



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES**  
**CUAUTITLAN**



**"ESTUDIO DE LA LIBERACION DEL CLORIDRATO  
DE PSEUDOEFEDRINA EN MATRICES HIDROFILICAS  
DE P.V.A. 5222 Y SU RELACION CON EL HINCHAMIENTO**

**FALLA DE ORIGEN**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A :  
RAYGOZA TREJO DANIEL**

**DIRECTORES DE TESIS:  
Q.F.B. FLORA ADRIANA GANEM RONDERO  
Q.F.B. DAVID QUINTANAR GUERRERO**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

**1995**



## **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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.G. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo "Estudio de la liberación del clorhidrato de Pseudoefedrina en matrices hidrofílicas de P.V.A. 5222 y su relación con el hinchamiento".

que presenta el pasante: Daniel Raygoza Trejo  
con número de cuenta: 9056985-8 para obtener el TITULO de:  
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 23 de Febrero de 1995

PRESIDENTE	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
VOCAL	<u>Q.F.B. José A. Garduño Rosas</u>	
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Guadalupe Reboljar Barrera</u>	
1er. SUPLENTE	<u>Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar</u>	
2do. SUPLENTE	<u>Q.F.B. Rafael Villalobos García</u>	

FALLA DE ORIGEN

**HONORABLE JURADO:**

**PRESIDENTE: D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ**

**VOCAL: Q.F.B. JOSE A. GARDUÑO ROSAS**

**SECRETARIO: Q.F.B. GUADALUPE REBOLLAR  
BARRERA**

**1er. SUPLENTE: Q.F.B. EFREN HERRANDEZ BALTAZAR**

**2do. SUPLENTE: Q.F.B. RAFAEL VILLALOBOS GARCIA**

***Agradezco de manera Especial:***

**Q.F.B. Flora Adriana Ganem Rondero**

**Q.F.B. David Quintanar Guerrero**

Por su desinteresada y valiosa colaboración en la realización de éste trabajo, ¡habiendome impulsado en la culminación de mi carrera!.

**D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez.** Quien me dio su sabio y oportuno consejo.

A la Sección de Farmacia, en especial a **Claudia Amescua, Sergio Galindo, Rafael Villalobos y --- Abelardo Chávez.**

**Sr. Rodolfo Robles Gómez.** Por su valiosa cooperación y dedicación en la elaboración de material de apoyo.

**Sr. Ignacio.** Del centro de Base de Datos.

A la Sección de Química Orgánica. En especial a **Nacho, Beto y Enrique.**

**¡ G R A C I A S !**

## **GRACIAS SEÑOR:**

- \* Por sonreir, cuando hay tantos que lloran;
- \* Por amar, cuando hay tantos que odian;
- \* Por vivir, cuando hay tantos que mueren;
- \* Y sobre todo:  
; Gracias Señor! que de cualquier forma eres el mismo.

## **A MIS PADRES:**

Porque a ellos debo todo lo que soy; A ti Madre que nunca dudaste de lo que pudiera hacer tu hijo; Gracias por estar conmigo en las buenas y en las malas y - por tu apoyo incondicional.

A ti Padre quiero que sepas, que en éste trabajo se encuentra todas y cada una de las madrugadas de tu trabajo, de todo tu esfuerzo y desvelo, por darnos todo acambio de nada. Eres mi Orgullo.

GRACIAS VIEJOS DE MI VIDA

**A MI NOVIA:**

Para ti Socorro. Que has estado conmigo en los momentos más difíciles de mi vida apoyandome en todo momento. Sólo espero hacerte feliz por el resto de tu vida.  
Te Amo Coco.

**A MIS HERMANOS: VERO, BETY, CLAUDIA Y  
ANGEL.**

Por su incondicional amor y constante apoyo en todo momento.

# *INDICE*

## INDICE

	PAG.
LISTA DE TABLAS.....	IV
LISTA DE FIGURAS.....	V
LISTA DE GRAFICAS.....	VI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VII
OBJETIVOS.....	VIII
1.0 INTRODUCCION.....	1
1.1 Control de Liberación de Fármacos.....	1
1.1.1 Antecedentes.....	1
1.1.2 Terminología.....	4
1.1.3 Teoría de la Liberación Controlada.....	7
1.1.4 Control Ideal de la Liberación de Fármacos.....	11
1.2 POLIMEROS.....	16
1.2.1 Conceptos Generales.....	16
1.2.2 Clasificación.....	17
1.2.3 Propiedades Generales.....	17
1.2.4 Polímeros Hinchables.....	19
1.3 PROPIEDADES DEL ALCOHOL POLIVINILICO.....	21
1.3.1 Historia y Generalidades.....	21
1.3.2 Naturaleza Química.....	21
1.3.3 Propiedades Físicas.....	23
1.3.4 Propiedades Fisiológicas.....	27
1.3.5 Uso del P.V.A.....	27
1.4 MATRICES POLIMERICAS .....	29
1.4.1 Liberación de un Principio Activo por un Sistema Matriz.....	31
1.4.2 Variables Tecnológicas en el Proceso de Liberación.....	32

1.5 ASPECTO MACROMOLECULAR Y MODELOS DE SISTEMAS CONTROLADOS DE HINCHAMIENTO.....	36
1.5.1 Mecanismo de Comportamiento de Liberación por Hinchamiento.....	37
1.5.2 Mecanismo de Difusión Medio de Disolución.....	41
1.5.3 Mecanismo de Difusión Fármaco.....	43
1.5.4 Análisis Matemático de los Sistemas Hinchables.....	44
1.5.5 Modelos para Sistemas Farmacéuticos.....	44
1.6 PROPIEDADES DEL CLORHIDRATO DE PSEUDOEFEDRINA.....	46
1.6.1 Características Generales.....	46
1.6.2 Farmacología.....	47
1.6.3 Toxicología.....	47
1.6.4 Farmacología Clínica.....	47
1.6.5 Farmacocinética.....	47
1.6.6 Relación Efecto-Concentración.....	48
1.6.7 Biotransformación.....	48
1.6.8 Uso Terapéutico.....	49
1.7 MODELOS MATEMATICOS.....	52
2.0 PARTE EXPERIMENTAL.....	57
2.1 Diagrama de Flujo.....	57
2.2 Material y Equipo.....	58
2.3 Determinaciones Previas en Materias Primas.....	59
2.4 Elaboración de los Comprimidos.....	60
2.5 Evaluación de los Comprimidos.....	60
2.6 Perfiles de Disolución.....	61
2.7 Determinación del Porcentaje de Hinchamiento.....	61
2.8 Determinación del volumen absorbido de Solvente.....	62
3.0 RESULTADOS.....	65
4.0 DISCUSION.....	71
5.0 CONCLUSIONES.....	85
6.0 BIBLIOGRAFIA.....	86

**APENDICE 1.....92**

**APENDICE 2.....96**

***LISTA DE  
TABLAS***

## LISTA DE TABLAS

No. de Tabla	PAG.
I.- Características de un sistema de liberación Controlada "ideal".....	14
II.- Resumen de las Propiedades del Alcohol Polivinilico.....	22
III.-Exponente de Difusión y el Mecanismo de difusión del Sóluto.....	53
IV.- Pruebas Iniciales que se Realizaron a los 10 Comprimidos.....	66

***LISTA DE  
FIGURAS***

## LISTA DE FIGURAS

### No. de Figura

1	Curvas Típicas de Concentración de Fármacos en Sangre o Tejido.....	8
2	Mecanismo Farmacocinético de formas de Liberación Prolongada.....	9
3	Control ideal de la Liberación de Fármacos.....	12
4	Sistema de Liberación por Hinchamiento Controlado.....	38
5	Efecto del Medio de Disolución sobre la Temperatura de Transición del Polímero.....	39
6	Movimiento de los Frentes Durante Hinchamiento Dinámico del Polímero Vítreo.....	40
7	Manufactura del alcohol polivinílico.....	27
8	Formula Clorhidrato de Pseudoefedrina.....	46
9	Biotransformación del Clorhidrato de Pseudoefedrina.....	49
10	Diagrama de Flujo del procedimiento Experimental.....	57
11	Sistema de Disolución.....	63
12	Sistema Empleado para Medir la Penetración de Solvente en los Comprimidos de P.V.A.....	64
13	Fotografía del Comprimido P.V.A. 5222 y Clorhidrato de Pseudoefedrina al Tiempo 0.....	96
14	Fotografías del comprimido P.V.A. 5222 y Clorhidrato de Pseudoefedrina a los 20 y 40 minutos.....	97

15	Fotografías del comprimido P.V.A. 5222 Y Clorhidrato de Pseudoefedrina a la Primera y Segunda Hora.....	98
16	Fotografías del comprimido P.V.A. 5222 Y Clorhidrato de Pseudoefedrina a la Cuarta y Sexta Hora.....	99
17	Fotografías del comprimido P.V.A. 5222 Y Clorhidrato de Pseudoefedrina a la Séptima y Octava Hora.....	100

