

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO FISICOQUIMICO DE LAS MEMBRANAS  
SINTETICO POLIMERICAS Y SU APLICACION A  
LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER  
EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
PRESENTA  
ENRIQUE RAFAEL ALFARO PARDO



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

TESIS 1978  
N. 22. 20  
FECHA \_\_\_\_\_  
PROC. \_\_\_\_\_  
L. \_\_\_\_\_



## JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE : Etelvina Medrano de Jaimes.  
VOCAL : Francisco Migueles Prieto.  
SECRETARIO : Ma. Isabel Torreblanca y Sentíes.  
1er. VOCAL : Alfonso Garzón Serra.  
2do. VOCAL : Guillermo Brunet Forteza.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA : Facultad de Química  
Ciudad Universitaria D. F.

SUSTENTANTE : Enrique Rafael Alfaro Pardo.  
ASESOR DEL TEMA : Q.F.B. Isabel Torreblanca y Sentíes.  
ASESOR TECNICO  
DEL TEMA : Q.F.B. Guillermo Brunet Forteza.

DEDICO ESTE TRABAJO A :

MIS PADRES :

Enrique y María Elena

A MIS ABUELOS :

Eduardo y Sofía Pardo.

A MIS HERMANOS :

Eduardo, Adriana y Alejandra.

A LA FAMILIA :

Stern Colín y Núñez.

GRACIAS POR TODO

POR SU APOYO DURANTE LA CARRERA :

Q.F.B. Jaime Portilla.

Q.F.B. Maricel de Buen de Portilla.

Q.F.B. Santiago Maza A.

Q.F.B. Alberto Navarrete V.

Médico Ramón de la Torre.

A QUIENES DEBO PALABRAS DE ALIENTO,  
CONSEJO Y COMPAÑERISMO.

A LAS PERSONAS QUE AYUDARON A LA ELABORACION DE  
ESTA TESIS E INCLUSO ME ORIENTARON EN LA FORMACION PROFE-  
SIONAL AL FINAL DE LA CARRERA :

Q.F.B. Etelvina Medrano de Jaimes.

Q.F.B. Guillermo Brunet.

Q.F.B. Francisco Miguelez P.

Q.F.B. Héctor Jara F.

Q.F.B. Carmelina Pérez Muñoz.

**A la Srita :**

**Q.F.B. Isabel Torreblanca S.**

**A la cual se debe la dirección de  
esta Tesis.**

**Gracias.**



## TEMARIO

### I. INTRODUCCION.

### II. FORMAS FARMACEUTICAS DE ACCION SOSTENIDA.

- 1) Generalidades.
- 2) Formas Clásicas.
- 3) Sistema Terapéutico.

### III. FISICO QUIMICA DE LAS MEMBRANAS.

- 1) Difusión.
  - a) Forma Cilíndrica.
- 2) Solubilidad.

### IV. USO DE POLIMEROS EN SISTEMAS TERAPEUTICOS.

- 1) Definición.
- 2) Características.
- 3) Estructura.
- 4) Propiedades.

### V. APLICACION DE LAS MEMBRANAS SINTETICO POLIMERICAS EN ANTICONCEPTIVOS.

#### PROGESTASERT.

- 1) Generalidades.
- 2) Breve estudio de diversos Sistemas Anticonceptivos.

- 3) Estudio del Progestasert.
- 4) Comparaciones.

## VI. CONCLUSIONES.

## VII. BIBLIOGRAFIA.

## CAPITULO I

### INTRODUCCION

El hombre ha buscado la forma de remediar aspectos negativos de su vida como el dolor y la angustia, tratando de obtener sustancias -- que las alivien.

Consideremos los siguientes puntos :

Primero : El fármaco suministrado en diversas formas farmacéuticas da el mismo resultado terapéutico.

Segundo : ¿Es en sí la forma farmacéutica dada la necesaria -- para el desarrollo de un programa terapéutico para una determinada enfermedad?

Desde el primer cuarto del siglo XX, las Ciencias Farmacéuticas se han ido desarrollando técnica y socioeconómicamente :

1. Crecimiento demográfico
2. Conflictos militares
3. Incremento de varios tipos de enfermedades debido al desasa

rrollo industrial

#### 4. Aumento de la contaminación.

Desde el punto de vista técnico-científico aparecen ciencias básicas y auxiliares como :

La Biofarmacia, que estudia la absorción del fármaco, su distribución, su eficacia, su acción farmacéutica y su eliminación; teniendo en cuenta la forma farmacéutica, los diversos ingredientes no activos, así como los fundamentos físico-químicos que influyen en estos procesos.

La Fisicoquímica, la Ingeniería Farmacéutica, y el Desarrollo del Programa Terapéutico que proporciona la terapia adecuada para cada tipo de enfermedad y paciente.

Atendiendo las interrogantes expuestas en un principio, así como los diversos factores que han contribuido al desarrollo de las ciencias farmacéuticas podemos definir el desarrollo de un medicamento de la siguiente manera :

"En el desarrollo de un programa terapéutico se debe de usar el mínimo número de fármacos en la menor cantidad necesaria para dar una máxima respuesta terapéutica". ( 4 )

En las formas farmacéuticas convencionales el fármaco varía rápidamente de concentración en los tejidos siguiendo una farmacocinética

de primer orden; éste no solamente llega al sitio de acción, sino que di funde en otros tejidos produciendo efectos colaterales indeseables.

Para acciones terapéuticas prolongadas se requiere administrar - el fármaco en formas repetidas a ciertos intervalos de tiempo, de manera que haya una concentración regular y sostenida del fármaco en la sangre. En éstos casos se presenta el problema del olvido de la dosificación del - fármaco con lo que se verá afectada la terapia indicada. También es un problema usar fármacos de vida media biológica muy corta, los cuales al ser metabolizados rápidamente, no llegan a producir el efecto terapéutico deseado o incluso no llegan al tejido en el cual queremos producir - el efecto terapéutico. Esto nos lleva a la necesidad de desarrollar un - nuevo sistema terapéutico. En la actualidad la compañía farmacéutica - que observó y analizó éstos problemas dando una posible solución, fue -- "ALZA CORPORATION", la cual presenta una solución de medicamentos de acción sostenida usando, para producir este efecto, polímeros plásticos. (4)

En forma primaria se han enfocado al problema demográfico buscando una posible solución al control natal y en forma secundaria a otros campos, como es el uso de la pilocarpina en el caso del glaucoma.

En esta revisión bibliográfica se estudia el uso de medicamen--

tos de acción sostenida como posible solución al problema del control na  
tal, estudiando básicamente el sistema terapéutico denominado "PROGES-  
TASERT".

"El sistema terapéutico desarrollado por "ALZA CORPORATION";  
se define como un dispositivo intrauterino, que libera progesterona en la  
mínima dosis individual requerida a través de un lapso controlado de tiem  
po". ( 4 )

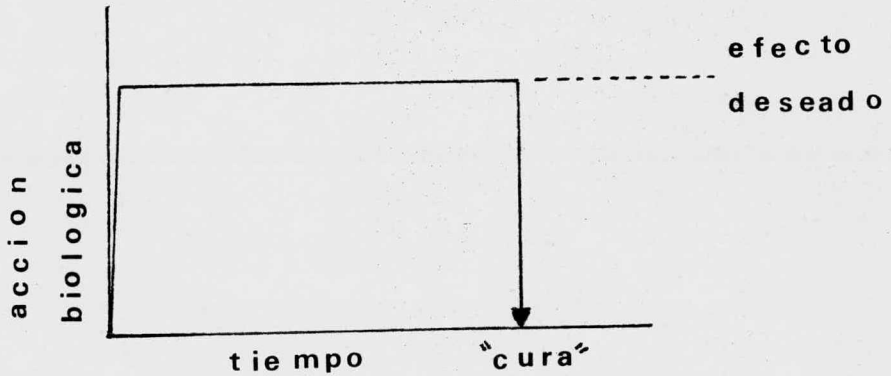
## CAPITULO II

### FORMAS FARMACEUTICAS DE LIBERACION CONTROLADA.

El concepto de "liberación controlada" tiene varios sinónimos - que son : "liberación prolongada", "liberación sostenida" o "liberación-lenta".

Las ventajas de estos tipos de formulación son :

- 1) Prolongar los niveles terapéuticos sanguíneos por largos períodos de tiempo.
- 2) Eliminar "picos" en las curvas que aparecen al trazar la gráfica de concentración vs. tiempo.
- 3) Disminuir la frecuencia de dosificación
- 4) Eliminar los efectos colaterales que aparecen en los "picos" de las gráficas anteriores. ( 11 )



Los patrones de liberación están regidos por la Ley de Fick y por los diversos tiempos profilácticos que se obtienen en función del sistema desarrollado.

Se pueden definir tres rangos de liberación :

1.- Liberación de orden "cero" : El fármaco es liberado a través de una membrana en forma constante con una actividad termodinámica constante.

2.- Liberación en sistemas dispersos : El rango de liberación es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

3.- Liberación de una cápsula: Conteniendo el fármaco en solución, donde el rango de liberación ( $dm/dt$ ) disminuye en forma exponencial con el tiempo.

Estos tres puntos pueden programar un sistema de liberación au



mentando, disminuyendo o dejando constante el rango de liberación del fármaco a través del tiempo.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, se puede indicar que el diseño matemático de la forma farmacéutica involucra todos los conceptos de biofarmacia: Absorción biológica, distribución, metabolismo, y excreción.

Se conoce a estos cuatro conceptos con las siglas de "ADME". Estos estudios y las respectivas constantes biológicas dan al técnico encargado de desarrollo, la forma farmacéutica requerida para una enfermedad dada. No se deben pasar por alto los siguientes conceptos:

1.- Existe una sola relación entre la concentración en algunos tejidos o fluidos usualmente la sangre o la orina, entre ellos con su respectiva actividad biológica. Se escoge el concepto de una directa linealidad por conveniencia aunque, puede ser escogida cualquier otra función constante.

2.- Se han hecho suficientes investigaciones de "ADME" en el fármaco para que pueda ser formulado de acuerdo a un modelo matemático que describa la biofarmacia apropiada y la biodisponibilidad del mismo. Las concentraciones requeridas del fármaco para obtener una terapia adecuada y las respectivas constantes de eliminación se toman de pro

medios de población sobre la que se ha experimentado.

