elástica, que provoca un cambio del estado cristalino al estado elástico del polímero con una relajación de cadenas que permite la mayor movilidad en la matriz para las moléculas de valproato de sodio, dando paso a la formación de canales en la matriz que se aprecian en las microfotografías del apéndice A y por medio de los cuales difunde el valproato de sodio. A esto se atribuye la cinética de liberación observada.

Con el fin de apreciar de que forma la cantidad es cedida al medio de disolución y tener una perspectiva para correlacionar los datos "In Vitro" a experimentación "In Vivo", se realiza la gráfica del incremento de la liberación de los datos promedio contra el tiempo considerando el parámetro del nivel plasmático tóxico e ineficaz. Se observa que a pesar de las variaciones que poseen los datos experimentales, se obtiene un nivel adecuado -

"In Vitro", pues en la mayoría de los casos que se presentan, se logra una terapia óptima con niveles ligeramente oscilantes, siempre y cuando no se sobrepase los márgenes preestablecidos como se verifica en la figura No. 18.

Con los datos obtenidos se emite la hipótesis de que debido a la heterogeneidad de la matriz, se liberan distintas cantidades de principio activo dependiendo de la zona polimérica y en conjunto aportan un tipo de liberación constante.

#### 4.3 PERSPECTIVAS DEL SISTEMA DE TRES CAPAS.

Desde el punto de vista tecnológico el lograr el control de la colocación de la forma farmacéutica en una región específica del tracto gastrointestinal es un buen logro. Pues el intervalo fisiológico no es apropiado para la vida media biológica del valproato de sodio, porque requiere dosis frecuentes para mantener constante el nivel terapéutico. El sistema diseñado utiliza una cantidad total de fármaco menor en el curso cronológico del tratamiento, que una preparación convencional, disminuyendo los efectos colaterales locales como la irritación de la mucosa gástrica causada por el ácido valproico. Para la disminución de la irritación por parte del fármaco, el uso de la sal de sodio es importante pues es considerablemente menos irritante que el ácido y produce el mismo efecto terapéutico con igual cantidad en el nivel plasmático que el anterior. El sistema provoca una menor potenciación del fármaco debida al uso prolongado y a una acumulación de fármaco en los tejidos corporales en la dosificación de una enfermedad crónica.

La adhesión del carbopol resulta muy eficaz pues se une a una superficie macroscópicamente lisa como el vidrio, de igual forma que a un fragmento de estómago o intestino por un tiempo prolongado.

En los resultados obtenidos en la Tabla No. 10 y las microfotografías del Apéndice B se observa que las microvellosidades intestinales se pueden arrancar junto con el bioadhesivo si existe un factor externo que presiona al sistema a cambiar de lugar.

como puede ser el bolo alimenticio. Aunque las microvellosidades son regeneradas rápidamente en un periodo de 48 horas [37], es el factor esencial para proseguir con el estudio de los sistemas bioadhesivos.

Además se requieren estudios de monitoreo, marcando el sistema terapéutico para observar el sitio donde queda adherido, el tiempo que se adhiere y los posibles daños que pueda causar en el tracto. Se necesita investigar los factores externos que ayudan a la adhesión por un tiempo determinado y optimizar éstos para evitar alteraciones del tracto gastrointestinal. Por último, realizar estudios "In vivo" tomando como base el sistema diseñado para lograr adecuar la posología en el tratamiento y observar si la optimización del sistema "In Vitro" tiene correlación "In vivo". Estos estudios indicarán si el sistema tiene perspectivas para ser aplicado en el futuro en pacientes epilépticos. Probar si el sistema diseñado es susceptible de ser utilizado para otros principios activos que no requieran una cantidad grande de fármaco y quieran ser medicados por sistemas de acción sostenida.

Las propiedades adhesivas y de hinchamiento del carbopol son factores fundamentales para el diseño de la forma farmacéutica pues si no son controlados causan problemas sobre el tracto gastrointestinal.

