

26  
205



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**



**REVISION BIBLIOGRAFICA DE LOS SISTEMAS TERAPEUTICOS  
DE LIBERACION CONTROLADA 1982-1992**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**ELIZABETH SARA GARCIA JACOBO**

DIRECTORES DE TESIS:

**M.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIQUEZ**

**C.F.B. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO**

**1993**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE DE ABREVIATURAS

|                  |   |
|------------------|---|
| STLC             | Sistemas terapéuticos de liberación controlada  |
| FDA              | Food and drug administration (Administración de fármacos y alimentos)   |
| AMP              | Acetato de medroxi-progesterona.  |
| DIU              | Dispositivo intrauterino.   |
| LIS              | Liquid infusion system (Sistema de infusión líquida)  |
| STT              | Sistemas terapéuticos transdérmicos.  |
| TGI              | Tracto gastrointestinal.  |
| FDUM             | Forma de dosificación de unidades múltiples.  |
| PDMS             | Polidimetil siloxano.   |
| MSS              | Matriz semisólida.  |
| PGA              | Poli-glicolide acid (Ácido poliglicólico)   |
| PLA              | Poli-lactide acid (Ácido láctico).  |
| T <sub>lag</sub> | Tiempo requerido para que un agente penetrante establezca un gradiente de concentración uniforme, dentro de la membrana que separa al donador del compartimento receptor. |
| UV               | Ultravioleta.   |
| PVC              | Polivinil cloruro (Cloruro de polivinilo).  |
| W/O              | Water-oil (Agua-aceite).  |

# INDICE

## CAPITULO I

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Introducción.....                   | 1 |
| 1.1 Definiciones fundamentales..... | 4 |
| 1.2 Justificación del trabajo.....  | 6 |
| 1.3 Universidades.....              | 8 |

## CAPITULO II

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Objetivo General..... | 7 |
|-----------------------|---|

## CAPITULO III

|   |    |
|---|----|
| Generalidades.....  | 8  |
| 3.1 Clasificaciones.....  | 10 |
| 3.1.1 Clasificaciones de los Sistemas terapéuticos de liberación sostenida..... | 10 |
| 3.1.2 Diferentes tipos de clasificaciones.....                                  | 10 |
| 3.1.3 Clasificación a usarse en el presente trabajo. ....                       | 22 |

## CAPITULO IV

|  |    |
|--|----|
| STLC-Orales.....                             | 25 |
| 4.1 Definiciones.....                        | 25 |
| 4.2 Clasificación.....                       | 25 |
| 4.3 Factores de control más importantes..... | 26 |
| 4.4 Materiales para su elaboración.....      | 30 |
| 4.5 Técnicas de manufactura.....             | 33 |
| 4.6 Modelos y mecanismos de liberación.....  | 36 |
| 4.7 Ventajas.....                            | 47 |

|   |    |
|---|----|
| 4.8 Sistemas comerciales.....                     | 49 |
| 4.9 Perspectivas y sistemas en investigación..... | 53 |

## CAPITULO V

|  |    |
|--|----|
| STLC-No enterales.....                                   | 55 |
| 5.1 Definición y clasificación.....                      | 55 |
| 5.2 Generalidades.....                                   | 58 |
| 5.3 Factores de control más importantes.....             | 57 |
| 5.4 Materiales para su elaboración.....                  | 58 |
| 5.5 Técnicas de manufactura.....                         | 59 |
| 5.6 Modelos y mecanismos de liberación.....              | 60 |
| 5.7 Ventajas.....  | 61 |
| 5.8 Sistemas comerciales.....                            | 61 |
| 5.9 Perspectivas y sistemas en investigación.....        | 62 |
| 5.10 Diferentes sistemas en base a su clasificación..... | 62 |
| 5.10.1 Intravenosos.....                                 | 63 |
| 5.10.2 Oculares.....                                     | 68 |
| 5.10.3 Vaginales.....                                    | 70 |
| 5.10.4 Intrauterinos.....                                | 74 |
| 5.10.5 Nasaes.....                                       | 78 |
| 5.10.6 Bucales.....                                      | 81 |
| 5.10.7 Rectales.....                                     | 82 |

## CAPITULO VI

|  |    |
|--|----|
| STLC-Cutáneos.....                           | 84 |
| 6.1 Definición.....                          | 84 |
| 6.2 Clasificación.....                       | 87 |
| 6.3 Factores de control más importantes..... | 88 |

|   |    |
|---|----|
| 6.4 Materiales para su elaboración.....           | 90 |
| 6.5 Técnicas de manufactura.....                  | 91 |
| 6.6 Modelos y mecanismos de liberación.....       | 93 |
| 6.7 Ventajas.....                                 | 97 |
| 6.8 Sistemas comerciales.....                     | 97 |
| 6.9 Perspectivas y sistemas en investigación..... | 99 |

## CAPITULO VII

|  |     |
|--|-----|
| Sistemas en investigación no clasificados..... | 102 |
| 7.1 Liposomas.....                             | 102 |
| 7.2 Pellets y micropellets.....                | 108 |
| 7.3 Nanopartículas.....                        | 114 |

|                   |     |
|-------------------|-----|
| CONCLUSIONES..... | 117 |
|-------------------|-----|

### APENDICE 1.

|  |     |
|--|-----|
| Centros de investigación en distintas zonas..... | 118 |
|--|-----|

### APENDICE 2.

|   |     |
|---|-----|
| Representación gráfica de diferentes formas de liberación controlada y liberación convencional..... | 125 |
|---|-----|

|                   |     |
|-------------------|-----|
| BIBLIOGRAFIA..... | 130 |
|-------------------|-----|

## CAPITULO I

### INTRODUCCION.

Los Sistemas Terapéuticos de Liberación Controlada (STLC) son relativamente nuevos, apesar de originarse durante el siglo pasado; surgen de la necesidad de mantener una liberación controlada del fármaco, que inicialmente se realiza en vías de administración oral, es así como los estudios siguientes se extienden a las rutas de administración parenteral. Desarrollando fármacos con períodos de liberación terapéuticamente efectivos. (1,2)

Los sistemas de liberación controlada se han utilizado en formas comunes, como son: cápsulas y todo aquello que se administra oralmente. Incluyendo el uso de recubrimientos que se disuelven lentamente, así como sustancias que faciliten la elaboración de tabletas ,emulsiones o suspensiones.(3)

Uno de los pioneros en el desarrollo de fármacos de liberación sostenida fueron Los Laboratorios Smith , Kline and French, empenzando a investigar en 1945. En 1952 introducen el sistema Spansule para liberar sulfato de dextroanfetamina (Dexedrina), útil para tratar narcolepsia, obesidad y ciertos trastornos en niños; éste sistema está formado por pequeñas perlas en las cuales su núcleo contiene al fármaco.(4)

Ya en ésta decada de los años 50's la incorporación de un fármaco en un polímero era desarrollado para la industria agrícola. Hacia la mitad de los años 60's estos principios se extendieron hacia la medicina, empleando como primer estudio la diálisis en el interior de una matriz de polietileno. De ésta

forma comienza la venta del Contac<sup>®</sup> el cual contiene antihistamínicos para controlar un resfriado común. Para 1970 el acercamiento fué sobre fármacos de alto peso molecular (Mayor de 500), que podían ser liberados de polímeros sólidos. Se sabe que estos sistemas requieren de una cantidad óptima de principio activo, de tal forma, que al ser administrado el fármaco, se cumpla con la necesidad de curar o controlar una enfermedad en un tiempo mínimo, controlando la cantidad y velocidad de liberación. (1)

Actualmente estos sistemas se elaboran a base de un polímero donde se introduce el fármaco. Dicho polímero requiere de características adaptables al medio biológico donde es colocado. Por lo tanto su estudio está basado en determinar sus características y propiedades físicas, químicas y biológicas.

Actualmente la utilidad de éstos radica en la fabricación de muchos STLC entre los cuales tenemos microcápsulas, hidrogeles, parches transdérmicos y portadores de principios activos como son los liposomas. (2) Además de pellets, cápsulas, tabletas, matrices de grasas o ceras o de polímeros solubles o insolubles. (3) Esto se debe a que algunos de los sistemas mencionados optimizan la distribución del fármaco en las diferentes rutas de administración, actuando en forma específica sobre enfermedades del retículo endotelial y sistema circulatorio. Además se incluyen fármacos para combatir el glaucoma, anginas, adicción a los narcóticos, cáncer, diabetes, malaria, alergias al polen, caída de dientes, presión arterial alta, síntomas de resfriado común y como medio anticonceptivo. (4)

Por otro lado, se estudian los anticuerpos monoclonales



como portadores biológicos, así como ciertas glicoproteínas, que pueden reconocer sitios específicos sobre sus células blanco; sin embargo, esto aun no es claro pero se sabe que la biología molecular ofrece una nueva perspectiva.

Para la década de los años 80's las vías de administración en piel (intradérmica) y el uso de péptidos en el tracto gastrointestinal, son estudiados en forma sistémica, empleando vías no convencionales, tales como: nasal, bucal, rectal y vaginal; dando inicio a la investigación sobre la bioadhesión, cuya ayuda inicial es prolongar el tiempo de residencia de los fármacos por vía oral y parenteral. Además, las características de liberación controlada, requiere de una comprensión fundamental, y de relacionar ciencias biomédicas, y farmacéuticas. Por lo tanto, tecnológicamente la liberación controlada es un tema que abarca muchas áreas de interés.

(1,4,5)

Lo anteriormente mencionado, para la década de los años 90's resulta tener un campo de aplicación muy amplio, por lo que se espera reducir a un mínimo la etapa de dosificación y así ofrecer una mejor ventaja sobre la conformidad del paciente. Y además que como ya se mencionó se pueden considerar otras áreas como son: la liberación de fertilizantes, insecticidas, herbicidas, moluscosidas, fragancias y otros productos. (4)

La investigación de estos sistemas en los Estados Unidos de América, ha generando una serie de problemas para la obtención de patentes, retrasando en cierta forma la investigación y desarrollo de nuevos sistemas, dejando el camino a los medicamentos genéricos sobre los cuales se mejora su función

terapéutica. Debido a ello se recomienda que la FDA minimice las pruebas para la aprobación de este tipo de formas, no olvidando que se debe asegurar que el nuevo medicamento que salga a la venta deberá presentar las cualidades adecuadas para cumplir con su función terapéutica dentro del sistema biológico donde es colocado. «e»

### 1.1 DEFINICIONES FUNDAMENTALES

Uno de los puntos fundamentales para entender mejor estos sistemas, es su definición; en la que podemos enlistar diversos términos que frecuentemente se intercambian para describir el campo de la liberación del fármaco, por lo cual se proponen las siguientes definiciones: (a)

- Un sistema terapéutico es aquella forma de dosificación cuyas propiedades quedan definidas por la duración y la velocidad de liberación del fármaco que contiene. En contraste otras formas de dosificación se definen solamente por su contenido de fármaco. Los sistemas terapéuticos suministran una entrega de fármaco a una velocidad, y por un período de tiempo establecido para satisfacer una necesidad terapéutica específica, minimizando la intervención del paciente, optimizando la conformidad de éste con el regimen prescrito.

- Por otra parte, un Sistema Terapéutico de Acción Sostenida es aquel que suministra el fármaco a una velocidad controlada y suficiente para alcanzar y mantener un nivel de fármaco lo más constante posible, análogo al obtenido por infusión intravenosa continua donde el fármaco se suministra al paciente a una velocidad constante igual a la velocidad de

En un sentido más amplio un sistema terapéutico consiste físicamente del fármaco, el módulo de entrega de fármaco y un reservorio que es lo que alberga al resto del sistema y lo acopla al sitio corporal seleccionado.(7)

- Por lo anterior, definimos un *Sistema Terapéutico de Liberación Controlada (STLC)*, como aquel capaz de mantener una cantidad terapéutica de fármaco en un sitio adecuado del cuerpo para alcanzar rápidamente la concentración del fármaco deseada y mantenerla constante. Por lo que es importante señalar dos aspectos del suministro del fármaco: la distribución espacial, y la distribución temporal.(8) Con lo que se logra liberar una cantidad controlada de fármaco en un periodo de tiempo definido para optimizar los efectos del fármaco dentro de las formas farmacéuticas.(9)

Cabe señalar que los términos más empleados son la liberación sostenida y la liberación controlada, pero también se utiliza la liberación prolongada, liberación por tiempo, liberación programada y liberación extendida.(10)

Según Sternson y otros científicos (11), creen que la liberación sostenida es simplemente la liberación de una sustancia sobre un periodo de tiempo más amplio que una dosificación tradicional; y la liberación controlada indica que la velocidad de liberación es más exacta en su control, suministrando un nivel más uniforme del fármaco en el flujo sanguíneo, además de poder ajustarse de acuerdo a las necesidades del paciente. Lo que implica una extensión o reducción de la liberación, es decir control de liberación.

Actualmente el término más empleado es liberación

controlada. (u)

## 1.2 JUSTIFICACION DEL TRABAJO

Actualmente los STLC son un tema que presenta un amplio panorama de información, debido a ello, un objetivo del presente trabajo es recabar toda la información relacionada directamente con estos sistemas, teniendo en consideración que la liberación controlada actualmente se mejora y se investiga nuevas formas de liberación ofreciendo una perspectiva para el próximo siglo. Se pretende que la información reunida proporcione ampliamente las cualidades así como funciones más importantes de éstos ya que como se sabe la aplicación en medicina ofrece una alternativa para la conformidad del paciente.

## 1.3 UNIVERSIDADES O GRUPOS DE INVESTIGACION QUE SE DEDICAN AL TEMA

Los STLC se investigan en distintas zonas, por lo que, existen asociaciones que se dedican a la investigación de nuevos métodos. Se pueden mencionar diversas universidades o grupos de investigación.

Para que esto sea más claro, se han agrupado de acuerdo al tema que actualmente estén desarrollando en el estudio de los STLC. Además se agrupan el número de trabajos que aporta cada país. Las revistas se enlistan para ver los artículos publicados en cada una dentro del periodo establecido. (Ver índice 1)

## CAPITULO II

### OBJETIVO GENERAL

Presentar una fuente de información de fácil acceso, sobre los sistemas de liberación controlada, considerando la importancia que implica un texto de apoyo para los alumnos de licenciatura, personal docente y de investigación del área farmacéutica, cubriendo el período comprendido entre 1982 a 1992 y los temas que se relacionan con éstos sistemas en los diferentes centros de investigación.

## CAPITULO III

### GENERALIDADES.

Se considera que la eficacia terapéutica de un fármaco está en función de la actividad farmacológica, sin embargo, también se debe incluir la importancia que corresponde a la composición molecular, ya que esto afecta la acción y la trayectoria a seguir de un fármaco, por esta razón el grado de biodisponibilidad y la actividad farmacológica se puede agrupar en lo siguiente: (a)

1.- Factores farmacéuticos: considera el desarrollo y manufactura para un sistema eficiente, económico y tolerable que ofrezca mayor estabilidad fisicoquímica y óptima biodisponibilidad.

2.- Factores biofarmacéuticos-farmacocinéticos: llegar a un estudio de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, antes y después de la acción sobre el tejido blanco, además de una evaluación entre la relación liberación del sistema y la respuesta terapéutica.

3.- Farmacodinámica y farmacología clínica: es el estudio de los mecanismos de acción y eficacia clínica del fármaco administrado en una forma de dosificación, en términos de la intensidad y duración de la actividad farmacológica.

En términos generales los materiales que se emplean para la elaboración de estos sistemas son muy diversos y en este capítulo se mencionan algunos, ya que más adelante en forma específica se mencionaran para cada caso en particular.

**a. Productos polialquil cianoacrilatos.**

Sus monómeros son usados en cirugía como adhesivos biodegradables en tejidos. Su degradación se realiza por hidrólisis de la cadena de carbón, para formar formaldehído y alquil cianoacetato. (u)

**b. Productos epoxidos.**

Son compuestos condensados que contienen agentes ácidos o básicos, se emplean para elaborar resinas en forma de perlas que se emplean para entrapar fármacos. (u)

**c. Productos miscelaneos.**

La liberación de naltrexona desde implantes biodegradables está compuesta del copolímero del ácido glutámico y la leucina. Estos polimeros se enlazan covalentemente al principio activo a partir de ésteres, amidas, etc. (u)

**d. Productos acrilicos.**

Existen las nanopartículas acrilicas que contienen anticuerpos en su interior. En el proceso de polimerización micelar se emplean acrilamidas solubles que se encuentran en el interior de n-hexano, usando una mezcla de surfactantes aniónicos (Aerosol OT) y no iónicos (tenside LA 55-4). (u)

**e. Productos de estireno.**

El estireno es un líquido incoloro, escasamente insoluble en agua que se puede polimerizar por técnicas de emulsión o suspensión. En la preparación de esferas de poliestireno, el estireno se polimeriza en presencia de un hidrocarburo de bajo punto de ebullición semejante al n-pentano, quien tiene la cualidad de entraparse en esferas de poliestiereno formado. (u)

#### f. Productos de poloxiloxano.

Estos productos muestran consideraciones interesantes en la formación de dispositivos tipo implante que contienen esteroides anticonceptivos, ya que éste material se ha reportado como biocompatible, sin embargo, no biodegradable. No obstante se preparan microcápsulas que contienen heritrocitos hemolisados con propiedades semipermeables, capaces de combinarse reversiblemente con el oxígeno por varios días. Las partículas de fármaco se dispersan en polialcohol o poliorganoalcoxisiloxanos de viscosidad adecuada. (6)

### 3.1.- CLASIFICACIONES.

El objetivo de éste capítulo, es dar a conocer la clasificación de los STLC, considerando la diversificación de acuerdo a las características establecidas por cada autor, para trata de establecer una clasificación más general.

#### 3.1.1.- CLASIFICACION DE LOS SISTEMAS TERAPEUTICOS DE LIBERACION SOSTENIDA.

- a.- Según su sitio de administración
- b.- Por el mecanismo de liberación del fármaco
- c.- Por el tipo de dispositivo para dosificar
- d.- Según el polímero que se emplea en su elaboración
- e.- Por el sitio de acción

#### 3.1.2. DIFERENTES TIPOS DE CLASIFICACIONES.

Clasificación según Chien Yie W. en 1982. Esta clasificación está elaborada en función del sitio de aplicación, ya que de



ésta forma el fármaco es localizado específicamente. (a)

- a. - Oculares
- b. - Intravaginales
- c. - Intrauterinos
- d. - Transdérmicos
- e. - Parenterales
- f. - Implantes

a. Oculares.

Un STLC de tipo ocular es aquel que presenta una administración tópica del medicamento en los alrededores del tejido de la cavidad ocular. (a)

Los sistemas usuales aplicados como gotas para ojos, proporcionan menos del 1% de la dosis que se absorbe en el ojo. Ya que la administración de las dosis al entrar por la cámara anterior es absorbida transcornealmente, lo cual ocasiona una mala biodisponibilidad que se puede mejorar aumentando las concentraciones del fármaco.

Para aumentar la biodisponibilidad de estos sistemas se utilizan vehículos que incrementan el tiempo de contacto del fármaco precorneal. Estos vehículos incluyen, ungüentos,<sup>11</sup>geles,<sup>11</sup>sistemas latex,<sup>11</sup>matrices de polímeros<sup>11</sup> y Ocuser<sup>11</sup>(Dispositivo de depósito). (11,12)

b. Intravaginales.

Son sistemas que se aplican en la vagina, la cual funciona como una ruta de administración que presenta varias ventajas, además de que la misma inserción y deposición son posibles. Una

de las formas más comunes es la administración de progesterona, en la que se puede observar que oralmente es inactiva, pero al ser administrada intravaginalmente presenta actividad. Otro caso es el uso de anticonceptivos por medio de dispositivos que son colocados en la vagina alrededor de la cervix por varias semanas, éste mantiene niveles de la dosis efectiva asegurando más al paciente, ejemplos el acetato de medroxiprogesterona, acetato de clormadinona, nortindrona y norgestrel. Ⓞ

#### c. Intrauterinos.

Dispositivos diseñados para la anticoncepción, su localización se da en la superficie endometrial del útero, con el fin de liberar agentes que controlan la liberación. Estos agentes como el cobre, pueden interferir en la implantación del feto además de aumentar la acción espermatocida y de ser un inhibidor competitivo de la hormona esteroidea, morfológicamente ocasionando que la proliferación de progesterona y estrógenos sea inhibida. Es muy importante que estos dispositivos sean fácilmente tolerados, además de que su forma en 'T' realiza los efectos anticonceptivos y la adición de agentes antifibrinolíticos, tales como el ácido aminocaproico y el ácido tranexámico, ocasionando así un efecto más largo de los DIUs y al mismo tiempo disminuir la incidencia de sangrado y dolor. Ⓞ

#### d. Transdérmicos.

Estos sistemas consisten en la absorción de moléculas, mediante la permeación transdérmica que se origina en las diferentes capas de la piel siguiendo una serie de pasos en

secuencia, los cuales son: (e)

1.-La penetración de una molécula hacia el interior de la capa superficial que forma parte del estrato córneo.

2.-Difusión directa, a través de la epidermis viable y

3.-Llegar a la epidermis papilar .

Por lo anterior podemos determinar 3 vías a seguir que son: El estrato córneo, folículo piloso y los conductos de las glándulas sudoríparas. (e)

#### e. Parenterales.

Se caracterizan por la administración intravenosa de un fármaco, debido a que alcanzan un rápido acceso al sistema circulatorio. Por lo que se da una completa absorción del fármaco, además de llegar rápidamente al sitio de acción, sin embargo se requiere que el paciente esté hospitalizado, ya que los niveles del fármaco en la sangre pueden disminuir al retirar la administración, por lo anterior es necesario mantener un rango de concentración por tiempos largos, además de una supervisión médica. (e)

#### f. Implantes.

Son sistemas que requieren de un implante en la piel, mediante una pequeña incisión en el tejido subcutáneo, donde se coloca un "pellet" que contiene el fármaco en su interior. Este tejido es una extensión de la dermis, que se localiza por debajo de la piel; ésta es rica en grasa pero pobre en red nerviosa y hemoperfusión; sin embargo constituye un acceso disponible ya que retarda la absorción del fármaco y disminuye

la posibilidad de reaccionar con materiales extraños que pudieran ser introducidos hasta éste sitio. (6)

Clasificación según Robinson Joseph R. en 1987 elaborada en función de la forma de administración del fármaco. (4)

- 1.- Orales
- 2.- Parenterales
- 3.- Implantes
- 4.- Transdérmicos.

Clasificación de los Sistemas Terapéuticos de Liberación Sostenida basada en el mecanismo y velocidad de liberación. (6)

- a. - Liberación Retardada
- b. - Liberación Sostenida
  - i. - Liberación controlada
  - ii. - Liberación prolongada
- c. - Liberación específica en un sitio
- d. - Liberación en el receptor

**a. Liberación retardada.**

Los Sistemas de Liberación Retardada son los que utilizan emisiones intermitentes y repetidas de un fármaco a partir de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma posológica. Tal es el caso de las tabletas y cápsulas de acción repetida y tabletas con cubierta entérica, en las que se obtiene una liberación cronometrada mediante una cubierta que sirve de barrera. Esta forma posológica no mantiene niveles sanguíneos de fármaco uniformes dentro del intervalo

terapéutico, como vemos en la Figura 1. (a) Conocidos como sistemas terapéuticos tradicionales.

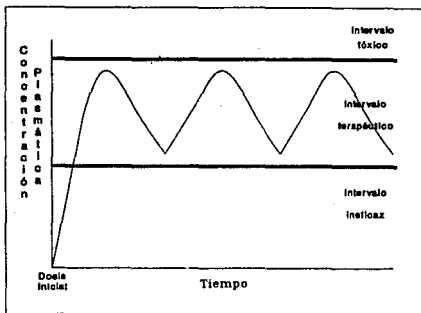


Figura 1. Perfil típico del nivel sanguíneo de fármaco en función del tiempo, mediante liberación tardía. (a)

#### b. Liberación sostenida, controlada y prolongada.

Los Sistemas de Liberación Sostenida comprenden a todos los sistemas de suministro de fármaco que producen una liberación lenta por un período prolongado. Si el sistema consigue mantener niveles de fármaco constantes en la sangre o en el tejido de destino, se le considera un sistema de Liberación Controlada, pero si únicamente prolonga la duración de la acción en comparación con el suministro convencional, se le considera un sistema de Liberación Prolongada. (b). Esto se puede observar en la Figura 2.

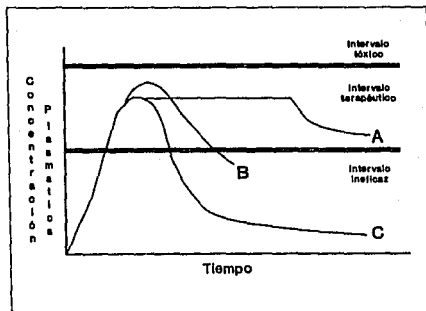


Figura 2. Perfiles típicos del nivel sanguíneo de fármaco en función del tiempo que muestra la relación entre, liberación controlada (A), prolongada (B) y convencional (C). (8)

c. Liberación específica y d. Liberación en el receptor.

Por Liberación específica en un sitio y por Liberación en el receptor se entiende dirigir el fármaco hacia un determinado sitio biológico. En el caso de liberación específica en un sitio, el destino es en un determinado órgano o tejido; en la liberación específica de un receptor, el destino es un receptor específico para un fármaco dentro de un órgano o tejido. Estos dos sistemas satisfacen el aspecto espacial de la entrega del fármaco. (8)

**Clasificación de los sistemas Poliméricos de liberación:**

Esta clasificación fué expuesta en 1981 por R.S. Langer y N.A. Peppas, basada en el del mecanismo de liberación del fármaco incorporado y los definen de la siguiente forma:

- a. -Sistemas de Difusión Controlada
  - i. Reservorios (Dispositivos de membrana)
  - ii. Matrices (Dispositivos monolíticos)
- b. -Sistemas Químicamente Controlados
  - i. Sistemas erosionables
  - ii. Sistemas de Cadena Pendiente
- c. -Sistemas Controlados Hinchables
- d. -Sistemas Magnéticamente Controlados

**a. Sistemas de difusión controlada.**

son los más ampliamente usados además de que su formulación está basada en dos configuraciones básicas que son:

**i. Dispositivos de membrana:**

En éstos sistemas el núcleo del fármaco es rodeado por una película de polímero, donde se lleva directamente la difusión a una velocidad de paso limitada. (Figura 3) Aquí se incluyen, membranas, cápsulas, microcápsulas, liposomas y fibras huecas.