3.- Los procesos físicos y fisiológicos del organismo biológico - que intervienen en hacer que el fármaco adecuado para una absorción de ben de ser constantes para permitir que las formas farmacéuticas diseñadas para el "hombre-promedio" sean aplicados a la población.

La formulación de productos de acción sostenida fue elaborada - en un principio para productos que contenían fármacos de una vida media muy corta y que por lo consiguiente eran rápidamente eliminados del or ganismo. "Un medicamento de acción sostenida es aquel en el que el -- fármaco produce una respuesta terapéutica inmediata y cuyo efecto terapéutico se mantiene durante un tiempo". (11 )

En teoría un medicamento de acción sostenida libera en las personas promedio en forma inmediata el fármaco, produciendo el efecto deseado y liberando el fármaco en un rango equivalente a aquel en el que es biotransformado, degradado, y eliminado. Durante su acción un medicamento de "acción sostenida" mantiene la concentración del fármaco a un nivel constante. (11 )

Una de las ventajas de la terapéutica de acción sostenida es - eliminar los "picos" máximos y mínimos en los niveles sanguíneos. El nivel sanguíneo que proviene de una sola dosis, es frecuentemente menor -

que el de su respectiva MCE (Mínima concentración efectiva), y no hay un beneficio terapéutico hasta que se aplica la siguiente dosis y aumenta el respectivo nivel sanguíneo. En teoría, una pequeña dosis de un medicamento de acción sostenida inicial, produce una concentración del fármaco equivalente al MCE, siendo dicha concentración mantenida por el proceso de liberación sostenida. En esencial, el total del fármaco dado sea equivalente en una forma farmacéutica de acción sostenida a la serie de dosis que se tienen que aplicar para una terapia adecuada disminuyendo sus efectos colaterales.

La cantidad total del fármaco en una forma farmacéutica de acción sostenida es la suma de las dosis iniciales y de las dosis de manutención de la terapia requerida. Para la mayoría de los fármacos, la dosis inicial se determina por pruebas clínicas. La dosis sostenida tiene un rango de liberación equivalente de eliminación, siendo  $DE/dt$ , y expresándose por :

$$\frac{dF}{dT} = Kb \quad \text{Ec. (1)}$$

donde  $b$  es la cantidad del fármaco presente en el cuerpo para proveer la MCE y  $K$  es la constante de eliminación biológica. Por conveniencia se puede expresar en términos de vida media.

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K} \quad \text{Ec. (2)}$$

por lo que el rango de liberación  $dL/dt$  se expresa :

$$\frac{dL}{dT} = \frac{0.693 b}{T_{1/2}} \quad \text{Ec. (3)}$$

La cantidad de fármaco "A" requerido para mantener la MCE- para el número de horas de acción sostenida es :

$$A = \frac{0.693 bh}{T_{1/2}} \quad \text{Ec. (4)}$$

Si el fármaco se degrada simultáneamente, la ecuación se modifica :

$$A = 0.693 \left( 1/t_{1/2} + \frac{1}{dt} \right) bh \quad \text{Ec. (5)}$$

donde la  $d_{t1/2}$  es la vida media de la reacción de degradación y tiempo y  $T_{1/2}$  es la vida media del fármaco que no se ha degradado.

La liberación de un fármaco es continua, o puede ser del tipo de acción incrementada. La liberación continua produce una inmediata e ininterrumpida liberación del fármaco de la fase inicial a la fase final del proceso de liberación.

Las formas farmacéuticas funcionan erosionando, por medio de resinas intercambiadoras de iones, por recubrimientos que se disuelven en

zonas específicas del tracto digestivo y por mecanismos porosos se produce una continúa liberación.

En cambio con un mecanismo de desintegración controlada se nos da una acción sostenida de liberación incrementada.

Los métodos de producción de medicamentos de acción sostenida más comunes son :

1.- Productos que contienen gránulos o partículas recubiertas. - Una entidad sólida-soluble puede ser protegida de su disolución recubriendo la superficie con alguna sustancia insoluble o parcialmente insoluble en determinada parte del tracto gastro-intestinal. El procedimiento más común es el método de grajeado.

El fármaco contenido en un "pellet" o implante, o el gránulo, se preparan inicialmente por compresión o granulado, prosiguiéndose el grajeado de las partículas.

2.- Productos que presentan una matriz con el fármaco embebido. Un fármaco soluble se introduce en una matriz insoluble que posee por lo menos dos diferencias de los fármacos que son grajeado. La forma farmacéutica se prepara supendiendo el fármaco en una cera, dejándola solidificar y posteriormente triturándola. Esta forma puede considerarse como una matriz. Los ingredientes no activos que pueden ser utiliza

dos, además las de ceras, son los alcoholes de alto peso molecular, y polímeros como el cloropolivinil o etilcelulosa.

3.- Productos con formas solubles en forma espaciada. Un fármaco presenta una cierta solubilidad, la cual es aprovechada en su velocidad de absorción. Esta velocidad de disolución puede controlarse reduciendo la solubilidad al utilizar una sal o un derivado del mismo fármaco.

4.- Productos en los cuales existe un intercambio iónico. Esta forma farmacéutica está basada en la preparación de material iónico insoluble. Su mecanismo de acción es semejante al que presentan las resinas intercambiadoras de iones. La materia prima más común a usar es el ácido ftálico con el cual se producen ftalatos del fármaco en cuestión. (10)

Lo óptimo es tener un rango de liberación de orden "cero", con lo que se logra la difusión del fármaco a través de un polímero plástico. El fármaco puede estar en forma de suspensión en la parte interna de una matriz polimérica, puede estar combinado con otras sustancias no activas pero que afecten su difusión, o que en la parte interna de la matriz se presente una cosolvencia, la cual nos indicará un cierto orden de liberación.

Dentro del grupo de medicamentos empleados para el control na

tal, se ha querido buscar la forma de mantener una acción sostenida, y a la vez evitar efectos secundarios tóxicos. El primer medicamento que aparece para tener un efecto sobre el control natal es la píldora anticonceptiva, que por dosificarse repetidamente, presenta una serie de problemas adversos a la salud de las mujeres que la emplean. Para evitarlos se han desarrollado medicamentos de acción sostenida que liberen dosis mínimas.

En un principio se desarrollan formas farmacéuticas de acción sostenida como el DEPO-PROVERA, que presenta una acción anticonceptiva con tres meses de duración, y el DELADROXATE, forma de aplicación intramuscular mensual. La liberación de estas formas dependen del vehículo en el que se sitúe el fármaco, del mismo fármaco y del sitio de administración. Un vehículo hidrofílico se disipa rápidamente dejando al fármaco cristalino depositado en un tejido, entonces el control de la liberación es gobernado por la solubilización y absorción del fármaco en dicho tejido. Un vehículo hidrofóbico no se disipará tan rápidamente como la solubilización del fármaco y la migración y distribución entre el vehículo y el tejido controlará el rango de liberación. En ambos casos los factores de forma polimórfica-solubilidad, tamaño de partícula, viscosidad, el área de superficie vehículo-tejido, y la actividad muscular influj

rán en el rango de liberación. Así mismo factores biológicos como sistema circulatorio y linfático.

El empleo de estos métodos clásicos dan un triunfo limitado sobre el control natal, por lo que el desarrollo de sistemas de liberación controlada adquieren una gran importancia. Las observaciones iniciales en este campo fueron que los esteroides son permeables a través de membranas poli-hexano (Silistatic), las cuales son biológicamente inertes.

Se observó, con los primeros implantes de progesterona en animales, que se podía controlar la ovulación. Más tarde, en 1969 se llevaron a cabo estudios en humanos, a los que se suministró "Megestrol". A partir de esta fecha se han usado tres agentes primarios anticonceptivos en implantes que son :

- 1.- Acetato de Megestrol.
- 2.- Acetato de Medroxi-progesterona
- 3.- Norgestione

Los sistemas contenedores del fármaco se formulan de acuerdo al mecanismo y al control de liberación mismo.

La primera forma general es cilíndrica, con una membrana de liberación controlada. El fármaco es un sólido seco, cristalino que se encuentra en el centro de la cavidad del contenedor, se transfiere por --



contacto con la membrana y difunde. Cuando se usa el fármaco en vehículo líquido dentro del contenedor, presenta problemas de cambios en los rangos de liberación en función del tiempo. Si se ha dispersado el fármaco en reservorios de poli-hexano, también presentará el mismo problema anterior. En todos los casos el contacto íntimo entre el reservorio, fármaco y membrana deberán de mantenerse o cambiarán los rangos de liberación.

La segunda forma general de implantes consiste en la dispersión del fármaco sólido en una matriz polimérica, lo cual se tratará posteriormente.

Cuando un implante de membrana es diseñado, se debe de tener en consideración su forma geométrica, el tipo de membrana y el reservorio. Controlando estos factores se pueden establecer rangos a largos períodos de liberación controlada. La liberación de fármacos de dispersiones sólidas muestran que el control en estos sistemas puede llevarse a cabo por la matriz o por la membrana. En el caso más simple la liberación de una superficie plana, la cual establece que la cantidad liberada Q, es una función lineal de  $T_{1/2}$  :

$$Q = A (2 D t C_s C_o)^{1/2} \quad C_o \gg C_s \quad \text{Ec. (6)}$$

donde A es el área de transporte, D es el coeficiente de difusión,  $C_s$  --

cantidad de fármaco solubilizado en el polímero, y  $C_0$  cantidad del fármaco disperso en forma cristalina.

En el caso cilíndrico el control estará dado por la matriz o por la membrana. En el caso de estar dado por la matriz el fármaco liberado de cierto tiempo es :

$$R = \frac{2 \pi C_s D l}{C_n (Q^{\infty}/Q^0 - Q_t)^{1/2}} \quad C_0 \gg C_s \quad \text{Ec. (7)}$$

donde  $Q$  es la cantidad liberada a cierto tiempo, y  $R$  es el rango de liberación.