***LISTA DE  
GRAFICAS***

## LISTA DE GRAFICAS

### No. de Gráfica

1	Barrido para el Complejo P.V.A.-Acido Bórico-Iodo, con una Concentración de P.V.A. de 40 (mcg/ml), con un máximo de 640 (nm).....	67
2	Barrido para el Clorhidrato de Pseudoefedrina en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH = 7.0 con un máximo de absorción de 256 nm.....	68
3	Curva de Calibración para el complejo P.V.A. - Acido Bórico -Iodo, a 640 (nm).....	69
4	Curva de Calibración para el Clorhidrato de Pseudoefedrina en Solución Amortiguadora de Fosfatos de pH = 7.0 a 250 nm.	70
5	Porcentaje Liberado de Fármaco vs. Tiempo en Solución Amortiguadora Fosfatos pH = 7.0 a 37°C .....	75
6	Porcentaje de Fármaco Remanente vs Tiempo.....	76
7	Modelo Semiempirico de Peppas Mt/M <sub>0</sub> = Fracción Liberada al Tiempo Regresión al 60 %.....	77
8	Cantidad Liberada de Fármaco vs Tiempo para el Modelo de la Raíz Cuadrada de Higuchi.....	78
9	Modelo de Hixón-Crowell.....	79
10	Porcentaje de P.V.A. Disuelto vs Tiempo en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH = 7.0 a 37°C.....	80
11	Porcentaje de Hinchamiento vs Tiempo.....	81
12	Cantidad Liberada para cada Tiempo por Unidad de Área.....	82
13	Volumen Absorbido del solvente (Solución Amortiguadora de Fosfatos pH = 7.0 .....	83
14	Cantidad de Fármaco Liberado vs Porcentaje de Hinchamiento.....	84

***LISTA DE  
ABREVIATURAS***

## LISTA DE ABREVIATURAS

Ke	Constante de Eliminación
t <sub>1/2</sub>	Vida Media Biológica
Di	Dosis Inicial
Dm	Dosis de Mantenimiento
Cp	Concentración Plasmática
Kr	Constante de Liberación Especifica
Cd	Nivel Deseado del Fármaco
W	Dosis Total
K <sup>o</sup> r	Constante de Liberación de Orden Cero
K <sup>1</sup> r	Constante de Liberación de Primer Orden
Tq	Temperatura de Transición Vitrea
t	Tiempo
De	Número de Deborah
Ds	Coeficiente de Difusión del Medio de Disolución
R	Contribución del Fenómeno de Difusión Fickiana
Qm	Porcentaje del Volumen de Hinchamiento
Mz	Fracción Liberada a un Tiempo t
M <sub>∞</sub>	Fracción Liberada a un Tiempo Infinito
Amt	Cantidad de Fármaco capaz de Difundir
b	Intercepto
CV	Coeficiente de Variación
D	Coeficiente de Difusión
ds	Desviación Estándar
KH	Constante de Higuchi
m	Pendiente
n	Exponente del Modelo Empírico de Peppas
r <sup>2</sup>	Coeficiente de Determinación

# ***OBJETIVOS***

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar el tipo de liberación del clorhidrato de pseudoefedrina en matrices hidrofílicas de PVA 5222 y su relación con el hinchamiento.

### **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- A) Determinar la cinética de liberación de Clorhidrato de Pseudoefedrina a partir de matrices de P.V.A. 5222.
- B) Cuantificar el polímero disuelto a lo largo de la disolución por un método espectrofotométrico previamente validado.
- C) Determinar el porcentaje de hinchamiento mediante un método fotográfico.
- D) Proponer un método para estudiar la velocidad de penetración de solvente en comprimidos de P.V.A.

# ***INTRODUCCION***

## 1.0 INTRODUCCION

### 1.1 CONTROL DE LIBERACION DE FARMACOS

#### 1.1.1 ANTECEDENTES

De las últimas tres décadas, cuando se habla de la novedad farmacéutica, la mente se ubica en nuevas formas de controlar la liberación de sustancias medicamentosas.

La idea de modificar de alguna manera la liberación de fármacos se inicia a finales del siglo pasado con el recubrimiento entérico de comprimidos. El concepto de "liberación prolongada" se ha manejado desde los años cuarentas, principalmente con la administración parenteral de formas "depot" (absorción lenta de un fármaco insoluble depositado en el músculo con el objeto de prolongar la acción); pero no es sino hasta 1952 cuando la idea se convierte en una realidad al introducir la compañía farmacéutica "Smith Kline and French" en el mercado americano el sistema "Spansule" como un método de prolongar la liberación de sulfato de dextro-anfetamina (Dexedrina) en el tratamiento de narcolepsia y obesidad. A partir de entonces la misma compañía ha lanzado 17 productos con diferentes ingredientes activos bajo dicho sistema. El producto " Contac" (Antihistamínico y descongestionante nasal para el alivio de algunas molestias de la gripe) dió a conocer popularmente el concepto en 1961 y abrió todo un camino para la comercialización de estos productos.

El sistema "Spansule" consiste en cápsulas rígidas que contienen cientos de pequeños granulos en cuyo centro se encuentra el fármaco, que se recubre con capas de cera natural de abeja; cada gránulo tiene un grosor distinto del recubrimiento ceroso, lo que hace que el fármaco se libere a mayor o menor velocidad, permitiendo una liberación sostenida de la sustancia activa durante 12 horas.

En el año de 1952 marca una nueva etapa en las ciencias farmacéuticas mundiales con la introducción del primer sistema de liberación prolongada de fármacos. A finales de los sesenta se presentó el auge del estudio de la biofarmacia (15) así como las restricciones comerciales y financieras planteadas a la introducción de nuevas moléculas con actividad terapéutica. Ante esto surgió la idea de conseguir la extensión de las patentes de los compuestos conocidos, a través de innovar medicamentos "clásicos" a formas de liberación controlada.

El término "liberación prolongada" describió, en aquel entonces, nuevos conceptos de diseño que incluían generalmente controlar y retardar la disolución del fármaco a partir de la forma farmacéutica, pero con objetivos adicionales a la simple acción sostenida. Dichos objetivos incluían disminuir la toxicidad a través de suavizar las curvas del fármaco en la sangre y eliminar los picos y valles tan frecuentes en la terapia convencional (que son causa común de los molestos efectos secundarios de una gran cantidad de medicamentos), incrementar la biodisponibilidad, la eficacia y/o confianza de que el paciente podría cumplir con el tratamiento en especial de padecimientos cardiovasculares o de artritis reumatoide, en los cuales se requieren sistemas que permitan una dosificación por periodos más amplios.

En los últimos años han surgido cambios en los métodos de administrar medicamentos y/o de liberar los fármacos. Las tradicionales cápsulas o los ungüentos han sido poco a poco remplazados por microgránulos con resinas de intercambio iónico, por tabletas con bombas osmóticas o con parches transdérmicos. Sin duda el concepto se ha revolucionado y plantea un interesante potencial científico y comercial, principalmente con el advenimiento de interesantes polímeros y con el desarrollo de nuevos métodos de investigación clínica.

El objetivo más interesante y ambicioso de la investigación actual en este campo es optimizar la farmacoterapia para conseguir la llegada al sitio de acción con la cantidad adecuada de fármacos para cada paciente durante el periodo que el tratamiento requiera, mientras el resto del organismo permanece libre de la sustancia activa.

Con este objetivo (que hasta ahora se vislumbra muy lejano de alcanzar), el futuro promete cambios drámaticos, medicamentos producto de la ingeniería genética, tales como péptidos, proteínas, enzimas, hormonas o anticuerpos, cuyo inconveniente es su pobre estabilidad ante el medio biológico o el potencial de causar inmunogenicidad, por lo que no es posible administrarlos por los métodos tradicionales. Productos para tratar el cáncer o la artritis reumatoide podrán ser liberados directa y exclusivamente en el sitio de acción por novedosos métodos que serán capaces de reducir significativamente los efectos secundarios, o aparatos implantables en el organismo que podrán medir y regular automáticamente los niveles hormonales o de otras sustancias fisiológicas (3,16,19,41,52).

El éxito de esta área de innovación no sólo llega al nivel puramente científico (reflejado claramente en el incremento del número de publicaciones sobre el tema en la presente década), sino que alcanza importantes retos comerciales ante un mercado que espera con entusiasmo métodos sencillos y cómodos de prevenir o curar los padecimientos. Es tal el impacto de este campo de innovación, que se estima que dentro de los próximos 20 años, 40 % de todos los productos comercializados en los Estados Unidos estarán disponibles en formas farmacéuticas novedosas (15,18,34,36,45,65,79).

### 1.1.2 TERMINOLOGIA

Los términos "liberación controlada" y "liberación prolongada" se emplean indistintamente con frecuencia en el lenguaje farmacéutico, por desgracia incluso en algunos productos que no presentan características reales de acción prolongada o controlada en el verdadero sentido de la palabra.

Parte de esta confusión se debe a que los nombres de las formas farmacéuticas rara vez se designan por la tecnología empleada en su formulación, fabricación o en sus características reales de desempeño.

Con frecuencia los productos adquieren su nombre por palabras que, de acuerdo con el criterio del experto en mercadotecnia, son lo suficientemente asequibles para el médico o consumidor. No es de asombrarse entonces que una serie indiscriminada de nombres equivalentes en mayor o en menor grado, hayan sido usados para describir la liberación sostenida desde que comenzó a ganar prominencia popular. Entre los términos que se han escuchado con más frecuencia se encuentran:

Liberación extendida	Acción repetida
Acción sostenida	"Retard"
Liberación controlada	"Depot"
Liberación lenta	Acción retardada
Liberación programada	Liberación sostenida
Desintegración continua	Acción prolongada

Un exámen cuidadoso de estos nombres sugiere que no necesariamente los productos poseen características similares. Algunos términos se refieren a la duración de la liberación de fármaco o de su acción, otros sugieren la velocidad de liberación. Algunos más reflejan la frecuencia de administración y otros ninguna de estas propiedades.