**ii. Dispositivos monolíticos:**

En éstos sistemas el fármaco es uniformemente distribuido en combinación con el polímero sólido, (Figura 4) Al igual que el sistema reservorio, la difusión del fármaco es directamente de la matriz del polímero a una velocidad de paso limitada.

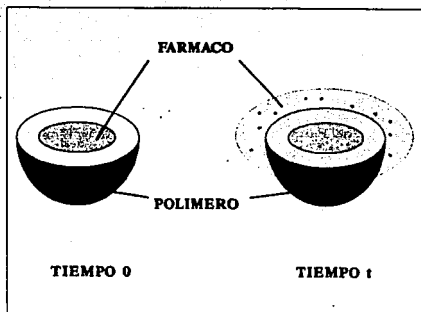


Figura 3. Sistema de liberación tipo reservorio de difusión controlada.

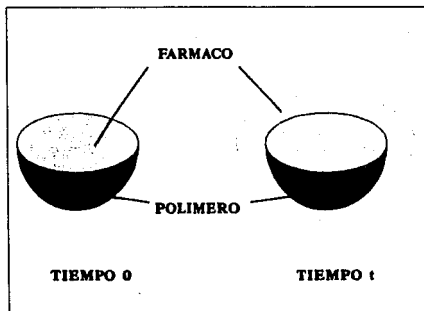


Figura 4. Sistema de liberación tipo matriz de difusión controlada.



b. Sistemas químicamente controlados.

i. Sistemas erosionables:

El fármaco se distribuye uniformemente en forma similar a un sistema monolítico, a diferencia de que en el sistema monolítico el polímero se mantiene sin cambio alguno al paso del tiempo y el fármaco es liberado por difusión; mientras que en un sistema erosionable el polímero se degrada con el tiempo. Consecuentemente, el polímero circundante se erosiona, entonces el fármaco escapa. (Figura 5)

Esta erosión del polímero tiene la ventaja de ser biodegradado, y eventualmente se absorbe por el organismo.

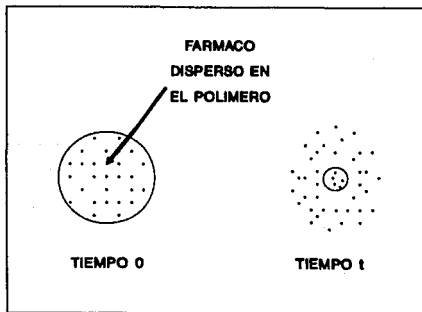


Figura 5. Liberación de fármaco desde un sistema erosionable.

## ii. Sistemas de cadena pendiente:

En este caso, el fármaco es químicamente ligado a un polímero de cadena-resistente y es liberado por hidrólisis o por división enzimática. (Figura 6) Su uso reduce la toxicidad, y al mismo tiempo incrementa la eficiencia terapéutica, además de ser más específico a células y órganos.

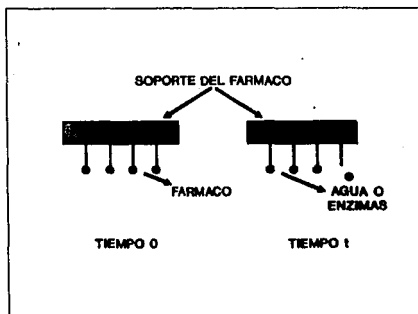


Figura 6. Liberación de fármaco desde un sistema de cadena pendiente.

## c. Sistemas controlados hinchables.

Este tipo de sistemas están basados en el empleo de una transición vítreo-elástica de un polímero y la presencia de una penetración y relajación macromolecular asociada con dicha transición. En estos sistemas el fármaco es originalmente disuelto o disperso en una solución de polímero. El solvente se evapora quedando el fármaco disperso en una matriz de polímero

vítreo. Cabe hacer la aclaración de que en fase sólida existe difusión a muy baja velocidad. Sin embargo, como el medio de disolución de transición vítreo-elástica penetra en la matriz, el polímero se hincha, al presentarse adquiere movilidad lo que permite al fármaco que se encuentra en el interior, sea difundido hacia el exterior. (Figura 7)

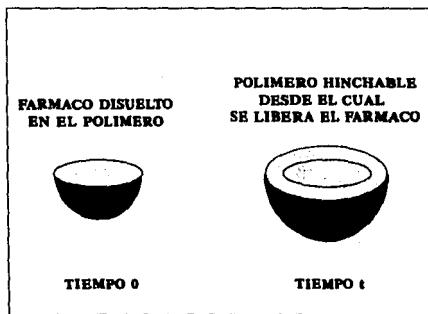


Figura 7. Sistema hinchable de liberación controlada.

**d. Sistemas magnéticamente controlados.**

Finalmente en los núcleos ferromagnéticos, se dispersan uniformemente en el interior de una matriz polimérica. En el medio acuoso el fármaco es liberado en forma similar a la que sufre un sistema matricial de difusión controlada. Solamente que al exponer un campo magnético externo que se encuentra oscilando alrededor del sistema, permite que la liberación se efectúe a

una mayor velocidad.

N.H.Parkin y colaboradores en 1984 (10) clasificaron a los STLC según su forma de dosificación en:

a. Liberación Local

i. Ocusert<sup>®</sup>

ii. Progestaser<sup>®</sup>

b. Liberación Sistémica (Sistemas Terapéuticos Transdérmicos)

i. Sistemas de infusión líquida (LIS)

ii. Sistemas terapéuticos gastrointestinales (Sistema Terapéutico Oral Osmótico)

La permeación transdérmica o absorción percutánea, puede ser definida como el paso de una sustancia, tal como un fármaco; desde el exterior de la piel a través de sus capas hasta llegar al torrente sanguíneo. Los STT, proporcionan un grado de liberación programada por un período de tiempo establecido, dependiendo de las especificaciones terapéuticas. Estos sistemas pueden liberar fármacos vía sistémica o tópica, presentando diferentes formas de administración. (11)

### 3.1.3. CLASIFICACION A USARSE EN EL PRESENTE TRABAJO.

Con lo anterior, se llega a la conclusión que los STLC pueden ser clasificados en tres grandes grupos:

- 1.- Orales,
- 2.- Parenterales
- 3.- Cutáneos.

Pudiendo anexarse en un cuarto grupo a aquellos sistemas que por estar en investigación, no tengan cupo en alguna de las

anteriores. (Figura 8)

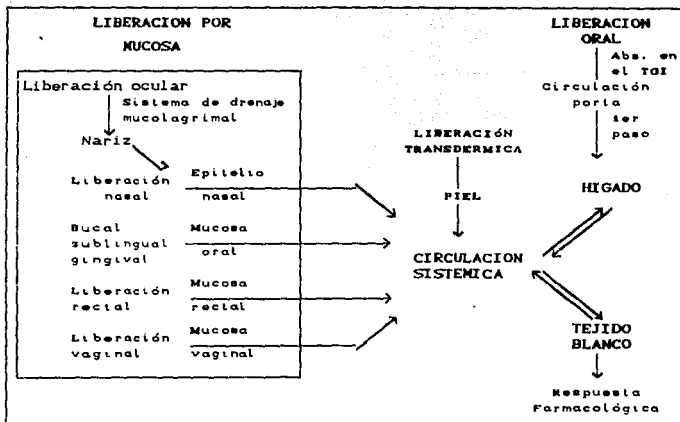


Figura 8. Diversos caminos para que un fármaco de péptidos o proteínas sea liberado por otras vías, ya que son lábiles al primer paso de eliminación hepatogastrointestinal cuando se toman oralmente. (5)

## CAPITULO IV

### STLC-ORALES.

#### 4.1 DEFINICION

Los sistemas terapéuticos de liberación controlada orales (STLC-O), son aquellos que se administran por vía oral siguiendo el tracto gastrointestinal, hasta llegar al interior del estómago e intestino delgado, que es el sitio donde se lleva a cabo la liberación del fármaco, con el fin de mantener una concentración por un período de tiempo definido.

De ésta manera la sustancia activa es formulada para que su liberación sea retardada y controlada. El desarrollo de estos sistemas representa también una manera importante para optimizar los efectos del fármaco. Estos sistemas terapéuticos ofrecen importantes ventajas sobre las formas tradicionales de dosificación en enfermedades que requieren de niveles de fármaco en sangre, lo mas constante posible, sobre una duración prolongada de la terapia. Se alcanza un nivel sanguíneo uniforme con una pequeña cantidad de fármaco, los efectos adversos se reducen y la terapia se optimiza. (4.15.10)

Actualmente como se cuenta con una gran variedad de dispositivos capaces de controlar la liberación de fármacos, estos siguen diferentes mecanismos; como son : (4.15.17,18,19)

1. - Osmosis
2. - Erosion polimerica
3. - Difusión
4. - Intercambio iónico

De ellos se puede mencionar que la osmosis es el paso de

partículas a través de una membrana semipermeable.

La erosión polimérica se da a partir de la penetración de agua sobre polímeros hidrofílicos, manteniendo constante el área superficial. (1)

Por lo tanto la velocidad de difusión del fármaco en dispositivos osmóticos es controlada por la velocidad de difusión del agua a través de una membrana semipermeable y fuerzas osmóticas. (10)

Así la liberación de un fármaco requiere de una matriz semi-sólida, que libere por difusión y/o erosión. (20)

Las formas de dosificación capaces de liberar el fármaco, en forma constante, se pueden preparar de dos maneras :

1.- Formas de dosificación esféricas con un núcleo y recubrimiento; el núcleo consiste de la dispersión del fármaco en el polímero, mientras que la coraza está hecha de polímero puro.

2.- Formas de dosificación esféricas con un núcleo y una coraza erosionable, en donde el fármaco está disperso en un polímero no erosionable, localizado en el núcleo. (21)

De esta manera encontramos a las formas de dosificación de unidades múltiples (FDUM) conocidas como microcápsulas, regularmente contenidas en una capsula o tableta con una dispersión rápida en el estómago, y que ofrecen la capacidad de pasar al píloro aún cuando el esfínter este cerrado. (22)

#### 4.2 CLASIFICACION

Los STLC-Orales en forma general se clasifican de acuerdo a su forma de dosificación como son: (13)

- 1.- Tabletas
- 2.- Grageas
- 3.- Cápsulas
- 4.- Microcápsulas
- 5.- Microesferas

Todos estos sistemas se basan en un núcleo cubierto por un polímero, y sus características dependen de su formulación así como de su manufactura y la función que deberán cumplir dentro del sistema gastrointestinal. (2)

El uso de formas ovales y capsulares presenta una mejor deglución a los pacientes, cumpliendo con la liberación de orden cero, debido a la gran área superficial asociada a estas formas de dosificación. (2)

#### 4.3 FACTORES MAS IMPORTANTES QUE INFLUYEN EN LOS STLC-O

Se han recabado en diversos estudios los factores mas importantes que afectan las características de liberación, en la tabla 1 se destacan algunos de ellos. (21,24,25,26)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



| Factor   | Ejemplo  |
|--|--|
| Factores Fisicoquímicos<br>(21, 24, 26, 27)                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forma farmacéutica</li> <li>- Solubilidad del fármaco en el fluido de disolución</li> <li>- Porosidad</li> <li>- Tortuosidad de la matriz</li> <li>- Concentración del fármaco</li> </ul>   |
| Factores que afectan el proceso de liberación <sup>1</sup><br>(27, 28) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidratación o penetración de la matriz por el fluido de disolución.</li> <li>- Gelatinización de la capa externa de la matriz</li> <li>- Disolución del fármaco en el gel</li> <li>- Difusión del fármaco a través de la capa del gel</li> <li>- Pobre disolución de la capa más externa del gel</li> </ul> |
| Factores del TGI<br>(29, 30)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de alimentos</li> <li>- Viscosidad del fluido gastrointestinal</li> <li>- Bioadhesión del medio circundante</li> <li>- pH del TGI</li> </ul>  |
| Factores del polímero empleado   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tg, solubilidad, composición, PM, entrecruzamientos,</li> <li>- Tiempo de recubrimiento</li> <li>- Tipo de plastificante</li> </ul>   |
| Factores de permeación <sup>2</sup> de<br>(31)                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Permeación del agua,</li> <li>- Velocidad de gelatinización,</li> <li>- Velocidad de disolución del fármaco</li> <li>- Velocidad de difusión del fármaco en el gel y penetración de los poros.</li> </ul>   |
| Factores de formulación en microesferas<br>(32, 33)                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- la velocidad de compresión</li> <li>- temperatura de secado,</li> <li>- la relación entre fármaco-polímero</li> <li>- el pH del medio de disolución y</li> <li>- velocidad de formación.</li> </ul>   |

Tabla I

Cont.

|  |   |
|--|---|
| <p>Factores de algunas gelatinas. (24)</p>                               | <ul style="list-style-type: none"><li>- Grado de floración</li><li>- Punto isoelectrico</li></ul>   |
| <p>Factores de fabricación en un proceso de rociado seco. (25,26,25)</p> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Tamaño de la boca del rociador</li><li>- La temperatura de secado</li><li>- La velocidad de flujo del aire seco</li><li>- Velocidad de rociado en la alimentación</li><li>- La presión del atomizador</li><li>- Velocidad de agitación.</li></ul> |
| <p>Factores de mezclado en la encapsulación (27)</p>                     | <ul style="list-style-type: none"><li>- La adición de un lubricante hidrofóbico y</li><li>- El tiempo de mezclado</li></ul>   |

1. La combinación de éstos puede ser el paso limitante en el proceso. Ya que la difusión o el fluido de disolución se ve afectada por la fuerza del gel. La barrera del gel está controlada por la viscosidad y concentración del polímero usado. (20)

2. Se debe considerar que los dos primeros procesos al mismo tiempo limitan la liberación del fármaco dentro de la tableta. (Higuchi 1963. 131)

En cuanto al pH del TGI se sabe que este influye sobre la ionización del fármaco y esto a su vez tiene un efecto sobre la absorción del fármaco. Por lo tanto, el perfil de pH-tiempo podría ser utilizado al realizar la dosificación de liberación controlada. (28)

Se recomienda el uso de polímeros sintéticos que permanezcan sin disociarse en una región de pH entre 4 ó 5, como medios de recubrimiento en tabletas entéricas, capsulas o gránulos. Ya que, como se sabe el valor de pH gástrico se puede modificar por las condiciones fisiológicas, ocasionando la liberación del fármaco en el estómago. Así el fármaco podrá liberarse solamente hasta que se encuentre en el intestino delgado. (16,29)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

La velocidad de liberación del fármaco puede ser modificada al cambiar el contenido de polímero en las tabletas. (40)

Por otro lado, ya que los polímeros de acrílico y celulosa se han utilizado en el recubrimiento de formas de dosificación múltiple para la liberación de fármacos, es importante considerar que las variables del proceso de formación de la membrana polimérica, como son temperatura de la cubierta, tiempo de plastificación y las variables de formulación como el tipo y nivel de plastificante, se deben establecer para obtener una liberación de fármaco reproducible. (41)

La permeabilidad de las membranas poliméricas también se ve afectada por las propiedades físicas y mecánicas de la estructura en el caso de algunos silicones. (42)

Es así como estos sistemas deben cumplir con lo siguiente:

(22)

- 1.- Forma y tamaño disponible
- 2.- Superficie compacta y uniforme
- 3.- Buenas propiedades de flujo
- 4.- Buena estabilidad
- 5.- Cierta grado de dureza
- 6.- Forma geométrica.

Considerandose que la estabilidad de liberación del fármaco se mantiene al aumentar la concentración del polímero y fármaco.

(32)

La adición del lubricante disminuye la liberación ya que se forma una película lubricante en el sustrato resultante. Sin embargo, esto favorece el retardo de liberación que es lo que se busca. (37)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Pero en algunos casos cuando se habla de mezclas de fármacos dispersos al mismo tiempo en una matriz inerte, se sabe que la velocidad de liberación se ve afectada por la solubilidad relativa, coeficiente de difusión relativo y cantidad relativa de la matriz.

#### 4.4 MATERIALES PARA SU ELABORACION

Los polímeros son usados por su excelente flexibilidad y duración. (49) Teniendo en términos generales los poliésteres alifáticos, poliamidas, poli-ciano acrilatos, polianhidridos alifáticos, poliacetales y poli(corto ésteres). (49)

El primer polímero biodegradable es el silicón de caucho (polidimetilsiloxano), usado ya desde la década de los años 50's para incorporar la digitóxina, como estimulante cardiaco; el isoproterenol, antiasmático; y progesterona como anticonceptivo. (4)

Uno de los materiales altamente utilizados en la industria farmacéutica, es el Eudragit<sup>R</sup> el cual es una variedad de resina acrílica. Los usos suelen ser: (36,49)

- a) material de recubrimiento,
- b) preparación de recubrimientos de película,
- c) recubrimientos entéricos y
- d) preparación de granulos o tabletas de liberación

sostenida.

Algunos son utilizados en la compresión directa y muestran un pH independiente y una permeabilidad distinta. (49)

También existen los polímeros bioadhesivos catiónicos, iónicos, y neutros, tal es el caso del policarbonil, o el

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

polietilen glicol, cuando es usado como plastificante para incrementar la bioadhesión, o bien, la carboximetil celulosa y el Carbopol 934. (44,45)

Una de las presentaciones más adecuadas para la liberación controlada vía oral son las tabletas cubiertas por una capa pelicular de polimero puede ser modificada por el agua, y que presenta propiedades de hinchabilidad. Para ésto se utilizán látex y pseudolátex de copolímeros de acrilato y etilcelulosa.

Los elastomeros de silicón son indispensables en muchos sistemas de liberación controlada. Se sabe que la cubierta está formada por polidimetilsiloxano (PDMS). Pero su efectividad depende de la permeabilidad del fármaco. (42,46) Además de que el polietilen glicol (PEG) se puede unir al elastómero de silicón con el fin de facilitar la formación de la película porosa, que se utiliza en el transporte de especies iónicas e hidrofílicas. El PM del PEG puede variar pero mejorar la formulación cuando se habla de PM altos (8000), ya que al modificarlo se a observado que la formación de una película porosa permite el transporte de especies iónicas e hidrofílicas. (47,48,28)

De la etil celulosa, podemos mencionar que es un etóxido, que depende básicamente de su peso molecular, para cumplir con las propiedades de permeabilidad, hinchabilidad y porosidad, permitiendo el paso adecuado de los fármacos y que además es acompañado de un plastificante, (P.ej. dietilftalato) el cual favorece la liberación del fármaco. (49)

Otro grupo usado son los hidrogeles apartir de metacrilatos, como es el poli - hidroxietil metacrilato, el poli

- vinil 2 pirrolidona, poli - vinil alcohol, y derivados de celulosa. (4) Tal es el caso del acetato de celulosa que favorece la ósmosis y difusión. (29)

En la actualidad se ha encontrado que la elaboración de matrices de polietileno y cloruro de polivinilo (PVC) no son adecuadas para la liberación, sin embargo esto se mejora con la inclusión de un agente surfactante o un tratamiento de vacío respectivamente.

Para el caso particular de las microemulsiones se requiere de una mezcla de surfactante y cosurfactante en un sistema w/o (agua/aceite), con una termodinámica estable, ópticamente transparente, para formar una mezcla isotrópica espontánea. El tamaño de las partículas de la microemulsión debe ser en un intervalo de  $0.1\mu\text{m}$  a  $0.01\mu\text{m}$ , para formas de dosificación líquida oral de fármacos hidrofóbicos. (30)

En las cápsulas duras se requiere de excipientes con propiedades tixotrópicas, como es el caso de mezclas de cera y aceite, así se mantiene una liberación del fármaco en un tiempo adecuado, regulando la velocidad de flujo en la cámara de llenado de la cápsula y además mantener una temperatura de solidificación menor a  $37^{\circ}\text{C}$  en el almacenaje en menos de  $37^{\circ}\text{C}$ . Estos excipientes reciben el nombre matriz semisólida (MSS). (31)

También están los materiales termoablandadores que se usan como excipientes en proceso de disolución y difusión de matrices, en estos es importante identificar su punto de fusión y su valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB), además de ser usados en aceites saturados o materiales pastosos dentro de

una cápsulas de gelatina dura. (52)

La gelatina también se usa en la microencapsulación de fármacos como la teobromina, al utilizar un método de coaservación complejo en combinación con goma acacia (52a); así como también la goma xantano o alginato de sodio utilizada para recubrir tabletas. (54) (55)

También está el ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP), polímero entérico con baja toxicidad y que también se emplea en el diagnóstico por rayos X de enfermedades intestinales. (56)

A la vez se emplean agentes lubricantes como el estearato de magnesio y el talco que actúan como vehículos que controlan la liberación. (57,58)

En la actualidad los nuevos materiales poliméricos son macromoléculas llamadas chitin y quitosan, que además de favorecer la liberación presentan una actividad carcinostática y un efecto supresivo de la metástasis carcinomatosa en carcinoma hepatocelelular. (59)

#### 4.5 TECNICAS DE MANUFACTURA

Dentro de las técnicas de manufactura, se encuentra la microencapsulación considerada como una formulación farmacéutica de liberación controlada, en donde pequeñas partículas, (perlas, cristales, granulos, etc.) son encapsulados con cubiertas poliméricas y la ayuda de un lecho fluido; se utiliza en la elaboración de suspensiones en aerosol, coaservación, rociado seco y congelado, deposición electrostática, polimerización interfacial, etc. (22,24,25,26,27,28)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

También existe la microencapsulación que es una técnica que emplea goma laca (Shellac) disuelto en isobutanol a una temperatura baja, en ésta suspensión se coloca el fármaco mediante una agitación para posteriormente agregar bentonita y mantener una temperatura de 70°C. Se continúa con una fase de separación para recubrir el fármaco, al mismo tiempo se evapora el solvente. Por último las microcápsulas se filtran a través de una malla 150 y se lavan con agua y aire seco. (22,34,46,60.)

Para el caso de microemulsiones se emplea una mezcla de aceite, agua, surfactantes y cosurfactantes mediante una agitación ligera. La microemulsión w/o es mucho más fácil de producir que una microemulsión o/w. Sin embargo, se describen cuatro etapas que son las siguientes: (50)

- 1.- Selección del surfactante primario ya que deberá ser ligeramente soluble en la fase oleosa.

- 2.- Disolver el surfactante en la fase oleosa para producir una microemulsión o/w.

- 3.- La mezcla anterior se adiciona a la fase acuosa y se agita.

- 4.- Titular la mezcla o/w con un cosurfactante, el cual es más soluble en agua y de esta forma se produce una microemulsión clara o/w. (50)

O bien, la emulsificación técnica basada en la evaporación de un solvente a alta presión. Una mezcla de polímeros se emulsifica en una fase acuosa que contiene un surfactante y se homogeniza hasta formar una emulsión o/w. Se incluye un cosurfactante y un plastificante. El tamaño de partícula debe reducirse por el paso de la emulsión a través de un



microfluidizador formando un pseudolatex. Este, se mantiene a presión ambiente hasta evaporarse el solvente, posteriormente el pseudolatex es rociado dentro de una mezcla de fármaco para recubrirlo. (41)

En algunos casos se requiere del rociado seco, en éste es necesario disminuir el calor y humedad, usando un ácido insoluble, un pH sensible; que mantenga a los polímeros en su forma ionizada, para que el fármaco se libere en su célula blanco o bien se absorba por el intestino delgado. (42)

También se da la granulación seca, proceso que consiste en lo siguiente: (37,38,44)

- 1.- Mezcla de todos los polvos
- 2.- Primera etapa de precompresión
- 3.- Etapa de molienda
- 4.- Etapa de trituración
- 5.- Se incluye un agente lubricante y nuevamente se mezcla
- 6.- Etapa de compresión final.

Estas técnicas se basan en el ajuste del núcleo y cubierta del material que se emplea, mediante una técnica de emulsión o bien por rociado seco en solución acuosa de amonio en un tipo de goma o laca. (40,54)

Los dispositivos monolíticos se preparan por dispersión del fármaco en un polímero biocompatible el cual funciona como matriz, o bien un polímero degradable; incluyendo aquí la percolación. (44,45) Ejemplos de estos, son las formas esféricas con un núcleo donde el fármaco es disperso en una cubierta de polímero puro, y también las formas esféricas con un núcleo y una cubierta erosionable. (46)

La dispersión de fármacos sobre polímeros es a partir de una agregación del fármaco, seguido por una etapa doble, donde primero se realizó la síntesis del monómero y después una polimerización del monómero sintetizado, utilizando un polímero ramificado dentro de una matriz polimérica de resina acrílica (Eudragit RL). (6,66)

Las membranas de acetato de celulosa se fabrican disolviéndola en una mezcla de plastificantes, aditivos, un sistema de solventes orgánicos y recubrimientos pelliculares. Aunque el sistema de solventes se puede sustituir por una dispersión coloidal del acetato de celulosa. (67)

#### 4.6 MODELOS Y MECANISMOS DE LIBERACION

Una de las características de los STLC es que presentan mecanismos de absorción y eliminación, en las cuales se observa que la mayoría de los fármacos siguen una cinética de primer orden. (6,67,68)

Una manera de expresar la transferencia de difusión a través de una forma esférica es mediante la ecuación de Fick, la cual se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{\delta C}{\delta t} = \frac{I}{r^2} \cdot \frac{\delta}{\delta r} \left[ D \cdot r^2 \cdot \frac{\delta C}{\delta r} \right] \quad \text{Ec. 1}$$

Donde:

C = concentración

t = tiempo

D = constante de difusión

I = barrera superficial

r = radio

é = cambio

Pero se sabe también que el grado del fármaco producido por la reacción del polímero y el líquido puede seguir la ecuación clásica:

$$\frac{d [f]}{dt} = k [f] \cdot [a]^{n} \quad \text{Ec. 2}$$

[f] = concentración de fármaco

n = orden de reacción

Con un valor de orden n para el agua variando quizá entre 1 y 0, como una función de la concentración del líquido. (15)

El modo de liberación, primero descrito por Heller y Baker (1980)(16), está caracterizado por una rápida liberación inicial del fármaco donde se sigue una liberación relativamente constante por un periodo de tiempo, finalizando con un segundo modo de liberación rápida. Este modelo es semejante al descrito por Higuchi (1963).(17)

Sin embargo, la liberación de un fármaco se puede estudiar como un proceso de difusión, en donde se relaciona la raíz cuadrada del tiempo en función de la cantidad de fármaco transferido, siempre y cuando la difusión sea constante. (20, 27, 70, 71, 72, 73, 74, 75.)