ALZA CORPORATION generó la idea de crear un sistema terapéutico, que incluye tres componentes básicos :

1.- El fármaco; el cual se selecciona en base a su efectividad terapéutica, con un comportamiento farmacocinético apropiado y con determinadas propiedades fisicoquímicas que permitan una transferencia efectiva del punto de liberación al tejido tarjeta. (Tejido al cual se va ha aplicar una determinada terapia ).

2.- Módulo de liberación; es el responsable de proveer al cuerpo de un patrón específico de duración y de un rango de biolavilidad. Dependiendo de la naturaleza del fármaco, la zona de aplicación y el patrón de liberación tanto en efecto localizados o en acciones siste

máticas como se desean pueden lograrse de un sistema generalizado, o sea de un sistema terapéutico.

3.- Plataforma biocompatible; Integra los componentes del sistema así como el acoplamiento del sistema a la zona de aplicación dando al paciente un máximo acoplamiento y confort.

De los tres componentes el módulo de liberación es el que requiere una mayor elaboración, debido a que es el que controla la acción del sistema terapéutico.

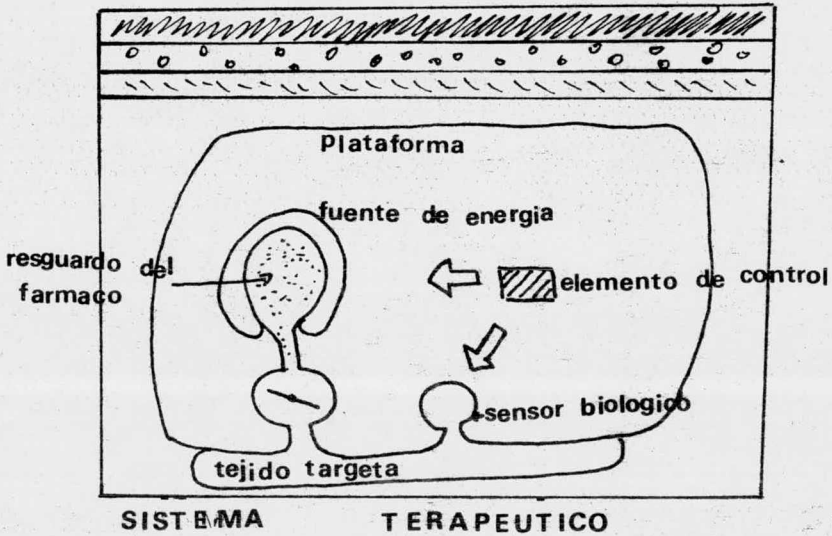
Para poderlo observar en forma más detenida, el módulo de liberación se divide en cuatro elementos :

1.- El fármaco debe de encontrarse estable y en la cantidad apropiada para poder satisfacer las necesidades del programa terapéutico.

2.- El elemento de control de rango se encarga de mantener el rango del fármaco administrado, a través de la vida operacional del sistema, haciendo cambios en la liberación del fármaco debidos a necesidades terapéuticas y/o biológicas.

3.- La fuente de energía debe de ser adecuada para la duración de la vida terapéutica del sistema; debe ser inalterable al régimen terapéutico y es proporcionada por la concentración alta y constante del fármaco.

4.- La frontera de liberación del fármaco presenta el contacto con el tejido al cual se está afectando terapéuticamente. (4)



## CAPITULO III

### COMPORTAMIENTO FISICOQUIMICO DE LAS MEMBRANAS.

El paso de un fármaco a través de una membrana establece la presencia del fenómeno de transporte, que a su vez está relacionado con la solubilidad del fármaco en el polímero. -En el caso de membranas poro-liméricas-.

Cuando un fármaco es transferido de una solución de mayor concentración a una de menor concentración, se establece el proceso de difusión regido por la ley de Fick :

$$\frac{dMt}{dt} = - D A \frac{dCM}{dx} \quad \text{Ec. (8)}$$

$$\frac{dMt}{dt} = \text{Rango de liberación o flujo.}$$

D = Coeficiente de difusión.

A = Area de superficie de la membrana.

$$\frac{dCm}{dx} = \text{Gradiente de concentración a ambos lados de la membrana.}$$

Cuando ha pasado un tiempo la ecuación asociada a dicho proceso es :

$$\frac{dM_t}{dt} = DA \frac{C_{md} - C_{mx}}{l} = \frac{K_d C_d - K_r C_r}{l} \quad \text{Ec. (9)}$$

donde  $C_{md}$  y  $C_{mr}$  son las concentraciones respectivas a mayor y menor concentración a ambos lados de la membrana, y  $l$  es el espesor de la misma.

Si  $C_r$  es mucho menor que  $C_d$  :

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{DA}{l} K_D C_d = \frac{PA}{l} C_d \quad \text{Ec. (10)}$$

Donde  $P$  equivale  $D_k d$  que es la permeabilidad de la membrana.

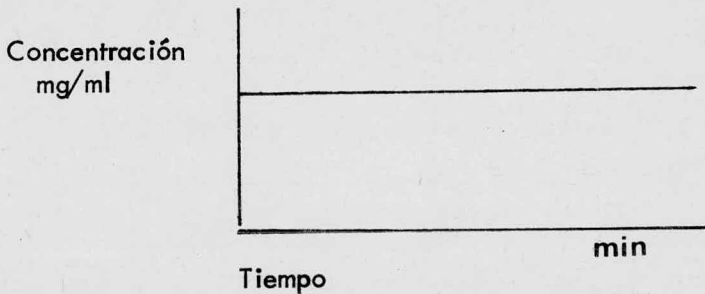
Se consideran varios casos en función del orden de liberación y cuando la liberación debe a un agente acomplejante.

Caso 1) Liberación de Cero orden. Cuando una suspensión se coloca en el lado del donador, la concentración del fármaco en solución es constante debido a que a pesar de la pérdida del fármaco por fisión este será continuamente reconstituido debido a que el fármaco sólido (suspensión), estará disolviéndose en equiva--

lencia a el fármaco difundido.

$$\frac{d M_t}{dt} = \frac{D A R}{l} d C_s \quad \text{Ec. (11)}$$

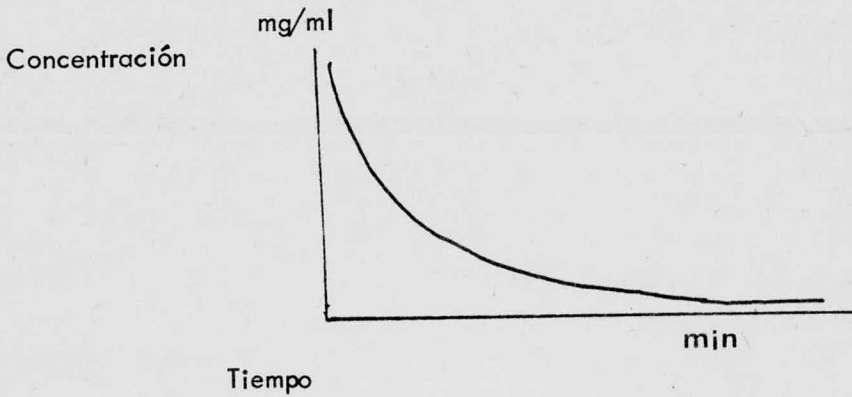
$C_s$  es la solubilidad del fármaco en la solución donadora, y el rango de liberación por la membrana es constante.



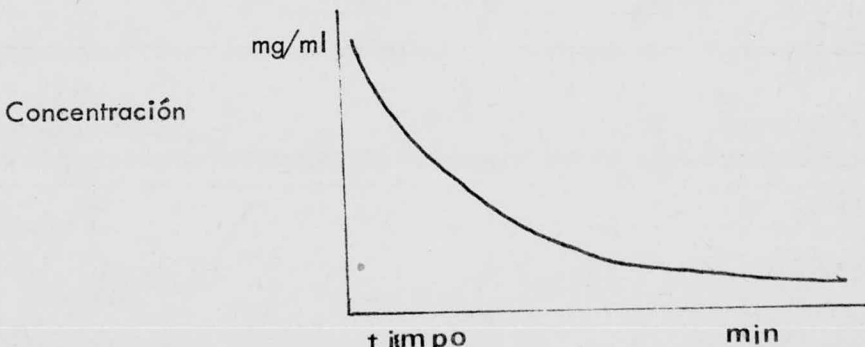
Caso 2) Primer orden; cuando la solución está saturada por el fármaco y se pone en el compartimiento del donador, la concentración del fármaco baja con el tiempo ya que el fármaco pasa a la solución receptora.

$$\frac{d M_T}{dt} = \frac{D A k_d}{l} C_s e^{- (D A K_D / l V) t} \quad \text{Ec. (12)}$$

Donde  $V$  es el volumen de la solución donadora, esto nos da una curva exponencial al trazar la gráfica de concentración vs. tiempo.



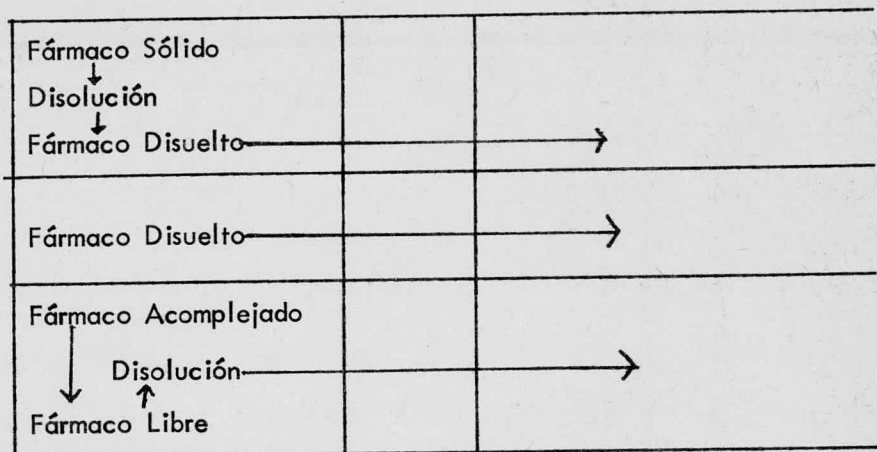
Caso 3) Cuando a la solución saturada del fármaco se le pone un agente acomplexante, en el comportamiento de la solución donadora, el fármaco acomplexado puede servir como un reservorio. La pérdida del fármaco acomplexado (permeable) de la solución donadora por permeabilidad, es parcialmente compensada por la disociación del complejo. Y así, la disminución de concentración no declina tan rápidamente como si fuera de primer orden.