Todos estos términos pueden agruparse en dos grandes categorías : Liberación retardada y liberación prolongada. Mientras que el primero se refiere al retraso del momento y por tanto, del sitio de liberación del fármaco (y pueden quedar incluidas formas farmacéuticas convencionales como las cápsulas blandas o rígidas, las tabletas recubiertas, por supuesto los de capa entérica , el segundo tiene como último objetivo prolongar la acción del medicamento.

Para poder considerar oficialmente una forma farmacéutica como liberación prolongada, es necesario que por lo menos reduzca a la mitad la frecuencia de administración de un medicamento, en comparación de una forma convencional.

Dentro de los métodos para conseguir la liberación prolongada se pueden distinguir los tres subgrupos principales que se describen a continuación:

Liberación sostenida: La forma farmacéutica de liberación sostenida está diseñada en el caso de productos orales, para liberar con rapidez una fracción predeterminada de fármaco, para obtener la respuesta terapéutica normal, a partir de ese momento, continuar con la liberación para mantener la acción por un periodo de tiempo prolongado. Estas formulaciones tienen como meta fundamental reducir la frecuencia de administración del medicamento.

Liberación controlada: La tendencia actual es distinguir cada vez mejor este término del antes descrito. De esta manera, la palabra liberación controlada incluye no sólo la idea de descargar al fármaco en una forma más lenta, sino también denota la posibilidad de predicción y mayor reproducibilidad de la cinética de su liberación en un periodo específico, de tal manera que se obtengan niveles más uniformes en la sangre, con

la clara ventaja de poder reducir substancialmente la dosis requerida para obtener un efecto terapéutico y minimizar o eliminar completamente los efectos secundarios.

Liberación programada: En la década de los setentas, un nuevo término apareció en la nomenclatura de las formas farmacéuticas, "sistema terapéutico". Su objetivo principal es optimizar la terapia por medio de productos que incorporen métodos de diseño basados en la ingeniería biomédica. Mientras que los productos de liberación sostenida o controlada están diseñados por mecanismos que responden ante estímulos del medio ambiente al que se exponen (tales como el pH o la motilidad gastrointestinal), la velocidad de liberación del fármaco en forma prolongada está determinada por el mismo sistema independientemente de medio que lo rodea.

Los sistemas terapéuticos permiten conseguir la liberación programada y sustancia activa a una velocidad establecida para obtener la respuesta terapéutica requerida por cada paciente. Pueden emplearse tanto para alcanzar efectos sistémicos como para terapias locales y por tanto es posible administrarlos por distintas vías. Los sistemas terapéuticos conocidos actualmente consisten de un depósito del fármaco, una fuente de energía y un instrumento de control de velocidad.

Se han propuesto tres categorías distintas de sistemas terapéuticos:

A. Pasivos preprogramados. Contienen un elemento "lógico", tal como una membrana, una matriz o laminados plásticos, que se incorporan en el producto durante su fabricación y que programa el modelo de liberación para obtener una cinética esencialmente de orden cero, independientemente de los procesos físicos, químicos o biológicos que ocurran una vez administrado.

B. Activos con control externo. Los que poseen un elemento "lógico" del control y otro que es capaz de recibir una señal externa al organismo y convertirla para controlar y modular la liberación del fármaco a partir del sistema.

C. Aditivos auto-programados. Son sistemas terapéuticos que contienen un elemento sensor que responde a estímulos del medio ambiente biológico (tal como la concentración de azúcar, en el caso de enfermos de diabetes) para modular la liberación (3,51,64,72).

### 1.1.3 TEORIA DE LA LIBERACION CONTROLADA

Un medicamento de acción controlada es una forma farmacéutica que contiene mayor cantidad de fármaco que una similar convencional, pero que los libera mucho más lentamente (en periodos de horas, días y aún meses, en lugar de unos cuantos minutos). En esencia, lo que se pretende es una situación en la que la duración del efecto terapéutico se determine fundamentalmente por el tiempo que tarda el fármaco en liberarse de la forma farmacéutica y no, como sucede con los métodos de liberación rápida, por las propiedades farmacocinéticas intrínsecas de la molécula.

El tratamiento de un padecimiento con varias dosis de un medicamento administrado en una forma farmacéutica convencional de liberación rápida sigue, por lo común, (cinéticas de concentración en la sangre contra tiempo del tipo "dientes de sierra"), con picos y valles pronunciados, en las que cada dosis excede el nivel terapéutico deseado y posteriormente cae hasta niveles subterapéuticos. Conforme continúa la dosificación, la concentración en la circulación sanguínea puede llegar a alcanzar valores peligrosos y caer nuevamente a niveles inefectivos en ciclos repetitivos.

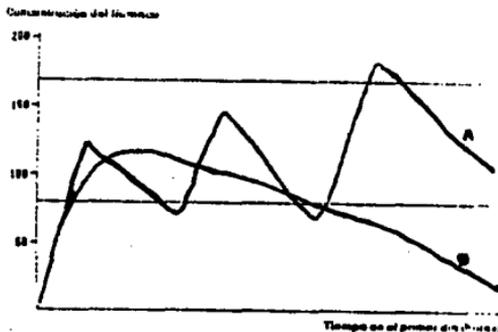
Mientras que con una forma farmacéutica de liberación rápida se pretende mantener la concentración de fármaco en la sangre dentro del índice terapéutico durante el tiempo que dure la terapia, ya que es necesario controlar la dosis que se administra y el intervalo de aplicación.

Si se reduce la velocidad de absorción a través de liberar cantidades pequeñas de fármacos en intervalos frecuentes se puede incrementar la dosificación con seguridad, pues la amplitud de la oscilación del nivel del fármaco disminuye y el efecto de pico - valle se reduce significativamente.

Si siguiendo esta aproximación se ha demostrado que es posible mejorar sustancialmente los índices de riesgo/beneficio de varios medicamentos al incrementar sus márgenes de seguridad mientras se mantiene intacta su efectividad terapéutica, debido al hecho de que un sistema de liberación controlada "redondea" los perfiles de concentración de sangre en el tiempo, sin picos pronunciados, de tal forma que se requieren dosis mayores de fármaco para alcanzar valores tóxicos.

La Fig. 1 ilustra lo anterior al mostrar perfiles típicos de concentración de fármaco en la sangre o los tejidos después de administrar varias dosis en un producto de liberación rápida, y una sola en uno de liberación sostenida. Dicha figura es representativa de la vía de administración oral, pero puede extrapolarse a otras rutas, con la sola diferencia en los cambios de los patrones de velocidad de absorción (y posiblemente de distribución, cuando se hace referencia a niveles de tejidos).

El producto tradicional simplemente deposita al fármaco en el estómago para conseguir una disolución rápida y una absorción sin control. La habilidad inherente al organismo para absorber el ingrediente activo en un momento específico y la farmacocinética típica del fármaco determinan la forma de la curva del nivel en la sangre a los tejidos contra tiempo particular a cada cantidad o frecuencia en que se administre el medicamento (curva A).



A. Forma farmacéutica de liberación rápida en tres dosis repetidas.  
 B. Forma de liberación sostenida durante 12 horas.

Fig. 1. Curvas típicas de concentración de fármacos en sangre o tejidos.

En el caso de un sistema "ideal" de liberación del fármaco (curva B), la velocidad de liberación se ha optimizado para unirse con las curvas de inactivación o de eliminación de fármaco con el objetivo de poder mantener niveles constantes en el tejido afectado, mientras el fármaco es absorbido en determinada región del tracto gastrointestinal.

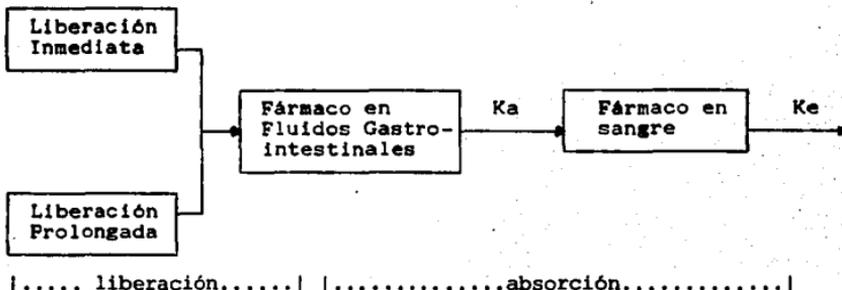


Fig 2. Mecanismo farmacocinético de formas de liberación prolongada.  $K_a$ , constante de absorción;  $K_e$ , constante de eliminación.

El modelo más simple se muestra en la Fig. 2. Aquí se asume que la dosis administrada en la forma tradicional se libera y se absorbe con rapidez, mientras que el elemento de liberación prolongada sirve como un paso limitante que permite liberar el fármaco a una velocidad igual a la de su eliminación de la sangre o el tejido de acuerdo con la siguiente relación:

Velocidad de entrada del fármaco=Velocidad de salida del fármaco

Como la gran mayoría de los fármacos se eliminan siguiendo una cinética de primer orden, entonces:

$$\text{Velocidad de salida del fármaco} = (D) (K_e) \quad (1)$$

donde (D) es la dosis terapéutica normal o dosis de mantenimiento y  $K_e$  es la constante de velocidad de eliminación de primer orden, lo cual está relacionado con la vida media biológica del fármaco ( $t_{1/2}$ ), o con su permanencia en el organismo por la expresión:

$$K_e = \frac{0.693}{t_{1/2}} \quad (2)$$

de tal manera que:

$$\text{Velocidad de salida del fármaco} = \frac{(D) (0.693)}{t_{1/2}} \quad (3)$$

$$\text{Velocidad de entrada del fármaco} = \frac{(D) (0.693)}{t_{1/2}} \quad (4)$$

Si se desea formular la forma farmacéutica de manera que se administre cada T horas \*intervalo de dosis, entonces:

$$\text{Cantidad de fármaco requerida en el componente de liberación prolongada} = \frac{(D) (0.693) (T)}{t_{1/2}}$$

Los propósitos básicos de un sistema de liberación prolongada son en resumen: disminuir la frecuencia de administración al extender la vida media biológica y en consecuencia, obtener mayor valor terapéutico al minimizar los efectos secundarios que ponen en riesgo la salud del paciente.