#### 4.4 CONCLUSIONES.

- 1o. El carbopol presenta buenas características de adhesión tanto en superficies macroscópicamente lisas (vidrio) como en material biológico (mucosa intestinal y mucosa gástrica) "In Vitro".
- 2o. El carbopol es un polímero adecuado para el sistema diseñado ya que reúne las siguientes características: no interactúa con el valproato de sodio, al contacto con el medio de disolución se humecta y posee la capacidad de adhesión sobre la superficie del sustrato.
- 3o. El sistema de "tres capas" funciona adecuadamente en los estudios "In Vitro", conforme al diseño de adhesión y posterior liberación preestablecidos.
- 4o. La ubicación espacial del sistema terapéutico es más eficiente en el intestino delgado que en el estómago en las pruebas de adhesión "In Vitro" efectuadas.
- 5o. El bioadhesivo (carbopol 940) funciona eficientemente en todas las pruebas "In Vitro" a las cuales se somete.
- 6o. La forma farmacéutica diseñada mantiene un nivel de valproato de sodio adecuado en las pruebas "In Vitro" realizadas.
- 7o. El suministro del principio activo por parte de la forma farmacéutica presenta una velocidad de liberación constante durante el tiempo preestablecido para la experimentación.
- 8o. La liberación del principio activo es controlada mediante el hinchamiento del carbopol que forma parte de la matriz.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

B I B L I O G R A F I A

1. Langer R. "Drug Therapy". Marcel Decker. P.P.217-231 (1983)
2. Turner J., Wittle R., Moore S. "Trends Pharmacol. Sci"
3. Siegel R.A. & Langer R. "Pharmaceutical Research".P.P.1-9 (1984).
4. Resnik R., Halliday D. "Ffsica" C.E.C.S.A. 2 P.P.201-204 (1984).
5. Langer R. & Peppas N.A. "Biomaterials" 2 PP. 201-204 (1984)
6. Rodríguez J. Santillana M. "Manual de Adhesión". CECSA. PP. 23-24, 139-151 (1969).
7. Bunde W., Haulin R., Stanley D. "J. Chem. Phys". 83 PP.5409-5413 (1985).
8. Florence A.T. & Atwood W. "Physicochemical Principles of Pharmacy". Chapman & Hill. PP. 275-321 (1983).
9. Tanford P. "Physical Chemistry of Macromolecules". Marcel Decker. PP. 180-254 (1961).
10. Park C., Robinson J.R. "Int. J. Pharm." 20. PP. 114-117(1986).
11. Chen K., C y R. M. "Adhesión in Sistemas Biological". John - Wiley PP. 161-181 (1974).
12. Abasolon D. "Adhesion Bactery" Marcel Decker. PP. 142-156 (1984).
13. Nagai K., Machida T. "Pharm. Int." 6. PP. 196-200 (1985).
14. Weiss H. "Adhesion in Biological Systems" John Wiley. PP. 1-14 (1981).
15. Best & Taylor "Bases Fisiológicas de la Práctica Médica". Médico Panamericana PP. 236-320 (1985).
16. Buckus L. "Gastroenterología". Salvat Editores 3. PP.20-30, 208-250, 264-317. (1987).
17. Catherine F. y Parker A. "Atlas Gástrico" Salvat Editores. PP. 402-459 (1974).
18. Carrillo F. "Enterología y Absorción" Interamericana. PP. 517-540 (1973).

19. Mamur J. Ruckestein M. "J. Colloid & Intef. Sci." 114. PP. 261-266 (1986).
20. Park C., Robinson J.R., Huno y "J. Pharm.-Sci." 74. PP. 44-49 (1985).
21. Genar S. "Remington Farmacia". 2. PP. 2242-2260 (1987).
22. Lef P. "Journal Membranes". 1. PP. 255-275 (1980).
23. VRentas J.S., Duda J.L. "J. Polymer Sci." 15. PP. 441-453 (1977).
24. Turner K., Whittle. "Trends Pharmacological" 10 PP. 74-79 (1985).
25. Swein R. Henrisen W. "Acte Neuroi Scandinav". 60. PP. 371-374 (1979).
26. Klutz F. Antonin J. "Clin Pharmacol & Therapeutics" 21. PP. 737-742 (1984).
27. Loisean A., Brachet H., Henry K. "Epilepsia" 16. PP. 609-610 (1975).
28. Gangler U. "Clinical Pharmacocinetics" 5. PP. 67-83 (1980).
29. Perez E. "Estudios Farmacocinéticos de Valproato de Magnesio" Tesis E.N.C.B. (1984).
30. Ciesiellie J. Matrej P. Smiller A. "J. Physiol." 65. 5A-50A (1977).
31. Hernández P. "Drogas anticonvulsivantes" PP. 10-29 (1957).
32. Santiago A. "Influencia de la Solubilidad de Tres Fármacos en su Velocidad de Liberación de una Matriz Cerosa In Vitro FESC, Tesis UHAM (1987).
33. Nelson E.K. "J. Am Pharm Assoc. Sc. Ed." 46. PP. 572 (1957).
34. Robinson J.R. Eriksen S.P. "J. Pharm Sci". 55. PP. 1254-1263. (1966).
35. Chang R. "Fisicoquímica Aplicación a Sistemas Biológicos" C&CSA. PP. 110-118 (1980).
36. Moore W. "Principios Básicos de Fisicoquímica" Prentice Hall PP. 334-337, 598-599 (1986).
37. Atkins P. W. "Fisicoquímica" FEI. PP. 573-587. (1996).