## DIFUSION

Caso



En el caso de difusión de metales o vapores orgánicos en sustancias poliméricas, la difusión depende de la concentración de la sustancia que se difunde ( $c$ ). En el caso de que el medio no sea homogéneo, la  $D$  varía de punto en punto. Si la  $D$  depende del tiempo en que la difusión se lleva a cabo, sin considerar otras variables la ecuación se torna (2).

$$D = f(t) \quad \text{Ec. (13)}$$

$$dM = f(t) dt \quad \text{Ec. (14)}$$

En el caso de tener una membrana compuesta de  $N$  número de hojas de grosor  $l_1, l_2, \dots, l_n$  y unas constantes de difusión  $D_1, D_2, \dots, D_n$ , las variaciones de la concentración a través de toda la membrana, es

la suma de las variaciones a través de las características de cada hoja. -  
Si el rango de transferencia  $F$ , es el mismo a través de cada concentra-  
ción la ecuación será :

$$\frac{Fl_1}{D_1} + \frac{Fl_2}{D_2} \dots \frac{Fl_m}{D_N} = (R_1 + R_2 + R_m) \quad \text{Ec. (15)}$$

Donde  $R_1 = \frac{l_1}{D_1}$ , se le da el término de la resistencia a la di  
fusión de cada hoja.

El término del rango de transferencia o flujo,  $F$  se obtiene;

$$F = - D \frac{dM}{dx} = \text{cte} \quad \text{Ec. (16)}$$

$$F = - \frac{1}{l} \int_{M_1}^{M_2} D \, dM = D \frac{(M_1 - M_2)}{l} \quad \text{Ec. (17)}$$

Donde :

$$D_1 = \frac{1}{M_1 - M_2} \int_{M_2}^{M_1} D \, dC \quad \text{Ec. (18)}$$

(12)

### MODELOS PARTICULARES DE LA DIFUSION.

1) En el modelo cilíndrico se observa un modelo de difusión -  
que incluye :

a) Liberación del fármaco de sistemas tubulares, en los cuales  
el agente liberador es un fluido.

- b) Liberación del fármaco de sistemas cilíndricos que contengan el fármaco suspendido en matrices poliméricas.
- c) Absorción del fármaco por áreas de tipo vaginal o intestinal.
- d) Combinaciones de los puntos anteriores.

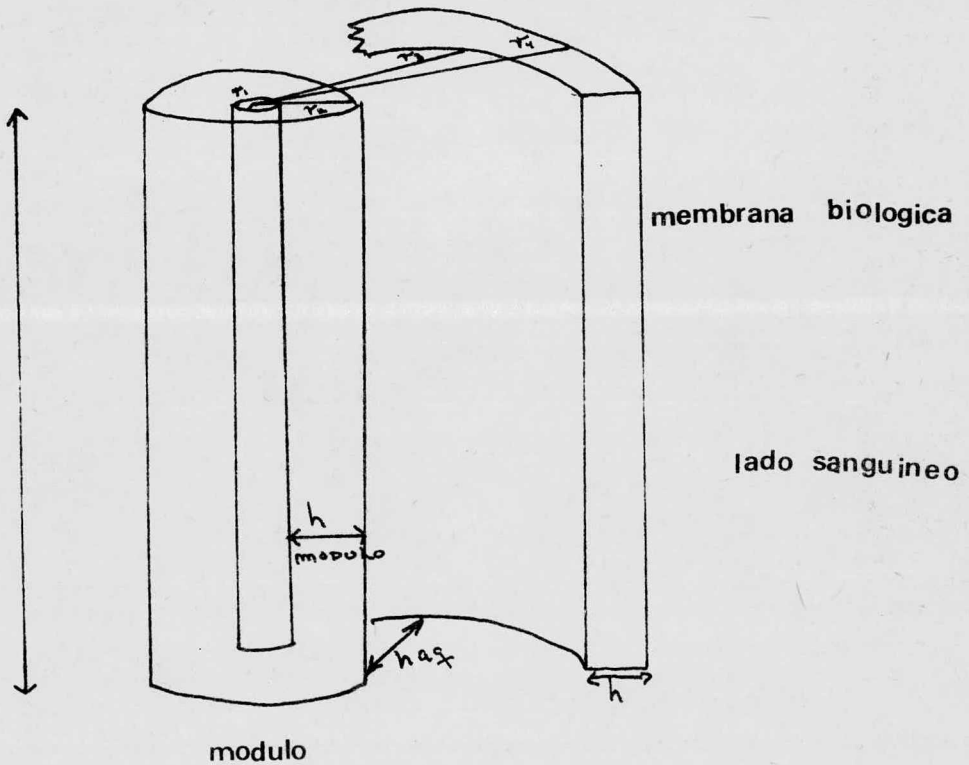
Un fenómeno general en todos los sistemas geométricos de este tipo es que la difusión se origina en el núcleo del cilindro a una superficie externa, llevándose a cabo una dilución a lo largo del sector radial. El gradiente de concentración varía debido a que cada unidad incrementa al aumentar el radio  $r$ , un largo volumen diferencia  $V$  es asociado con el cilindro tubular concéntrico; en el estado de equilibrio el flujo neto a través de cada plano cilíndrico concéntrico es constante. Como siempre los incrementos de volumen surgen aumentando a una tercera potencia del radio. El gradiente de concentración en los casos de liberación a partir de cilindros es no lineal y efectivamente más severo que en el caso de difusión a través de un plano. Por esto en un estado de equilibrio el flujo a través de un cilindro de grosor  $r$  es mucho más grande que en un estado de equilibrio proveniente de la difusión a través de un solo plano del mismo material y área que el anterior.

Por eso es un error considerar que en una difusión a través de

un solo plano del mismo material y área que en anterior.

Por eso es un error considerar que en una difusión a través de un solo plano cuando se esté usando cilindros concéntricos.

Se debe tratar a las barreras cilíndricas en serie, son equivalentes a un plano. Para esto se considera que son solo dos series.



La situación involucra la difusión de una solución sin el lumen tubular, a través de la membrana cilíndrica determinada por los radios  $r_1$  y  $r_2$  y luego a través de una región tubular concéntrica dada por los radios  $r_3$  y  $r_4$ .

Para simplificar se considera que hay una concentración constante  $C_0$  en su parte interna, la concentración es igual a cero todo el tiempo. Bajo estas condiciones a un estado de equilibrio, se demuestra que el tiempo y el flujo es invariable a través de cada plano cilíndrico, también se asume que los cilindros concéntricos son de largo  $H$ , si la ley de Fick establece que :

$$J = - DA \frac{dc}{dx} \quad \text{Ec. (19)}$$

$J$  = Flujo

$A$  = Area

$D$  = Coeficiente de difusión

$\frac{dC}{dx}$  = Gradiente de concentración

$$A = 2 \pi r H \quad \text{Ec. (20)}$$

$r$  = Radio

$H$  = Longitud del cilindro

$$J = - 2 \pi r HD \cdot (dc/dr) \quad \text{Ec. (21)}$$

En una primer serie sería :

$$J = - 2 \pi r HD_1 (dc/dr) \quad \text{Ec. (22)}$$

y

$$\frac{dr}{r} = - \frac{2 \pi H D_1 dC}{J} \quad \text{Ec. (23)}$$

El cual se integra de  $C_1$  a  $C_2$  y de  $r_1$  a  $r_2$

$$\ln \frac{r_2}{r_1} = \frac{2 \pi H D_1}{J} (C_1 - C_2) \quad \text{Ec. (24)}$$

La segunda serie sería :

$$\ln \frac{r_3}{r_2} = \frac{2 \pi HD_2}{J} (C_2 - C_3) \quad \text{Ec. (25)}$$

Si  $C_3 = 0$

$$C_0/C_1 = K_I$$

$$C_2/C_2 = K_{II}$$

$$\text{Entonces } C_1 = C_0/K_I \text{ y } C_2 = C_2/K_{II} \quad \text{Ec. (26)}$$

Por lo que

$$C_2 = \frac{K \pi J}{2 \pi HD_2} \ln \frac{r_3}{r_2} \quad \text{Ec. (26')}$$

$$y \quad J = \frac{2 \pi H D_1 D_2 C_0}{D_2 K_1 n \frac{r_2}{r_1} + D_1 K_1 K_{II} n \frac{r_3}{r_2}} \quad \text{Ec. (27)}$$

El producto  $K_1 K_{II}$ , es un coeficiente de reparto y es igual a  $C_0 C_2 / C_1^1 C_2$ .

Este sistema proviene de un equilibrio real donde :  $C_1 = C_2$  y  $K_1 K_{II} = K_2 = C_0 / C_2$  y está dado en la fase del núcleo y del material que lo recubre. Extendiendo la relación a capas cilíndricas adicionales en serie, se demuestra que sólo se debe considerar un coeficiente de reparto individual cuando la difusión entra a una nueva fase y este coeficiente representa el equilibrio entre el núcleo y la fase particular.

Debido a lo anteriormente expuesto y usando repetición matemática, la difusión a través de barreras cilíndricas concéntricas múltiples estará dada por la siguiente ecuación :

$$J = \frac{2 \pi H (D_1, D_2 \dots D_N) C_0}{\frac{(D_1 D_2 \dots D_N) K_1 L_N \frac{r_2}{r_1}}{D_1} + \frac{(D_1 D_2 \dots D_N) K_2}{D_1} + \dots + \frac{(D_1 D_2 \dots D_N) K_N n^r \frac{n+1}{r_n}}{D_N}} \quad \text{Ec. (28)}$$

Cuando las cavidades, donde se lleva a cabo la absorción son cilíndricas, como es el caso de la vagina y el intestino, la medición --

del rodio es en cm. En sistemas de liberación de fármacos, su grosor es medido en milímetros o en fracciones de milímetro.

El error teórico comparado con los resultados prácticos, su diferencia en por ciento es muy pequeño.