Lo anterior pone en evidencia las ventajas que ofrecen los productos de liberación realmente controlada, no solo para fármacos que tienen tiempos cortos de permanencia en el organismo e índices terapéuticos reducidos, sino para todo aquel en que se pretenda individualizar la dosis total diaria y

reducir la fluctuación indeseable de sus niveles en sangre. Esta última propiedad puede evitar consecuencias fatales, producto de una sobre dosificación provocada o accidental de un fármaco potente, un depresivo o bien puede reducir la severidad del efecto de la interacción entre diversas sustancias (incluyendo el alcohol co-administrado) y hasta tener el potencial de reducir el abuso de otras.

La administración a velocidad constante (orden cero) de una infusión intravenosa da lugar a niveles de fármaco en la sangre o tejidos que no varían con el tiempo y que no presentan picos y valles.

La situación se vuelve ideal para muchos fármacos cuando dicha concentración se mantiene dentro de su índice terapéutico durante toda la dosificación.

Hasta hace poco tiempo, la única manera de conseguir esto era por medio de una infusión intravenosa controlada cuidadosamente. Hoy en día una variedad de formas farmacéuticas (sistemas terapéuticos) que permiten la administración oral, ocular, rectal, intravaginal o intramuscular, liberan al fármaco con una cinética real o aparente de orden cero.

Cuando en un futuro próximo sea posible unir la liberación controlada de un fármaco (por medio de métodos farmacéuticos) con su localización en la vecindad de las células donde ejerce su efecto (por medio de sistemas químicos o biológicos específicos) se podrían prevenir efectos secundarios en tejidos ajenos a donde se desea llegar y obtener curaciones efectivas y seguras de padecimientos tales como el cáncer o la artritis reumatoide (3,19,25,30,37,41,50,53,64).

#### 1.1.4 CONTROL IDEAL DE LA LIBERACION DE FARMACOS

Una quimioterapia racional debería consistir en la selección del fármaco correcto para cada paciente y en la administración de la cantidad adecuada y en el momento preciso.

La formulación de sistemas que pretendan la liberación controlada de fármacos, buscando una quimioterapia racional, se enfrenta a numerosas restricciones y problemas relativos tanto al fármaco como al paciente y a la forma farmacéutica en sí, todos ellos estrechamente relacionados. (Fig. 3).

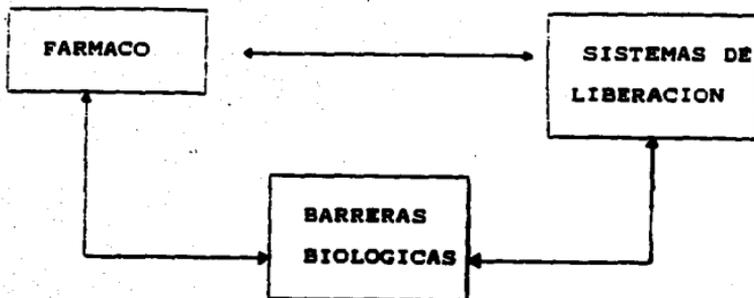


Fig. 3. Control ideal de la liberación de fármacos.

Desde que el medicamento se administra, debe ser capaz de enfrentar las características propias de la vía seleccionada de absorción de la membrana, de distribución sangre-tejido y del sitio de acción, para poder conseguir la respuesta biológica deseada.

Un sistema terapéutico ideal, como se ha mencionado, debiera depositar al fármaco en el sitio de acción a la velocidad y en la cantidad que la condición del padecimiento requiera; además, deberá liberar al fármaco durante el mayor tiempo posible hasta que el paciente sane. Si las pretensiones son un poco más modestas y se intenta solo controlar la liberación continua del fármaco en el sistema biológico general a partir de la forma farmacéutica y se deja el resto del trayecto todavía dependiente de las propiedades farmacocinéticas de la sustancia a formular. Entonces un sistema de liberación controlada más adaptado a la realidad actual farmacéutica debería cumplir con las características definidas en la Tabla No. 1.

Tabla No. 1. Características de un sistema de liberación controlada "ideal".

1.- Ser capaz de controlar la cinética de liberación de tal forma que pueda adaptarse a la farmacocinética de diversos fármacos (Flexible).

2.- Ser aplicable a una gran variedad de ingredientes activos, independientemente de sus propiedades fisicoquímicas (flexible).

3.- Ser capaz de controlar en forma reproducible la velocidad constante de liberación del fármaco (velocidad constante).

4.- No ser demasiado sensible a variables fisiológicas tales como:

Motilidad y vaciado gástrico.  
pH, volumen de fluido y contenido intestinal.  
Concentración y presencia de enzimas.  
Estado de ayuno y tipo de alimentación presente.  
Posición física y nivel de actividad del paciente.  
Variabilidad individual.  
Estado del padecimiento.

5.- Estar fundamentado en principios fisicoquímicos.

6.- Ser capaz de conseguir el mayor nivel de dispersión del fármaco en el sitio de absorción.

7.- Mantener o incrementar la estabilidad del fármaco

8.- El mecanismo de control no debe agregar demasiado volumen al producto.

Como se ha mencionado, la vía de administración oral es y será por algún tiempo, la ruta primaria de elección en quimioterapia debido principalmente a la gran aceptación que existe por parte de los pacientes. Si se analiza sólo ésta vía, nos percatamos del enorme problema que tienen que enfrentar los investigadores, pues el tracto gastrointestinal presenta variables relativas al pH, la permeabilidad y especificidad de la membrana de absorción, la biotransformación, al flujo sanguíneo, la motilidad gastrointestinal, al contenido luminal y a las secreciones gástrica e intestinal. Ante estas barreras, el sistema de liberación debe depositar al fármaco disperso en el sitio de absorción a una velocidad lo mas constante posible y debe extender la dosificación a una o dos veces por día, cuando menos.

Además el producto debe ser manufacturable , por lo que, de ser posible, debe ser aplicable al mayor número de ingredientes activos (3,53,64,72).

## 1.2 POLIMEROS

### 1.2.1 CONCEPTOS GENERALES

Los polímeros son macromoléculas formadas por un proceso de polimerización; consisten de pequeñas unidades moleculares llamadas monómeros (64), las que se unen entre sí de diferentes modos, formando polímeros lineales, ramificados o entrecruzados.

FIG. (18)



(A)n

(A)n

c)



x=grado de polimerización  
A' A''=grupos terminales

Varios tipos de polímeros: a) lineal, b) ramificado y c) entrecruzado.

La introducción de los polímeros a la vida contemporánea tuvo éxito cuando se desarrollaron comercialmente, moléculas para sustituir al hule obtenido de los árboles y la fibra del gusano de seda; tales fibras fueron sustituidas por el poliisopreno y el nylon respectivamente. A raíz de éstos resultados surgió el sector de la Industria Química que se dedicó a la producción, aplicación y comercialización de materiales como plásticos, revestimientos y adhesivos; con el propósito de fabricar polímeros que pudieran emplearse con diferentes fines.

### 1.2.2 CLASIFICACIÓN

Usualmente los polímeros se clasifican de acuerdo al método de polimerización (64) por el que son obtenidos, teniendo así: los polímeros por adición y los polímeros por condensación. En los polímeros por adición la fórmula molecular del monómero es la misma a lo largo del polímero y cada uno se prepara por la polimerización de monómeros que contienen uno ó más dobles ó triples enlaces ó por la ruptura de alguna estructura cíclica.

Los polímeros por condensación se forman por reacciones sucesivas de grupos funcionales y se producen formas moleculares pequeñas, la unidad repetitiva del polímero tiene menos átomos que los monómeros.

Una clasificación más común es la que considera los mecanismos de polimerización (64); así los polímeros pueden ser divididos en:

- a) los que se forman por una polimerización en cadena
- b) los que se forman por una etapa de crecimiento en la polimerización

Incluyendo las polimerizaciones por adición y condensación en los incisos a y b respectivamente.

### 1.2.3 PROPIEDADES GENERALES

#### A. Peso molecular y Distribución del peso molecular.

La polimerización es un proceso al azar, las moléculas con una masa polimérica dada pueden tener diferentes pesos moleculares y por ésta razón los pesos moleculares de los polímeros son descritos en términos de pesos moleculares promedio. (64).

El peso molecular y su distribución son importantes, porque a través de ellos se conocen las propiedades del polímero, esto es, los pesos moleculares pequeños indican propiedades mecánicas no útiles, pero al aumentar el peso molecular aumenta también la magnitud de las propiedades mecánicas.

Los efectos del peso molecular sobre los fenómenos de liberación han sido estudiados. En general las cadenas poliméricas de alto peso molecular son muy enredadas; así las reticulaciones semipermeables o físicas juegan un papel muy importante como barrera de difusión para el fármaco.

#### B. Hidrofobicidad del polímero.

Cuando se coloca un polímero en medio acuoso, éste absorberá agua gradualmente y la cantidad absorbida será determinada por la estructura polimérica. Por lo tanto la interacción agua-polímero deberá ser observada de manera importante al establecer un sistema polimérico de liberación controlada.