El modelo de difusión controlada utilizado para desarrollar las ecuaciones de liberación se muestra en la figura 9. La figura 9(a) muestra las condiciones iniciales, esto es, no hay penetración del solvente, y ambos fármacos existen solamente como sólidos incrustados en la matriz, región 3.

La figura 9(b) muestra las condiciones existentes a un tiempo finito, t. Las fronteras de la interface de la matriz

solvente es a  $x = 0$  y separa la región 0 (solvente) y la región 1 que corresponde a la porción completamente removida. La frontera sólido-líquido del movimiento más lento del fármaco está en  $x = s_1$  y separa a la región 1 y la región 2 que contiene un fármaco sólido A en equilibrio con su solución saturada y el fármaco B solamente en solución. Finalmente la frontera sólido-líquido del movimiento más rápido del fármaco está en  $x = s_2$  y separa la región 2 de la región 3 (fármacos sólidos únicamente). La concentración de gradientes de los fármacos A y B están mostrados en la figura 1(c).

El movimiento de la frontera relativa de los fármacos A y B será o estará en función de sus solubilidades, los coeficientes de difusión, y la concentración de los sólidos en la matriz. Si ambos fármacos están presentes en igual concentración y tienen el mismo coeficiente de difusión, el fármaco más soluble será el de mas rápido movimiento en la frontera. Si ambos fármacos tienen solubilidades iguales y están presentes en la misma concentración, el fármaco con el mayor coeficiente de difusión se moverá más rápido. Finalmente, si ambos fármacos tienen la misma solubilidad y coeficiente de difusión, el fármaco presente en menor cantidad tendrá mayor movimiento en la frontera.

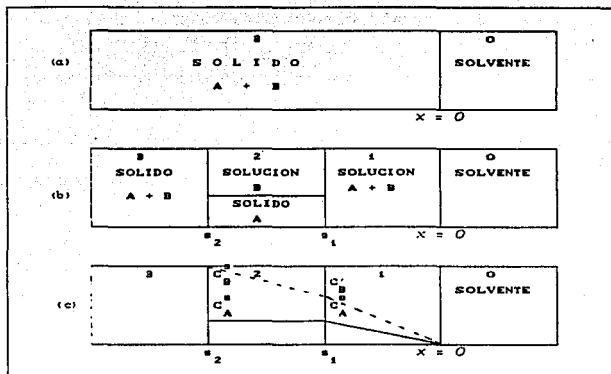


Figura 2. Modelo físico que describe la liberación de una mezcla de dos fármacos no interactuantes desde una matriz inerte. (a) condiciones existentes a un tiempo  $t=0$ ; (b) condiciones existentes a un tiempo finito,  $t$ ; (c) ilustración del gradiente de concentración para todas las especies.

En este tipo de sistemas la ecuación que expresa el movimiento de liberación de ambos fármacos es una combinación de la ecuación de Higuchi y una más compleja obteniendo la relación deseada: (7a)

$$\frac{dQ_B}{d(t^{1/2})} = 2 \left[ \frac{dQ_B}{dt} \right] t^{1/2} = \frac{2D_B c_1}{\tau \frac{K_A}{1 - A_A}} \cdot \frac{\frac{c_2}{\tau_2} - \frac{c_1}{\tau_1}}{\left[ \frac{K_B/A_B - K_A/A_A}{K_A/A_A} \right]}$$

Ec. 3

Donde:

$Q_t$  = gramos del fármaco  $t$  liberado por unidad de área de la superficie a tiempo  $t$

$D_i$  = coeficiente de difusión del fármaco  $t$  en el medio de liberación

$A_i$  = concentración del fármaco  $t$  en la tableta

$C_i^0$  = solubilidad del fármaco en el medio de liberación

$\epsilon_1$  = porosidad de la región ;

$r_1$  = tortuosidad de la región ;

$K_A$  = pendiente de la gráfica de  $Q_A$  contra  $t^{1/2}$  (de la ecuación 1) y la  $K_B$  es la pendiente de la gráfica de  $Q_B$  contra  $t^{1/2}$ .

En cuanto a los modelos y mecanismos, el patrón de liberación de un fármaco puede diferir substancialmente de acuerdo, así tiene una cubierta como barrera, o si son de burbuja o tabletas entericas, matriz insolubles, matriz erosionable, o matriz de gel hidrofílica. Con geometrias planas, cilindricas, esfericas o discos. Tal es el caso de las microcapsulas que se consideran esfericas. (77,78,79)

En las microesferas un liquido penetra en su interior a traves de poros, éste disuelve el farmaco para que se difunda fuera del volumen de solución. Este efecto se favorece por la propiedad de hinchabilidad del polímero. (80)

El mecanismo de liberación de muchos productos de liberación sostenida pueden ser descritos por la ecuación de Higuchi con una cinética de primer orden :

$$Q_t = \frac{DC_s}{l} (2A - C_s) t^{1/2} \quad \text{Ec. 4}$$

Donde:

$Q_t$  = masa del fármaco liberado a un tiempo  $t$  por unidad de área expuesta

$A$  = masa inicial del fármaco presente en la matriz por unidad de volumen

$C_s$  = solubilidad del fármaco en el fluido de disolución

$D$  = coeficiente de difusión del fármaco en el fluido de disolución

$r$  = factor de tortuosidad para el sistema capilar de la matriz.

Esta ecuación puede usarse para describir la liberación por difusión controlada, de todas las superficies de las tabletas.

De acuerdo a la ecuación 1, una grafica de la cantidad de fármaco liberado contra la raíz cuadrada del tiempo será lineal. Suponiendo que el área de superficie expuesta de la tableta disminuye exponencialmente con el tiempo, esto sugiere, que la liberación de fármaco en tabletas de liberación lenta puede describirse por una cinética aparente de primer orden.

$$C_t = C_{0e}^{-k_1 t} \quad \text{Ec. 5}$$

Donde:

$k_1$  = constante de liberación de primer orden

$C_0$  = cantidad inicial del fármaco

$C_t$  = cantidad del fármaco que permanece en la matriz a un tiempo  $t$ .

Simplificando y tomando el log de la ecuación 5, se tiene:

$$\log C_t = \log C_0 - \frac{k_1 t}{2.303} \quad \text{Ec. 6}$$

Así, una gráfica del log de la cantidad de fármaco remanente contra el tiempo, será lineal, si las condiciones, de la piel son adecuadas (21,8)

Para el caso de un sistema de forma esférica su liberación se describe apartir del grado de erosión de la burbuja y la velocidad de disminución en volumen, esto es: (22,8)

$$-\frac{d(\text{volumen})}{dt} = k(\text{area}) = k(4\pi r^2) \quad \text{Ec. 7}$$

Considerando el volumen y el área externa de la esfera la ecuación 7 se rearrregla:

$$-\frac{d(\text{volumen})}{dt} = 4\pi k \left( \frac{3}{4\pi} \cdot \text{volumen} \right)^{2/3} \\ = K' \cdot (\text{volumen})^{2/3} \quad \text{Ec. 8}$$

Integrando la ecuación 1 entre el principio del proceso (t=0) y a un tiempo t dado:

$$(\text{vol. a } t=0)^{1/3} - \text{vol. a } t)^{1/3} = \frac{K'}{3}t = Kt \quad \text{Ec. 9}$$

Y como el volumen de la burbuja es proporcional a su peso, tenemos:

$$\left[ \frac{M \text{ de la burbuja a } t}{M \text{ de la burbuja a } t=0} \right]^{1/3} = 1 - Kt \quad \text{Ec. 10}$$

finalmente:

$$\left[ 1 - \frac{M_c}{M_0} \right]^{1/3} = \left[ 1 - \frac{M (\text{disuelta a } t)}{M (\text{disuelta hasta el final})} \right]^{1/3} \\ = 1 - Kt \quad \text{Ec. 11}$$

La difusión y la hinchabilidad son controlados por una transferencia de difusión. (23)

Con éste mecanismo se encuentra un nuevo sistema que libera



el fármaco a través de pequeños poros que se encuentran en la estructura de una cápsula la cual es resistente al TGI. Estos poros proveen una liberación ininterrumpida del fármaco encapsulado, (Figura 10). (82)

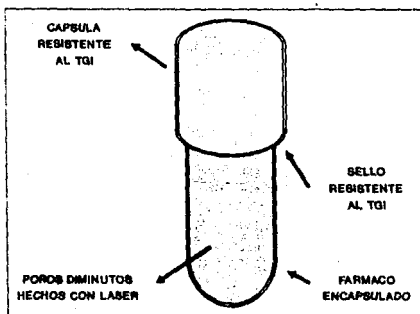


Figura 10. Representación esquemática de una cápsula. (82)

Considerando que el fármaco deberá ser eliminado después de cumplir su efecto farmacológico la cantidad total de fármaco

libre aparece en orina ( $Q_u^{\alpha}$ ) y se puede mostrar por la siguiente ecuación: (82)

$$B_A = \frac{Q_b(x)}{Q_b(s)} = \frac{(K/K_e) Q_u^{\alpha}(x)}{(K/K_e)} = \frac{Q_u^{\alpha}(x)}{Q_u^{\alpha}(s) - 1} \quad \text{Ec. 12}$$

Donde:

$B_A$  = biodisponibilidad

$K_e$  = constante de velocidad de primer orden para la eliminación por excreción renal

$Q_b(x)$  y  $Q_b(s)$  = cantidad total de fármaco absorbido para una muestra (x) y un estándar (s) respectivamente

$Q_u^{\alpha}(x)$  y  $Q_u^{\alpha}(s)$  = representan la cantidad total de fármaco excretado en orina en una muestra (x) y un estándar (s).

$K_e/K$  = constante equivalente a la fracción de fármaco que se alcanzó en circulación y que se elimina de igual forma en orina.

Esto también se puede basar en las siguientes ecuaciones:

(82)

$$\frac{\frac{A_u}{A_t}}{C_s T} = cl_r \quad \text{Ec. 13}$$

$$\frac{Q_u}{AUC} = (K_e/K) Q_b = K_e V_d = cl_r \quad \text{Ec. 14}$$

Donde:

$cl_r$  = aclaramiento renal del fármaco

$\frac{A_u}{A_t}$  = razón de la velocidad de excreción urinaria

$C_s T$  = concentración del suero como la razón de tiempo en un periodo de colección urinaria. (82)

Dentro de los materiales que se emplean, se encuentran las membranas poliméricas, las cuales siguen una cinética de

permeación expresada matemáticamente de la siguiente forma: (12)

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{C_s}{\frac{l}{K_1 D_m} + \frac{l}{K_2} + \frac{l}{K_a} + \frac{l}{K_b}} \quad \text{Ec. 15}$$

Donde:

$C_s$  = solubilidad de saturación y la solución donadora

$D_m$  = difusión de la membrana

$l$  = región delgada de la membrana

$K_1$  y  $K_2$  = coeficientes de partición para el reparto interfacial entre la solución donadora y la membrana, y el medio de la solución donadora y la membrana respectivamente

$K_b$  y  $K_a$  = coeficientes de transferencia de masa a través del límite de la capa de difusión del lado donante y del lado receptor de la membrana.

También se puede calcular su velocidad intrínseca, la cual depende de la resistencia difusional, mediante la reducción de la ecuación 12, obteniendo:

$$\frac{dQ}{dt} \alpha = \frac{C_s}{l(K_1 D_m)} = \frac{C_s K_1 D_m}{l} \quad \text{Ec. 16}$$

lo que se convierte a:

$$\frac{dQ}{dt} \alpha = \frac{(dQ/dt)}{\gamma} \quad \text{Ec. 17}$$

Sin embargo, la permeabilidad se debe normalizar por la variación de solubilidades de saturación de algunos fármacos esteroidales y su permeabilidad de membrana. Esto se hace apartir de la Ley de Fick

obteniendo: (42)

$$DK = \frac{(dQ/dt) \times l}{C_d}$$

Ec.18

En las matrices bioadheribles, el fármaco es distribuido a una velocidad constante sobre el sitio activo en donde es más efectivo. (4)

En los sistemas de cadena pendiente el fármaco es gradualmente liberado desde un polímero por hendiduras hidrolíticas o enzimáticas. El fármaco puede ser enlazado a un polímero que se comporta como "grupo espaciador" que ajusta la velocidad de liberación deseada. En estos sistemas se pueden incorporar grandes concentraciones de fármaco y una de las ventajas que ofrece es que más del 80% del peso del sistema puede ser el fármaco mismo, comparado con el 10 al 30% en peso de otros sistemas. (4)

Para el caso de mezclas de sólidos dispersos en una matriz inerte se considera que la ecuación modelo está basada en la difusión controlada, considerándose como un equilibrio simultáneo de todas las especies del sistema.

Dentro de los modelos de absorción multifracional en los que el fármaco o fármacos son divididos en varias fracciones con su respectivo  $T_{lag}$  y su constante de velocidad de absorción, para llevar una desintegración en fracciones, existe un comportamiento doble, es decir, la absorción como proceso de primer orden y la eliminación también de primer orden. La concentración del fármaco se determina por la siguiente ecuación. (4)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

$$C = \sum C_i = \sum_{i=1}^n \frac{F X_{ai}}{V_d} \frac{K_{ai}}{(K_{ai} - K_{el})} (e^{-K_{el}t - T_i} - e^{-K_{ai}t - T_i})$$

Ec. 19

Considerando  $C = C_1$  para  $(T_1 < t < T_2)$  y

$C = C_1 + C_2$  para  $(t > T_2)$

Donde:

$X_{ai}$  = cantidad de fármaco en el TGI

$K_{ai}$  = constante de velocidad de absorción

$K_{el}$  = constante de velocidad de eliminación

$V_d$  = volumen de distribución

$F$  = fracción de absorción

$T_i$  =  $T_{lag}$  (Tiempo requerido para que un agente penetrante establezca un gradiente de concentración uniforme dentro de la membrana que separa al donador desde el compartimento receptor).

Este modelo se considera simultáneamente farmacocinético y farmacodinámico. (13)

#### 4.7 VENTAJAS

Los STLC orales son terapéuticamente efectivos ya que:

La frecuencia de administración puede reducirse hasta tomarlo una sola vez al día.

Los efectos nocivos pueden ser altamente reducidos o eliminados.

La velocidad de liberación bien controlada proporciona una seguridad sobre dosis tóxicas. (14)

Dentro de las ventajas que ofrecen estos sistemas es que en el caso de microemulsiones, éstas se pueden usar como portadores de fármacos, así como facilitar la solubilidad del aceite en

fármacos, haciendo una fase externa en el agua.

Además pueden pasar a través de capilares y su disponibilidad de absorción es más rápida que una tableta o cápsula. Se ha despertado el interés de nuevos portadores de fármacos citotóxicos. Por lo tanto, presenta un potencial elevado para ser usadas en inyecciones sobre sitios específicos y como otras formas de dosificación. (50)

Las posibles ventajas de una cápsula de liberación retardada son:

1.- El potencial que se asocia en la encapsulación de un fármaco altamente soluble en un sistema convencional de gelatina con liberación repentina puede mejorar la concentración de éste.

2.- El fármaco con un índice terapéutico estrecho podría ser administrado con mayor seguridad por vía oral, a causa de la  $C_{max}$  relativamente baja, y

3.- La eficacia terapéutica del fármaco se puede incrementar, y al mismo tiempo reducir la frecuencia de administración.

De esta manera una capsula de este tipo mantiene los niveles altos de fármaco en sangre por tiempo prolongados, lo que permite una mayor interacción del fármaco con los sitios activos. (52)

Para el caso de las microcápsulas sus ventajas se resumen

a:

- 1.- Exhiben alta velocidad de transporte a través del TGI.
- 2.- Se distribuyen en una gran área superficial.
- 3.- Reducen daños locales de la mucosa intestinal.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

4.- Permiten formas alternativas de administración oral.

5.- Dan una alta exactitud de dosis a dosis.

Una representación gráfica muestra en forma más objetiva las ventajas de éstos sistemas. (Ver apéndice 2)

#### 4.8 SISTEMAS COMERCIALES

El desarrollo de un sistema ideal de distribución de un fármaco administrado oralmente es aquel que suministra una liberación constante del fármaco a través del TGI, no importando las variaciones de pH, tensión superficial y viscosidad dentro del TGI.(16)

Estas formas de liberación sostenida pueden ser preparadas con diferentes materiales. como son: materiales de recubrimiento, grasas, ac. grasos, ceras, resinas, gomas, polímeros y plásticos.(27)

Es así, como encontramos sistemas tipo matriz, que se comportan como vehículos para la liberación del fármaco y cuya ventaja es su fácil fabricación en comparación con otros, por ejemplo los dispositivos de membrana (reservorios). También son esenciales para lograr la liberación controlada en el caso de macromoléculas. Por otro lado el fármaco puede ser embebido en una matriz poco erosionable o una matriz polimérica (no desintegrable). Un tercer tipo de éstos sistemas es la formulación de una matriz hidrofílica, mediante la formación de una capa de gel hidratada en la superficie de la tableta. Esta, actúa como barrera y previene la rápida disolución en el interior del núcleo.(27)

En el desarrollo de las formas de liberación sostenida, es

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

importante establecer la relación que existe entre la formulación y concentración del plasma sobre el tracto gastrointestinal y el tiempo de absorción respectivamente. Ya que esto determina el área de máxima absorción del fármaco y lleva a la optimización de su liberación. (39)

Como ya se mencionó, los sistemas de liberación controlada se realizan a base de un polímero. Dentro de éstos polímeros están los derivados de la celulosa soluble en agua, que se caracteriza por ser estable contra ataques microbianos y son seguros al ingerirse oralmente. (40)

Una de las formas de dosificación oral es la dispersión de salicilato de sodio en gelucira (Mezcla ésteres grasos de poliglicerido con propiedades hidrofílicas controladas.), que también ha sido utilizada para preparar capsulas de gelatina dura. Con el fin de liberar en forma sostenida el fármaco. (41)

Otro sistema el caso de la Teofilina, que posee un intervalo terapéutico estrecho. Algunas formas de su dosificación son mediante el empleo de unidades sencillas, como son tabletas en la que el fármaco se incorpora en una matriz polimérica (42) Estas unidades sencillas son conocidas también como microsferas. (54, 54)

Además que se utiliza para el tratamiento de obstrucción crónica de vías respiratorias. (43, 43) Se han preparado microesponjas de ibuprofen con polímeros acrílicos. (24) o tabletas con efecto analgésico. (44)

También hay sistemas en los que se emplean formas de dosificación de unidades múltiples como son grageas, gránulos o partículas que pueden ser encerradas en capsulas de gelatina y

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



además ofrecen mayor ventaja que las anteriores. (17,22,23,24)

Sin embargo, se debe aclarar en este caso que la composición del recubrimiento de las tabletas tiene una influencia sobre la liberación del fármaco. (25)

El hidrocloreuro de tetraciclina es una forma de acción prolongada efectiva para el tratamiento de acné vulgaris y gonorrea. Además presentan alta estabilidad a diferentes temperaturas. (26)

Las cápsulas de gelatina de capa dura son contenedores que se utilizan en diversos materiales de llenado físicamente distribuidos de sólidos a semisólidos y líquidos. (27)

Las cápsulas de indometacina pueden ofrecer beneficios de disponibilidad efectiva *in vivo*, ya que se obtiene protección contra una posible irritación después de la administración oral. (28,29) Esta es una perspectiva que ofrece el empleo de cápsulas de matriz semi-sólida. (30,31)

Otro recurso son las tabletas cubiertas con membranas porosas, quienes se encargan de controlar la velocidad y el bombeo osmótico, ofreciendo la ventaja de mantener una velocidad de liberación constante hasta que por lo menos el 80% de fármaco se haya liberado. (32) Tal es el caso de las tabletas de sulfato de albuterol. (33) Y las tabletas de diltiazem hidrocloreuro quien sigue una cinética de primer orden. (34)

Por otro lado tenemos las microemulsiones en las cuales se introducen fármacos como, esteroides, diuréticos y antibióticos. Un ejemplo es el caso de la indometacina. Pero también las vitaminas solubles en grasas, como la vit. A, vit.D, vit.E y vit. K. Además de ser un vehículo para analgésicos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

contrairritantes como el metil-salicilato. (50)

Otro sistema son las microcápsulas con propiedades ácido resistentes, que contienen propionato de eritromicina, vitamina B-12, y etilsulfadiazol. (50) Así también la digoxina. (22) y fosfato de cloroquina. (52)

Recientemente se han desarrollado microcápsulas de fenilpropanolamina, agente simpatomimético usado para aliviar la congestión en el tratamiento de resfriado, control urinario y supresor del apetito, conocido como Spansule<sup>®</sup>. (53) O bien la enzima citocromo C dispersada en aceite de oliva y emulsificado con un polímero. (54)

Se incluyen la microsferas de albúmina que contienen actinomicina. (55) O microsferas de metotrexato para el tratamiento de tumor en hígado de ratas. (57)

También es el caso de esteroides antiinflamatorios, contenido en una matriz bioadhesiva, la cual se adhiere a la lengua con el fin combatir la inflamación de la boca. O bien la Clorotiazida diurética, que se adhiere a la mucosa del estómago.

(1)

Para el caso de sistemas de cadena pendiente existen las tabletas de nitroglicerina, maleato de bromoferinamina y morfina, comunmente nombrados sistemas Synchron. (1)

Un ejemplo de mezclas de fármacos interactuantes, es la benzocaina y cafeína transportados como fármacos libres en una matriz inerte.

Dentro de formas de administración bioadhesivas está la insulina que mediante su forma adhesiva solo se permite la difusión de ésta a través de la mucosa bucal. Otro caso es la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

administración de cápsulas que contienen perlas de albúmina y clorotiazida, acompañadas del policarbofil como agente adhesivo. (99)

Existen microcápsulas de furosemda formuladas a partir de una dispersión sólida de polietilenglicol usando el poliestireno como un polímero formador de pared. (100)

Otro sistema terapéutico gastrointestinal es la formulación de hidrocioruro de pseudoefedrina y maleato de bromoferinamina, que presenta seguridad y prolongación, además de no ser muy afectadas por los alimentos. (101)

Para el caso de mezclas dispersas en una matriz, como ejemplo se tiene la liberación de ácido benzoico con el ácido salicílico en una solución de fosfatos con una matriz de cloruro de polietilén polivinil. El acetaminofen. (101,102) y el maleato de timolol. (103)

Dentro de los sistemas de absorción multifraccional está el Dialtizem vasolidador coronario conocido como un antagonista del calcio. (104)

**4.9 PERSPECTIVAS Y SISTEMAS EN INVESTIGACION** Actualmente se estudia una forma galénica en la cual el fármaco (ácido salicílico) es agregado a un polímero biocompatible y en seguida es dispersado en un segundo polímero biocompatible semejante al Eudragit, obteniendo buenas propiedades de liberación. (105)

En cuanto a los polímeros que ese emplean en su fabricación se ha reportado que se debe prolongar el tránsito del TGI, mediante la bioadhesión sobre la célula mucina epitelial del intestino delgado mediante un sitio de enlazamiento libre, ya

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

que la degradación de la mucina podría crear nuevas superficies sobre el polímero, y así las interacciones de bioadhesión se favorecen, con el fin de administrar polímeros oralmente en lugar de implantarse quirúrgicamente. (10)

## CAPITULO V

### STLC-NO ENTERALES.

#### 5.1 DEFINICION Y CLASIFICACION

Se le considera así a cualquier sistema terapéutico que se localizó directamente sobre un tejido blanco (lugar específico) u órgano en el cuerpo. Estos sistemas tienen la capacidad de alcanzar una concentración local efectiva para reducir dosis sistémicas, además pueden reducir los efectos adversos. Aquí se considera el uso de agentes quimioterapéuticos mediante la inclusión en portadores. (4)

Considerando que los STLC-No enterales presentan una vía de administración fuera del tracto gastrointestinal, se puede resumir su clasificación a lo siguiente:

- 1.- Inyectables; es decir, aquellos sistemas que requieren de una infusión sobre el sistema circulatorio, estos sistemas se conocen también como intravenosos.
- 2.- Oculares. Estos sistemas requieren de una aplicación local directamente sobre el tejido de la cavidad ocular.
- 3.- Intravaginales. Su aplicación es en la vagina mediante el empleo de dispositivos.
- 4.- Intrauterinos. Principalmente utilizados como anticonceptivos
- 5.- Intranasales. En éstos sistemas la administración del fármaco requiere de ser transportado por la faringe, para tener una acción local. (45)
- 6.- Bucales. La actividad buscada en éstos sistemas puede ser local o sistémica. (46)

7.- Rectales. Localizados en la región rectal.

5.2 GENERALIDADES DE LOS STLC-NO ENTERALES

Estos portadores tienen la capacidad de entrapar grandes cantidades de agentes farmacológicos. Sin embargo, la localización y distribución de éstos sistemas se puede modificar por los siguientes factores:

- 1.- Ruta de administración
- 2.- Tamaño de partícula y
- 3.- Características superficiales de la partícula.