38. Bossite V. "Pharm. Acta Helv." 59. PP. 9-12 (1984).
39. Hernández E. "Caracterización de la Velocidad de Entrega de Furosemina a partir de algunos sistemas poliméricos hinchables". Tesis FESC-UNAM (1988).
40. Heat, Senior. "J. Colloid & Interf. SCI" 112. PP. 599-601 (1986).
41. Peppas N.A., Korsmeyer "Controlled Release Delivery Systems" Marcel Dekker, N. Y. 77-90 (1983).

TODAS LAS MICROFOTOGRAFIAS DE LOS SIGUIENTES  
APENDICES FUERON TOMADAS Y PROCESADAS POR EL  
SR. ROFOLFO ROBLES GOMEZ DE LA SECCION DE  
MICROSCOPIA ELECTRONICA DEL DEPARTAMENTO DE  
POSGRADO.

EL APENDICE " A " CONTIENE MICROFOTOGRAFIAS  
QUE FUERON TOMADAS DE UN MICROSCOPIO OPTICO.

EL APENDICE " B " CONTIENE MICROFOTOGRAFIAS QUE  
PROCEDEN DE UN MICROSCOPIO ELECTRONICO DE --  
BARRIDO....

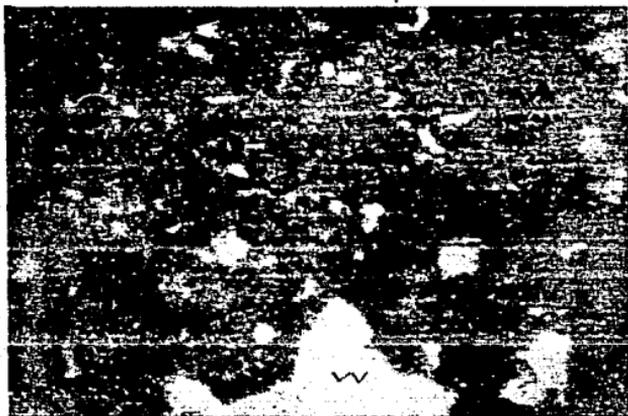
A  
P  
E  
N  
D  
I  
C  
E

"A"

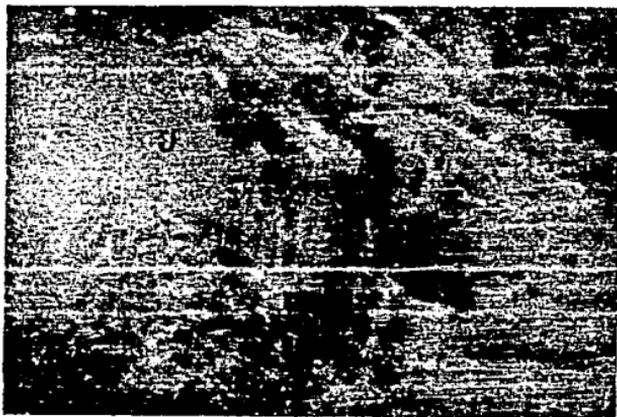
## A P E N D I C E "A"

EN LA MICROFOTOGRAFIA # 1: LAS ZONAS OSCURAS [A] MUESTRAN LOS CRISTALES DE CARBOPOL Y LA ZONA CLARA [W] MUESTRA LOS CRISTALES DE EUDRAGIT, LOS COMPONENTES PRINCIPALES DE LA MATRIZ, SE APRECIABA UNA ESTRUCTURA DE LOS COMPONENTES COMPACTA. ANTES DE COLOCARLO EN EL MEDIO DE DISOLUCION.

EN LA MICROFOTOGRAFIA # 2: SE OBSERVAN LAS CADENAS DE LOS POLIMEROS RELAJADAS, APRECIANDOSE EL ENTRECruzAMIENTO TRIDIMENSIONAL QUE DA ORIGEN A LA FORMACION DE ESPACIOS POR MEDIO DE LOS CUALES EL FARMACO PUEDE SALIR HACIA EL EXTERIOR [J]. (TOMADA A LAS 8 h. DEL PROCESO DE DISOLUCION).