De acuerdo a la naturaleza de las interacciones agua-polímero, éstos últimos pueden ser clasificados en:

1. Polímero hidrofóbico: son impermeables al agua y colocados en medio acuoso absorberán muy poca agua, por debajo de 5% en peso.
2. Polímero hidrofílico: absorben más del 5% en peso de agua, entre las características que pueden variar de manera considerable éste porcentaje, se encuentran: flexibilidad de la cadena, ausencia de cristalinidad y la presencia de --- ciertos grupos funcionales (amino, carboxílico, hidroxilo, etc.).
3. Polímero soluble en agua: algunos polímeros muy solubles - en agua, a pesar de presentar altos pesos moleculares; por ejemplo: polivinilpirrolidona, polivinilalcohol y poliacrilamida.
4. Hidrogeles: son altamente hidrofílicos o solubles en agua, ya que sus uniones son covalentes.

#### C. Temperatura de transición cristalina.

A bajas temperaturas todos los polímeros amorfos pueden existir en estado cristalino, y todos los polímeros cristalinos se caracterizan por su dureza, fragilidad y consistencia. Al aumentar la temperatura, los polímeros experimentan una transición, conocida como la temperatura de transición cristalina ( $T_g$ ) donde el polímero cambia de cristalino a un plástico elástico y flexible.

Como consecuencia de ésta transición, el polímero sufre cambios bruscos en propiedades como el coeficiente de expansión, permeabilidad, contenido calórico, índice de refracción y dureza; por lo que al diseñar un sistema de acción sostenida debe considerarse una temperatura mayor que  $T_g$ .

#### D. Cristalinidad.

Los polímeros que tienen estructuras regulares están listos para formar un empaque regular de cadenas poliméricas y cristalizar en éste caso aumentan las fuerzas intermoleculares.

La cristalinidad afecta de manera significativa las propiedades del polímero, ya que al ser más fuertes las uniones el polímero es más rígido y duro, reduciéndose el hinchamiento en disolventes. Además de ser impermeable a la difusión de moléculas, al aumentar la cristalinidad disminuye la permeabilidad; los polímeros cristalinos son impermeables también al agua, por lo que su hidrólisis es muy reducida.

#### 1.2.4 POLIMEROS HINCHABLES

Hoy en día es importante el desarrollo de nuevos sofisticados sistemas terapéuticos, haciendo uso de nuevos polímeros, diferentes sistemas de recubrimiento y vías de administración alternas; todo esto con el fin de lograr un sistema de liberación con cinética de orden cero. Es decir, un sistema que sea capaz de liberar una cantidad constante de fármaco durante un período de tiempo determinado(57).

Sin embargo, se sabe que un nivel de liberación constante no puede ser alcanzado con sistemas tipo matriz. Aunque recientemente se han reportado trabajos de investigación en los que sistemas de tipo matriz presentan cinética de liberación de orden cero bajo condiciones experimentales específicas; específicas; los más empleados son:

- modificación de la geometría de los dispositivos
- uso de polímeros porosos
- uso de sistemas poliméricos hinchables

Los sistemas hinchables de liberación controlada son un nuevo mecanismo para acción sostenida y presentan un alto potencial para su aplicación en tecnología farmacéutica.

La liberación de agentes bioactivos controlada por mecanismos de hinchamiento está relacionada con la difusión de un soluto (fármaco) a través de un polímero (cristalino en el inicio) bajo una contracorriente de difusión de agua o de fluido biológico hacia el polímero (64).

## **1.3 PROPIEDADES DEL ALCOHOL POLIVINILICO**

### **1.3.1 HISTORIA Y GENERALIDADES.**

Las formas medicamentosas de liberación prolongada hacen mención muy frecuentemente a materiales de naturaleza polimérica, la mayor parte enteramente sintéticos o semisintéticos.

Según sus características fisicoquímicas, estos polímeros pueden ser clasificados en tres grandes grupos: Los polímeros hidrofílicos, los hidrofóbicos y los biodegradables.

Los hidrofílicos como los derivados de la celulosa, el PVP, los polióxidos de etileno o el PVA presentan numerosas ventajas para la preparación de sistemas terapéuticos.

Sin embargo en los artículos farmacéuticos se hace poca mención del PVA.

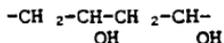
El PVA fue el primer polímero enteramente sintético. Fue en 1924 que Hermann y Hachnel lo prepararon casi por azar a partir del poliacetato de vinilo.

En nuestros días, este polímero está disponible bajo diferentes grados de hidrólisis y polimerización. Du Pont y otros han desarrollado productos de excelente calidad y uniformidad para las necesidades industriales (5).

### **1.3.2 NATURALEZA QUIMICA.**

Químicamente, el alcohol polivinílico puede describirse como un alcohol polihídrico con grupos hidroxilo secundarios en átomos

de carbono alternados. Se representa estructuralmente como sigue:



Aunque el alcohol polivinílico se usa industrialmente sin modificación química, experimenta reacciones típicas de alcoholes polihídricos de cadena larga. Las más importantes comercialmente es su reacción con los aldehídos para formar acetales polivinílicos. Los grupos hidroxilo a lo largo de la cadena pueden estar reesterificados con ácidos, convertidos a grupos cianoetil éter por reacción con acrilonitrilo, o convertido a grupos hidroxietilo usando óxido de etileno. El alcohol polivinílico puede entrecruzarse usando reactivos disfuncionales o polifuncionales (14).

Tabla II. Resumen de las propiedades del alcohol polivinílico (73).

Forma	Granular o polvo
Color	De blanco a crema
Gravedad Especifica	1.26 - 1.31
Volumen específico m <sup>3</sup> /Kg (in <sup>3</sup> /lb)	7.95-7.62 x10 <sup>-4</sup> (22.0-21.1)
Indice de refracción, n <sub>D</sub> <sup>25</sup>	1.49 - 1.53
Elongación, %, capa plastificada	Arriba de 600
Fuerza del Tensor, no plastificado, seco, MPa (lb/in <sup>2</sup> )	Arriba de 152(22,000)
Dureza, durómetro corto, plastificado	10 - 100
Temperatura para moldeo por compresión °C, seco no plastificado	100 - 150
Estabilidad al calor	Obscurece lentamente arriba de 100°C Obscurece rápidamente arriba 150°C Se descompone arriba de 200°C
Estabilidad en almacenamiento	Excelente; no se deteriora después de almacenarse por varios años.

Coefficiente térmico de expansión

lineal 0-45°C

Calor específico, cal/(g°C)

Flameabilidad

Efecto de la luz

Efecto de ácidos fuertes

Efecto de alcalis fuertes

Efecto de ácidos débiles

Efectos de alcalis débiles

Efecto de solventes orgánicos

$7 \times 10^{-5}$  a  $12 \times 10^{-5}$

0.4

Se incinera a la velocidad del papel aprox.

Insignificante

Se disuelve o descompone

Se ablanda o disuelve

Se ablanda o disuelve

Se ablanda o disuelve

Resistente a la mayoría

### 1.3.3 PROPIEDADES FISICAS

El alcohol polivinílico es un polvo granular blanco. Es soluble en agua, único solvente práctico para él. La Tabla II resume sus propiedades. Sin embargo, la temperatura con la cual ocurre la solución completa depende del porcentaje de hidrólisis. El grado del alcohol polivinílico en el rango de 87 a 89 % muestra una solubilidad máxima en que se disuelve en agua fría y caliente. Arriba de 89 a 90 % de hidrólisis, se requiere calentamiento para completar la solución. Una vez disuelto en agua caliente, todos los grados de alcohol polivinílico permanecen en solución cuando se congela.

Viscosidad. La viscosidad de las soluciones acuosas del alcohol polivinílico varía con el grado, concentración y temperatura. Los grados entre el mismo intervalo para hidrólisis pueden ser combinados para obtener una solución viscosa intermedia para un contenido de sólidos dado.

Efecto del calor. Las soluciones de alcohol polivinílico completamente hidrolizado no muestran ningún cambio aparente en propiedades en el calentamiento por varios días a temperatura de 100°C (212 °F). Parcialmente el alcohol polivinílico hidrolizado puede mostrar un incremento gradual en porcentaje de hidrólisis en el calentamiento en soluciones acuosas.

## Solubilidad.

En agua. Todos los grados comerciales de alcohol polivinílico son solubles en agua. La temperatura a la cual la resina se disuelve completamente varía con el grado, dependiendo del porcentaje de hidrólisis. Los grados en el intervalo de 87 a 89 % de hidrólisis muestran una solubilidad máxima en la que se disuelven en agua fría y caliente. Arriba de 89 a 90 % de hidrólisis, el calentamiento se requiere para completar la solución.

De 75 a 80 % de hidrólisis, el alcohol polivinílico es soluble en agua fría pero tiende a precipitar con el calentamiento. Las concentraciones prácticas máximas para soluciones preparadas usando mezcladores de alta velocidad convencionales son aproximadamente 15 a 20 % para grados de altas viscosidades, 20 a 25 % para grados de mediana viscosidad, y 30 a 40 % para grados de baja viscosidad.

En otros solventes. La mayoría de los solventes orgánicos tienen poco o ningún efecto sobre el alcohol polivinílico. La sensibilidad a los solventes orgánicos se incrementa si decrece el porcentaje de hidrólisis. Sin embargo, existen sólo unos compuestos orgánicos en los cuales cualquiera de los grados comerciales de alcohol polivinílico puede disolverse. La mayoría de estos son compuestos polihidroxílicos como la glicerina, etilenglicol, y algunos de los polietilenglicoles; amidas como formamida, dimetilformamida, etanol formamida, y etanol acetamida, o aminas incluyendo etanolaminas y sales de etanolaminas. Los grados parcial y completamente hidrolizados de alcohol polivinílico son solubles en dimetil sulfóxido.