Los sistemas coloidales se han propuesto para la aplicación de varios sitios anatómicos, en donde se incluye la inyección intra-articular, subcutánea e intramuscular de agentes terapéuticos y de diagnóstico, para la terapia ocular, nasal y quimioembolización. Cada aplicación o ruta de administración requiere de un tamaño de partícula óptimo; como ejemplo, se tiene que después de una administración intravenosa partículas grandes (mayor o igual a  $7 \mu\text{m}$ ) pueden ser atrapadas por filtración mecánica en el lecho capilar del pulmón y partículas pequeñas mayores a  $5 \mu\text{m}$  son tomadas principalmente por células fagocíticas del pulmón o bazo. Esto es de suma importancia ya que la liberación del fármaco se puede afectar por el tamaño de partícula y la velocidad de distribución. Estos sistemas están basados en microesferas de albúmina producidas por métodos de emulsificación. (106,107,108,109,110)

Sin embargo, se debe considerar el peso molecular del polímero empleado ya que mayores de 60,000 no pueden ser excretados por la membrana glomerular del riñón. (110)

Sus usos van desde suturas quirúrgicas, injertos, implantes, y varios dispositivos prostáticos. Además de materiales portadores empleados en la preparación de formas de dosificación biodegradable para la distribución de fármacos anticancer, agentes para el control de la fertilidad y narcóticos antagonistas. (110)

Estos dispositivos ofrecen la ventaja de ser implantados una vez al mes, una vez al año o aún menos frecuente. Y pueden ser removidos una vez que el fármaco es utilizado ya que el polímero permanece intacto, (57) además de mantener un nivel controlado del principio activo. Tal es el caso de la hormona luteinizante sintética (D-Trp-6) LH-RH que se incorpora en microcapsulas, para usar un sistema de liberación tipo microemulsión "w/o", debido a que la fase dispersa actúa como un reservorio del fármaco, obteniendo como ventaja un volumen pequeño de inyección, facilidad y reproducibilidad de la preparación, estabilidad del sistema, biocompatibilidad y protección a moléculas biodegradables. (111)

**5.3 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTES** Dado que estos sistemas requieren de un polímero, es importante considerar los siguientes factores, que afectan la velocidad de permeación de un fármaco a través de una membrana polimérica. (112)

- 1.- Permeabilidad del polímero
- 2.- Composición del polímero
- 3.- Peso molecular
- 4.- Distribución y
- 5.- Cristalinidad

Así la liberación del fármaco, es controlada por las propiedades del polímero y del proceso de formulación, como es el caso de: «11»

- a) La velocidad de degradación y
- b) Condiciones de polimerización.

#### 5.4 MATERIAL PARA SU ELABORACION.

Para su elaboración, se requiere de polímeros biodegradables biocompatibles y coadyuvantes que controlen la liberación, por ejemplo el ácido poli-glicólico (PGA) y poli-láctico (PLA). Además, se incorporan aditivos que incrementan la permeabilidad mediante la formación de poros, ejemplo la glicerina o plastificantes como, el citrato tributil y ésteres de ftalato que también incrementan la velocidad de liberación. «12»

Se emplean polímeros biodegradables como, el ácido láctico y glicólico, en sus formas de copolímeros poli-láctido-co-glicólido en sistemas de inyección subcutánea, en forma de polvo suspendido (microcápsulas), «13» en suturas absorbibles, implante y dispositivos protéticos. «14» Además dentro de sus primeros usos fué con esteroides anticonceptivos. Por ejemplo el PLA se emplea en dispositivos reservorios de ciclazocina, como un agente anticancer. «15»

Los productos de albúmina de huevo ya sea de humano o bovino ofrecen una buena ventaja por la capacidad de entrapar fármacos en el interior de micro y nanopartículas. Un ejemplo son las microcápsulas de etil succinato eritromicina, con un tamaño de partícula de 12 a 44µm usadas para la oclusión temporal de capilares pulmonares mediante una inyección. Se

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



mencionan también las microesferas de hemoglobina y gelatina que son aceptadas por vía no enteral. También existen microesferas de albúmina humana que contiene hidroclicloruro de dextrorubicina y magnetita (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) ultrafina usadas como agentes anticancer.

(114)

Dentro de la técnica de microemulsión se requiere de agentes emulsificantes como el Span 85, el cual en algunos casos contiene partículas hidrofóbicas semejantes a la sílica gel esférica, hidruros de óxido de fierro o fenacetina. (114)

Empleándose también, surfactantes como agentes que incrementan la solubilidad de compuestos de baja solubilidad en sangre. (115)

#### 5.5 TECNICAS DE MANUFACTURA

Las técnicas de manufactura incluyen, el tinte de membrana, la microencapsulación, el moldeado, y el secado por rociado. (112)

Para los sistemas tipo matriz, el fármaco es uniformemente distribuido a través de un polímero tipo matriz. El fármaco en esta etapa no está localizado directamente con el área del dispositivo, y la velocidad límite del proceso es la rapidez de difusión a través del polímero. (1)

El polvo de principio activo, se seca y se congela con Carboxypol, para posteriormente adicionar celulosa cristalina y obtener una forma de dosificación en polvo adhesiva a la mucosa. Esta técnica se aplica para la insulina. (10)

En la fabricación de microglobulos de gelatina y pectina, se emplean técnicas de microencapsulación, usando un procedimiento de coaservación compleja, de tal forma que los

líquidos insolubles en agua, y sustancias sólidas que no tienen una fuerza iónica o propiedades tensoactivas puedan ser incorporados; y así ser administrados intravascularmente. Es decir, como si fueran portadores de fármacos bioegradables localizados en regiones cancerosas, para el tratamiento de quimioembolización. «16»

El rociado seco es una técnica empleada para la formación de entidades esféricas con o sin excipiente dentro de una cámara con aire caliente, generando partículas altamente esféricas secas. lo cual es muy útil para la elaboración de pellets. «17»

#### 5.6 MODELOS Y MECANISMOS DE LIBERACION

El modelo de difusión por disolución, es un modelo matemático que trata el problema de liberación del soluto en términos de la difusión controlada, y un régimen de disolución controlada. «18»

El proceso de liberación de un fármaco dentro de un polímero, se puede describir por una difusión Fickiana, expresado por la siguiente ecuación: «19»

$$J_i^* = - D_{im} \bar{V} x_i \quad \text{Ec. 20}$$

Donde:

$J_i^*$  = flujo molar del componente difundido

$\bar{V}$  = (soluto) con respecto al promedio molar de velocidad  $\bar{V}$

$x_i$  = fracción mol del soluto

$D_{im}$  = coeficiente de difusión del soluto dentro del polímero  
( $L^2 \cdot t^{-1}$ )

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## 5.7 VENTAJAS

Puesto que los sistemas tipo matriz, no tienen una cubierta polimérica que pudiera romperse fácilmente, no existe la posibilidad de una liberación repentina de mayor cantidad de fármaco, por lo que es más fácil y menos caro de producirlos.

«

Además, se emplean como agentes terapéuticos narcoticoantagonistas como el Naltrexona, éste se emplea en programas de rehabilitación en post-destoxificación en personas dependientes del opio. Su administración es subcutánea y el polímero es biodegradable por lo que no requiere ser removido quirúrgicamente y además se puede usar por varios meses.

Por otro lado está la liberación de fluoruro para la detección de caries, capaz de liberar por 6 meses, ésta formada por un sistema reservorio, o bien la liberación de insulina para mantener un nivel plasmático constante de glucosa por un mes; y en la cual se puede sugerir el empleo de bombas mecánicas y matrices poliméricas. «20»

Graficamente se observa que dichos sistemas muestran resultados comparativos mostrando las ventajas de éstos sobre las formas convencionales. (Ver apéndice 2)

## 5.8 SISTEMAS COMERCIALES

La administración de la insulina es posible mediante el desarrollo de formas adhesivas que difunden a través de la mucosa bucal. También se se fabrican tabletas de nitroglicerina para el tratamiento de angina pectoral. Para el tratamiento de Afta (Ulcera pequeña que se forma en la boca, en el tubulo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

digestivo o en la mucosa genital.) se estudia un ungüento de prednisona en una base bioadhesiva. Como anestésico local se emplea la tetracaina en una película que se adhiere a la boca y contiene hidroxipropilcelulosa y triacetina. Para el tratamiento de alergias se elaboran sistemas llamados Rhinocort que contienen dipropionato de beclometazona e hidroxipropilcelulosa. Lo anterior muestra que el empleo de sistemas bioadhesivos es una perspectiva en el empleo de polímeros adecuados. (20)

#### 5.9 PERSPECTIVAS Y SISTEMAS EN INVESTIGACION

Actualmente se estudian implantes de polímero que puedan proveer una liberación controlada de fármaco en el cerebro, de tal forma que también se incluya la liberación de enzimas sobre los vasos capilares del cerebro para suministrar específicamente la dopamina, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, o bien un sistema de betanecol para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimers y la liberación de nitrosurea para el tratamiento de cáncer en el cerebro. (21)

#### 5.10 DIFERENTES SISTEMAS NO ENTERALES EN BASE A SU CLASIFICACION

Estos sistemas antes mencionados presentan propiedades y cualidades particulares, por lo que se trata cada uno en forma específica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 5.10.1 STLC-INTRA VENOSOS

### 5.10.1.1 DEFINICION

Son sistemas administrados por vía intravenosa con el fin de llegar a circulación sanguínea sin pasar por el TGI y el metabolismo hepatocelular, para mantener un nivel plasmático de fármaco en sangre constante. Comúnmente conocidos como sistemas parenterales.

### 5.10.1.2 CLASIFICACION

Estos sistemas ofrecen otras rutas como son:

1. Intramuscular y
- 2.- Subcutáneos.

Sin embargo, estos se acompañan de una declinación en el nivel de fármaco, pero siempre tienen un acceso directo a la circulación sanguínea. (e)

### 5.10.1.3 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTES

Los factores que se encuentran referidos a las propiedades fisicoquímicas, tanto del fármaco como de los agentes que lo acompañan, son los siguientes: (e)

- 1.- Velocidad de disolución del fármaco en la formulación del vehículo,
- 2.- Tamaño de partícula y estado cristalino del fármaco sólido.
- 3.- pH de la formulación,
- 4.- pKa del fármaco.
- 5.- Lipofiliidad del fármaco.
- 6.- Coeficiente de partición del fármaco en el vehículo y

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

el fluido de inyección.

7.- Solubilidad del fármaco en los fluidos biológicos como el sitio de inyección y

8.- Presencia de otros ingredientes en la formulación y su interacción con la molécula del fármaco.

#### 5.10.1.4 MATERIAL PARA SU ELABORACION

Se requieren vehiculos miscibles en agua, como es el caso de soluciones acuosas de gelatina de polivinilpirrolidona. Además, vehiculos no miscibles en agua como aceites vegetales, agentes repelentes al agua, como lo es el monoestearato de aluminio. (e)

#### 5.10.1.5 TECNICAS DE MANUFACTURA

Requieren del empleo de los materiales adecuados para efectuar la formación de suspensiones tixotrópicas, así como de la preparación de fármacos derivados insolubles en agua, como sales, complejos y ésteres. Posteriormente, se efectúan procesos de dispersión de microesferas o microcapsulas poliméricas. Entonces se aplican los procesos de: (e)

- a) Formulaciones con deposición de disolución controlada.
- b) Formulaciones de tipo absorción.
- c) Formulaciones de tipo encapsulación y
- d) Formulaciones tipo esterificación.

#### 5.10.1.6 MODELOS Y MECANISMOS DE LIBERACION

La cinética de los sistemas intramuscular o subcutáneos siguen dos modelos: (e)

- a) Cinética pseudo orden cero:



$$C_B = \frac{K_0}{K_0 V_D} (1 - e^{-K_0 t}) \quad \text{Ec. 21}$$

Donde:

$C_B$  = concentración de fármaco en el sitio de absorción

$V_D$  = volumen de distribución del fármaco liberado

$K_0$  = constante de velocidad de pseudo orden cero

$K_e$  = constante de velocidad de eliminación de primer orden .

b) Cinética de primer orden donde la expresión queda:  $\omega$

$$C_B = \frac{K_1 (DD) (e^{-K_e t} - e^{-K_1 t})}{V_D (K_1 - K_e)} \quad \text{Ec. 22}$$

Donde:

$K_1$  = constante de velocidad de primer orden para el fármaco liberado

$(DD)$  = dosis de carga.

#### 5.10.1.7 VENTAJAS

La ruta intravenosa es usada ocasionalmente para la administración de formas de dosificación sostenida y controlada, como son liposomas, nanopartículas, eritrocitos y polipeptidos.

(4)

#### 5.10.1.8 SISTEMAS COMERCIALES

Dentro de los sistemas intravenosos, un caso particular de inyección doble es el cloramfenicol y la ampicilina para el tratamiento de meningitis bacterial, ofreciendo una acción prolongada. (22)

De esta forma vemos que estos sistemas incluyen soluciones de sales de sodio o potasio de penicilina G, insulina, Vitamina



Biz, hormonas adrenocorticotrópicas, esteroides, antisépticos, antimalaria, antinarcóticos y anticonceptivos entre otros. (6)

#### 5.10.1.9 PERSPECTIVAS Y SISTEMAS EN INVESTIGACION

Recientemente se han diseñado pequeños pellets inyectables ( $0.3\text{mm}^2$ ) que contienen  $100\ \mu\text{g}$  de un antígeno de albúmina de suero de bovino, localizado subcutáneamente, con el fin de ser empleados para inmunizar. Así se tiene la antitoxina de la difteria.

#### 5.10.2 STLC-OCULARES

##### 5.10.2.1 DEFINICION

El ojo es un excelente sitio para el uso de sistemas poliméricos de liberación controlada, como son implantes que se insertan y son removibles.

Los STLC-Oculares son aquellos cuya vía de administración es la región cubierta por el tejido de la cavidad ocular. Su forma de dosificación convencional son las gotas para ojos.

(11,12)

Recientemente en éstos sistemas se ha mejorado la biodisponibilidad y penetración precorneal de los fármacos sobre las formas convencionales mediante el uso de profármacos lipofílicos, con el fin de minimizar la concentración sistémica del fármaco aplicándolo ocularmente. (12)

##### 5.10.2.2 CLASIFICACION

Su clasificación está basada en la forma farmacéutica que se desarrolla, de tal forma que se tienen: (11)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



- 1.- Unguentos
- 2.- Geles
- 3.- Sistemas Látex
- 4.- Liposomas
- 5.- Nanopartículas
- 6.- Matrices poliméricas y
- 7.- Ocusert<sup>®</sup>

5.10.2.3 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTES Los patrones de liberación se ven afectados por el cambio de pH, el núcleo del dispositivo, el tiempo de almacenaje y la concentración del núcleo de solución en los dispositivos. (11) Y solubilidad del fármaco en agua. (12)

#### 5.10.2.4 MATERIAL PARA SU ELABORACION

Para la elaboración de gotas para ojos o ungüentos, en los que se prolongue el contacto con la superficie corneal, se requiere de un agente realzante de la viscosidad como la metilcelulosa.

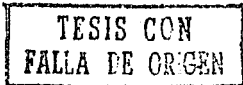
(12)

Actualmente se elaboran sistemas en los que el fármaco es premojado en un tipo de lente de higrigel para prolongar el tiempo de contacto en el ojo. Uno de los polímeros utilizados es el polímero hidrofílico de 2-hidroximetil acrilato, o bien el copolímero de pirrolidona acrílica con alto contenido de agua.

(12,12a)

Ademas se emplean vehículos bioadhesivos de policarbofil que mejoran la biodisponibilidad del fármaco. (12a)

El Ocusert<sup>®</sup> es un sistema reservorio de membrana controlada



hecha de de un copolímero de acetato de etilen vinil.

#### 5.10.2.5 TECNICAS DE MANUFACTURA

En la fabricación de éstos sistemas terapéuticos se requiere controlar la liberación del fármaco, química (permeabilidad ideal) y farmacológicamente (receptor selectivo). (12)

Así las gotas para ojos de timolol se preparan disolviendo el principio activo en una solución buffer de fosfatos a un pH ajustado y posteriormente se aplican con la ayuda de un dispositivo de silicón tipo reservorio. (12)

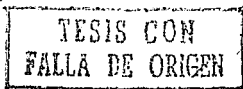
#### 5.10.2.6. MODELOS Y MECANISMOS DE LIBERACION

Estos sistemas oculares requieren de un injerto en el saco conjuntivo del ojo con el fin de que el fármaco sea liberado por difusión a través de la membrana como resultado de la solvatación en el fluido lagrimal. Se puede regular la velocidad a una cinética de orden cero siempre y cuando se mantenga una solución saturada dentro del sistema. (12)

Sin embargo, existe una relación entre el patrón de liberación del fármaco, la distribución del fármaco o la respuesta del fármaco en un sistema con velocidad de entrada óptima para una terapia ocular. Es así como se obtiene el Tlag a partir del equilibrio entre el núcleo de la solución del dispositivo y el límite de velocidad de la membrana. De ésta forma un reservorio de forma cilíndrica obedece la siguiente ecuación:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{2rhDKAC}{\ln (C_0/r_0)} \quad \text{Ec. 23}$$

Donde:



$dM/dt$  = velocidad de liberación del estado estático a un tiempo

$t$

$r_e$  y  $r_i$  = radio externo e interno del cilindro respectivamente

$h$  = longitud del cilindro

$D$  = coeficiente de difusión del fármaco en la membrana

$k$  = coeficiente de partición del fármaco entre la membrana y el núcleo del dispositivo

$\Delta C$  = diferencia entre la concentración interna  $C_i$  y externa  $C_e$  del fármaco. Y se puede considerar la permeabilidad del fármaco como  $DK$ . (11)

Para el caso de la difusión de ungüentos se sigue una cinética de orden cero. Y la liberación del fármaco desde películas y geles es directamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo. (12)

#### 5.10.2.7 VENTAJAS

Dentro de las ventajas que ofrecen estos sistemas, se tiene:

(12)

- 1.- Mejor dosificación para el paciente
- 2.- Dosificación menos frecuente
- 3.- Protección de 4 a 7 días
- 4.- Menos efectos oculares y sistémicos
- 5.- Dosis significativamente más pequeñas.
- 6.- Control de la presión intraocular con menor cantidad de fármaco y
- 7.- Comodidad de aplicación por más de una semana.

#### 5.10.2.8 SISTEMAS COMERCIALES

El primer sistema empleado fue el Ocuser<sup>®</sup>, diseñado para para mejorar la terapia del glaucoma. éste libera pilocarpina continuamente sobre periodos de una semana. El implante es localizado en el párpado inferior del saco conjuntivo, donde éste flota en la película lagrimal. (12,00) Existen dos formas, las cuales liberan una cantidad de 20µg/hr y 40µg/hr de pilocarpina respectivamente.

Existen lentes de Biotina, lentes de contacto hidrofílicos de sulfon. Estos lentes son utilizados para mejorar la distribución de la fluorescina, fenilefrina, pilocarpina, cloramfenicol y tetraciclina. (12)

Un sistema comercial ocular son las gotas para ojos de timolol usualmente para el tratamiento de glaucoma. (12) Actualmente, se ha diseñado un sistema bioadhesivo ocular de fluorometalona que mantiene un nivel de humor acuoso por 8hrs además de ser tolerado por el ojo humano. (12)

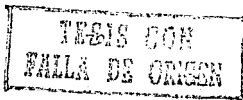
#### 5.10.2.8 PERSPECTIVAS Y SISTEMAS EN INVESTIGACION

Aunque no es común formas adhesivas, Robinson ha proyectado el uso de películas o laminados para la administración ocular. (10)

#### 5.10.3 STLC-VAGINALES

##### 5.10.3.1 DEFINICION

Estos sistemas se aplican vía vaginal como una ruta de administración muy usada para la aplicación de esteroides anticonceptivos, que ofrece diferentes ventajas y que además los dispositivos son insertados y posteriormente se pueden remover.



Estos sistemas ofrecen liberaciones continuas de agentes terapéuticos con actividad sistémica o local. Además la infusión continua de fármacos a través de la mucosa vaginal puede prevenir la posibilidad del primer paso metabólico hepatogastrointestinal y reducir la ineficiencia de la actividad terapéutica por otra ruta. (e)

#### 5.10.3.2 CLASIFICACION

Según su forma de dosificación: (e)

- 1.- Círculos anticonceptivos
- 2.- Pesarias vaginales y
- 3.- Espirales vaginales.

#### 5.10.3.3 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTES

Dentro de los factores que modifican la absorción de éstos sistemas se tiene: (e)

- 1.- Permeabilidad de la mucosa vaginal, ya que ésta se modifica con las diferentes etapas del ciclo menstrual.
- 2.- Biodisponibilidad del dispositivo, ya que varía según su forma estructural.

#### 5.10.3.4 MATERIALES PARA SU ELABORACION

Se emplean elastómeros de silicón que contienen acetato de medroxiprogesterona o acetato de clórmadinona, norentindrona, gestrinona y norgestrel. (e)

Existen tabletas bioadhesivas de liberación controlada vaginal que contienen violeta de gentiana (Cristal violeta), en su elaboración se emplean polímeros de ácido poliacrílico,

TESIS CON <sup>71</sup>  
FALLA LE ORIGEN

hidroxipropil metil celulosa y etilcelulosa. 420

#### 5.10.3.5 MODELOS Y MECANISMOS DE LIBERACION

Basado en un modelo teórico compuesto por varios pasos consecutivos. Para la dispersión del fármaco alrededor de la vagina se requiere de una disolución en la región de aplicación y la dispersión de las partículas en el interior de la estructura polimérica. Obteniendo una difusión hasta la superficie del dispositivo, además partición dentro y a través de la difusión del fluido de secreción vaginal y por último transporte y distribución de las moléculas de fármaco absorbido por la circulación sanguínea y/o linfa del tejido blanco. (6)

#### 5.10.3.6 SISTEMAS COMERCIALES

Dentro de las formas de dosificación existen círculos anticonceptivos (Figura 11) a base de silicon que son aplicados por administración intravaginal. Además de pesarias vaginales de fluorogestona fabricados con esponjas porosas de poliuretano y por ultimo espirales vaginales con liberación de progesterona para ovejas (Figura 12). (6)

#### 5.10.3.7 PERSPECTIVAS Y SISTEMAS EN INVESTIGACION

La vía vaginal ofrece una buena ruta para fármacos como la progesterona y estradiol, ya que cuando son administrado por vía oral su biodisponibilidad disminuye al ser metabolizados en gran parte por el hígado. Esta vía puede emplearse para el caso de prostaglandinas quienes causan irritación a nivel gastrointestinal. (6)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

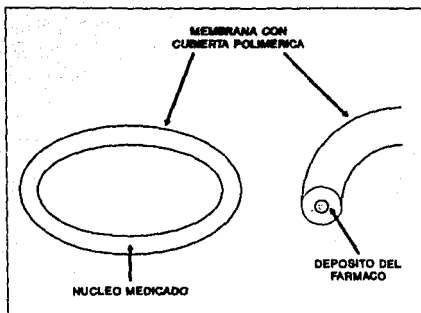


Figura 11. Anillo vaginal anticonceptivo tipo Searle<sup>®</sup> con varios componentes estructurales. (a)

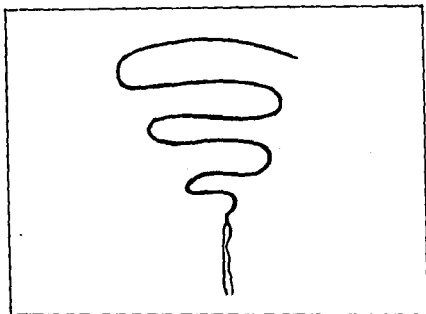


Figura 12. Espiral vaginal (a)

#### 5.10.4 STLC-INTRAUTERINOS

##### 5.10.4.1 DEFINICION

Los STLC-Intrauterinos son aquellas formas farmacéuticas cuya vía de administración es local, éste es, en el interior del útero en la superficie endometrial, con el fin de tener una acción anticonceptiva en mujeres. Estos sistemas son mejor conocidos como dispositivos contraceptivos intrauterinos (DCI. o DIU).

##### 5.10.4.2 CLASIFICACION

Estos sistemas se clasifican en función a su forma estructural, ya que presentan diferentes cantidades de fármaco. De esta manera se tienen: (12)

- 1.- Espirales de plástico intrauterino
- 2.- Espirales de plástico curvo
- 3.- Dispositivos en forma de 'T'
- 4.- Dispositivo en forma de '7'

##### 5.10.4.3 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTES

Los factores que influyen sobre estos sistemas son:

El tamaño. Se sabe que los DCI. grandes son más efectivos que los pequeños; sin embargo éstos presentan algunas reacciones como irritación del endometrio, compresión del endometrio y distencion miométrica, calambres uterinos, lesiones leves llevando a la expulsión de los DCI. (12)

Sin embargo, se propone que además de la geometría y tamaño del sistema, los factores que afectan el mecanismo de liberación son: (14)



- 1.- Permeación del medio circundante.
- 2.- Hidrólisis del agente ligado para producir un agente libre.
- 3.- Difusión del agente libre fuera de la matriz polimérica y
- 4.- Consideraciones biológicas como son las enzimas del organismo humano y los efectos de la hidrólisis y metabolismo.