En la liberación de fármacos a través de membranas cilíndricas donde el radio está expresado en fracciones de centímetro (0.5 cm. en promedio), y el grosor de la pared en milímetros ( $\Delta r$  de 1 mm. en promedio), se puede llegar a grandes errores al estimar parámetros de difusión o al caracterizar el flujo como una función del grosor y de las difusividades y los coeficientes de reparto. En estas situaciones el factor geométrico tiene que relacionarse con la caracterización del transporte de masa. Porque la simple relación entre el error de aproximación y la relación radial, es fácil de determinar usando la forma simplificada.

$$J = \frac{2 \pi H r_i (C_i^1 - C_i + 1)}{\Delta r} \quad \text{Ec. (29)}$$

Hay una serie de estudios llevados a cabo por investigadores del Colegio de Farmacia, de la Universidad de Michigan que asumen que :

- a) Un fármaco dividido en finas partículas está disperso en forma uniforme en una matriz cilíndrica.



- b) El fármaco tiene una solubilidad finita en la matriz.
- c) El fármaco se difunde mejor a través de la matriz que por los poros.
- d) Si no hay penetración del solvente a través de la matriz cilíndrica no podrá haber liberación del fármaco en los to pes de la matriz cilíndrica.

Establecen que el flujo del fármaco de la matriz, por medio de una difusión acuosa y considerando la membrana vaginal son :

$$J_{\text{matriz}} = \frac{2 \pi H D_c (C_s - C_s^1)}{n \ a/a_0} \quad \text{Ec. (30)}$$

$$J_{\text{acuosa}} = 2 \pi H a_0 \frac{D_{aq}}{H_{aq}} (C_a - C_b) \quad \text{Ec. (31)}$$

$$J_{\text{membrana}} = 2 \pi H a_m \left( \alpha \frac{D_0 C_0}{H_m} + \frac{(1-\alpha) D_p C_p}{H_m} \right) \quad \text{Ec. (32)}$$

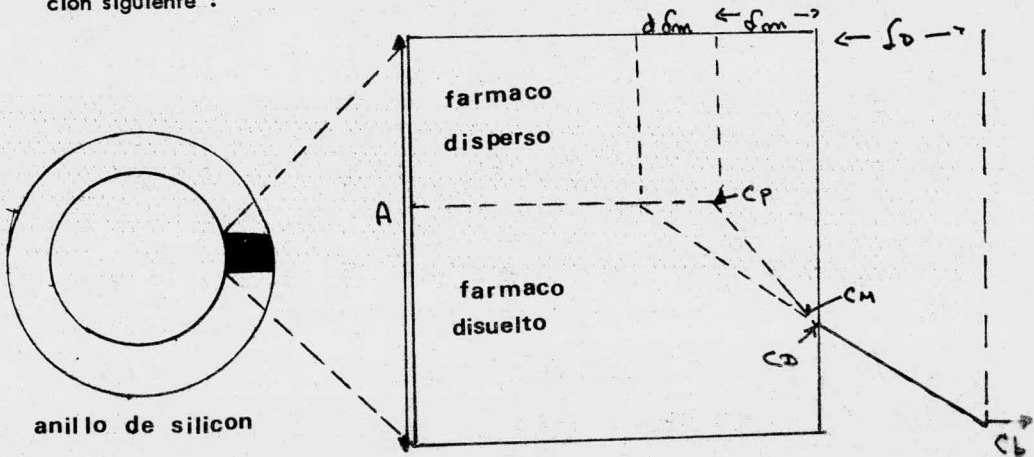
Donde H es la longitud el cilindro,  $D_e$  es el coeficiente de di fusión efectivo en la matriz,  $a_0$  y  $a_m$  son las dimensiones radiales,  $h_{aq}$  y  $h_m$  son los espesores del intervalo acuoso y de la vagina respectivamente.

(26)

La relación de solubilidad - solución, es de gran importancia pa ra la liberación de cero orden, puesto que el fármaco en un principio se

encuentra en forma cristalina.

Consideramos como modelo a un anillo polimérico, en cuyo interior se presenta elución del fármaco, en el que se considera la intersección siguiente :



El fármaco está disperso en forma homogénea cristalina. El fármaco más próximo a la frontera superficial del módulo es primeramente diluido; al finalizar su dilución pasa la capa siguiente a ocupar su posición. La capa o zona de dilución, con un grosor  $a_m$ , y la interfase entre la zona de dilución del fármaco va a ser de una diferencial en el grosor según el fármaco sólido sea disuelto. Una pequeña capa de sol

vente se adhiere a la superficie del modelo. El grosor ad o línea de -  
difusión puede ser controlado por un valor finito a través de una constante  
de rotación angular. Se considera que el grosor de la zona de difu--  
sión es mucho más pequeño que el área de superficie del modelo dado pa  
ra la difusión de las moléculas del fármaco.

Por lo tanto, la difusión de moléculas del fármaco a través del  
modelo polimérico se debe tratar como una difusión unidimensional a par-  
tir de un plano de superficie, y se rige por la primera ley de Fick. Bajo  
las leyes de difusión, el rango de un fármaco difundido de un punto -  
dado de la zona de depleción ( interfase ), a la zona del fármaco se ha-  
lla difundido se expresa como :

$$\frac{d Q_m}{dt} = \frac{D_m}{2m} (C_p - C_m) \quad \text{Ec. (32)}$$

$D_m$  = Difusividad efectiva en la matriz del polímero.

$C_p$  = Concentración del fármaco en la zona de dispersión- de  
pleción ( solubilidad del fármaco en el primero )

$C_m$  = Concentración del fármaco en la interfase de polímero -  
solvente.

El rango de fármaco difundido a través del sistema de liberación  
hidrodinámico ( con un grosor de  $2d$  ) a la superficie inmediata del modeo

lo es :

$$\frac{d Q_d}{dt} = \frac{D_s}{2d} (C_d - C_b (t)) \quad \text{Ec. (33)}$$

$D_s$  = Difusividad del fármaco en la solución eluyente.

$C_d$  = Concentración del fármaco en la interfase solvente-polímero.

$C_b (t)$  = Concentración del fármaco en el medio eluyente a un tiempo dado.

Cuando se establece el equilibrio entre la zona de depleción y el modelo de liberación hidrodinámico se establece :

$$\frac{D_m}{m} (C_p - C_m) = \frac{D_s}{d} (C_d - C_b (t)) \quad \text{Ec. (34)}$$

$$\frac{C_p}{C_m} = 1 + \frac{D_s}{D_m} \frac{m}{d} \left( \frac{C_d}{C_m} - \frac{C_b (t)}{C_m} \right) \quad \text{Ec. (35)}$$

Si  $c_b (t)/C_m$ . es igual a  $C_d/C_m$  en su magnitud, el radio de  $C_p/C_m$  es equivalente a la unidad. Bajo esta circunstancia no hay un gradiente de concentración a través de la zona de depleción y no se establece liberación del fármaco. En otras palabras y la magnitud de  $C_b (t)/C_m$  es casi igual a  $C_d/C_m$ , y la diferencia entre  $C_p$  y  $C_m$  es cada vez más pequeña, lo que el rango de fármaco liberado ( $dQ_m/dt$ ) se re

duce (si  $\frac{d0d}{dt}$  tiende a cero) sugiere que la magnitud  $C_b(t)/C_m$  tiende a ser mantenida a un nivel mucho más bajo que el valor  $C_d/C_m$ . - Esta condición se logra manteniendo  $C_b(t)$  en las cercanías de cero, o que  $C_d$  sea mucho más grande que  $C_b(t)$ .

Aproximadamente la magnitud de  $C_b(t)$  en el último caso es de un valor finito y no puede aproximarse a cero, esto se ha comprobado experimentalmente. En varios medios eluyentes el valor de  $C_b(t)$  es mucho más pequeño que el valor de  $C_s$  (solubilidad del fármaco en la solución), estando en forma proporcional estos valores, por lo que se establece que :

$$C_b(t) = \alpha C_s \quad \text{Ec. (36)}$$

Mientras que :

$$C_m = \beta C_p \quad (B \leq 1) \quad \text{Ec. (37)}$$

Entonces :

$$\frac{C_b(t)}{C_m} = \frac{\alpha C_s}{\beta C_p} = 1/K \quad \text{Ec. (38)}$$

$K$  = Coeficiente de reparto del fármaco :

$$\frac{C_s}{C_p} = K \frac{C_d}{C_m} \quad \text{Ec. (39)}$$

$$K^1 = \frac{\alpha}{B} \quad \text{Ec. (40)}$$

Sustituyendo 38 y 39 en 35

$$\frac{C_p}{C_m} = 1 + \frac{D_s \delta m}{D_m \delta D} (1 - k^1) K \quad \text{Ec. (41a)}$$

$$\frac{C_p}{C_m} = 1 + \frac{D_s \delta m K}{D_m \delta D} \quad \text{Ec. (41b)}$$

Donde

$$K = 1 - k^1 \quad \text{Ec. (42)}$$

rearrreglo en ec. 41b

$$C_m = \frac{D_m \delta D C_p}{D_m \delta D + D_s \delta m k K} \quad \text{Ec. (43)}$$

Si la disolución de partículas del fármaco en una matriz polimérica en su zona de dispersión, es el primer paso para una liberación dinámica, entonces las cantidades acumuladas ( $Q$  y  $Q^1$ ) del fármaco liberado de una unidad del área superficial de área del modelo empleado con un grosor de  $a_m$  ( $o d_m + d_a m$ ) se describe :

$$Q = \left( A - \frac{C_p + C_m}{2} \right) \delta m \quad \text{Ec. (44a)}$$

$$Q^1 = \left( A - \frac{C_p + C_m}{2} \right) (\delta m + d \delta m) \quad \text{Ec. (44b)}$$

La diferencial de la cantidad acumulada ( $dQ$ ) del fármaco liberado forma la zona diferencial ( $d\delta_m$ ) de depleción y se puede calcular de la diferencia entre  $Q$  y  $Q'$ .

$$dQ = Q' - Q \quad \text{Ec. (45a)}$$

$$dQ = \left( A - \frac{C_p + C_m}{2} \right) d\delta_m \quad \text{Ec. (45b)}$$

El rango de expansión  $dQ/dt$  de la diferencial de la zona de depleción se describe por :

$$\frac{dQ}{dt} = \left( A - \frac{C_p + C_m}{2} \right) \frac{d\delta_m}{dt} \quad \text{Ec. (45c)}$$

$A$  = es la cantidad inicial de fármaco sólido impregnado en forma homogénea en una unidad de volumen del modelo.