Se requiere calor para disolver incluso pequeñas cantidades de alcohol polivinílico en la mayoría de los solventes mencionados. Por ejemplo, el alcohol polivinílico puede disolverse en glicerina de 120 a 150°C (248 a 302° F), pero las mezclas se gelifican en el enfriamiento a temperatura ambiente. El Dimetil sulfóxido debe ser calentado para disolver el alcohol polivinílico, pero el polímero permanece en solución en el enfriamiento. La Dietilnetriamina y la trietilenetramina son de los pocos solventes orgánicos que disuelven el alcohol polivinílico a temperatura ambiente.

Tolerancia a electrolitos. Las soluciones de alcohol polivinílico muestran una alta tolerancia para hidróxido de amonio, ácido acético, y la mayoría de los ácidos inorgánicos comunes, incluyendo ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico. A bajas concentraciones de hidróxido de sodio precipita considerablemente el alcohol polivinílico en solución.

Entre las sales para las cuales el alcohol polivinílico muestra una alta tolerancia se encuentran el nitrato de sodio, cloruro de amonio, cloruro de calcio, cloruro de zinc, yoduro de zinc, yoduro de potasio, tiocianato de potasio.

Las sales actúan como precipitantes a bajas concentraciones incluyendo carbonato de sodio, sulfato de sodio y sulfato de potasio.

Las soluciones de alcohol polivinílico son particularmente sensibles al borax, que causa gelación. El equipo que ha usado almidones boratados o borax y dextrina debe lavarse rigurosamente antes de usar soluciones de alcohol polivinílico. La cantidad de borax requerida para gelificar el alcohol polivinílico varía con el grado, así como también con la concentración de la solución. La concentración exacta requerida para precipitar el alcohol polivinílico de una solución varía con el grado y concentración de alcohol polivinílico, así como también con la temperatura y el método de prueba.

Efecto del calor y la luz. El alcohol polivinílico se ablanda suficientemente para calentar a temperaturas arriba de 150°C, la temperatura requerida se incrementa con el grado de hidrólisis. Todos los grados pueden ser considerados termoplásticos, cuando plastifican pueden ser moldeados y remodelados repetidamente.

Las capas de alcohol polivinílico muestran decoloración gradual y reducción en la solubilidad en agua en calentamiento en aire arriba de 100°C (212° F), la velocidad se incrementa si aumenta la temperatura. La descomposición ocurre a una temperatura de 200°C.

La decoloración del alcohol polivinílico en calentamiento puede prevenirse o retardarse incorporando una pequeña cantidad de ácido bórico; 0.5 a 3 %  $H_3BO_3$ , basado en el peso del alcohol polivinílico, es usualmente efectivo. El ácido bórico puede ser añadido al 5 % en solución. El alcohol polivinílico presenta excelente estabilidad a la luz solar y a la artificial.

Propiedades ópticas. La transmisión de luz a una capa preparada de alcohol polivinílico hidrolizado plastificado con 10 % de glicerina está dada para varias longitudes de onda en la banda del ultravioleta. En la región del infrarojo, el alcohol polivinílico es prácticamente opaco.

Propiedades adhesivas. El alcohol polivinílico forma uniones fuertes a superficies porosas, absorbentes de agua como papel, textiles, madera y cuero son fijadores efectivos para pigmentos y otros sólidos finamente divididos. La adhesión a superficies lisas no absorbentes como el vidrio y metales mejora si el porcentaje de hidrólisis disminuye. La adhesión de grados parcialmente hidrolizados a superficies no porosas puede mejorarse añadiendo 15 % de ácido fosfórico, basado en el peso del alcohol polivinílico.

Resistencia al aceite y solventes. Todos los grados de alcohol polivinílico no son afectados por grasas vegetales o animales, ni por petróleo y otros hidrocarburos. La resistencia a solventes orgánicos se incrementa con el grado de hidrólisis. No existe diferencia apreciable en la resistencia a solventes de baja, media o alta viscosidad entre los mismos rangos de hidrólisis. El alcohol polivinílico es sustancialmente inafectado por la mayoría de los ésteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos y alifáticos, y alcoholes monohidricos.

Manufactura. El alcohol polivinílico es manufacturado primero produciendo acetato polivinil del monómero de acetato vinílico y enseguida con alcoholosis del acetato de polivinilo a alcohol polivinílico (13,66).



En el área farmacéutica y biomédica su uso se ha expandido en años recientes.

Desde los años 50's, el P.V.A. fue objeto de aplicaciones biomédicas en el área de las prótesis. Fue comercializado bajo el nombre de Ivalon como prótesis intracardiaca, tejido de reemplazamiento para huesos, piel o como implante subcutáneo en cirugía reconstructiva. Aunque su implantación profunda provocó problemas de tolerancia que condujeron a abandonar su aplicación en esa área, el empleo de este polímero se limitó a zonas en donde el riesgo de inflamación fuera limitado.

En el área farmacéutica, recientemente se está utilizando como vehículo para formas de liberación controlada destinadas a la vía rectal, como viscosante para vehículos oftálmicos e inclusive existen ya preparaciones oftálmicas comercializadas que lo contienen: Lágrimas artificiales y soluciones para lentes de contacto.

La baja toxicidad de este polímero lo convierte en un excipiente de elección para sistemas de liberación prolongada destinados a la vía oral (5).

#### 1.4 MATRICES POLIMERICAS

Los polímeros son la base de la formación de la matriz y pueden ser de tres tipos principales: hidrofílicos erosionables, hidrofóbicos erosionables, e insolubles inertes.

Las matrices, hidrofóbicas erosionables están hechas a base de ceras, triglicéridos y grasas de alto peso molecular. La liberación del fármaco en productos orales dependen en gran medida de la composición del fluido digestivo. En ausencia de aditivos de liberación es prolongada y no-lineal, pero pueden llegar a obtenerse liberaciones aparentes de orden cero con la adición de sustancias como éteres de celulosa, polivinilpirrolidona, lauril éteres de polioxi-etileno, carbonato de calcio y aún de lipasa pancreática.

Los coloides hidrofílicos erosionables para aplicación oral están representados principalmente por éteres de celulosa (metil, hidroxietil, hidroximetil, hidroxipropil metilcelulosa o carboximetil celulosa sodica), alcohol polivinílico y copolímeros, vinil-2-pirrolidona, metacrilatos, galactomanosa o alginatos que no son digeribles y que al absorber agua se hinchan y forman geles fibrosos "in situ", a través de los cuales difunde el fármaco, mismo que se encuentra en solución por la entrada de agua. La velocidad de liberación del fármaco está determinada por la erosión del polímero. Con este sistema la compañía americana Forest (sistema Synchron) se han investigado, licenciado y comercializado fármacos como la teofilina.

La variedad de polímeros se han extendido aún más en las matrices insolubles-inertes (erosionables o no), con la aplicación de hule de silicón, cloruro de polivinilo, polímeros acrílicos y metacrílicos, polietileno y plásticos muy diversos, que también se conocen como de "esqueleto". Son especialmente útiles en fármacos solubles en los que son la forma principal en que han alcanzado el mercado.

El interés despertado por las matrices hidrofílicas en los últimos años es completamente justificado, en vista de las ventajas que ofrecen, entre las que se encuentran:

-Con un control apropiado del proceso de manufactura se obtienen perfiles reproducibles de liberación.

-Aunque se libera de manera inmediata una pequeña cantidad del fármaco, no hay riesgo de sobrepasar los niveles terapéuticos por liberación de una gran parte de la dosis.

-Poseen una gran capacidad para incorporar principios activos.

-Los procesos de manufactura son relativamente sencillos (puede ser compresión directa o precompresión en seco o húmedo).

Otras razones del éxito de las matrices hidrofílicas es la gran variedad de agentes gel baratos aprobados para uso oral por las organizaciones oficiales competentes (16,27,40,50).

Todos ellos tienen una considerable capacidad viscosa y la barrera que forman es suficiente para controlar la entrada de agua y la liberación del principio activo. Esta barrera debe formarse rápidamente para evitar que una gran parte de la dosificación sea prematuramente liberada. Esto adquiere especial importancia para las tabletas, las cuales carecen de cubierta gelatinosa que en las cápsulas funciona como una barrera en el inicio (2, 5, 14, 19, 20, 32, 54, 62, 63, 68) .

Los polímeros sugeridos pueden ser clasificados en 3 grandes grupos:

-Naturales no-celulósicos o polímeros semisintéticos. Estos generalmente son productos de origen vegetal son usados como: agar-agar, alginatos, Melaza o después son transformados vía semisintéticas o por un proceso físico. Los almidones son tratados de acuerdo a este último proceso.

-Polímeros de ácido acrílico. Comercializados bajo el nombre de "carbopol", la variedad más usada es la 34. La naturaleza iónica de estos polímeros significa que el proceso gel depende del pH del medio.

-Eteres de celulosa. Este grupo de derivados de celulosa semisintética es, más allá sin lugar a duda, el que más aplicaciones ha encontrado en matrices hidrofílicas. Las más usadas son no-iónicas (geles independientes de pH del medio) (2). Las metilcelulosas (26, 62), en contraste, no encuentran uso en este campo. En los últimos años se ha reportado un número de interesantes aplicaciones de la carboximetilcelulosa sódica .