#### 5.10.4.4 MATERIAL PARA SU ELABORACION

El desarrollo de los DCIs comenzó a principios de los años 20's. La primera generación de DCIs fue construida de hilos de seda y alambre de metal flexible; se eliminaron rápidamente debido a efectos como eran dolor, heridas y dificultad de inserción. Estos dispositivos fueron seguidos por DCIs de varias formas y tamaños empleando materiales poliméricos biocompatibles. (12)

En un intento por eliminar parte de los efectos, numerosos DCIs se han desarrollado durante los últimos veinte años. Así, un dispositivo de polietileno en forma, de 'T', con una pequeña área de superficie, contiene agentes activos como es el cobre y las progestinas. (12)

Sin embargo, este DCI cubierto de cobre se mejoró en su uso intrauterino de tres años, desarrollando así el DCI CU-7; hecho de plástico polipropileno, o de polietileno usando un copolímero de acetato de etilen-vinil. (12)

#### 5.10.4.5 TECNICAS DE MANUFACTURA

En la preparación de polímeros bioestables se requiere de una polimerización doble para proporcionar una combinación

macromolecular. De tal forma que se obtiene un polímero soluble en agua, y que además se pueden encontrar en el tejido conectivo animal, por lo tanto presentan una vida media desde semanas hasta meses. (11)

#### 5.10.4.6 MODELOS Y MECANISMOS DE LIBERACION

La hidrólisis es la cinética de liberación de estos sistemas ya que la molécula liberada difunde rápidamente a través del polímero siguiendo una cinética de primer orden. La velocidad de liberación  $R_r$  es una velocidad de reacción limitada y se puede expresar por la siguiente ecuación: (11)

$$R_r = R_h = K C_0 e^{-kt} \quad \text{Ec. 24}$$

Donde:

$R_h$  = velocidad de hidrólisis

$K$  = constante de velocidad hidrolítica

$C_0$  = concentración inicial del agente polimérico enlazado

$t$  = Tiempo.

Por otro lado se debe considerar que los polímeros pueden entrar en algunas células por vía endocitosis, un proceso en el cual se abarca la pinocitosis y fagocitosis. El proceso de endocitosis es iniciado por adsorción de los ductos en la membrana celular, lo cual depende del peso molecular y el efecto de carga. (11)

#### 5.10.4.7 VENTAJAS

La más importante de sus ventajas, es que el fármaco es localizado en un sitio específico como es el útero.

#### 5.10.4.8 SISTEMAS COMERCIALES

Actualmente los dispositivos se limitan a las formas en "T" y en "7", como es el caso del Progestasert<sup>®</sup> que es un DIU de progesterona en forma de "T" cubierto de alambre de cobre alrededor de la pierna vertical de la T, y los DCI CU-7 que contienen alambre de cobre alrededor del limbo vertical (Figura 13). (12)

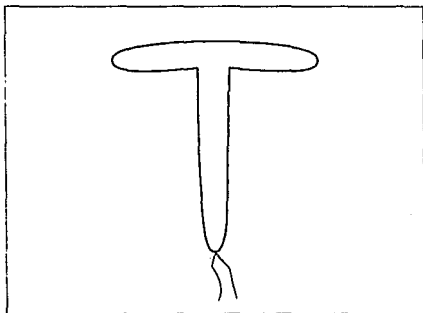


Figura 13. Sistema anticonceptivo que libera progesterona a través de una membrana polimérica dentro del útero donde es absorbido. (12)

#### 5.10.4.9 PERSPECTIVAS Y SISTEMAS EN INVESTIGACION

Los DCI que liberan progesterona representan un nuevo desarrollo para la anticoncepción mediante esteroides, ya que localiza el efecto de la hormona activa (progesterona) en el útero. (12)

Sin embargo se ha desarrollado una forma adhesiva, que es insertada en el cervix, en donde se adhiere a la mucosa, para el tratamiento de cancer cervical y uterino. (66)

#### 5.10.5 STLC-NASALES

##### 5.10.5.1 DEFINICION

Se le conoce así a la administración por penetración transmucosa vía nasal de ingredientes activos. (67)

Estos sistemas, normalmente se transportan a la faringe a una velocidad promedio de 8-10 mm/min. (68)

##### 5.10.5.2 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTES

Dentro de la absorción de un fármaco nasal, la aceleración de dicho fármaco se ve afectada por la adhesión del polímero empleando en su fabricación, esto a su vez modifica el tiempo de contacto. Sin embargo este efecto puede modificarse por la proporción del polímero. (69)

Ademas, se debe considerar lo siguiente: (70)

- 1.- Tamaño de partícula; ya que a mayor peso molecular el porcentaje de absorción disminuye.
- 2.- Velocidad de perfusión; incrementa la absorción nasal.
- 3.- Volumen de perfusión; que varia de un fármaco a otro con respecto a su velocidad intrínseca.
- 4.- pH de la solución; que influye sobre la velocidad de absorción disminuyendola si el pH se incrementa.
- 5.- Lipofilidad del fármaco; afecta la permeación transnasal en sistemas como octanol-agua y
- 6.- Concentración del fármaco; que influye sobre la

solución de perfusión para la absorción nasal.

#### 5.10.5.3 MATERIAL PARA SU ELABORACION

En estos sistemas el fármaco se incorpora en matrices mucoadhesivas por síntesis de un polímero mucoadhesivo que se pega en la capa de mucina del tejido mucoso. (105,127)

#### 5.10.5.4 TECNICAS DE MANUFACTURA

Una de las técnicas empleadas, es la incorporación del fármaco en matrices mucoadhesivas por síntesis de un polímero o por hinchamiento del polímero. (105)

Sin embargo, existen las microesferas mucoadhesivas en las cuales se aplica una técnica de rociado por aire; en estos sistemas el tamaño de partícula es suficiente de 4 micrones, por lo que las microesferas pueden ser incorporadas en cantidades relativamente grandes. (105)

#### 5.10.5.5 MODELOS Y MECANISMOS DE LIBERACION

El mecanismo de un sistema de liberación nasal requiere de dos direcciones de transporte: (6)

Primero de una velocidad estable, que depende de la lipofiliidad y

Segundo una velocidad retardada, que es sensible a las variaciones de peso molecular.

Los resultados de la absorción nasal son inconstantes, cuando la difusión no específica de penetración de la molécula a través de los canales acuosos entre las células de la mucosa nasal, impone un tamaño de partícula que depende de la

permeabilidad. (e)

Cuando la absorción del fármaco se lleva a cabo en sitios nasales, siguiendo una cinética de orden cero, a velocidad constante y mantiene una liberación controlada, el perfil plasmático de fármaco se puede describir:

$$\frac{dX_b}{dt} = K_0 - K_e X_b \quad \text{Ec. 25}$$

Donde:

$K_0$  = constante de absorción de orden cero

$k_e$  = constante de velocidad total para la eliminación plasmática

$X_b$  = cantidad de fármaco absorbido en el cuerpo o en circulación sanguínea.

Pero si la absorción, sigue una cinética de primer orden la expresión se modifica a: (e)

$$\frac{dX_b}{dt} = F_0 X_{in} K_a - K_e X_b \quad \text{Ec. 26}$$

Donde:

$K_a$  = constante de velocidad de primer orden

$F_0$  = fracción de dosis aplicada que se absorbe

$X_{in}$  = cantidad de fármaco administrado desde el sitio de absorción.

#### 5.10.5.6 SISTEMAS COMERCIALES

Las formas farmacéuticas incluyen; gotas nasales, rociadores con envase plástico, bombas atomizadoras y aerosoles presurizados con medidor de dosis. (e)

## 5.10.6 STLC-BUCALES

### 5.10.6.1 DEFINICION

En esta ruta de administración, el fármaco es adherido a la región bucal, con el fin de buscar una actividad local o sistémica. (e)

### 5.10.6.2 CLASIFICACION

Puesto que su actividad puede ser local o sistémica, estos sistemas se clasifican en: (e)

1. - Locales
2. - Sistémicos

### 5.10.6.3 MATERIAL PARA SU ELABORACION

Algunos de estos sistemas, presentan una cubierta de lactosa que previene la difusión del agente activo fuera de su sitio de actividad, y permite una fácil colocación, además de un agente bioadhesivo. (e)

Otros, requieren un núcleo enlazado a una mezcla de hidroxipropil celulosa y Carbopol 934. (e)

### 5.10.6.4 SISTEMAS COMERCIALES

Se trata de desarrollar un forma de dosificación adhesiva, capaz de liberar insulina por difusión solo a través de la mucosa bucal con el fin de obtener una actividad sistémica. (e)

Para una actividad local, se diseño una tableta bioadhesiva para la enfermedad aftous stomatitis, y una tableta bioadhesiva de lidocaina que produce anestesia local en el dolor de dientes. (e)

## 5.10.7 RECTALES

### 5.10.7.1. DEFINICION

Sistemas administrados vía rectal, con el fin de obtener un efecto terapéutico local.

### 5.10.7.2 CLASIFICACION

Segun su forma de dosificación: (10)

- 1.- Supositorio y
- 2.- Bombas osmóticas rectales.

### 5.10.7.3 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTES

La absorción de un fármaco por vía rectal, difiere de la oral puesto que es mas lenta que esta. El factor posible se debe al area superficial que es relativamente pequeña, además de la composición en la formulación. (120)

### 5.10.7.4 MATERIAL PARA SU ELABORACION

Los materiales empleados; son una base de polisorbato, sorbitol (spans) un éster ácido de polioxialquileno untible (Myrjs), y surfactantes, como el polisorbato 80 o el éster de polioxialquileno untible (Brijs), además bases alternativas, como la manteca de cacao, y el Witepsol H-15, etc. (120)

### 5.10.7.5 SISTEMAS COMERCIALES

Dentro de los sistemas comerciales existen, los supositorios de rifampicina de 200mg, (120) y los supositorios de carbamazepina,

(120)



### 5.10.7.6 PERSPECTIVAS

Una de las complicaciones que presentan éstos sistemas, es la irritación local; por lo que en la actualidad se estudian sistemas terapéuticos rectales semejantes a dispositivos osmóticos. (Figura 14). (128)

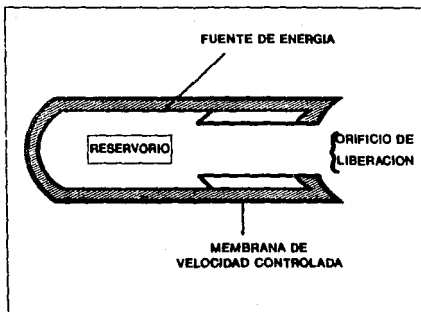


Figura 14. Bomba osmótica rectal (128)

## CAPITULO VI

### STLC-CUTÁNEOS.

#### 6.1 DEFINICION.

La piel es una de los organos más extensos y de más fácil acceso al cuerpo humano. Para un adulto con un peso promedio de 70 Kg., su área superficial de piel es aproximadamente de 1.8 m<sup>2</sup>, además un centímetro cuadrado típico cubre 10 folículos de cabello, 12 nervios, 15 glándulas sebáceas, 100 glándulas sudoríparas, y recibe aproximadamente una tercera parte de toda la circulación sanguínea del cuerpo. «2»

Por ésta razón resulta una opción para la administración de dosificaciones locales como son: «2»

Agentes de filtro solar para proteger los tejidos viables de la irradiación ultravioleta (UV).

Antibióticos locales y antibacteriales para evitar infecciones.

Ungüentos emolientes,

Cremas y

Lociones que restauran la permeabilidad de la piel después de una exposición en un medio ambiente de baja humedad, y otros como los mencionados en la Tabla II.

| Alrededores inter-faciales de la piel | Mecanismo             | Tratamiento  |
|---------------------------------------|-----------------------|--|
| Superficie                            | Disolución y difusión | Antifúngicas y antimicrobianas<br>Cosméticos<br>Repelentes de insectos |
| Estrato Córneo                        | Partición y difusión  | Emolientes<br>Exfoliantes  |
| Epidermis viable y Dermis             | Partición y difusión  | Anestésicos<br>Antihistámicas<br>Antiinflamatorios<br>Antipruríticos   |
| Circulación                           | Partición             | Fármacos para absorción sistémica                                      |

Tabla II: Rutas de penetración de fármacos a través de la piel

Los sistemas terapéuticos cutáneos son formas de dosificación discretas aplicadas en la piel intacta donde el fármaco es liberado. (31) y penetra a una velocidad constante por un tiempo prolongado. (4)

Estos sistemas presentan una aplicación tópica de fármacos a través de parches intradérmicos que favorecen la entrada a la circulación sistémica percutáneamente. (32) y evitando el paso a través del tracto gastrointestinal. (4)

La mejor fuente de residencia para la penetración y permeación de la piel es el estrato córneo, capa que forma parte de la piel con un espesor de 15 a 20  $\mu\text{m}$ , formada por bloques de fibras proteicas citoplasmáticas (Keratina). (33)

Estos sistemas comprenden una cubierta o barrera externa con una membrana de velocidad controlada, un contacto adhesivo, una interfase entre piel y sistema, y una capa protectora que se

remueve antes de aplicarse el sistema. (124)

Los sistemas terapéuticos transdérmicos (STD), constituyen una mejor ventaja dentro de la liberación sostenida; son diseñados con el fin de mantener un nivel plasmático constante, ofrecen mayores ventajas sobre las formas orales o rectales en las que son fácil de administrar por sí mismas, y ellos permiten una terapia eficiente, con una baja frecuencia de dosis. De esta forma los efectos adversos se reducen, se alcanza un nivel plasmático y se evita el metabolismo hepático. (125)

Sin embargo, los fármacos usados como SIT algunas veces presentan efectos adversos en la piel, debido a una estancia de largo tiempo, y en algunos casos se obtienen niveles plasmáticos bajos. (126)

Por ésta razón, se fabrican sistemas con matrices poliméricas hidrofóbicas, con el fin de poder establecerse y así obtener un tiempo prolongado (4 a 7 días) sobre una área simple de piel. (127)

Dentro de los efectos adversos se tienen los siguientes:

Obstrucción de los conductos sudoríparos, ocasionando el síndrome de retención de sudor.

Acumulación de material bacteriano dañino y

Un incremento en el riesgo de alergias o irritaciones. Pero empleando materiales no oclusivos estos efectos se pueden disminuir. (128)

Además, de que estos sistemas ofrecen beneficios sobre los fármacos de bajo peso molecular o de vida media biológica baja. Esto se observa con el efecto terapéutico óptimo que se obtiene con un régimen de dosis múltiple, comprendida por una dosis

alargada  $D_p$  y una dosis de mantenimiento  $D_m$ , que provee intervalos de dosis uniforme  $D_i$ , igual a la vida media biológica del fármaco usado. (18)

Esto a simple vista produce fluctuaciones, como es la formación de picos y valles al graficar la concentración del fármaco en sangre en función del tiempo dando una curva. Sin embargo, esto se minimiza manteniendo una velocidad controlada mediante el empleo de bombas osmóticas de tipo oral e infusiones intravenosas de liberación controlada. (19)

## 6.2 CLASIFICACION.

Estos sistemas se clasifican de acuerdo a sus forma de dosificación y modelo físico, teniendo: (20)

- 1.- Sistemas de membrana con permeación controlada.
- 2.- Sistemas tipo matriz de difusión controlada y
- 3.- Sistemas híbridos con una membrana tipo matriz .

Los sistemas de "membrana" con permeación controlada, emplean membranas poliméricas para separar perfectamente la piel desde el fármaco reservorio. (21)

Los sistemas tipo "matriz" de difusión controlada, tienen una membrana no separada que consiste de una dispersión homogénea del fármaco en una matriz polimérica no porosa y no erosionable. (22)

Y por último los sistemas "híbridos" con una matriz tipo membrana, son compuestos por 2 sistemas diseñados para proveer un mejor control sobre la velocidad de liberación. Aquí una suspensión líquida de partículas de fármaco se dispersa homogéneamente en el interior de la matriz polimérica, cuya

superficie es entonces cubierta con una membrana polimérica de velocidad limitada. (186)

### 6.3 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTE.

Uno de los factores que varían el nivel plasmático de fármaco en sangre es la permeación, ya que ésta varía de un sitio a otro sobre un mismo individuo y además de persona a persona sobre un mismo sitio. Por lo que también se considera el área superficial del sistema, la que debe mantener un contacto directo en el sitio de aplicación. (186)

Además, el espesor de la membrana preselectiva, incrementa la permeación de la piel y la dosis de carga de los fármacos, considerando que la interfase de migración del fármaco es mínima. (187)

No obstante la función de la piel, así como la absorción sobre ella pueden modificar la penetración del fármaco cuando se quiere aplicar cremas o soluciones astringentes para el caso de resequedad en piel. (188)

Sin embargo, la actividad química del fármaco en una matriz polimérica depende de factores estructurales y moleculares, incluyendo la polaridad, los puentes de hidrógeno, la temperatura de transición vítrea del polímero y la solvatación o efecto plástificante de los excipientes, así como también la concentración de fármaco que se difunde. (189)

Otros factores que influyen son aquellos que se ven afectados por la absorción de la piel, como son: (189)

1.- Hidratación del estrato córneo; quien varía la velocidad de permeación en función de la naturaleza

fisicoquímica del agente permeante.

2.- Edad; la estructura del estrato córneo se modifica ocasionando que la concentración en sangre después de una aplicación sea mucho mayor en niños que en adultos, además de que el metabolismo decrece con la edad.

3.- Sexo y raza; las características de permeabilidad son diferentes.

4.- Región del cuerpo; se ha demostrado que la piel en áreas postauricular es más permeable que para fármacos que se localizan en la piel de la espalda, pecho, antebrazo o muslo. Ya que la propiedades del estrato córneo varían según el sitio; esto es el grosor, número de capas celulares y la cantidad superficial de lípidos.

5.- Diferente especie; muchas especies son evaluadas como posibles modelos de la permeación de la piel humana, tal es el caso de ratas, conejos, cerdos, etc.

6.- Metabolismo; referido a los diferentes sistemas enzimáticos en la piel, principalmente en la epidermis viable. Se incluye el proceso metabólico de catalización por enzimas, incluyendo la oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación.

Por lo tanto los factores se pueden resumir de acuerdo a la tabla III. (2)

| Factor  | Ejemplo   |
|---|---|
| Factores Físicoquímicos del fármaco.                | Coeficiente de partición de las moléculas del fármaco.<br>Concentración del fármaco en el sistema de distribución.<br>pH del sistema de distribución.<br>pH de la superficie de la piel.  |
| Factores Físicoquímicos del sistema de distribución | Afinidad del vehículo para las moléculas del fármaco.<br>Composición para el sistema de distribución.<br>Presencia del promotor de permeación en el sistema de distribución.  |
| Factores Fisiológicos y Patológicos de la piel.     | Naturaleza y espesor de la capa de barrido<br>Efecto del depósito de la capa ósea.<br>Metabolismo del fármaco cutáneo.<br>Balance de humedad en el estrato córneo.<br>Membrana lipídica sobre la superficie de la piel.<br>Temperatura de la piel.<br>Daño patológico de la piel. |

Tabla III: Factores que afectan la absorción transdérmica. (12)

#### 6.4 MATERIALES PARA SU ELABORACION.

Existen los hidrogeles de polímeros hidrofílicos, que forman una red tridimensional, y proporcionan una aplicación en lentes de contacto, en vendajes para heridas por quemaduras y membranas para hemodiálisis. (134)

Dentro de las formas de dosificación, se tienen semejanzas con cilindros, tabletas y esferas; que difieren en su aplicación puesto que es transdérmica. Estos hidrogeles presentan una alta compatibilidad, originada por el intercambio de agua con la piel, lo que favorece la conformidad del paciente, evitando la formación de eritemas o pustulas en la piel tratada sin causar irritación. (134)

Por otro lado se emplean sustancias que aumenten la



permeación de algunos fármacos, como la N-metilpirrolidona unida a una membrana fabricada de un copolímero de acetato de etilenvinil. (138) y el n-metil sulfoxido, que también incrementa la permeabilidad como en aminoácidos, la tirosina y la fenilalanina. Además de la coadministración de agentes inhibitorios que incrementan el flujo transdérmico. (139)

O bien, los agentes que aumentan el transporte en piel como son: surfactantes que aumenan la adsorción en las interfases, y materiales que aumenan la penetración; como es el dimetil sulfoxido, el N-N dimetil acetamida y tioglicolato de calcio. (138)

También, existen dispersiones de pseudolatéx polimérico compuesto por Eudragit RL-100 y providona (polivinil-pirrolodona). (140,141)

Y como material formador de la matriz, también están los copolímeros del ácido láctico glicólico. (142)

## 6.5 TECNICAS DE MANUFACTURA.

Dentro de las formulaciones se programan grandes cantidades de fármaco para ser liberadas en cierto tiempo, ya que en la practica solo una parte del fármaco se libera y el resto permanece para mantener una fuente constante de energía termodinámica que ayude a liberar el fármaco. (143)

Para la elaboración de películas se emplea una mezcla depolímeros en agua formando una mezcla uniforme, la cual se coloca en un recipiente para secarla con aire caliente. Después estas películas se empaquetan en laminillas de aluminio. (142)

Sin embargo, para la elaboración de SIT se emplean técnicas

de manufactura, de las cuales se pueden mencionar cuatro: (48)

a) Sistemas STT con membrana de permeación controlada.

En éstos sistemas el fármaco reservorio se intercala entre una lámina metálica impermeable al fármaco y una membrana polimérica de velocidad controlada. El fármaco reservorio previamente se dispersa en una mezcla de polímero sólido.

b) Sistemas STT con adhesivo tipo dispersión.

Aquí el sistema de liberación del fármaco se puede ver muy simple, con una membrana en la que se puede medir la velocidad de liberación desde el reservorio, originando una permeación. Estos sistemas se formulan directamente por dispersión del fármaco en un polímero adhesivo.

c) Sistemas STT tipo matriz de difusión controlada.

El fármaco reservorio se forma por una dispersión homogénea del fármaco sólido dentro de una matriz hidrofílica o lipofílica, y una vez formado el polímero éste se moldea dentro de discos medicos con un área superficial definida y un grosor controlado.

d) Sistemas STT, microreservorios con disolución controlada:

En éste tipo de sistemas la liberación del fármaco puede considerarse como un híbrido reservorio, el cual primeramente se suspende en una solución acuosa de polímero soluble en agua y posteriormente se pasa a una solución de polímero lipofílico y con ayuda de fuerzas mecánicas se forman miles de entidades microscópicas del fármaco reservorio.

## 6.6 MODELOS Y MECANISMOS DE LIBERACION.

La actividad de estos sistemas es definida en términos de la velocidad de liberación del fármaco. (18)

La mayoría de estos sistemas liberan a una velocidad de orden cero, que se inicia desde la corriente sanguínea por vía vascular microcapilarmente desde la dermis papilar. Por lo que su diseño está basado en la difusión pasiva por un mecanismo de difusión controlada, que se describe por la primera y segunda ley de Fick. La fuerza de transferencia de masas, existe como un gradiente de concentración, donde las especies migran de la región de mayor concentración a la región de menor concentración. (19)

La primera ley establece que el flujo  $dM/dt$  es directamente proporcional al gradiente de concentración  $dC/dx$ , y que la difusión ocurre en dirección de concentración decreciente, indicada con un signo menos (-) en la ecuación. Esta difusión depende totalmente del tiempo, y solo se da si mantiene una región constante. Por lo tanto, para mantener un gradiente de concentración constante, se deben considerar las siguientes tres condiciones: (20)

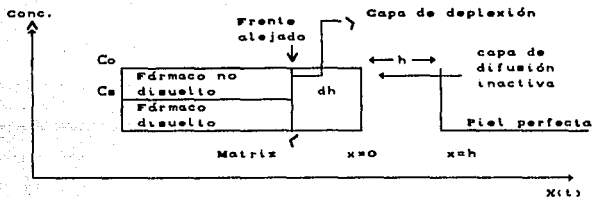
1. Una fuente de actividad termodinámica constante en la región superior de la corriente.
2. Una piel perfecta, para mantener una concentración cero en la región inferior de la corriente y
3. Una membrana como barrera estacionaria físicamente separada de ambas regiones.

Se obtiene un compartimento donador que contiene una solución saturada que provee un reservorio de actividad

constante, y el compartimento receptor donde se deposita el solvente suministrado a la piel, ambos separados por una membrana semipermeable de un grosor fijo ( $h$ ). El transporte del fármaco es un fenómeno complejo que se da en las distintas capas de la piel ( estrato córneo, epidermis y dermis ), antes de absorberse en el interior de la microcirculación. (15)

Sin embargo, el mecanismo de liberación de un dispositivo de matriz tipo transdérmico puede expresarse mediante el modelo de Higuchi, obteniendo que la liberación de estos sistemas depende de la disolución de las moléculas en la matriz polimérica y la difusión del fármaco disuelto a través de la matriz polimérica. (Figura 15). (15)

Modelo de Higuchi para un estado pseudo constante.



Liberación = Difusión + Disolución

$$\frac{dC}{dt} = D \left( \frac{d^2C}{dx^2} \right) + K (C_s - C_t)$$

Cuando la disolución es rápida se tiene

$$\frac{dM}{dt} = C A D C_s / 2t \quad \text{Forma diferenciada}$$

$$M = C A D C_s t \quad \text{Forma integrada}$$

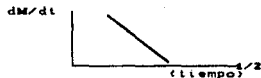
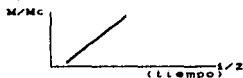


Figura 15. Mecanismo de liberación del fármaco para sistemas tipo matriz de difusión controlada. (135)

Donde:

$M/M_c$  = fracción de fármaco acumulada .

$dM/dt$  = velocidad de liberación en función del tiempo

$A$  = cantidad de fármaco

$C_0$  = concentración inicial

$C_s$  = concentración de saturación

$C_t$  = concentración a un tiempo  $t$ .

D = coeficiente de difusión

$dC/dt$  = velocidad de cambio de la concentración con el tiempo

$dC/dx$  = gradiente de concentración =  $(C_2 - C_1)$

dh = zona gruesa de depleción,

t = tiempo

x = espacio coordinado (distancia desde la superficie).

La farmacocinética de estos sistemas, expresa la cantidad total de fármaco (S) en sangre de la siguiente forma: (15)

$$\frac{dS}{dt} = -KS + AJ \text{ (interfase)} \quad \text{Ec. 27}$$

Donde:

K = suma de las constantes de velocidad de eliminación

A = área de la piel donde el parche es colocado.