1 Microfotografía de la matriz polimérica sin interactuar con el medio de disolución.



2 Microfotografía de la matriz ya relajada donde se aprecia la apertura de las cadenas de polímeros.

A  
P  
E  
N  
D  
I  
C  
E  
"B"

## A P E N D I C E "B"

MICROFOTOGRAFIA # 1: MUESTRA EL CARBOPOL [C] (ZONA CLARA) ADHERIDO SOBRE LA SUPERFICIE GASTRICA [G] (ZONA GRISACEA) LO QUE DEMUESTRA EL FENOMENO DE ADHESION.

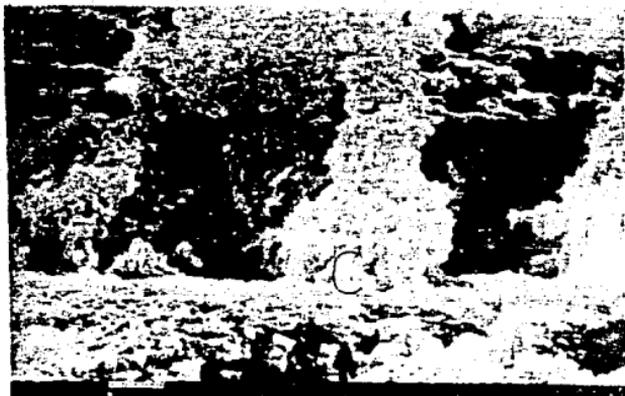
MICROFOTOGRAFIA # 2: MUESTRA UN CRISTAL DE EUDRAGIT [E] SOBRE LA MUCOSA GASTRICA [G] (ZONA CLARA). OBSERVANDOSE QUE EL EUDRAGIT NO FUNDE PARA FORMAR PARTE DE LA MATRIZ POLIMERICA Y CONSTI TUYE A LA MISMA EN SU FORMA CRISTALINA.

MICROFOTOGRAFIA # 3: MUESTRA LOS RESTOS DE UNA VELLOSIDAD INTESTINAL [I] QUE HA SIDO NECROSADA POR EL BIOADHESIVO AL SEPARARLO DE LA MUCOSA INTESTINAL POR MEDIO DE UN FACTOR MECANICO EXTERNO. OBSERVANDOSE RESTOS DEL BIOADHESIVO AUN SOBRE SU SUPERFICIE [C].

MICROFOTOGRAFIA # 4: EN LA CUAL LA ZONA CLARA CORRESPONDE A LA CAPA DEL BIOADHESIVO (CARBOPOL) [C] UNIDA A LA MUCOSA INTESTINAL [I] (ZONA OSCURA) A LO LARGO DE TODA LA ZONA QUE OCUPA EL CARBOPOL SOBRE LA SUPERFICIE INTESTINAL.

MICROFOTOGRAFIA # 5: SE APRECIAN LAS MICROVELLOSIDADES COMPONENTES DE LA SUPERFICIE INTESTINAL EN TODA LA EXTENSION DE LA MICROFOTOGRAFIA. ALGUNAS DE ESTAS MICROVELLOSIDADES INTESTINALES SE MARCAN CON LA LETRA [S] PARA EVITAR UNA POSIBLE CONFUSION AL -- APRECIAR TODO EL CAMPO.

MICROFOTOGRAFIA # 6: SE APRECIA EN ELLA LA CAPA DE BIOADHESIVO [C] ADHERIDO SOBRE LA MUCOSA INTESTINAL, ESPECIFICAMENTE DE LA PORCION DENOMINADA YEYUNO (POR SER ESTA PORCION LA QUE MAYOR NUMERO DE VELLOSIDADES POSEE) [I] Y EN LA ZONA INMEDIATA [N] SE MUESTRA UNA PORCION DE LA MUCOSA INTESTINAL NECROSADA. LA ZONA ES DIFERENCIADA CON FACILIDAD PUES ES LA ZONA OSCURA DE LA MICROFOTOGRAFIA.



1 Microfotografía de la superficie gástrica en contacto con el bioadhesivo [700x].



2 Microfotografía de un cristal de Eudragit sobre la superficie gástrica [1000x].



3 Microfotografía de microvellosidad necrosada con restos de bioadhesivo [300x].



4 Microfotografía de Yeyuno que muestra la capa de Carbopol (bioadhesivo) unida a la mucosa intestinal (substrato) [2500x].



5 Microfotografía de Yeyuno en la cual se aprecian las microvellosidades [70x].



6 Microfotografía de Yeyuno con la capa de bioadhesivo sobre las microvellosidades [3000x].