#### 1.4.1 LIBERACION DE UN PRINCIPIO ACTIVO A PARTIR DE UN SISTEMA MATRIZ.

La liberación del principio activo mediante un sistema matriz es producto de dos mecanismos simultáneos:

- a) Erosión de las capas más externas del gel.
- b) Disolución del principio activo en el medio líquido y difusión a través de la barrera de gel cuando ésta se forma.

Estos mecanismos están directamente relacionados con la hidrosolubilidad del principio activo. Cuando ésta es muy baja la posibilidad de liberación por difusión será prácticamente cero y la liberación dependerá prácticamente de la erosión de la superficie, dando perfiles característicos de orden cinético cero; o si el fármaco es moderadamente o altamente hidrosoluble, el mecanismo gobernante de la liberación será la difusión. 3 etapas pueden ser elucidadas en el conjunto de procesos de liberación por difusión (15).

a) Para empezar, el agua disuelve el principio activo en la superficie, causando su inmediata liberación. El agua penetra en la matriz a través de los poros e incrementa la capa de gel del polímero.

El grado de penetración en el primer paso depende de la porosidad del sistema y el gel formado no necesariamente constituye una capa continua, particularmente cuando las partículas del polímero son relativamente grandes.

b) En el segundo paso, o fase estacionaria, la cual ocupa el 60-70 % del proceso, el agua está continuamente penetrando el sistema, al mismo tiempo que el gel se está expandiendo. Durante ésta fase la liberación es controlada por el proceso de difusión y no por disolución del principio activo o penetración de agua.

c) El período final comienza cuando el agua alcanza el centro del sistema y la concentración de fármaco cae debajo del valor de solubilidad dentro del comprimido. El paso final se caracteriza por una reducción en el grado de liberación.

La solubilidad no es una característica fisicoquímica que condiciona la capacidad de un principio activo para difundir a través de la barrera de gel en sistemas terapéuticos de liberación controlada.

Al avanzar el proceso de hinchamiento, la difusión del principio activo no será únicamente a través de los poros llenos de agua sino a través de las cadenas del polímero, ésta última dependerá de la estructura física del polímero su densidad de reticulación, así como el grado de cristalinidad y también de las posibles interacciones polímero-soluto.

#### 1.4.2 VARIABLES TECNOLOGICAS INVOLUCRADAS EN EL PROCESO DE LIBERACION

##### 1.- Propiedades de los principios activos.

Dejando por un lado las propiedades fisicoquímicas que no son modificables por procesos tecnológicos, la única relación bien descrita es aquella entre el tamaño de la partícula y la liberación. En términos generales, la importancia de ésta variable depende de la hidrosolubilidad del fármaco y llega a ser especialmente clara con principios activos de moderada solubilidad (20,69,75). Sin embargo, los efectos potenciales de cambios en su magnitud sobre la consistencia de la barrera de gel son complicados y contribuyen con los aparentemente contradictorios resultados que algunas veces aparecen en la literatura (62,68).

##### 2.- Propiedades del agente gelante.

El polímero es el elemento, en la formulación, responsable para la formación, por hidratación, de un capa de gel. Es el componente fundamental de sistemas de matrices hidrofílicas. Cuando seleccionamos del amplio conjunto de productos actualmente disponibles, la extensa bibliografía hace hincapie en la capacidad de los polímeros para formar capas gelosas consistentes (2). En lo que se refiere a fármacos altamente solubles la velocidad a la cual ocurre este proceso es de particular importancia en sistemas matriciales preparados con polímeros (6,36).

Para cada producto con estructura y características químicas definidas, existen variedades con pesos moleculares y grados de reticulación diferentes las cuales dan un intervalo de eficiencia viscosa. En la práctica, la importancia de ésta variable dentro de los intervalos de trabajo usuales, es especialmente notable en el caso de principios activos de moderada solubilidad. La liberación desde esas formulaciones es por erosión y depende directamente de la consistencia del gel. Con fármacos hidrosolubles, estos efectos son únicamente evidentes durante los pasos iniciales de la liberación (21,69,70). Doelker (15) explica esto en términos de las diferentes velocidades de gelificación y en la similar viscosidad "continua" (en la cual la difusión depende una vez que el gel es formado) mostrada por dispersión de polímeros con diferentes eficiencias viscosas. Una interesante excepción es la considerable diferencia en la biodisponibilidad de la teofilina formulada en matrices HPL. encontradas por Nakano (65) a la cual se atribuyen las diferentes eficiencias de viscosidad de las variedades usadas.

Considerando las propiedades físicas de los polímeros, Alderman (2) ha sugerido que el tamaño de las partículas afecta la liberación por la influencia que tiene sobre la velocidad de formación de gel.

La proporción de polímero es la variable normalmente usada para el control de liberación. Con principios activos hidrosolubles, esto se deduce directamente de la ecuación de Higuchi (30,31). Con principios activos de moderada solubilidad, la conexión proviene de la consistencia del gel afectada por la proporción de polímero (26,61).

Otro punto a considerar se refiere a los posibles efectos de la interacción entre el principio activo y el polímero sobre la consistencia del gel y, por tanto, sobre la liberación. Tales interacciones pueden manifestarse como cambios en el valor de la temperatura de gelificación del polímero. Cuando el punto térmico de gelificación se alcanza, la consistencia del gel cambia ligeramente debido a la pérdida de agua de hidratación y al fortalecimiento de las interacciones polímero-polímero.

La temperatura a la cual esto ocurre en el caso de los éteres de celulosa depende de la naturaleza, tipo y cantidad de sustituyentes en la celulosa y es fuertemente afectada por la presencia de solutos en el medio.

El uso de mezclas de polímeros representa una vía potencial para conseguir las propiedades de liberación requeridas. En adición a las posibilidades ofrecidas por la mezcla de polímeros con diferentes eficiencias de viscosidad, por ejemplo, diferentes éteres celulósicos no iónicos, para dar barreras de gel de consistencia variable, mezclando variedades no iónicas y iónicas en las proporciones correctas con ello se pueden conseguir formulaciones de principios activos hidrosolubles con perfiles de liberación de orden cero (62).

La obtención de velocidades de liberación constante con mezclas de éteres celulósicos de diferentes características tiene su fundamento en la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos carboxilo de carboximetilcelulosa de sodio, la variedad iónica usualmente empleada y grupos hidroxilo del éter celulosa no iónico (4,13,19,59,).

### 3.- Incorporación de aditivos

La obtención tecnológicamente aceptable de formulaciones requiere, además de principios activos y de agentes gel, la presencia de otros excipientes, en particular diluyentes y lubricantes los cuales pueden afectar de manera importante la liberación.

Este efecto ha sido atribuido a una expansión de la capa de gel, si los excipientes se hinchan y son insolubles, o a la imposibilidad de formar una barrera continua de gel, si en la matriz se incorporan materiales insolubles que no se hinchan. En general el tamaño de las partículas diluyentes no afecta la influencia del diluyente sobre la liberación.

La adición de agentes para modificar el pH del medio ambiente alrededor de las matrices ha surgido como un principio de ajuste de la velocidad de liberación de principios activos con solubilidad dependiente del pH (75). Finalmente el uso de aditivos iónicos los cuales modifican la temperatura gelante del polímero constituyen un camino satisfactorio para modificar la liberación de una manera controlada (15).

Los posibles efectos de la técnica de fabricación por compresión directa o compresión por granulación por diferentes procedimientos han sido estudiados. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que esa variable no es relevante y no afecta los perfiles de liberación. La forma de la tableta afecta significativamente la velocidad de liberación (2). Los resultados

de un estudio hecho por Ford (56) con tabletas de prometacina muestran que la velocidad de liberación, la cual sigue una cinética de Higuchi, es inversamente proporcional al área superficial expuesta. La liberación es sustancialmente mejor con tabletas esféricas. La fuerza de la compresión ha mostrado una pequeña influencia sobre la liberación.

Korsmeyer (69) postuló que el aire atrapado en los poros actúa como una barrera para el transporte de principios activos, aunque la liberación no esté gobernada por la difusión a través de los poros. Finalmente el efecto significativo de la fuerza de compresión detectado en formulaciones de principios activos pobremente solubles, liberados por un mecanismo de erosión ha sido atribuida al efecto de ésta variable sobre la consistencia del gel (58).

### 1.5 ASPECTO MACROMOLECULAR Y MODELOS DE SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADOS POR EL HINCHAMIENTO.

Uno de los más importantes problemas en la tecnología de liberación controlada es el desarrollo de formulaciones poliméricas monolíticas (tipo matriz), las cuales pueden liberar fármacos a una velocidad constante en un periodo de tiempo. Estos sistemas son comunmente conocidos como sistemas de liberación de orden cero. En revisiones recientes se analizó la necesidad y aplicaciones de los sistemas de liberación de orden cero de agentes bioactivos, y se describen formulaciones específicas que muestran este tipo de comportamiento cinético.

Aunque las formulaciones poliméricas de liberación controlada tipo membrana son ampliamente usadas para alcanzar la liberación del fármacos a una velocidad constante (42), es difícil alcanzar una cinética de liberación similar a los sistemas monolíticos no porosos convencionales. Para entender las razones para este comportamiento, una de las necesidades para considerar el comportamiento de difusión Fickiana de un soluto a través de un polímero, se describe en la Ec. (5).

$$\frac{\delta c_i}{\delta t} = D_i \frac{\delta^2 c_i}{\delta x^2} \quad (5)$$

Donde  $c_i$  es la concentración del soluto que difunde.  $D_i$  el coeficiente de difusión del soluto independiente de la concentración,  $t$  y  $x$  el tiempo de liberación y la posición en el medio, respectivamente; isotérmicamente, se asume una difusión Fickiana dimensional.