El estrato córneo, es considerado como una barrera de velocidad limitada en la piel y consecuentemente esta interface puede ser tomada como la unión epidermal del estrato córneo viable. Para muchos fármacos (excepto para muy lipofílicos) se puede asumir que la concentración del fármaco con esta interfase es cero. (14)

Sin embargo, para dispositivos de membrana controlada la velocidad de permeación en estado fijo (J) del fármaco difundido, es proporcional a la difusividad de la membrana (D), al coeficiente de distribución (K), al gradiente de concentración ( $\Delta C$ ) entre el reservorio y el flujo adyacente desde la membrana control así como su espesor (l); expresándose matemáticamente como:

$$J = DK \left( \frac{\Delta C}{l} \right) \quad \text{Ec. 28}$$

## 6.7 VENTAJAS.

Una de las aplicaciones de los sistemas cutáneos, es la microencapsulación empleada en preparaciones cosméticas, como en el caso de perfumes, agentes activos y aceites esenciales, mediante una dispersión de resinas amino en agua favoreciendo su solubilidad en los aceites. (145)

No obstante, debe considerarse que éstos sistemas ofrecen varias ventajas como son: (145)

- 1.- Evitar el primer paso del metabolismo del fármaco.
- 2.- Se puede mantener una concentración constante de fármaco,
- 3.- Se puede suministrar una duración predecible de la acción del fármaco.
- 4.- La frecuencia de dosificación se reduce, y se obtiene mayor conformidad del paciente.

## 6.8 SISTEMAS COMERCIALES.

Existe un sistema de liberación de fármaco transdérmico de tipo multilaminar, con membrana preselectiva diseñado con el objeto de liberar testosterona y estradiol simultáneamente, pero a diferentes velocidades de dosificación diariamente. (136,142)

En forma de parches transdérmicos, la nitroglicerina en diferentes marcas, como: Nitri-transder<sup>®</sup>, Nitro-Dur II<sup>®</sup>, Deponit<sup>®</sup>, Minitrans<sup>®</sup> y S-917<sup>®</sup>. (143,147) además de los parches que liberan estradiol para el tratamiento de depresión postnatal con una liberación de 200µg por día, con bajos efectos adversos, (142,148) o parches de Nifedipina, (149) y parches de efedrina para el tratamiento de asma. (148)

Existen microemulsiones con una penetración transepidermal de tirosina incorporada en un líquido cristalino, presentando una buena penetración a través de la epidermis de la piel con un mínimo de irritación. (40)

Otro sistema es el Votanol<sup>®</sup> ( Diclofenac sódico) con actividad anti-inflamatoria y con una velocidad de permeación en piel de 0.188 mg/hr/cm<sup>2</sup>, manteniendo un nivel plasmático constante y efectivo por 24 hrs. (40)

El Fentanil<sup>®</sup> administrado transdérmicamente para el tratamiento postoperatorio que ocasiona dolor, o dolor crónico asociado en cancer (41)

Actualmente se diseña nitrogeno mostaza topico (Chidroclocloruro de meclorotamina) para el tratamiento de histocitosis en la células de Langerhans, muy efectivo. (42)

Dentro de los sistemas reservorio se tiene parche de scopolamina, que penetra a través de una membrana microporosa, se coloca con un contacto adhesivo a la piel y por tanto se puede remover. (42)

Dentro de los sistemas de nitroglicerina se encuentra la dispersión de lactosa de nitroglicerina triturada en un gel polimérico, con una cubierta adhesiva hipoalergénica, (Figura 18). (43)

Actualmente se ha diseñado un sistema transdérmico de ácido flufenámico (FA), empleado como anti-inflamatorio no esteroideal, como agente analgésico en el tratamiento de reumas. Este ofrece ventajas sobre los sistemas en forma de ungüentos, que corrigen la dosificación, y es de fácil aplicación; además de que disminuye la frecuencia de aplicación y se aumenta la



conformidad del paciente. (153)

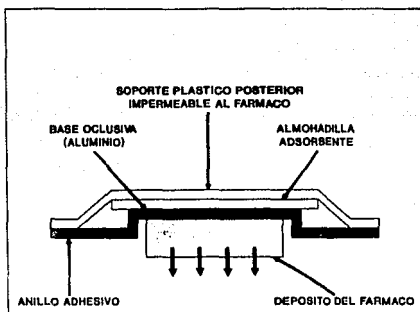


Figura 16. Sistema transdérmal con matriz de difusión controlada. Nitro DÚr (Es una marca comercial para la nitroglicerina, propiedad de Key Pharmaceuticals INC.) (154)

### 6.9 PERSPECTIVAS Y SISTEMAS EN INVESTIGACION.

Dentro de nuevas perspectivas, está la aplicación de la ingeniería genética que emplea polipéptidos que son desnaturalizados o degradados por los ácidos y/o enzimas del sistema gastrointestinal, o que tienen una absorción muy ligera. De ésta forma, se trata de alcanzar una liberación controlada de polipéptidos desde sistemas constituidos por biomateriales poliméricos, empleando la difusión pasiva como mecanismo de liberación en matrices de polímeros biodegradables. (154) además de que las rutas de liberación ocular, nasal intravaginal y rectal son una alternativa para la liberación de péptidos. (155)

Esto se debe a que los péptidos que tienen actividades farmacológicas potentes, puedan ser fármacos del próximo siglo, y que en ésta ruta se de una mínima actividad enzimática proteolítica, para evitar problemas en la liberación. (10)

Por lo tanto, se espera tratar enfermedades como: hipertensión, daños del corazón, deficiencia hormonal, analgesia, angina de pecho y deficiencias bronquiales. (11)

Y, además:

1.- Como perspectiva se pueden incluir en un futuro parches de propanolol, ketocaina, prostaglandinas e insulina.

2.- Nuevos sistemas como la Iontoforesis y dispositivos transdérmicos para liberar fármacos a través de pelos foliiculares y canales de glándulas sebáceas.

Las compañías farmacéuticas esperan usar parches para distribuir otros fármacos que puedan ser absorbidos a través de la piel, por ejemplo, Cyba-Geigy esta desarrollando un parche de estrogeno para tratar los síntomas de la menopausia. Boehringer Ingelheim, está planeando comercializar un parche antihipertensivo que proporcionará una velocidad de distribución controlada de clonidina a través de la piel durante una semana con una aplicación sencilla. Otras áreas de interés incluyen analgésicos, anestésicos, tranquilizantes medios y sedantes. Los fármacos para tratamiento de asma y alergias estan también bajo investigación como candidatos potenciales para una distribución transdérmica. (12)

Además, ésta un nuevo enfoque sobre la fuerza activa de cargas moleculares que es la iontoforesis. (13)

La iontoforesis es una forma de aumentar el flujo de fármacos iónicos a través de la piel por la aplicación de un potencial de gradiente electroquímico, considerandola como una técnica de localización y terapia sistémica. (50)

En ella se espera el empleo de muchos polipéptidos que son susceptibles a la degradación por enzimas proteolíticas y que son pobremente absorbidos por el TGI, probablemente debido al tamaño molecular. En ésta técnica el proceso de difusión de iones se puede expresar por la ecuación de Nernst-Planck,

teniendo lo siguiente: (50)

$$E = \frac{-K}{(1 - \exp k)} = \frac{P\Delta\psi}{P_0} \quad \text{Ec. 29}$$

Donde:

E = aumento de flujo

K =  $zF\Delta\psi / RT$

z = carga de la especies permeadas

$\Delta\psi$  = voltaje aplicado

F = constante de Faraday

R = constante universal de los gases

T = temperatura absoluta

$P_0$  = coeficiente de permeabilidad pasiva

$P\Delta\psi$  = coeficiente de permeabilidad iontoforética.

## CAPITULO VII

### SISTEMAS EN INVESTIGACIÓN A UN NO CLASIFICADOS EN LOS ANTERIORES

#### 7.1 LIPOSOMAS

##### 7.1.1 DEFINICION

Los liposomas son sistemas que se forman por una o más esferas concéntricas de bicapas lipídicas separadas por regiones acuosas. Esta configuración estructural es un recurso para ser empleados como sistemas de liberación de fármacos además, de membranas biológicas. Los liposomas son ideales por ser menos tóxicos, biodegradables y capaces de entrapar solutos activos.

(157)

##### 7.1.2 CLASIFICACION

Normalmente los liposomas se caracterizan por su tamaño y el número de bicapas lipídicas alrededor de la región acuosa central. Dentro de las categorías se tienen: (158)

- a. Vesículas multilaminares (VML)
- b. Vesículas unilaminares pequeñas
- c. Vesículas unilaminares largas
- d. Vesículas de tamaño celular.

##### 7.1.3 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTES

Dentro de los factores que afectan las formulaciones de liposomas, es la fotoestabilidad de los fármacos, que se favorece con la presencia de liposomas cargados negativamente y neutros; además de que se debe mantener un cierto pH. (159) Los

efectos ocasionados por el proceso de crioprotección como son la fusión y la transición se originan desde el gel hasta líquido cristalino en la etapa de secado por enfriamiento. (40)

Sin embargo, cuando se habla de la encapsulación de fármacos en liposomas por liofilizado se cree que los efectos pueden ser: el tamaño del liposoma y la distancia intersticial; afectando el entrapamiento, lo que en la actualidad, es un efecto que se mejora con la adición de  $Ca^{2+}$ . (41) Además de la sensibilidad de las membranas fosfolípidicas y la rápida fuga del fármaco cuando se trata de fabricar los liposomas. (42)

En un tratamiento quimioterapéutico, el empleo de liposomas de ampicilina está en función de la composición lipídica de la vesícula biliar. (43) De esta manera la localización exacta de un fármaco en el interior de un liposoma depende de la solubilidad relativa del fármaco en agua y fase lipídica; de la cantidad relativa de regiones acuosas y bicapas de lípidos. El coeficiente de distribución del fármaco en la región acuosa es un parámetro fisicoquímico considerable en el diseño de sistemas de liberación de fármacos. (47)

#### 7.1.4 MATERIALES PARA SU ELABORACION

Todos los lípidos empleados son a partir de productos derivados de la yema de huevo como es el caso de la fosfatidilcolina.

(48)

Dentro de los agentes donde son incorporados se tienen las bases de PEG, gel Carbopol y PEG realzado. (44)

Los liposomas en combinación con liberación transdérmica, son formulados con un gel hidroalcohólico que mantiene el

fármaco libre sin que éste sea liberado a través de la barrera cutánea para asociarse con los fosfolípidos, como es el caso del estradiol cutáneo (Oestrogel<sup>®</sup>). (156)

#### 7.1.5 TECNICAS DE MANUFACTURA

Los métodos para preparar liposomas consisten en dos etapas:

Primero preparar una solución liposomal y

Segundo aplicar una técnica de coaservación para dispersar los liposomas.

Esta técnica es empleada para fármacos muy solubles en agua, lo cual favorece su entrampamiento. (156) Uno de los prerequisites para lograr la introducción de liposomas en la terapia, es la estabilidad de su formulación, que se favorece con los siguientes procesos: congelación, liofilización y rehidratación. (157)

La preparación de VML se basa en el método de formación de una película seca de lípido, que se convierte en liposoma por agitación mecánica y/o sonicación en medio acuoso. Algunos métodos alternativos son: (158)

a. Evaporación de fase invertida: formando vesículas unilaminares largas, incluyendo la emulsificación de lípidos con la subsecuente remoción de un solvente orgánico por evaporación.

b. Reconstitución de un medio acuoso: preparación en seco de una solución lipídica en solventes orgánicos y la presencia de sorbitol o cloruro de sodio como portador pasivo.

Dentro de las etapas de sonicación los preliposomas están basados en membranas lipídicas que se concentran en etanol y agua convirtiéndolas en dispersiones más estables por dilución

de la fase acuosa.

Los fármacos solubles en agua incluyen preliposomas que son atrapados en liposomas ya formados. (15)

#### 7.1.6 MODELOS Y MECANISMOS DE LIBERACION

Los fármacos que son liberados por fotodegradación siguen una cinética de primer orden, incluso sin la presencia de liposomas. (16)

#### 7.1.7 VENTAJAS

Actualmente el uso de vesículas de fosfolípidos tienen una gran difusión, como es el caso de los liposomas usados como sistemas de liberación controlada. (16)

Los liposomas son empleados como portadores de fármacos, en los que su aplicación está en función de sus propiedades farmacocinéticas y clínicas. (16)

Históricamente su formulación está basada en componentes lipídicos semejantes al dicetilfosfato, estearilamina, fosfatidilserina y cardiolipina. Sin embargo, éstos liposomas presentan reacciones tóxicas por lo que se requiere de una modificación. De esta forma se han creado liposomas con vesículas multilaminares. Figura 17., en los cuales se entrapan pequeñas cantidades de fármaco pero también parecen ser muy inestables a fluidos biológicos, y además de son reconocidos rápidamente por los macrófagos; no obstante esto se puede hacer más estable adicionando un derivado del huevo, la fosfatidilcolina, o bien emplear una matriz de gel flexible como el colágeno, quien se puede colocar como un implante local

en regiones como la vagina, el recto y cavidades auriculares.

(152,108)

La administración oral es limitada en estos casos, puesto que se requiere de una mayor concentración de fármaco cuando se trata de una aplicación local. La liberación topica de derivados de la teofilina directamente en la piel, alcanza un nivel terapéutico más efectivo. (164)

#### 7.1.8 SISTEMAS COMERCIALES

Dentro de estos sistemas de liberación, se encuentra un desarrollo hacia la protección de tejidos huésped, y la reducción del metabolismo del fármaco. Un ejemplo es el Prazinquantel, fármaco que actúa en el hígado para evitar la reproducción del esquistosomiasis, ya que éste es un antihelmíntico altamente efectivo contra éste parásito; (167) por otro lado, existe una aplicación tópica en tratamientos quirúrgicos o heridas y quemaduras. (168) Así como también liposomas de dipalmitol fosfatidilcolina. (169)

El campo de los liposomas es tan amplio, que actualmente contienen fosfato de cloroquina para proteger contra la malaria. Así también, existen las inmunoliposomas de cisplatín para el tratamiento de neoplasma ovarico (células cancerosas), (170) o bien liposomas que contienen manitol. (171)

También existen liposomas que contienen citarabina, la cual es administrada directamente al tejido pulmonar, además de hormonas e insulina, (172) y la indometacina colocada en liposomas presentado una mejor actividad terapéutica. (173)

La psoriasis, enfermedad inflamatoria recurrente en piel se



caracteriza por una aceleración epidermal del ciclo celular, causada por defecto en la cascada de la adenosina 3,5,-monofosfato ciclica (AMPc). La teofilina inhibidor de la fosfodiesterasa inactiva el AMPc, por lo que se sugiere como un posible tratamiento de dicha enfermedad. (16)

#### 7.1.9 PERSPECTIVAS Y SISTEMAS EN INVESTIGACION

Una de las perspectivas de los liposomas, es el caso de la ciclosporina que es un fármaco inmunosupresivo que ofrece las siguientes ventajas: es biodegradable, no presentan reacciones antigénicas, el fármaco al ser encapsulado se protege contra las enzimas degradativas, y además reduce la toxicidad del fármaco. (Figura 17) (17)

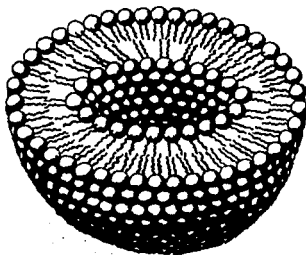


Figura 17 Liposoma de vesícula multilaminar (MLV). (17)

Actualmente muchas vacunas se administran por via parenteral para proteger contra patogenos sistemicos. Esto se debe a que los antigenos son particulas o peptidos muy grandes que presentan una mala liberacion en sitios de inmunidad especifica. Ocasionada por una mala accion enzimatica o baja absorcion. No obstante el primer camino de inmunizacion son las formulaciones orales a partir de organismos vivos atenuados, seguida del uso de peptidos con una alta capacidad de unirse y ser absorbido a nivel intestinal para generar una respuesta local y sistémica. Un ejemplo de vacuna oral es la de la poliomiélitis. Sin embargo, continuamente ésta via requiere de dosis altas y una mayor frecuencia en su administracion comparativamente con la inmunización sistémica.

Para evitar una falla de éstas vacunas se emplean soluciones antiácidas para evitar la degradación de los antigenos, como es el caso de la vacuna del colera y tifoidea. También una segunda etapa de seguridad es el uso de polimeros formando un recubrimiento enterico que facilita la absorcion. (174)

## 7.2 PELLET Y MICROPELLET

### 7.2.1 DEFINICION

Tradicionalmente la palabra Pellet se usa para describir una variedad de productos sistémicos geoméricamente definidos como aglomerados.

Se obtienen por diversos pasos empleando materiales y procesos diferentes. (117)

Los pellets son cuerpos esféricos formados por una masa

finamente dividida en partículas. (17) Su tamaño se encuentra en un intervalo de 0.5-1.5 mm, variando quizás por la técnica empleada o por necesidad. (17)

### 7.2.2 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTES

Dentro de los factores que pueden afectar la velocidad de liberación del fármaco, son las condiciones de postrecubrimiento al adicionar hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). (17)

### 7.2.3 TECNICAS DE MANUFACTURA

Mediante una técnica de rotación continua el fármaco es cubierto por una matriz como soporte, (Figura 18) y posteriormente cubiertas con una membrana insoluble en agua, con el fin de que el fármaco sea liberado cuando la matriz esté expuesta a un líquido, que al penetrar al interior forma una solución saturada; posteriormente se lleva a cabo la difusión del fármaco a través de la membrana. La solución se mantiene saturada mientras el fármaco sólido esté presente. (17)

Las técnicas de manufactura más empleadas en estos sistemas es la extrusión y esferonización. (17)

a. Estrusión: es un método donde se aplica presión a grandes cantidades de masa, de tal forma que el flujo pase a través de una abertura definida, una vez definida las dimensiones de las partículas aglomeradas. La geometría seccional transversa se define por la abertura mencionada y dependiendo del material a estruir se fabrican diversos dispositivos basado en la estrusión por enroscamiento. por

tamizado o por enrollamiento y llenado. La extrusión puede ser un proceso discontinuo, semidescontinuo o continuo, dependiendo del equipo e instrumentos a emplear. (114)

b. Esferonización: no es una técnica relativamente nueva, sino más bien se ha modificado para mejorarla. Este proceso está basado en la forma geométrica esférica puesto que es la de mayor facilidad a recubrir por la baja área superficial que presenta. Esta técnica empezó con partículas estruvidas húmedas, dichas formas cilíndricas se fragmentan hasta obtener un tamaño uniforme que instantáneamente adquiere la forma esférica. Posteriormente se adiciona material líquido para mezclar, ya que la esferonización se puede auxiliar con aire. Para realizar este proceso se diseñan dispositivos de forma cilíndrica con discos de rotación horizontal. (117)

La pelletización es un proceso de aglomeración que convierte finos polvos o granulos de fármaco y excipiente en pequeñas entidades esféricas o semiesféricas. Podemos incluir también: (117)

a. Globulación a partir de rociado seco y rociado congelado. Durante el rociado seco la entidad de fármaco en solución se introduce en una corriente de aire caliente generándose partículas altamente esféricas. Esta técnica se emplea para fármacos biodisponibles de baja solubilidad.

b. Rociado congelado, proceso donde el activo se coloca en un crisol para convertirse en gomas o ceras, en el interior de una cámara de aire a una temperatura inferior del punto de fusión de los componentes y lograr pellets esféricos congelados.

c. Compresión: es un proceso de pelletización donde la

mezcla de activos y excipientes se compactan bajo una presión, para generar pellets de tamaño y forma definidos. Los pellets de menor tamaño pueden usarse para rellenar cápsulas. Técnica semejante a la empleada en la manufactura de tabletas.

d. Formación de esferas: partículas finamente divididas se convierten a partículas esféricas por rotación continua. Se usan tambores, discos o mezcladores.

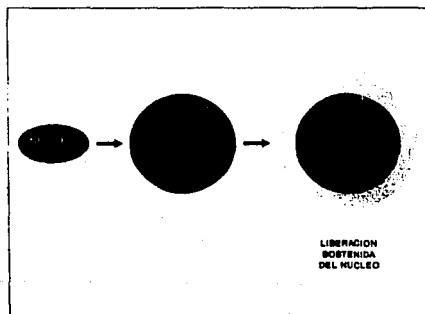


Figura 18. Esquema de recubrimiento de pellets. (175)

#### 7.2.4 MODELOS Y MECANISMOS DE LIBERACION

Durante un periodo fijo de tiempo se mantiene la segunda ley de Fick, esto es: (177)

$$J = (1/A) \, dm/dt = (D/h) (C_s - C)$$

Ec. 30

Donde:

J = el flujo

A = el área de la superficie

m = la masa y

C = la concentración exterior de la gragea a un tiempo t y

D = el coeficiente de difusión del fármaco a través de la membrana.

Si el volumen de la celda de disolución es V, entonces la concentración a un tiempo t está dada por:

$$C = m/V \quad \text{Ec. 31}$$

la cual, insertada en la ecuación 31 da:

$$dC/[S-C] = (A \cdot D / [h \cdot V]) \cdot dt \quad \text{Ec. 32}$$

Todo el fármaco será disuelto en un punto al mismo tiempo,

$t^*$  y la ecuación 31 entonces se convierte en:

$$J = k \cdot [C^* - C] \quad \text{Ec. 33}$$

en donde  $C^*$ , es la concentración interior a un tiempo  $t^*$

Tratando los datos, en la ecuación 33:

$$\ln [C^* - C] = -k (t - t^*) + \ln C^* \quad \text{Ec. 34}$$

Considerando que  $t^*$  se introduce como una condición inicial y  $C^*$  es la concentración a un tiempo infinito.

Por lo tanto, un pellet cubierto por una película funciona como un sistema tradicional de difusión controlada. (179)

La formación de micropellets de etilcelulosa es un fenómeno fisicoquímico formado por fuerzas cohesivas a lo largo de toda la molécula de etilcelulosa. Se considera que la cinética que siguen es de primer orden de acuerdo a la ecuación de Higuchi. (175)

#### 7.2.5 VENTAJAS

En ocasiones se da una incompatibilidad entre el principio activo y la celulosa, por lo que las microtabletas son una alternativa para ser pellets. (180)

Estos productos no solo ofrecen la ventaja de un diseño y desarrollo de formas de dosificación, sino que también, se emplean para mejorar la seguridad y eficacia de agentes bioactivos. Los pellets que contienen principios activos se administran en forma de suspensión, cápsulas o tabletas, esto ofrece una mayor ventaja terapéutica sobre formas de dosificación de unidades simples. Además se aumenta la absorción en TGI, disminuyendo los efectos adversos como la irritación y la acción se mantiene por amplios periodos de tiempo. (17)

#### 7.2.6 SISTEMAS COMERCIALES

Uno de los fármacos empleados en estos sistemas es la cimetidina, que es un receptor antagonista específico H<sub>2</sub>, y es capaz de mantener un nivel plasmático constante de fármaco, además de reducir la frecuencia de administración. (175)

### 7.3 NANOPARTICULAS Y MICROPARTICULAS

#### 7.3.1 DEFINICION

Las nanopartículas son sistemas coloidales seriados, con un tamaño que va desde 10 hasta 1000 nanómetros en diámetro.

Su principal característica es que la adsorción del fármaco es resistente en la superficie asociada con la matriz, (155) además de que el fármaco se encuentra englobado en la nanopartícula y es liberado al degradarse el polímero. (152)

#### 7.3.2 FACTORES DE CONTROL MAS IMPORTANTES

Las micropartículas presentan cierta protección a las enzimas proteolíticas del intestino delgado. Dicha protección se aumenta por el empleo de una cubierta polimérica a cierto pH, que a su vez previene la degradación enzimática y el jugo gástrico.

Estos sistemas ofrecen una liberación específica de antígenos o liberación simultánea incorporándose adyuvantes que la faciliten. (174)

#### 7.3.3 MATERIAL PARA SU ELABORACION

Se fabrican usando polímeros como el polialquilcianoacrilato, el polimetilmetacrilato, la polivinilpiridina, el poliglutaraldehído, las poliacrilamidas, las gelatinas y la albúmina. (152,153)

Sin embargo, en la actualidad se formulan nanopartículas de digoxina utilizando un polí (ε-caprolactona), que ofrece buena estabilidad en fluidos biológicos, (154) ya que en términos generales estas nanopartículas son portadores de fármacos coloidales apropiados, debido a su biodegradabilidad y buena



estabilidad. (172)

#### 7.3.4 TECNICAS DE MANUFACTURA

Estas nanopartículas al igual que los liposomas se fabrican por una técnica de compresión de un núcleo líquido o sólido, rodeado por una membrana delgada e insoluble de polímero sintético, (162) requiriéndose de solventes orgánicos para efectuar la polimerización, que es seguida de una emulsificación. (165)

#### 7.3.5 VENTAJAS

Las nanopartículas son usadas como sistemas de liberación para fármacos oftálmicos, antibióticos, anticolinérgicos y anticarcinógenos.

El fármaco se incorpora en el interior de la superficie de la nanopartícula durante la polimerización o adsorción una vez que la nanopartícula fue previamente formada en suspensión.

(162,164)

#### 7.3.6 SISTEMAS COMERCIALES

En 1989 se desarrollan sistemas de micropartículas compuestos por  $\alpha$ -albumina (OVA). Las nanopartículas de polialquilmacrilato muestran mayor absorción oral de vincamina, aceite iodizado e insulina. (174)

El Dexorubicin es un antibiótico efectivo de antraciclina usado para enfermedades malignas. (145,161,169.) y la Indometacina que se emplea por su actividad anti-inflamatoria.

(172)

### 7.3.7 PERSPECTIVAS Y SISTEMAS EN INVESTIGACION

El tamaño pequeño y naturaleza de biodegradación de las nanopartículas, promete portadores para inyecciones parenterales y liberación sostenida que al mismo tiempo se libere en un sitio específico, (2) además se pueden usar como coadyuvantes para vacunas logrando una distribución en todo el cuerpo. (174,187)

## CONCLUSIONES

El desarrollo del presente texto da a conocer en forma general la aplicación de los sistemas terapéuticos de liberación controlada. Estos sistemas forman parte de una área de bastante interés para la industria farmacéutica, puesto que la fabricación de nuevos productos, así como el mejoramiento de productos genéricos proporciona amplias ventajas en cuanto a mejorar la actividad farmacológica, disminución de la dosificación del fármaco, mantener un nivel de principio activo constante, por un tiempo prolongado, proporcionar una actividad específica y tratar de reducir los costos de manufactura.