En el modelo teórico presentado, se indica el rango de expansión ( $dQ/dt$ ) de la zona de depleción tenderá a tener un valor finito, sólo si la concentración del fármaco en la superficie ( $C_m$ ), se mantiene a un nivel ligeramente más bajo que  $C_p$ .

Sustituyendo Ec. 43 por el término  $C_m$  de Ec. 32 y 45c, la ecuación en el estado de equilibrio nos da :

$$\frac{D_m}{\delta_m} \left( C_p - \frac{D_m \delta}{D_m \delta D_t D_s \delta} \frac{dC_p}{mRK} \right) = \left( A - \frac{C_p}{2} - \frac{D_m \delta}{2 m \delta D_t D_s \delta} \frac{D C_p}{m k K} \right)$$

$$\frac{d m}{dt}$$

Ec. (46a)

Una vez integrada la ecuación 46a :

$$D_s D_m R K \int_0^t d t = (A - C_p) D_m D \int_0^m d \delta m + (A - \frac{C_p}{2}) D_s R K$$

$$\int_0^m \delta m d \delta m$$

Ec. (46b)

nos da :

$$\delta m^2 + \frac{2(A - C_p) D_m d m}{(A - C_p/2) D_s R K} = \frac{2 C_p D_m}{(A - C_p/2)} t \quad \text{Ec. (47)}$$

Experimentalmente el sistema fue diseñado para que la cantidad inicial del fármaco sólido (A) dispere homogéneamente en una unidad - de volumen de la matriz polimérica fuera mucho mayor que la solubilidad del fármaco en el polímero (Cp) (A 98.9 g/10<sup>3</sup> cm<sup>3</sup> y Cp = 1.479 lg/10<sup>3</sup> cm<sup>3</sup>.)

Por lo que  $2A \gg C_p + C_m$

Esto puede establecerse considerando que  $C_m = \beta C_p$  y  $\beta \ll 1$

y Ec. 44a puede aproximarse a :

$$Q = (A - C_p/2) \delta m \quad \text{Ec. (48a)}$$

$$Q = A \delta m \quad \text{Ec. (48b)}$$



Siempre que se cumpla la condición de  $2A \gg C_p + C_m$ , no habrá errores de consideración.

El valor  $\delta$  m es una variables que depende del tiempo y puede estimarse midiendo el tamaño de la zona de depleción microscópicamente, también puede calcularse por parámetros independientes del tiempo -- (A, C<sub>p</sub>, D<sub>s</sub>, D<sub>m</sub>, y K ). Los datos anteriores se obtienen fácilmente a través de un experimento de difusión. La magnitud de K es variable y depende de la fracción del volumen de consolvencia en el medio eluyen te.

En los siguientes dos casos, el valor de K varía por lo que la magnitud de  $\delta$  m<sup>2</sup> mucho más grande o pequeña que el segundo término de Ec. 47.

Caso 1) Para una matriz controlada K es demasiado grande :

$$m^2 = \frac{2(A - C_p) D_m \delta d}{(A - C_p/2) D_s k K} (\delta m) \quad \text{Ec. (49)}$$

y la Ec. 47 se reduce a t<sup>1/2</sup> dependiente de  $\delta$  m

$$m = \sqrt{4 C_p D_m t / (2A - C_p)} \quad \text{Ec. (50)}$$

Sustituyendo en la Ec. 50 por el término en Ec. 48a.

$$Q = \sqrt{D_m (2A - C_p) C_p t} \quad \text{Ec. (51)}$$

Caso 2) Para un proceso de reparto en el que se controla la K demasiado pequeña :

$$\delta m^2 \ll \frac{2 (A - C_p) D_m \delta d}{(A - C_p/2) D_s K} \quad \text{Ec. (52)}$$

Ec. 47 se reduce a

$$\delta m = \frac{R K D_s C_p}{(A - C_p) \delta D} \quad \text{Ec. (53a)}$$

$$\delta m = \frac{k K D_s C_p t}{\delta d} \quad \text{Ec. (53b)}$$

Sustituyendo en la Ec. 53b por el término de 48b, obtenemos :

$$Q = \frac{k K D_s C_p t}{\delta D} \quad \text{Ec. (54)}$$

De la sustitución en Ec. 38,  $K C_p = C_s$  por la Ec. 54.

$$Q = \frac{R D_s C_s t}{\delta D} \quad \text{Ec. (55)}$$

El rango de fármaco liberado ( $Q/t$ ) para un proceso de reparto controlado se calcula

$$Q/t = \frac{R D_s C_s}{\delta d} \quad \text{Ec. (56)}$$

Lo cual demuestra que el rango de fármaco liberado ( $Q/t$ ), es linealmente proporcional a la magnitud de la solubilidad del fármaco en-

el medio eluyente usado. La magnitud de  $k$  para un proceso de reparto-controlada es esencialmente igual a  $K (k/k_1)$ .

Se deduce que la variación de la magnitud de la solubilidad - solución ( $C_s$ ), dicta el mecanismo y rango del fármaco dispersado en -- una matriz polimérica. (21)

## CAPITULO IV

### USO DE POLIMEROS EN SISTEMAS TERAPEUTICOS.

Folkman (19) descubrió que un polímero, en particular el poli dimetilsilohexano, puede depositar solutos que previamente habían sido in troducidos en su interior en soluciones acuosas. Folkman y Long, (19) reconocieron la importancia de este concepto que podría dar origen a la creación de un sistema terapéutico adecuado. Dzuik y Cook, (19) fueron los primeros en aplicar estas investigaciones en el campo del control-natal. Utilizaron como fármaco acetato de medrohidroxiprogesterona, lo recubrieron con una membrana de polidimetilsilohexano, y lo implantaron en una oveja, logrando controlar los estrógenos. Segal y Croxato (19), al reconocer la importancia de este trabajo, establecieron un programa para el Consejo de Población en U.S.A. para el desarrollo de sistemas de liberación sostenida para el control natal. (19)

Los polímeros son sustancias formadas por unidades estructurales las cuales se repiten "n" veces. Sus pesos moleculares varían de 10 000

a 10 000 000. Estas unidades estructurales se han formado o derivado a partir de monómeros, lo cual indica que sólo contienen una unidad de la estructura química la cual se repite "n" veces formando la molécula. La reacción por la cual se forman estas moléculas se llama polimerización.

Esta definición no es aplicable a ciertos polímeros sintéticos y naturales (proteínas, celulosa, almidones, hules). El concepto de unidades estructurales se aplica a cualquier material cristalino.

A través de la experiencia y de datos técnicos en polímeros se ha hecho posible su aplicación en función de su estructura química. Su gran tamaño es el origen de su nombre "macromolécula", lo que es causa de muchas de sus propiedades físicas y mecánicas; según las cuales se pueden clasificar en :

a) Resinas; los polímeros son llamados resinas cuando se emplean en pinturas, barnices y lacas, su origen puede ser natural o sintético, cuando se emplea la palabra resina en los plásticos se refiere al líquido mezclador de los polvos de moldeo con los que se forma el plástico.

b) Plásticos; John Hyatt (9) en 1868 mezcló nitrato de celulosa, con alcanfor y dió origen a los plásticos. Es difícil de definir la palabra plástico. En forma usual en un principio se clasifica como todo

material susceptible a moldearse por presión a bajas temperaturas, pero -- hay otros materiales, con las mismas características. Actualmente se define como compuesto sólido que puede moldearse por presión, a ciertas - temperaturas o por reacciones químicas.

c) Fibras sintéticas; se definen como material plástico en forma de fibra.

d) Hule : son productos poliméricos que se pueden estirar, es trechar y que recobran su forma original.

Diferencias en las estructuras químicas básicas de diversos polímeros, causan una diferencia en sus propiedades físicas lo cual hace que se separen en tres clases diferentes :

1) Materiales termoplásticos; pueden ser moldeados por presión o calor repetidas veces.

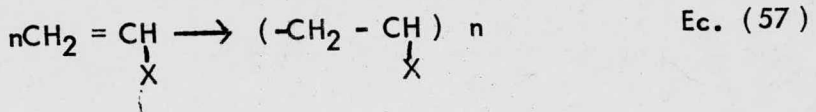
2) Materiales Termoacomodados; pierden la propiedad de moldearse repetidamente una vez que han sido presionados y calentados.

3) Materiales con características de hules termoplásticos, peroque requieren ser vulcanizados.

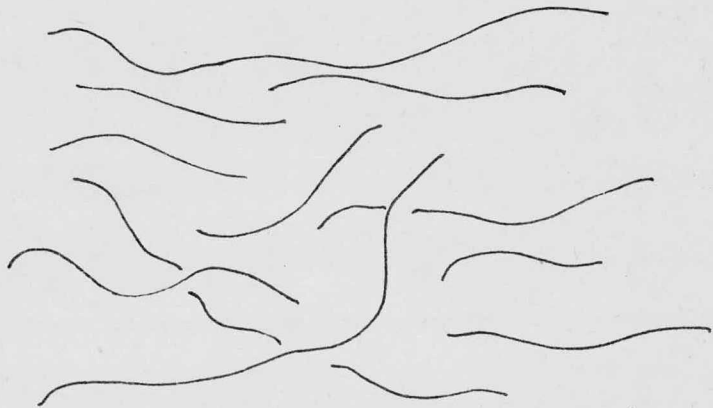
Según sus estructuras químicas los polímeros se pueden clasificar en cuatro clases :

1) Polímero lineal; las unidades concurrentes formadas al reacción

cionar un gran número de monómeros forman la estructura típica lineal, esta estructura se obtiene polimerizando un derivado etilénico :

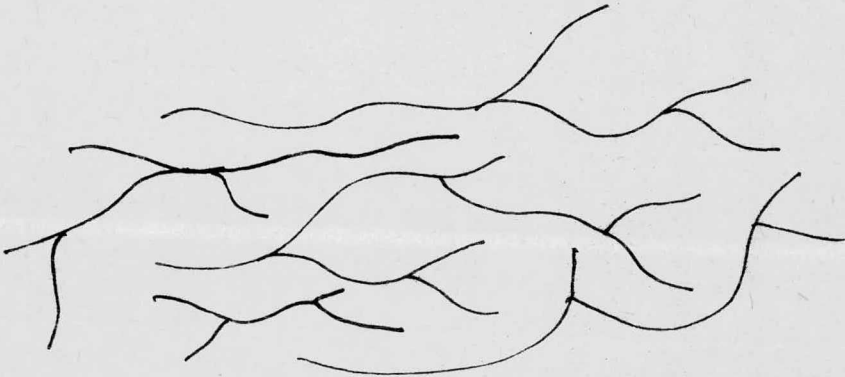


En este tipo de moléculas no hay una rotación libre completa a través de cada enlace y su capacidad de sustitución aumenta, o diversas partes del polímero se vuelven más complejas, la rotación sólo dependerá del espacio reducido por la configuración del polímero. Este tipo de polímero es sumergido con un grado mínimo de flexibilidad, es de tipo termoplástico y presenta un grado relativo de solubilidad.