Los sistemas terapéuticos de liberación controlada en la actualidad son una opción para el tratamiento y prevención de muchas enfermedades. Su estudio no solo está enfocado a un área determinada, sino que se involucran todas aquellas relacionadas con la rama farmacéutica. Tal es el caso de la inmunización por vía oral que ofrece mayor ventaja que la administración parenteral, hablando de estos sistemas. Por tales razones este tema es una perspectiva para el inicio de la siguiente década, lo que exige una investigación más minuciosa.

El texto es un medio que promueve el interés de estos sistemas hacia todas las personas que deseen conocer y ampliar este tema.

## APENDICE I

### CENTROS DE INVESTIGACION EN DISTINTAS ZONAS.

#### LISTA TEMATICA DE LOS STLC.

- A. - Liberación Controlada.
- B. - Mecanismos de Liberación y Permeación.
- C. - Difusión.
- D. - Polímeros usados en los STLC.
- E. - Vía de Administración.
- F. - Cápsulas.
- G. - Pellets.
- H. - Transdérmicos.
- I. - Liposomas.
- J. - Macro y Micromoléculas.
- K. - Microcápsulas.
- L. - Microesferas.
- M. - Microemulsiones.
- N. - Micropellets.
- O. - Formulacion.

#### RELACION TEMATICA

| PAIS Y UNIVERSIDAD  | TEMA | No<br>ARTICULOS |
|---|------|-----------------|
| ALEMANIA.<br><i>Institut für Pharmaceutische<br/>Technologie der Technischen Universität<br/>Braunschweig, Braunschweig, Germany.</i> | CA)  | 1               |

Cont.

|   |  |           |
|---|--|-----------|
| <p>ESPAÑA.</p> <p><i>Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de la Laguna, Tenerife España.</i></p>   | <p>CA, OJ</p>                                    | <p>1</p>  |
| <p>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.</p> <p><i>Biopharmaceutics Researchs Resources, Food and Drug Administration, Washington, D.C.</i></p> <p><i>Center for Biopharmaceutical Technology Division, P.O., Leiden, The Netherlands. Institute Rensselaer, N.Y. College of Pharmacy and Allied Health Sciences Boston, MA. College of Pharmacy, The University of Michigan, Ann Arbor, Michigan. Collège of Pharmacy, The university of Texas at Austin USA. Controlled Drug Delivery Research Center, Rutgers University, College of Pharmacy, Busch Campus Piscataway, New Jersey. Department of Industrial and Physical Pharmacy West Lafayette, Indiana, USA. Department of Nutrition and Food Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA. Department of Phamaceutical Chemistry, The University of Kansas, Lawrence, KS USA. Department of Pharmaceutical Sciences Sterling-Winthrop Research Institute Rensselaer, New York. INTERx Research Corp., Merk Sharp &amp;</i></p> | <p>CA, B, D.</p> <p>E, H, I.</p> <p>J, L, OJ</p> | <p>23</p> |

Cont.

|   |                                   |                 |
|---|-----------------------------------|-----------------|
| <p><i>Dohme Research Laboratories,<br/>Lawrence, KS USA.<br/>Purdue University, Department of<br/>Industrial and Physical Pharmacy,<br/>West Lafayette, Indiana, USA.<br/>Silicone Research Department,<br/>Dow Corning Corporation, Midland,<br/>Michigan.<br/>The Liposome Company, INC., Princeton<br/>Forrestal Center, Princeton, NJ.</i></p>  |                                   |                 |
| <p><i>FINLANDIA.<br/>Department of Pharmaceutical<br/>Technology, University of Kuopio,<br/>Kuopio Finland.</i></p>   | <p><i>(A, B, E)</i></p>           | <p><i>1</i></p> |
| <p><i>FRANCIA.<br/>Cannon Center of Materials, Faculty<br/>of Science, University of<br/>Saint-Etienne France.<br/>Laboratoire de Pharmacie Galénique<br/>et Industrielle, U.F.R. de<br/>Pharmacie de Grenoble, Meylan, France.<br/>Laboratoire Galénique, Faculté de<br/>Pharmacie, Université de Paris-Sud,<br/>Chatenary-Malabry, France.<br/>SEARLE Recherche et Développement,<br/>Sophia Antipolis, Valbonne, France.</i></p> | <p><i>CA, B, C.<br/>D, L)</i></p> | <p><i>5</i></p> |
| <p><i>GRECIA.<br/>Laboratory of Pharmaceutical Technology,<br/>Department of Pharmacy, University of<br/>Thessaloniki, Thessaloniki Greece.</i></p>   | <p><i>(A, D, L)</i></p>           | <p><i>1</i></p> |

Cont.

|   |                              |          |
|---|------------------------------|----------|
| <p>HOLANDA.</p> <p><i>Center for Biopharmaceutical Technology<br/>Division, P.O., Leiden, The Netherlands.</i></p>  | <p>CA,HD</p>                 | <p>1</p> |
| <p>INDIA.</p> <p><i>Department of Pharmaceutical Sciences,<br/>Nagpur University, Nagpur India.<br/>Division of Pharmaceutics, Department<br/>of Pharmacy, Jadavpur<br/>University, Calcutta, India.<br/>Pharmaceutics Laboratory, Pharmacy<br/>Department Faculty of technology<br/>and Engineering M.S. University of<br/>Baroda, Baroda India<br/>The Bombay College of Pharmacy<br/>Kalina, Bombay.</i></p> | <p>CA,D,F,<br/><br/>H,ND</p> | <p>6</p> |
| <p>ISRAEL.</p> <p><i>Department of Pharmacy, School of<br/>Pharmacy, Hebrew University of Jerusalem.</i></p>  |                              | <p>1</p> |
| <p>ITALIA.</p> <p><i>Department of Pharmaceutical Sciences,<br/>University de Modena, Modena Italy.<br/>Dipartimento di Scienza e Tecnologia del<br/>Farmaco, Universita degli Studi,<br/>Torino (Italy) and SCLAVO, Siena Italy.<br/>University of Trieste, Institute of<br/>Pharmaceutical Technology, Trieste Italy.</i></p>   | <p>CA,B,MD</p>               | <p>3</p> |
| <p>JAPON.</p> <p><i>Department of Pharmaceutical Services,<br/>Kumamoto University Hospital,<br/>Kumamoto, Japan.<br/>Faculty of Pharmaceutical Sciences,<br/>Science University of Tokyo, Japan.</i></p>   | <p>CA,E,JD</p>               | <p>8</p> |

Cont.

|  |        |   |
|--|--------|---|
| <i>Shionogi Research Laboratories Shionogi &amp; Co., Ltd., Fukushima-ku, Osaka, Japan.</i>  | -      |   |
| REINO UNIDO: INGLATERRA.<br><i>Department of Pharmaceutical Sciences,<br/>University of Nottingham,<br/>Nottingham UK.</i>   | CLJ    | 6 |
| REPUBLICA DE CHINA.<br><i>Biopharmaceutics Laboratory, Department<br/>of Medical Research, Veterans<br/>General Hospital, Taipei, Taiwan,<br/>Republic of China.</i> | CA, D  | 1 |
| SUDAFRICA.<br><i>School of Pharmaceutical Sciences,<br/>Rhodes University Grahamstown<br/>South Africa.</i>  | CD, F  | 2 |
| SUECIA.<br><i>Apoteksbolaget AB, Central Laboratory,<br/>Stockholm, Sweden.<br/>Department of Pharmaceutics, Uppsala<br/>Biomedical Center, Uppsala, Sweden.</i>     | CA, HD | 1 |
| TURQUIA.<br><i>Department of Pharmaceutical Technology,<br/>Faculty of Pharmacy, University of<br/>Harmara Istanbul Turkey.</i>                                      | CA, L  | 2 |
| YUGOSLAVIA.<br><i>Sciences, Department of Pharmacy and<br/>Faculty of Electrical and Computer<br/>Engineering, Ljubljana Yugoslavia.</i>                             | CA     | 1 |



**PUBLICACION DE ARTICULOS**

| <b>REVISTA</b>                           | <b>No. DE ARTICULOS</b> |
|--|-------------------------|
| International Journal Pharmaceuticals    | 38                      |
| Drug Development And Industrial Pharmacy | 36                      |
| Journal Pharmaceutical Science           | 17                      |
| Journal Controlled Release               | 7                       |
| Pharmaceutical Research                  | 5                       |
| STP Pharmacy Science                     | 5                       |
| Journal Pharmacy Pharmacolgy             | 4                       |
| Pharmaceutical Acta Helvetica            | 4                       |
| Pharmaceutical Technology International  | 4                       |
| Clinic Pharmacokinetic                   | 3                       |
| Acta Pharmaceutical Sinica               | 2                       |
| Biomaterial                              | 2                       |
| Lancet                                   | 2                       |
| Manufacturing Chemistry                  | 2                       |
| Pharmaceutical Manufacturing             | 2                       |
| SRI International                        | 2                       |
| Acta Pharmaceuticals Technology          | 1                       |
| American Journal Hospital Pharmacy       | 1                       |
| An Real Acta Pharmacy                    | 1                       |
| Biopharmaceutical Drug Dispositiv        | 1                       |
| Bulletins Pharmacy Science Assuit Univ   | 1                       |
| C & EN                                   | 1                       |
| Chemistry Engenery Commun                | 1                       |
| Chemistry Pharmaceuticals Bulletins      | 1                       |
| Concept And Development Thieme Stratten  | 1                       |
| Controlled Drug Delivery                 | 1                       |

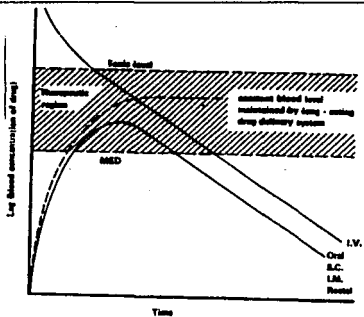
|  |   |
|--|---|
| D & CI   | 1 |
| Drug Absorption                                  | 1 |
| International Journal Pharmacy Technol Prod Mfg. | 1 |
| Journal Parenteral Science Technology            | 1 |
| NZ Pharmacy                                      | 1 |
| Perfum Kosmetics                                 | 1 |
| Pharmacotherapy                                  | 1 |
| Science Pharmaceuticals                          | 1 |
| US Pharmacy                                      | 1 |

NUMERO DE PUBLICACIONES POR AÑO

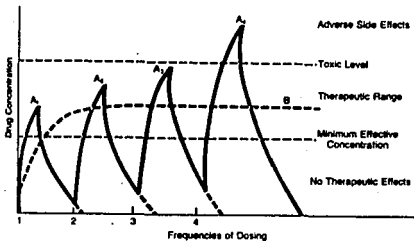
| AÑO  | No ARTICULOS |
|------|--------------|
| 1982 | 3            |
| 1982 | 4            |
| 1984 | 4            |
| 1985 | 16           |
| 1986 | 7            |
| 1987 | 4            |
| 1988 | 8            |
| 1989 | 20           |
| 1990 | 23           |
| 1991 | 62           |
| 1992 | 19           |

## APENDICE 2

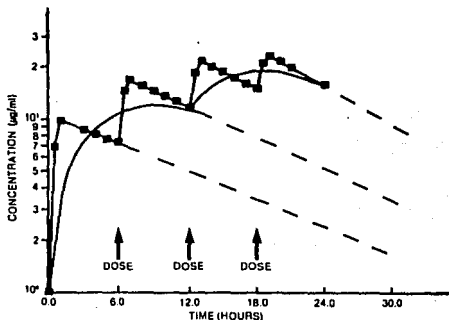
### REPRESENTACION GRAFICA DE DIFERENTES FORMAS DE LIBERACION CONTROLADA Y LIBERACION CONVENCIONAL.



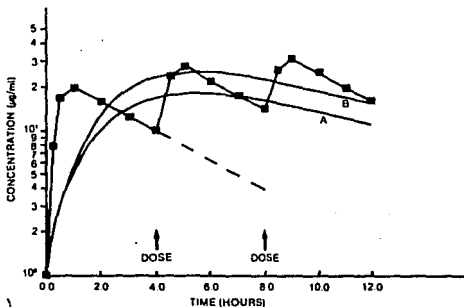
1. Ilustración teórica que compara el perfil de concentración desde un sistema de liberación controlada de acción retardada y formas de dosificación convencional de liberación inmediata por varias rutas de administración.



2. Ilustración teórica que compara el perfil de la concentración de fármaco en sangre, de dosis múltiples desde una forma de dosificación convencional ( $A_1, A_2, A_3, \dots$ ) y una dosis simple desde sistemas de acción retardada y liberación controlada (B).

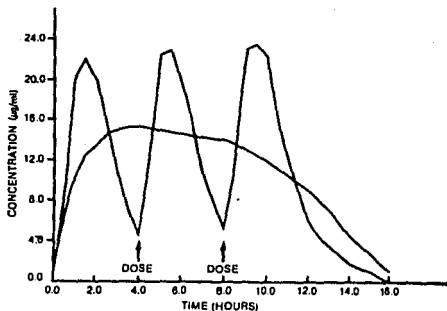


3. Perfil de la concentración plasmática en la liberación, de un fármaco de acción retardada, por dosis múltiples desde una formulación de liberación inmediata, una dosis cada 6 hr, y desde una formulación de liberación controlada con una dosis cada 12 hr.

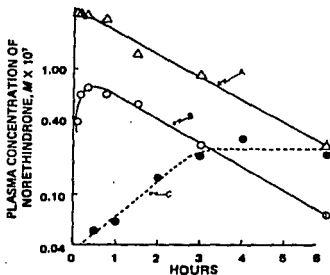


4. Perfil de la concentración plasmática de un fármaco con una vida media biológica de 3 hr, liberado por una forma de liberación inmediata, una dosis cada 4 hr, o una dosis simple en una formulación de liberación controlada A o B.

**TESIS CON  
FALLA LE ORIGEN**

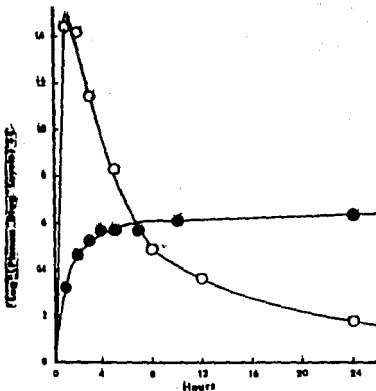


5. Perfil de la concentración plasmática de un fármaco de acción corta, con una vida media biológica de 1 hr, liberado por dosis múltiple desde una formulación de liberación inmediata o por una dosis simple desde una formulación de liberación controlada.

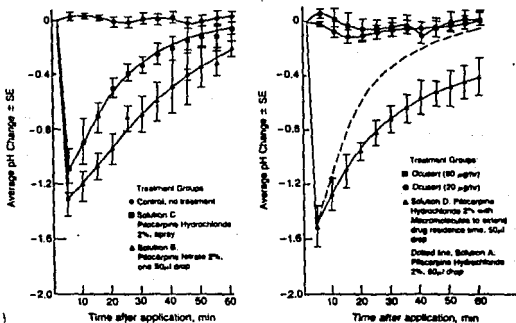


6. Curso del tiempo de concentración plasmática de norethindrone, seguida por una administración de una dosis simple (5mg.0.2ml) vía intravenosa (A) y diacetato de etnodol vía intravaginal (B).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

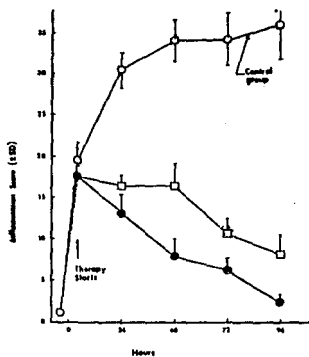


7. Comparación del perfil plasmático de acetato de medroxi-progesterona (MPA) en 5 mujeres siguiendo una administración oral de 10mg de MPA en tabletas (O) y administración intravaginal desde un anillo vaginal (\*).



8. Comparación del efecto en la película lagrimal de conejo de sales de pilocarpina liberada de una solución de gotas para ojos, una formulación spray, o desde un sistema Ocuser.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



9. Efecto del acetato de prednisona administrada por inserción ocular □ y gotas para ojos ○ en la inflamación de ojo de conejos.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Haward J.S., *Improved drug delivery*, Special Report, April 1985 C & EN Washington, 30-48.
- 2.- Koch H.P., *Controlled drug delivery systems*, Sci. Pharm., 59, (Jun 30) 1991, 85-100.
- 3.- Szykarsk H.A., Tucker I.G. and Knight T., *Modified-release oral dosage forms available in Australia*, N.Z. Pharm., 11, (Jun) 1991, 12-17.
- 4.- Robinson J.R., Lee H., *Controlled Drug Delivery*, 2a ed., Drug Pharma. Sci., 29, Marcel Dekker, INC. USA 1987, Cap.1.
- 5.- Roseman T.J., Mansdorft S.Z., *Controlled Release Delivery Sstems*, 1a ed., Maecel Dekker, INC., USA 1983, Cap.1.
- 6.- Chien Y.W., *Novel Drug Delivery Systems*, 1a ed., Marcel Dekker, INC., A series of Textbooks and Monographs, N.Y., EUA, 14, 1982, y 1992, pp 13; 54, 107, 220.
- 7.- Quintanar G.D., Estrada F.L., *Diseño y Caracterización de STAS de Furosemida* (Tesis), UNAM (FES-Cuautitlán) 1987, 1-2.
- 8.- Longier M.A., Robinson J.R., *Sistemas de liberación sostenida de drogas*, Cap. 92.
- 9.- Chafi N., Montherd J.P. and Vergnaud J.M., *Dosage form with salicylic acid attached to a polynhydride polymer dispersed in an Eudragit matrix*, Int. J. Pharma., 52, 1989, 203-211.
- 10.- Deasg P.B., *Microencapsulation and related drug processes*, Marcel Dekker Tnn, N.Y., 20, 1984, Cap. 9-10.
- 11.- Urtili A., *Controlled drug delivery devices for experimental ocular studies with timolol 1. In vitro release studies*, Int. J Pharma., 61, 1990 235-240.



- 12.- Madan P.L., *Sustained-release Drug Delivery Systems Part VI Special Devices*, Pharma. Manuf., 2(7), July 1985. 33-40.
- 13.- Parikh N.H., Bobar A., Plakogiannis F.M., *Transdermal Therapeutic Systems (Part I)*, Pharm. Acta Helv. 59(11), 1984. 290-293.
- 14.- Heilman, K., *Therapeutic Systems Rate-Controlled Drug Delivery; Concept and Development*, Thieme Stratten, N.Y. 1984. 115-118.
- 15.- Chafi N., Montheard J.P. and Vergnaud J.M., *Dosage form with drug attached to polymer (polyanhydride) dispersed in a Eudragit matrix: preparation and release of drug in gastric liquid.*, Int. J. Pharma., 45, 1988 229-236.
- 16.- Jain N.K., and Misra A.N., *Controlled release capsule of tetracycline hydrochloride*, Drug Dev. Ind. Pharm. 15(5), 1989. 825-844.
- 17.- Feijen, J., *Controlled drug delivery based on the use of synthetic polymers*. XIV Meeting of French Polymer Group Roven, Nov. 1984. 290-293.
- 18.- McGinity J.W., Cameron C.G. and Cuff G.W., *Controlled-release theophylline tablet formulations containing acrylic resins. I. Dissolution properties of tablets*, Drug Dev. Ind. Pharm. 9, 1983. 57-68.
- 19.- Heller J., *Biodegradable polymers in controlled drug delivery.* SRI International.
- 20.- Naidoo N.T. *Encapsulation and in vitro release of indomethacin from semi-solid matrix capsules*, Inter. J. Pharm. 55, 1989. 53-57.

- 21.- Uko-Nne S.D., Mendes R.W., and Jambhekar S.S., *Dried Molasses as a direct compression matrix for oral controlled release drug delivery II: Release mechanism and characteristics of theophylline from a molasses-HPMC matrix*, Drug Devel. Ind. Pharm., 15(5), 1989. 719-741.
- 22.- Eskilson C., *Controlled Release by microencapsulation*, Mfg. Chem. 58(3), Mar. 1985. 33-36.
- 23.- Chiu L.L. and Peck G.E., *Water based silicone elastomer controlled release tablet film coating VI: The effect of tablet shape.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(3), 1992. 333-343.
- 24.- Kawashima Y., et al., *Control of prolonged drug release and compression properties of Ibuprofen microsponges with acrylic polymer Eudragit RS, by changing their intraparticle porosity.*, Chemical Pharm. Bull., 40(1), 1992. 196-201.
- 25.- Adeyeye C.M. and Price J.C., *Development and evaluation of sustained-release ibuprofen variables on physical characteristics.*, Pharm. Res. 8, Nov. 1991. 1377-1383.
- 26.- Chow M.S. and Sun H., *Time to reach steady state after the administration of intravenous bolus, constant infusion and oral immediate-release and sustained release preparations.*, Pharmacol. Therapy, 10(6), 1990. 400-405.
- 27.- Uko-Nne S.D., Mendes R.W., and Jambhekar S.S., *Dried Molasses as a direct compression matrix for oral controlled release drug delivery I: Matrix development and drug release.*, Drug Devel. Ind. Pharm., 15(5), 1989. 705-718.
- 28.- Joshi A. and Himmelstein K.J., *Dynamics of controlled release from bioerodible matrices.*, J. Controlled Release 15, (Apr) 1991. 98-104.

- 29.- Wilson, C.G. et al., *The influence of food on the absorption of acyclovir...*, Int. J. Pharm., 38, 1987, 221-225.
- 30.- El-Arini S.K., Shiu G.K., and Skelly J.P., *Theophylline-Controlled release preparations and fatty food: an in vitro study using the rotating dialysis cell method*, Pharm. Res. 7(11), 1990, 1134-1140.
- 31.- Parab P.V., Oh C.K. and Ritschel W.A., *Sustained release from Precitrol<sup>®</sup> (glycerol palmito-stearate) matrix. effect of nannitol and hydroxypropylmethylcellulose on the release of theophylline*, Drug Dev Ind.Pharm., 12, 1988, 1309-1327.
- 32.- Li, L. C. and Tu, Y.H., *In vitro drug release from matrix tablets containing a silicone elastomer latex*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(16), 1991, 2197-2214.
- 33.- Ramadan M.A. and Tawashi R., *Effect of surface geometry and morphic features on the flow*, J. Pharm. Sci., 79(10) Octr. 1990, 929-933.
- 34.- Peters H.J.W., Van Bommel E.M.G. and Fokkens J.G., *Effect of gelatin properties in complex coaservation processes.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(1), 1992, 123-134.
- 35.- Wan L.S., Heng P.W. and Chia C.G., *Preparation of coated particles using a spray drying process with an aqueous system.*, Int. J. Pharm., 77, Nov. 1991, 183-191.
- 36.- Akbuga J., *Preparation and evaluation of controlled release furosemide microspheres by spherical crystallitation.*, Int. J. Pharm., 53, 1989, 99-105.

- 37.- Yoshizawa H. and Koishi M., *The coating and the encapsulation of an interactive powder mixture and its applications to sustained release preparations.* J. Pharm. Pharmacol., 42, 1990. 873-878.
- 38.- Das S.K., and Bijan K.G., *Simulation of physiological pH-time profile in vitro dissolution study.* Drug Dev. Ind. Pharm., 14(4), 1988. 537-544.
- 39.- Yoshiteru W., et al., *Preparation of enteric granules of aspirin prepared by acylglycerols.* Int. J. Pharm., 64, 1990. 147-154.
- 40.- Nakano M., et al., *Sustained release of theophylline from hydroxypropylcellulose tablets.* J. Pharm. Sci., 72, 1983. 378-380.
- 41.- Bodmeier R. and Paeratakul O., *Process and formulation variables affecting the drug release from chlorpheniramine maleate-loaded beads coated with commercial and self-prepared aqueous ethyl cellulose pseudolatex.* Inter. J. Pharm. 70, 1991. 59-68.
- 42.- Ghannam M.M., Kakuji T. and Chien Yie W., *Kinetics and thermodynamics of drug permeation through silicone elastomers (1) Effect of penetrant hydrophilicity.* Drug Dev. Ind. Pharm. 12(3), 1986. 303-325.
- 43.- Lin Shan-Yang, KaoYuh-Horng, *Effect of Eudragit resins and dibasic calcium phosphate on the compaction and dissolution behavior of directly compressible controlled-release theophylline tablet.* Drug Dev. Ind. Pharm. 16(5), 1990. 855-874.

- 44.- Duchene D., Touchard and Peppas. *Methods to study bioadhesion*, Drug Dev. Ind. Pharm., 14 (2-3), Feb. 1988. 293-304. (2/3)
- 45.- Kataro I.D.A., et al., *Measurement of adhesive force between particles and polymer films.*, Chemical Pharm. Bull. 40(1), 1992. 189-192.
- 46.- Dubernet C., Rouland J.C. and Benoit J.P., *Comparative study of two ethylcellulose forms (raw material and microspheres) carried out through thermal analysis.*, Int. J. Pharm., 64, 1990. 99-107.
- 47.- Chiu L.L. and Garnet E.P., *Water based silicone elastomer controlled release tablet film coating I: Free film evaluation.* Drug Dev. Ind. Pharm. 15(1). 1989. 65-95.
- 48.- Chiu L.L. and Peck G.E., *Water based silicone elastomer controlled release tablet film coating II-Formulation.* Drug Dev. Ind. Pharm., 15(4). 1989. 499-531.
- 49.- Rowe P.C., *The effect of the molecular weight of ethyl cellulose on the drug release properties of mixed films of ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose.*, Int. J. Pharm., 29, 1986. 37-41.
- 50.- Bhargava H.N., Narurkar A. and Lieb L.M., *Using microemulsions for drug delivery.* Pharm. Technol., 11, Marzo 1987. 45-50.
- 51.- Mathis C. and Heimendinger J., *Drug release from semi-solid matrix systems an hard capsules.* Drug Dev. Ind. Pharm., 15(14-16), 1989. 2407-2417.