ESTRUCTURA DE TIPO LINEAL.

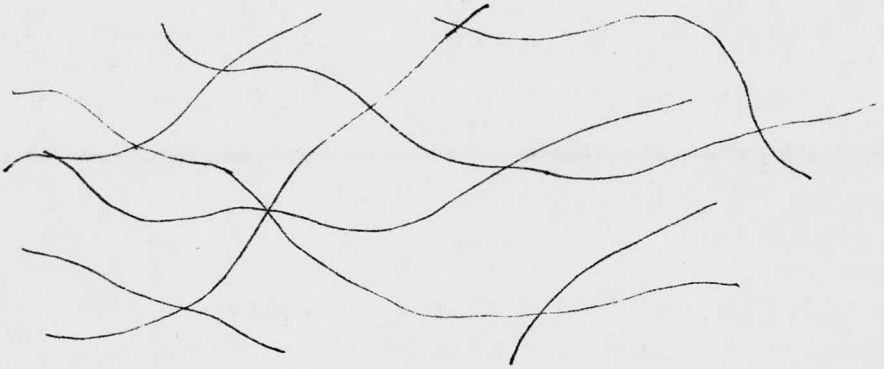
2) Polímeros ramificados : al polimerizarse un monómero puede ramificarse produciendo cambios en sus propiedades, la ramificación puede ser causada por una serie de impurezas en el monómero, como trazas de benceno divinílico en el estireno. Y se considera como un defecto de obtención en el polímero.



ESTRUCTURA DE TIPO DE POLIMERO RAMIFICADO.

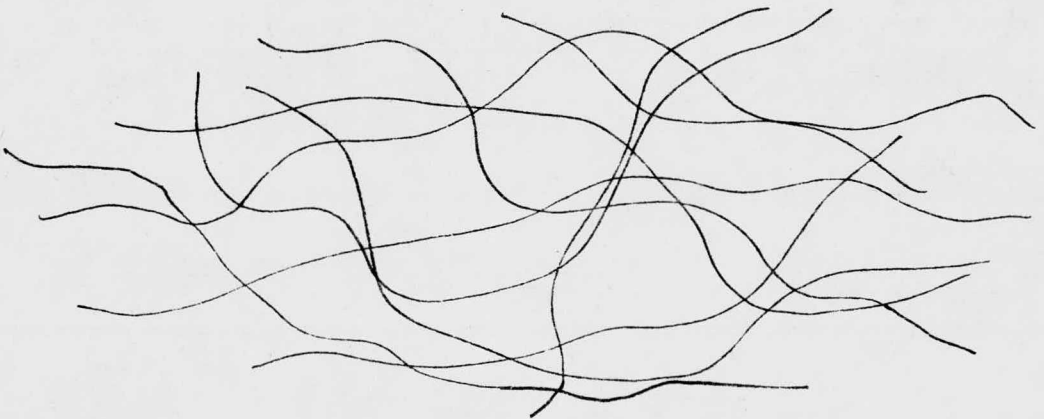
3) Polímeros moderadamente cruzados; este tipo de estructura se forma con polímeros lineales, estableciendo cruces en sus enlaces por valencias primarias, su crecimiento es continuo en todas direcciones. Esto ocurre en hules vulcanizados el efecto de un pequeño número de entre cruzamientos en sus enlaces puede ser enorme.





ESTRUCTURA DE TIPO DE POLIMERO DE MODERADAMENTE CRUZADO

4) Polímeros con gran número de entrecruzamientos; este tipo de polímero se encuentra en los del tipo de termoacomodados, es del tipo de estructura tridimensional. Su nivel de insolubilidad y de expansibilidad es muy superior al de los anteriores. (9)



ESTRUCTURA DE TIPO DE POLIMERO CON GRAN NUMERO DE ENTRECRUZAMIENTOS.

Conociendo la estructura básica del polímero, se pueden relacionar los conceptos de polímero y fármaco, lo que nos lleva a hablar de ciertas propiedades como son :

a) Efecto del entrecruzamiento; en un experimento en el cual se utilizó como fármaco a difundir, Norgestomet y un polímero de hidrogel (dimetacrilato de etileno). Se le agregó al polímero un agente que provocara entrecruzamiento y formará glicometracrilato de etileno. Se observó que el entrecruzamiento al aumentar disminuía en forma inversa la difusión, por lo que la porosidad ( $\xi$ ) disminuye, al aumentar la tortuosidad ( $\Theta$ ) de la difusión del fármaco en la matriz polimérica. (2)

$$D_m = D \frac{\xi}{\Theta} \quad D_m = \text{Difusión de la matriz}$$

Efecto del entrecruzamiento sobre el QH  $\frac{1}{2}$  de Norgestamet- en implantes hidrofílicos.

Extensión % del Entrecruzamiento	QH $\frac{1}{2}$ (mg/cm <sup>2</sup> / día $\frac{1}{2}$ ) Vitro
1.2	0.605
4.8	0.396
9.6	0.185
12	0.133
14.4	0.101

5) Efecto de la temperatura. La liberación de un fármaco de

c) Coeficiente de difusión; el cual está dado por las perforaciones interpoliméricas, estas a su vez varían por la tortuosidad y por la fracción de volumen correspondiente.

d) Coeficientes de reparto dados en función de la estructura molecular del fármaco. La difusión aumenta al aumentar la solubilidad del fármaco en el polímero, pero para que haya difusión, la solubilidad del fármaco debe ser mayor en el tejido que en el polímero.

e) Efecto del relleno el cual es un polímero igual o diferente al empleado en el módulo de liberación. Es el agente que lleva en forma dispersa al fármaco en forma homogénea. Esto puede afectar directamente alterando los coeficientes de difusión y constantes y reparto; o sea puede aumentar o disminuir la difusión en función de la solubilidad del fármaco en el polímero relleno. (2)

f) En el caso que se usen polímeros, los cuales para plastificarse requieran de agentes plastificantes, estos se deben escoger después de realizar pruebas in vivo e in vitro, pues la presencia de un agente plastificante y su concentración influye en la difusión del fármaco. (7)

## CAPITULO V

APLICACION DE LAS MEMBRANAS SINTETICAS POLIMERICAS EN ANTI-  
CONCEPTIVOS. PROGESTASERT, ALZA CORPORATION.

El Dr. Alejandro Zaffaroni, (19) bioquímico formuló en Palo-Alto Calif. sus propios conceptos para desarrollar un sistema terapéutico - para sistemas anticonceptivos. Su desarrollo se basó en dos puntos; combinar las ventajas del DIU (Dispositivos Intra Uterinos) y combinar la eficacia del control hormonal. Esta idea se desarrolló formando un módulo de liberación que liberara progesterona en dosis controladas en una plataforma adecuada: el módulo.

Al llevar a cabo la idea inicial del Dr., Zeffaroni se consideraron los siguientes puntos :

- 1) Proporcionar una protección anticonceptiva superior a cualquier DIU.
- 2) Tener la máxima seguridad por la terapia restrictiva a el - utero y eliminar los efectos sistémicos.

3) Aumentar el confort del paciente, minimizado el dolor y el sangrado que produce el DIU.

4) Que sea de fácil inserción y buena retención.

5) Que permita un fácil reingreso al estado fértil después de removerlo.

Otros dos grupos de investigadores trabajaron en sistemas intrauterinos de liberación controlada de esteroides. Doyle y Clewe encapsularon acetato de medroxiprogesterona en un polímero (polidimetilsilohexano) para disminuir el rango de expulsiones observados al emplear el DIU. Sus estudios fueron realizados en conejos y simios Rhesus demostrando que los progestágenos disminuyeron la frecuencia de expulsiones. Scomagena (19) usó progesterona encapsulada en el mismo polímero para crear una respuesta similar a la reportada en las minidosas orales de progesterona. Concluyeron que el efecto anticonceptivo es mediado por vías hormonales, con una efectividad superior al DIU.

El desarrollo del Progestasert fue llevado a cabo por el Dr. Bruce Pharris (19), bioquímico y fisiólogo, el cual desarrolló un sistema de dos partes; un módulo de liberación hormonal el cual libera progesterona en rangos precisos y predecibles y una plataforma que lleva el módulo de liberación en su interior.

El diseño final del Progestasert consiste en dispositivo en forma de "T", la rama vertical mide 3.6 cm. de largo, 3 mm. de grosor, la rama horizontal mide 3.1 cm. de largo y 1.5 mm. de grosor. El dispositivo es radio opaco, contiene un aplicador el cual sirve simultáneamente para medir la cavidad uterina. El cuerpo contiene progesterona suspendida en microcristales, en un medio fluido, este cuerpo esta cubierto por una barrera de copolímero de etileno.

La forma de aplicarlo es poner a la paciente en posición ginecológica, se aplica asepsia de la región bulbo perineal y exploración ginecológica, bajo visualización directa se toma el labio anterior del cuello uterino con una pinza de Possy. Se practica una histerometría y se determina la relación del ángulo cervico uterino, a continuación introduce el aplicador, las ramas horizontales de la "T" se flexionan solas bajo la ligera presión que se aplica. Para retirar el aplicador es necesario dar un giro de más o menos 60° a fin de dejar el dispositivo en el sitio anatómico deseado.

Para poder hacer una evaluación apropiada de los diversos sistemas anticonceptivos se debe conocer su forma de acción y los efectos colaterales.

Los primeros a considerar serán los anticonceptivos de adminis-

tración bucal. En progestagenos de administración bucal ininterrumpida, no presentan una actividad demasiado intensa sobre el eje hipófisis-ovario, los cambios provocados en el endometrio son más aparentes que en la administración secuencial de estrógeno-progestágeno o en los inyectables de acción prolongada. Los cambios más aparentes son en el moco cervical en el cual ocurren cambios fisicoquímicos y no produce cambios en el metabolismo pero su eficacia es menor a la de otros métodos de anticonceptivos orales.

En la combinación mixta de estrógenos-progestágenos por vía oral, estos presentan un efecto intenso en el eje hipotálamo-ovario, un efecto sobre el muco cervical poniéndolo en óptimas condiciones. Su eficacia es superior a la de cualquier preparado oral. Sus efectos en el metabolismo son intensos; en el metabolismo de carbohidratos produce diabetes química, aumenta la concentración de pirubatos y lactatos en la sangre por lo que es responsable de la obesidad, en el metabolismo de lípidos produce un aumento de triglecéridos, hay un aumento significativo en las concentraciones séricas de colesterol y aumento de lipoproteínas de baja y muy baja densidad.

En el metabolismo de aminoácidos aumenta al doble o al triple la concentración del sustrato de la renina y de la globulina "alfa" de sín

tesis hepática. La hipertensión que se puede encontrar se debe al aumento de renina, angiotensina y aldosterona, afecta también al triptofano aumentando la eliminación de sus metabolitos en la orina. En el sistema de coagulación sanguínea también produce alteraciones aumentando la incidencia de trombosis arterial y venosa. Esto se debe a la variación de concentración de los diversos factores que intervienen en la coagulación de la sangre, aumenta la concentración de fibrinógeno y de los factores VII, VIII, IX, X y XII.

En el caso de dispositivos intrauterinos que no liberen progesterona, su mecanismo de acción diversificará de los anteriores. En la "T" de cobre no hay efectos sobre el eje hipófisis-ovario su efecto consiste en la liberación de cobre, el cobre produce la inhibición de la motilidad de los espermatozoides, esto se debe a que el cobre produce una quelación de las proteínas en el plasma seminal, pero estos sólo se verán afectados los primeros meses posteriores a la inserción. Esto se debe a que inicialmente las concentraciones de cobre son muy altas. El cobre afecta destruyendo a los blastocitos, el mecanismo parece deberse a que el cobre metálico cause un rompimiento en los puentes de disulfuro de las proteínas de la mórula en formación, otro de sus efectos es producir un medio hostil en el endometrio, se presenta también un nivel de estradiol-



demasiado elevado y un nivel de progesterona disminuído.

El mecanismo por el cual actúa el Progestasert se debe básicamente a un efecto de la progesterona sobre el espermatozoide, afectando al ciclo de Krebs y presentando un efecto directo sobre la actividad de la peptidasa. El endometrio se encuentra inflamado, con atrofia de sus glándulas secretoras y un edema del estroma, actúa sobre una serie de enzimas : fosfatasa ácida y alcalina, beta-gluconidasa y deshidrogenasa láctica, variando su concentración, disminuye también la concentración del estradiol. No presenta efecto sobre el eje hipofisis-ovario.

En la comparación de los diversos métodos anticonceptivos se usaron tres dosis diferentes, en el cuadro siguiente :

	Dosis	Liberación	Mg/día
	T	T	T
	<u>25</u>	<u>35</u>	<u>50</u>
Número de Mujeres	242	84	263
Meses de Uso	1243	494	2068
Expulsiones	10	3	10
Extracciones	17	14	24
Embarazos	4	5	8
	4	0	1
Dolor	1	0	14
Causa no Médica	8	6	14
Amenorrea %	1.0	0.9	1.1
Sangrado intramensual %	5.6	2.7	3.9
Goteo intramensual	18.5	16.4	17.3
Eficacia ( Índice de Pearl)	3.8	7.6	0.5

## Comparaciones con otros sistemas intrauterinos.

	Loop D	T de Cobre	Progestasert
Embarazo	3.2	2.4	.4
Expulsiones	11.9	8.7	4.5
Extracciones			
Dolor s/o sangrado	13.2	7.1	6.5
Desear embarazo	1.6	2.5	1.0
Motivos Personales	2.6	2.4	1.1
Total de Terminaciones	31.6	23.6	16.1
Índice de continuidad	63.4	76.4	84.6
Número de inserciones	7533	4127	1227
Meses de Observación	66,777	26,760	6,890

(1)

Con otros métodos, Murad F. (8) publicó los siguientes datos- considerando la eficacia de los diversos métodos anticonceptivos.

Anticonceptivos orales combinados 99 - 100%

Anticonceptivos orales de progestágenos (minipíldora) 97 - 98%.

Dispositivos intrauterinos 97 - 98%.

Progestasert 97 - 98%.

Jabones, jaleas, condon o diafragma 70 - 95% ritmo 60 - 80%.

## CONCLUSIONES

Las membranas sintético-poliméricas poseen debido a sus características físico-químicas una serie de propiedades que se pueden aplicar en el desarrollo de medicamentos de acción sostenida y en la elaboración de nuevos sistemas terapéuticos.

Es importante la selección de polímeros en el desarrollo de medicamentos que posean sistemas de liberación sostenida, y para ello se consideran los siguientes puntos.

- 1) Estructura química del polímero (entrecruzamiento)
- 2) Estructura química del fármaco
- 3) Coeficiente de difusión
- 4) Constante de reparto
- 5) Solubilidad del fármaco en el polímero
- 6) Pruebas de difusión in vitro por el uso de plastificantes.
- 7) Compatibilidad del medicamento en el organismo.

Las ventajas clínicas de sistema terapéutico anticonceptivo (Progestasert) se demostraron en el capítulo V, comparando estadísticamente -

con otros sistemas; ya fueran dispositivos intrauterinos o métodos de dosificación oral e incluso analizando su forma de acción en el organismo.

De las ventajas de el progestasert, podemos enumerar :

- 1) Alta efectividad 97 - 98%.
- 2) No afecta el eje hipofisis - ovario por consiguiente no se presentan las alteraciones metabólicas frecuentes en el uso de progestógenos orales.
- 3) Debido a que son dispositivos internos no se requiere dosificaciones contínuas.
- 4) Es de fácil inserción.
- 5) La mujer recobra inmediatamente su estado fértil al ser removido.
- 6) No presenta molestias por su forma farmacéutica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Martínez Manatou. Avances Recientes y Evaluación de los Métodos Anticonceptivos. *Planeación familiar* 37 - 49.
- 2) Yie A, Chan. Controlled Drug Realease from Polimeric Delivery - Devices. *J. Pharmaceutical Sciences* Vol. 65 No. 4 p. 488-492.
- 3) Development of the uterine, therapeutic system contemporary, cb/ - byn. Vol. 3 No. 5 p. 69-81.
- 4) Swanson D. R. Drug Delivery Systems. In *Contraception Conception and Contraception*. *Excerpta Medica* p. 42 - 52.
- 5) Martínez Manatou. El Dispositivo Intrauterino activo en los Sangrados Uterinos Disfuncionales *J. Journal. Berasileiro de Ginecología*. Vol. 78 # 4.
- 6) J. Martínez Manatou. Experiencia con Diversos Sistemas de Administración Continua de Progestágenos y Progesterona . *Actualidades Médicas y Quirúrgicas* P. 391-400.
- 7) J. Scierra. Un Vitro Release of the Therapeutically Active Ingre-dientes form Polimer Matixes. *J. Pharmaceutical Sciences*. Vol. - 65 No. 10. P. 1519 - 1522.

- 8) Olurad. Intrauterine Devices Contaning Progesterone. F. 1977 -- Drug. Therapy 7 (f) P. 119 - 121.
- 9) Wanaing Hiat Mc Graw Hill "Polimeric. Material" Mc Graw Hill 1961. Capítulo I.
- 10) Parrot E. L. "Drug Cosmetic Industry" 1965.
- 11) "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Lachman, Lieberman y Koenig. Lea and Fabiger lo. Edición 1973.
- 12) Crant, "Mathematics of Diffussion", Oxford University Press.
- 13) J. Martínez Manatou. Low Dose Progestational Steroids. Centro de Invest. sobre Fertilidad y Esterilidad.
- 14) Pharris. B.B. Steroid Delivery Systems for Contraception 1976. Alza Corp. J. Reprod. Med. 17 p. 91-97.
- 15) Pharris B. B. Progestasert a Uterine Therapeutic System for Long - Term Contraception. I. Philosophy and Clinical Efficacy. Fertil - Steril. 25 p. 915 - 921.
- 16) Rossina T. J. Release of Steroids from Silicone Polimer T. J. Pharmaceutical Science. Vol. 61 No. 1 p. 46-50.
- 17) Hagenfeldt Kerstin. The Modes of Action of Medicated Intrauterine Devices. 1976. J. Refnod. Fert. Suplied p. 117 - 132.

- 18) M. Don Brow. Timed Release from Polimeric Films Contaning Drugs and Kinetics of Drug Release and M. Fredman. J. Pharmaceuti--cal Science Vol. 6 No. 1 p. 76-80. 1975.
- 19) Bruce B. The Use of Polimer Drug Combination for Long Term. -- Fertility Control Alza Corp. Pharris P. 21-37. 1975.
- 20) Systems Aproach to Vaginal Delivery Drugs J. Pharmaceutical Sciences. Vol. 65. No. 11 p. 1578 - 1585. 1975.
- 21) H. Lambert and T. Ling. Solution - solubility dependence of controlled Release of Drug from Polymer Matrixes. J. PharmaceuticaT Science Vol. 64 No. 10. p. 1643 - 1647.

Esta Tesis se imprimió en Febrero de 1978  
empleando el sistema de reproducción Foto-Offset,  
en los Talleres de Impresos Offsali-G, S. A., Av.  
Colonia del Valle No. 535 (Esq. Adolfo Prieto),  
Tels. 523-03-33 y 523-21-05 México 12, D. F