- 52.- Kopcha M., Kakuji T. and Lordi N.G., *Evaluation of methodology for assessing release characteristics of thermosoftening vehicles*, J. Pharm. Pharmacol., 42, 1990. 745-751.
- 53.- Peters H.J., Van Bommel E.M. and Fokkens J.G., *Effect of gelatin properties in complex coaservation processes.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(1), 1992. 123-134.
- 54.- Sudip K.D., *In vitro dissolution profile of theophylline loaded athil cellulose microspheres prepared by emulsification solvent evaporation*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(18), 1991. 2521-2528.
- 55.- Fu Lu M., Woodward L. and Borodkin S., *Xhantain gum and alginate based controlled release theophylline formulations.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(14), 1991. 1987-2004.
- 56.- García E.G., Suketu P.S. and Graham N.J., *Phase Diagram studies of microcapsule formation using hidroxitropil methylcellulose phthalate.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(5), 1992. 561-570 .
- 57.- Peña R.A., et al., *Statistical optimization of a controlled release formulation obtained by a double compression process: Application of an hadamard matrix and a factorial desing.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 15(14-16), 1989. 2419-2440.
- 58.- Peña R.A., et al., *Water uptake and force development in an optimized prplonged release formulation.*, Int. J. Pharm., 73, (Jul.21) 1991. 239-248.

- 59.- Nishioka Y., et al., *A study of embolizing materials for chemo-embolization therapy of hepatocellular carcinoma: Embolic effect of cisplatin albumin microspheres using Chitin and Chitosan and blood and tissue.*, Chemical Pharm. Bull., 40(1), 1992. 267-269.
- 60.- Sheorey D.S., Shastri A.S. and Derle A.K., *Effect of variables on the preparation of shellac microcapsules by solvent evaporation technique: Part 1.* Int. J. Pharm., 68, 1991. 12-23.
- 61.- Kristl A., et al., *Preparation and evaluation of ethylcellulose microcapsules with bacampicillin.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(8), 1992. 1109-1130.
- 62.- Chuwv A., Agarwal S.P. and Adikwn M.V., *Some properties of chloroquine phosphate and quinine hydrochloride microcapsules.*, S.T.P. Pharm. Sci. 1(2), 1991. 117-120.
- 63.- Gidwani R., et al., *Spry-Dried enteric-solid dispersion as a novel oral delivery system for a pentapeptide analog of Thymopentin.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(4), 1992. 385-394.
- 64.- Bonny J.D. and Leven B.H., *Matrix Type controlled release systems: I. Effect of percolation on drug dissolution kinetics.*, Pharm. Acta Helv., 66(5-6), 1991. 160-164.
- 65.- Bidah D. and Vergnaud J.M., *Kinetics of in vitro release of sodium salicylate dispersed in Gelucire.*, Int. J. Pharma., 58, 1990. 215-220.
- 66.- Harris F W., *Controlled release from polymers containing pendent bioactive substituents.*, SRI International.
- 67.- Kelbert M. and Béchard S.R., *Evaluation of a cellulose acetate (CA) Latex as coating material for controlled release products.* Drug Dev. Ind. Pharm., 18(5), 1992. 519-538.

- 68.- Llabrés M., Evora C.M. and Sánchez E., *Multivariate analysis of variance of dissolution data in the development of oral sustained release formulations*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(14), 1990. 2145-2152.
- 69.- Wilson C.G. et al., *Bimodal release of ibuprofen in a sustained-release formulation a scintigraphic and kinetic open study in healthy volunteers under different conditions of food intake*. Int. J. Pharma., 50, 1989. 155-161.
- 70.- Gurny, R., Doelker, E. and Peppas, N.A., *Modelling of sustained release of water soluble drugs from porous hydrophobic polymers*. Biomaterials, 3, 1982. 27-32.
- 71.- Nicklasson M., Brodin A. and Sundelof L.O., *Studies of some characteristics of molecular dissolution kinetics from rotating discs*. Int. J. Pharm., 23, 1985. 97-108.
- 72.- Peppas N.A., *Analysis of Fickian y non-Fickian drug release from polymers*. Pharm. Acta Helv., 69, 1985. 110-111.
- 73.- Peppas N.A. and Segot-Chicq, *Aspects fondamentaux de la diffusion des principes actifs dans les polymères*. STP Pharma, 1, 1985. 121-127.
- 74.- Tojo K. and Chien Y.M., *Mathematical stimulation of controlled drug release from cylindrical matrix devices*. Drug Dev. Ind. Pharm., 10, 1984. 753-769.
- 75.- Touitou E. and Donbrow M., *Drug release from non-disintegrating hydrophilic matrices: sodium salicylate as a model drug*. Int. J. Pharm., 11, 1982. 355-364.

TESIS CON  
FALLA LE CR.GEN



76.- Westerberg M. and Nyström C., *Physicochemical aspects of drug release. XII. The effect of some carrier particle properties and lubricant admixture on drug dissolution from tableted ordered mixtures*, Int. J. Pharm., 69, 1991. 129-141.

77.- Forni F., et al., *An interpretation of the diffusion-type mechanism of drug release from microcapsules*, Int. J. Pharm., 60, 1990. 83-88.

78.- Kawaguchi T., et al., *Rectal absorption of zidovudine.*, Int. J. Pharm., 77, Oct. 1991, 71-74 .

79.- Ritger P.L. and Peppas N.A., *A simple equation for description de solute release / Fickian and no-Fickian release from non-swellable devices in the form slabs, spheres cylinders and discs.* J. Controlled Release, 5, 1987, 23-36.

80.- Malamataris S. and Avgerinos A., *Controlled release indometacin microspheres prepared by using an emulsion solvent-diffusion technique*, Int. J. Pharm., 62, 1990. 105-111.

81.- Munday D.L. and Fassihi A.R., *Controlled release delivery: effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets*, Inter. J. Pharm., 52 1989. 109-114.

82.- Jain N.K. and Naik S.U., *The in vitro and in vivo performance of a novel slow release capsule compared with a conventional capsule*, Drug Dev. Ind. Pharm, 15(1), 1989. 117-132.

83.- Murata K., et al., *Pharmacokinetics of an oral sustained-release diltiazem*, J. Pharm. Sci., 78(11), Nov. 1989. 980-983.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 84.- Shukla A.J. and Price J.C., *Effect of drug loading and molecular weight of cellulose acetate propionate on the release characteristics of theophylline microspheres.*, Pharm. Res., 8, Nov. 1991. 1398-1400.
- 85.- Mrhar A., et al., *Pharmacokinetics evaluation of sustained release formulations of theophylline by analog hybrid simulation*, Int. J. Pharm., 62, 1990. 15-19.
- 86.- Forber J.A., et al., *Evaluation of an ibuprofen controlled release tablet and placebo in postoperative oral surgery pain.*, Pharmacotherapy, 11(3). 1991. 242-248.
- 87.- Lippold Von B.C., Förster H., *Entwicklung, Herstellung und in-Vitro Testung von peroralen depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am des Theophyllins.* Pharm Ind., 44, 1982. 735-740.
- 88.- Kawashima Y., et al., *Novel method for the preparation of controlled-release theophylline granules coated with polyelectrolyte complex of sodium polyphosphate - Chitosan.* J. Pharm. Sci. 74, 1985. 264-268.
- 89.- Motycka S., Newth C.J.L. and Nairn J.G., *Preparation and evaluation of microencapsulated and coated ion-exchange resin beads containing theophylline.* J. Pharm. Sci. 74, 1985. 643-646.
- 90.- Bechgaard H., *Critical factors influencing gastrointestinal absorption. What is the role of pellets* Acta Pharm. Technol., 28, 1982. 147-157.
- 91.- Giunchedi P., et al., *Ketoprofen pulsatile absorption from multiple unit hydrophilic matrices.*, Int. J. Pharm., 77, (Nov.15) 1991. 177-181.

- 92.- Hansson A.G., et al., *Perforated coated tablets for controlled release of drugs at a constant rate*, J. Pharm. Sci., 77(4), April 1988.
- 93.- Murthy R.S., Malhotra M. and Miglani B.D., *Sustained release formulation of salbutamol sulfate.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(10), 1992. 1373-1380.
- 94.- Zentner G.M., McClelland G.A. and Sutton S.C., *Controlled porosity solubility and resin-modulated osmotic drug delivery systems for release of diltiazem hydrochloride.*, J. Controlled Release 16, (Jun-Jul) 1991. 237-243.
- 95.- Hamed H., et al., *Phenylpropranolamine HCl Microcapsules: Preparation and release studies.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(1), 1992. 55-64.
- 96.- Drawan A., et al., *In vitro evaluation of albumin microspheres containing actinomycin D.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(16), 1991. 2229-2237.
- 97.- Chen Q.H., et al., *Study on targeting drug delivery system-characteristics of methotrexate microsphere and experimental treatment of hepatic tumor in rats by arterial mobilization.*, Acta Pharm. Sinica (Yao Hsueh Pao), 26, Apr. 1991. 293-298.
- 98.- Duchene D., Touchard and Peppas, *Methods to study bioadhesion.* Drug Dev. Ind. Pharm., 14(2-3), Feb. 1988. 305-318. (3/3)
- 99.- El-Shattowy H., Kassem A., and El-Pazzaz M. *Controlled release frusemide microcapsules: Preformulation studies.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(18), 1991. 529-5737.

- 100.- Chao S.T., et al., *Effect of food on bioavailability of pseudoephedrine and brompheniramine administered from a gastrointestinal therapeutic.*, J. Pharm. Sci., 80, May 1991. 432-435.
- 101.- Van Bomenel E.M., Raghoobar M. and Tucker J.J., *Comparison of the in vitro and in vivo release characteristics of acetaminophen from gradient matrix systems.*, Biopharm. Drug Dispos. 12, July 1991. 367-373.
- 102.- Zhang G., et al., *Bead coating. Effect of spherulization technique on drug release from coated spheres.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(6), 1991. 817-830.
- 103.- Finne U., Ronkko K.M. and Urtti A., *Timed release from matrices of monoesters of poly (vinyl methyl ether maleic anhydride): Effects of polymer molecular weight and a basic additive.*, J. Pharm. Sci. 80, (Jul) 1991. 670-673.
- 104.- Hung Seng Ch'N.G., Haesun Park Peggy Kelly and Joseph R. Robinson, *Bioadhesive Polymers as Platforms for oral. Controlled Drug Delivery II.*, J. Pharm. Sci., 74(4), April 1985. 399-405.
- 105.- Vidgren P., et al., *In vitro evaluation of spray-dried mucoadhesive microspheres for nasal administration.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(5), 1992. 581-597.
- 106.- Torrado J.J., Illum L. and Davis S.S., *Particle size distribution of albumin microspheres produced by heat chemical stabilization*, Int. J. Pharm., 51, 1989. 85-93.
- 107.- Davis S.S. and Illum L., *Colloidal delivery systems. opportunities and challenges.* In Tomlinson E. and Davis S.S. (Eds), Wiley London. 1986. 93-110.

- 108.- Fujimoyo S., et al., *Mitomycin Carrying microspheres as a novel method of drug delivery.* *Cancer Drug Delivery*, 2, 1985. 173-181.
- 109.- Tomlinson E., *Microsphere delivery systems for drug targeting and controlled release.*, *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.*, 4, 1983. 49-57.
- 110.- Moldenhaver M.G. and Nairn J.G., *Effect of rate of evaporation microcapsules.*, *J. Controlled Release*, 17, (Sep.) 1991. 49-60.
- 111.- Gasco M.R., Pattarino F. and Lattanzi F., *Longacting delivery systems for peptides; reduced plasma testosterone levels in male rats after a single injection.* *Int. J. Pharm.*, 62, 1990. 119-123.
- 112.- Bodmeier R., Oh K.H. and Chien H., *The effect of the addition of low molecular weight poly(DL-lactide) on drug release from biodegradable poly(DL-lactide) drug delivery systems.* *Int. J. Pharm.*, 51, 1989. 1-8.
- 113.- Avgoustakis K. and Nixon J.R., *Biodegradable controlled release tablets.* *Int. J. Pharm.*, 70, 1991. 77-85.
- 114.- Deasg P.B., *Microencapsulation and related drug processes.* Marcel Dekker Inn., 20, 1985. Cap. 9 y 10.
- 115.- Merfeld A.E, Haslam J.I. and Rark G.S., *An in vitro drug release rate method for lipoidal materials.*, *J. Pharma.*, 69, 1991. 63-67.
- 116.- Bechard S. and Jean N.M., *Pectin-gelatin microglobules: effect of a cross-linking agent (formaldehyde) on in vitro dissolution rate.*, *Int. J. Pharm.*, 31, 1986. 91-98.

- 117.- Ghebre S.I., *Pharmaceutical Technology, Drug Pharma. Sci.*, Marcel Dekker, 37, EUA, 1987. 71-91.
- 118.- Peppas N.A., *A model of dissolution-controlled solute release from porous drug delivery polymeric systems.*, *Notas, J. Biomedical Materials Res.*, 17, 1983. 1079-1087.
- 119.- Peppas N.A., *Diffusion processes in drug delivery polymeric systems.*, *SMOLEN-Galley* 75-TA.
- 120.- Yamakawa I., et al., *Sustained-release of insulin by double-layered implant using poly(D,L-Lactid acid)*, *J. Pharm. Sci.*, 79(6), June 1990. 505-509.
- 121.- Langer R., *Polymer implants for drug delivery in the Brain.*, *J. Controlled Release*, 16. (Jun-Jul) 1991. 53-59.
- 122.- Pecolvi B., et al., *Long-acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis.*, *Lancet*, 338, Oct. 1991. 862-866.
- 123.- Urtili A., et al., *Controlled drug delivery devices for experimental ocular studies with timolol*, *Int. J. Pharm.*, 61, 1991. 241-249.
- 124.- Middleton D.L. and Robinson J.R., *Design and evaluation of an ocular bioadhesive delivery system.*, *S.T.P. Pharm. Sci.* 1(3), 1991. 200-206.
- 125.- Udupa N., *Formulation and evaluation of polymer films and gels of ibuprofen and tinidazole.*, *Indian J. Hosp. Pharm.*, 27, (Mar-Apr) 1990. 77-78.
- 126.- Gursoy A. and Bayhan A., *Testing of drug release from bioadhesive vaginal tablets.*, *Drug Dev Ind. Pharm.*, 17(18), 1991. 2457-2475.

- 127.- Scipper N.G., Verhoef J.C. and Merkus F. W., *Nasal Mucociliary clearance: Relevance to nasal drug delivery.*, Pharm. Res., 8, (Jul) 1991. 807-814.
- 128.- Van Hoogdalem E.J., De Poer A.G. and Breimer D.D., *Pharmacokinetics of rectal drug administration Part 1. General considerations clinical applications of centrally acting drugs.*, Clin. Pharmacokinet., 21(1), 1991. 11-26.
- 129.- Fontan J.E., Arnaud P. and Chaumell J.C., *Enhancing properties of surfactants on the release of carbanazepine from suppositories.*, Int. J. Pharm., 73, Jun. 1991. 17-21.
- 130.- Abdel-Monem S.H., Ismail S. and Mahamed A.A., *Formulation of rifampicin suppositories.*, Bull Pharm. Sci. Assuit Univ., 13(1), 1990. 97-102.
- 131.- Donald C., Monkhouse and Huq A., *Transdermal drug delivery, problems and promises. Parte 1/2*, Drug Dev. Ind. Pharm., 14(2-3), 1988. 183-209.
- 132.- Gidwani R.N., *The technology of transdermal delivery.*, D & CI 137(6), 1985. 29-34.
- 133.- Walters K.A., *Percutaneous absorption and transdermal therapy.*, Pharm. Technol., 10(3) Mar. 1986.
- 134.- Bodde H.E., et al., *Hidrogel patches for transdermal drug delivery in vivo water exchange and skin compatibility.*, J. Pharm. Pharmacol., 41, 1989. 152-155.
- 135.- McBurney A., Farrow P.R. and Ward J.W., *Effects of food on the bioavailability of sustained-release.*, J. Pharm. Sci., 77(1), Jun. 1988. 58-69

- 136.- Yu J., Chien T and Chien Y.W., *Transdermal dual-controlled delivery of testosterone and estradiol. Part I. Impact of system desing.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(14), 1991. 1883-1904.
- 137.- Hendeson M.L., *Physiolgy of the body largest organ.*, US Pharm. 16, Jun. 1991. 4-9.
- 138.- Seki T., et al., *Sustained transdermal delivery of zidovudine via controlled release of penetration enhancer.*, J. Controlled Release 17, (Sep.) 1991. 41-47.
- 139.- Choi Hoo-Kyun, Flying G.L. and Amidon G.L., *Transdermal delivery of peptides: The effecto of n-decylmethyl sulfoxide, pH, and inhibitorss on Enkephalin metabolism and transport.*, Pharm. Res. 7(11) 1990. 1099-1108.
- 140.- Vyas S.P., Gogi P.J. and Jain S.K., *Development and charcterization of pseudolatex based transdermal drug delivery sustem of Diclofenac.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(8), 1991. 1041-1058.
- 141.- Carli F., et al., *Influence of polymer characteristics on drug loading into crospondone.*, Int. J. Pharm., 33, 1986. 115-124.
- 142.- Bhala. H.L. and Toddywala R.D., *Transdermal films of ephedrine.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 14(1), 1988. 119-131.
- 143.- Chien Y. W., *Development of transdermal drug delivery systems*, Drug Dev. Ind. Pharm., 13(4-5), 1987. 589-651.
- 144.- Berner B., *Pharmacokinetics of transdermal drug delivery.*, J. Pharm. Sci., 17(7), July 1985. 718-721.
- 145.- Herma H., Bonatz E. and Golz K., *Use of disperitions of amino resin microcapsules in cosmetic preparations.*, Perfuem. Kosmet. 72(438) Jul. 1991. 434-438.



- 146.- Hadgraft J., et al., *In vitro assessments of transdermal devices containing nitroglycerin.*, Int. J. Pharm., 7, Jul. 1991. 125-130.
- 147.- Rayment C.M., Kaul A.F. and Garfield J.M., *Comparative acceptance of three transdermal nitroglycerin placebo patches.*, American J. Hospital Pharmacy, 42, Jun. 1985. 1362-1365.
- 148.- Handerson A.F., et al., *Treatment of severe postnatal depression with estradiol skin patches.*, Lancet 338, Sep. 1991. 816-817.
- 149.- Ruan L.P. and Zhens J.M., *Researchs on Nifedipine patch.*, Acta Pharma. Sinica (Yao Hsveh Pao), 26, Apr. 1991. 288-292.
- 150.- Feurier F., et al., *Advances in microemulsions and transepidermal penetration of tyrosine.*, S.T.P. Pharm. Sci., 1(1), 1991. 60-63.
- 151.- Calis K.A., Kohler D.R. and Corso D.M., *Transdermally administered fentanyl for pain management.*, Clin. Pharm., 11(22-36), Jun. 1992. 77-78.
- 152.- Sheehan M.P., et al., *Topical nitrogen mustard; Effective treatment for cutaneous langer-hans cell histiocytosis.*, J. Pediatr., 119, Aug. 1991. 317-321.
- 153.- Madhavan M. and Chiaw-Chi H.G., *Design and evaluation of transdermal flufenamic acid delivery system.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(5), 1992. 617-626.
- 154.- Langer R., *Biomaterials: New perspectives on ther use in the controlled delivery of polypeptidos.*, Pharm. Technol., 9(10), Oct. 1985. 35-37.

- 155.- Monkhouse D.C., *Transdermal drug delivery, problems and promises. Parte 2/2*, Drug Dev. Ind. Pharm., 14(2-3), 1988. 196-209.
- 156.- Srinivasan V., et al., *Iontophoresis of polypeptides: Effect of ethanol pretreatment of human skin.*, J. Pharm. Sci., 79(7), July 1990. 588-591.
- 157.- Weiner N.D., Ramachandran M.C., *Bulk organic solvent-water systems as a possible model to predict alkyl p-aminobenzoate partitioning in liposomes.*, J. Pharm. Sci., 81(11), Nov. 1992. 1104-1108.
- 158.- Perrett S., Golding Michel and Williams P., *A simple method for preparation of liposomes for pharmaceutical applications: Characterization of the liposomes.*, J. Pharm. Pharmacol, 43, Oct. 1990. 154-161.
- 159.- Habib M.J. and Asker A.F., *Photostabilization of riboflavin by incorporation into liposomes.*, J. Parenter Sci. Technol. 45, (May-Jun) 1991. 124-127.
- 160.- Tanaka K., et al., *Cryoprotective mechanism of saccharides on freeze drying of liposome.*, Chemical Pharm. Bull., 40 (1), 1992. 1-5.
- 161.- Jizomoto H. and Kōichiro H., *Encapsulation of drugs by lyophilised empty dipalmitoylphosphatidyl choline liposomes: Effect of calcium ion.* Chemical Pharm. Bull., 37(11), 1989. 3066-3069.
- 162.- Fessi H., et al., *Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement.* Int. J. Pharm., 55, 1989. 1-4.

- 163.- Di Giulio A., et al., *Encapsulation of ampicillin in reverse-phase evaporation liposomes: direct evaluation by derivative spectrophotometry.*, Int. J. Pharm., 74, (Aug.16) 1991. 183-188.
- 164.- Touitou E., et al., *Dyphylline liposomes for delivery to the skin.*, J. Pharm. Sci., 81(2), Feb. 1992. 131-134.
- 165.- Toulon A., et al., *Modification of estradiol percutaneous absorption by liposomal entrapment.*, S.T.P. Pharm. Sci. 1(1), 1991. 76-82.
- 166.- Lin Shan-Yang, Kao Y.H. and Chang H.N., *Preliminary evaluation of the correlation between in vitro release and in vivo bioavailability of two aminophylline slow-release tablets.*, J. Pharm. Sci. 79(4) April 1990. 325-330.
- 167.- Akbarieh M., et al., *Liposomal delivery system for the targeting and controlled release of Praziquantel.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(1), 1992. 303-317.
- 168.- Weiner A.L., et al., *Liposome-Collagen gel matrix: A novel sustained drug delivery system.* J. Pharm. Sci. 74(9) Sep. 1985. 922-925.
- 169.- Fielding R.M., *Liposomal drug delivery: advantages and limitations from a clinical pharmacokinetic and therapeutic perspective.*, Clin. Pharmacokinet. 21(3), 1991. 155-184.
- 170.- Crommelin D.J., et al., *Liposomes and immunoliposomes for controlled release or site specific delivery of anti-parasitic drugs and cytostatics.* J. Controlled Release 16, (Jun-Jul) 1991. 147-154.

171. - Talsma H., et al., *Cryopreservation of liposomes part 1. Differential scanning calorimetry study of the thermal behavior of a liposome dispersion containing mannitol during freezing-thawing.*, Pharm. Res. 8, (Aug) 1991. 1021-1026.
172. - Gürsoy A., et al., *Evaluation of indomethacin nanocapsules for their physical stability and inhibitory activity on inflammation and platelet aggregation.*, Int. J. Pharm., 52, 1989. 101-108.
173. - Venkataram S., et al., *Pharmacokinetics of two alternative dosage forms for Cyclosporine: Liposomes and intralipid.*, J. Pharm. Sci., 79(3), March. 1990. 216-218.
174. - Gilligan C.A. and Li Wan Po. *Oral vaccines: Design and delivery.*, Int. J. Pharm., 75, 1991. 1-24.
175. - Chattaraj S.C. and Sudip D.K., *Effect formulation variables on the preparation and on-vitro evaluation of cimetidine release from ethyl cellulose micropellets.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 16(2), 1990. 282-293.
176. - Gilligan C.A. and Po. A.L., *Factors affecting drug release from a pellet system coated with an aqueous colloidal dispersion.*, Int. J. Pharm., 73., (Jun.) 1991. 51-68.
177. - Wovessidjewe D., Devissaguet J.P. and Carstensen J.T., *Effect of multiple film coverage in sustained release pellets.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(1), 1991. 7-25.
178. - Hasznos L., Langer I. and Gyarmathy M., *Some factors influencing pellet characteristics made effects on size characteristics and moisture content decrease of pellets.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(4), 1992. 409-437.

179. - Wilding I.R., Khan K.A. and Melia C.D., *Changes in drug distribution and internal structure of oral pellets systems during in vitro dissolution; Cryogenic scanning electron microscopy and X-ray microanalysis.*, *Pharma. Technol. Int.*, 3, (Nov-Dec) 1991. 24-29.
180. - Ney H., *Microtablets as an alternative to pellets.*, *Mfg. Chem.*, 62, (Jul) 1991. 24-25.
181. - Bapat N. and Boroujerdi M., *Uptake capacity and adsorption isotherms of doxorubicin on polymeric nanoparticles affect of methods of preparation.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18(1), 1991. 65-77.
182. - Gasco M.R., et al., *Doxorubicin englobed in poly (Butyl cyanoacrylate) Nanocapsuls: Behavior in vitro and in vivo.*, *Pharm. Acta Helv.*, 66(2), 1991. 47-49.
183. - Bapat N. and Boroujerdi M., *Uptake capacity and adsorption isotherms of methods of preparation.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18(1), 1992. 65-77.
184. - Aborturas M.R., et al., *Nanoparticles of poly-ε-caprolactone with Digitoxin part.2 Stability in biological fluids.*, *An. Real Acta Farma.*, 57(1), 1991. 5-13.
185. - Wada R., Hyon S.H. and Ikada Y., *Lactid acid oligomer microspheres containing.* *J. Pharm. Sci.*, 79(10), Oct. 1990. 919-923.
186. - Feldmann E. G., *Coming of age: the pharmaceutical industry in 1987.*, *Pharm. Technol.*, 11(6), Jun. 1987. 18-21.
187. - Kreuter J., *Nanoparticle-Based drug delivery systems.*, *J. Controlled Release*, 16, (Jun-Jul) 1991. 169-176.