La solución matemática de la Eq. (5) bajo condiciones límites, simples las cuales describen frecuentemente condiciones experimentales de liberación en agua o fluidos biológicos y para figuras geométricas simples, como cilindros, esferas, pueden encontrarse en referencias estándares (11,55). Estas muestran que la velocidad de liberación del soluto por área de superficie,  $dM_i/A \cdot dt$ , es proporcional a  $t^{-1/2}$ , donde  $M_i$  es la cantidad de fármaco liberado a tiempo  $t$ , y  $A$  es la área de superficie de liberación.

Sin embargo, en años recientes han sido reportados nuevos métodos de preparación de sistemas tipo matriz los cuales muestran una cinética de liberación de orden cero bajo condiciones experimentales específicas.

Tres de los métodos más exitosos son de modificaciones de la geometría del dispositivo monolítico, usan polímeros porosos, en sistemas de liberación controlada. Por ejemplo, Langer y colaboradores (63) diseñaron dispositivos hemisféricos monolíticos, que presentan un comportamiento de liberación muy cercano a una cinética de orden cero. Finalmente, Hopfenberg y colaboradores (33,34), introdujeron formulaciones poliméricas de hinchamiento controlado, que pueden exhibir una cinética de liberación de aproximadamente orden cero.

Los sistemas de liberación por hinchamiento controlado son nuevos miembros de la familia de procesos de liberación controlada, los cuales tienen gran potencial para aplicaciones en tecnología farmacéutica. Se trata de describir físicamente la liberación controlada de los solutos bajo hinchamiento continuo de la matriz, y para establecer condiciones de preparación y experimentación, lo cual la liberación del fármaco por hinchamiento controlado puede usarse para alcanzar una cinética de orden cero.

#### 1.5.1 MECANISMOS DE COMPORTAMIENTO DE LIBERACION POR HINCHAMIENTO CONTROLADO.

La liberación de agentes bioactivos por mecanismos de hinchamiento controlado está en relación a la difusión del soluto (fármaco) desde y a través de un polímero vítreo bajo difusión de agua o fluido biológico en el polímero.

En los sistemas poliméricos de hinchamiento controlado el fármaco es originalmente disuelto o disperso en una solución de polímero diluida o concentrada. Al evaporarse el solvente se obtiene una matriz polimérica libre de solvente con fármaco disperso en ésta.

En un experimento de liberación no hay fármaco que difunda a través de la fase sólida. Sin embargo, como el medio de disolución (e.g., agua, salina, fluidos biológicos) penetra la matriz, el polímero empieza a hincharse. Si la compatibilidad termodinámica del medio de disolución es favorable, la temperatura de transición del polímero vítreo queda por debajo de la temperatura del experimento de liberación. Bajo estas condiciones el polímero hinchado está en su estado de goma y permite al fármaco difundir. Una simple descripción gráfica de éste fenómeno se muestra en la Fig. 4.

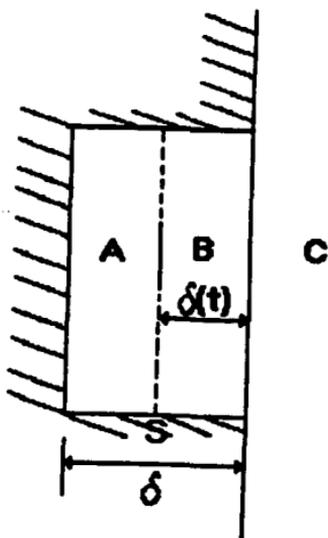


Fig. 4. Sistema de liberación por hinchamiento controlado sin cambio de volumen. En donde el medio de disolución (C) penetra favoreciendo el hinchamiento del polímero libre de medio (A) y su transición a un estado gomoso (B) con fármaco difundible hacia afuera. (S) Interfase de hinchamiento.

La penetración del solvente en un polímero vítreo conduce a un incremento considerable en movilidad macromolecular, la cual se observa como una disminución continua de la temperatura de transición  $T_g$ , como se muestra en la Fig 5. Desde el punto de vista termodinámico, la compatibilidad del medio de disolución para un polímero puede expresarse en términos de parámetros de solubilidad de los dos componentes,  $\delta$ , o parámetros de interacción del par,  $\tau$ .

Si el medio de disolución es pobremente compatible con el polímero, no puede ser capaz de disminuir la  $T_g$  lo suficiente para conducir a un estado de goma. Consecuentemente, al equilibrio termodinámico uno puede observar un polímero el cual es vítreo en condiciones experimentales. La difusión del fármaco a través de tales sistemas es muy lenta y las aplicaciones farmacéuticas prácticas son limitadas.

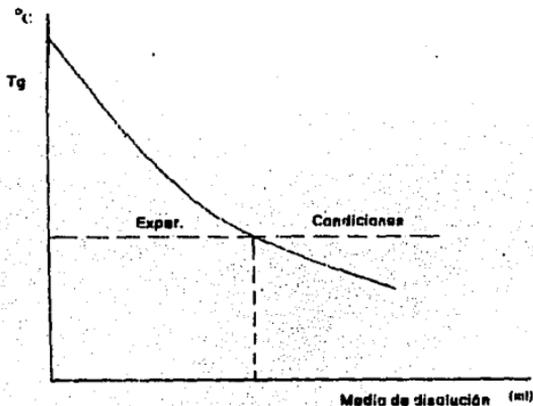


Fig. 5. Efecto del medio de disolución sobre la temperatura de transición del polímero.

Sin embargo, cuando entra en contacto con buenos solventes termodinámicamente, un polímero vítreo es casi seguro que se transforme a su estado de goma. Este fenómeno de hinchamiento dinámico permite la expansión del volumen de la formulación original.

Los dos frentes (interfases) son característicos de este comportamiento de hinchamiento: un frente separa lo vítreo del estado de goma (interfase de hinchamiento) lo cual se mueve hacia el estado vítreo con velocidad  $v$ ; y un frente que separa el estado de goma del polímero del medio de disolución puro (interfase del polímero) el cual se mueve hacia afuera, como se muestra en la Fig. 6.

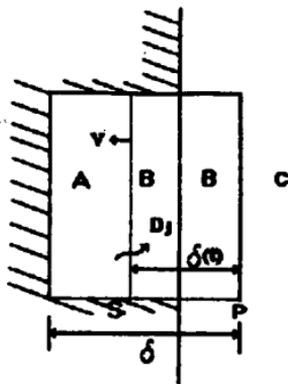


Fig. 6. Movimiento de los frentes durante el hinchamiento dinámico del polímero vítreo. A. estado vítreo; B. estado de goma; C. medio de disolución; S. interfase hinchable; P. interfase del polímero.

En la ausencia de restricciones físicas o moleculares para el hinchamiento, el polímero se disolverá eventualmente. La disolución del polímero puede evitarse si se trabaja con polímeros semicristalinos, amorfos ligeramente o sin enlaces cruzados. En este caso, los cristales y los enlaces cruzados

En este caso, los cristales y los enlaces cruzados actúan como uniones permanentes, previenen la disolución. Estos sistemas son llamados hinchables. A pesar de la existencia de uniones permanentes, la disolución del polímero puede ocurrir debido a la degradación química (tal como la hidrólisis), en cuyo caso el sistema se clasifica como un sistema de liberación hinchable erosionable, o bien, debido a la biodegradación (por enzimas), en cuyo caso el sistema se clasifica como un sistema de liberación hinchable bioerosionable.

Aunque varias formulaciones farmacéuticas pueden ser clasificadas como sistemas hinchables, el término sistemas hinchables controlados es usado para describir a aquellas formulaciones donde el soluto que se libera es controlado por el fenómeno de hinchamiento, llamado así por la velocidad de la interfase de hinchamiento.

#### 1.5.2 MECANISMOS DE DIFUSIÓN: MEDIO DE DISOLUCIÓN

El mecanismo de difusión de fármacos en formulaciones poliméricas de hinchamiento controlado depende del estado termodinámico del polímero durante la liberación. Los mecanismos de difusión Fickiano o no Fickiano del fármaco pueden ser observados dependiendo de la dinámica del hinchamiento del polímero, y del movimiento relativo del fármaco y del medio de disolución.

En general, como procede el hinchamiento del polímero, la relajación macromolecular llega a ser importante, en el frente polímero vítreo/goma (23). Estas relajaciones pueden controlar el modo de difusión y liberación del fármaco.

Para la penetración del medio de disolución en el polímero (hinchamiento), un método conveniente de análisis está en términos adimensionales Deborah, número De. El número Deborah se define de acuerdo a la Eq. (6), donde  $\tau$  es el tiempo de relajación-estres del sistema polímero/medio de disolución, y  $\theta$  es el tiempo para la difusión del medio de disolución en el polímero.

$$De = \frac{\tau}{\Theta} \quad (6)$$

con

$$\tau = \frac{\int_0^{\infty} sG(s) ds}{\int_0^{\infty} G(s) ds} \quad (7)$$

y

$$\Theta = \frac{\delta^2}{Ds} \quad (8)$$

Entre los parámetros involucrados en esta definición se encuentran el coeficiente de relajación  $G(s)$ , espesor de la muestra  $\delta$  y el coeficiente de difusión del medio de disolución  $Ds$ .

Vrentas y colaboradores (77,78) han intentado definir las regiones de la difusión Fickiana y no Fickiana del medio de disolución en el polímero calculando el valor de  $De$ . La difusión Fickiana se observa para  $De \gg 1$  o para  $De \ll 1$ . El comportamiento anómalo de difusividad ocurre cuando el número Deborah es del orden de 1. Un caso especial de difusión anómalo se observa cuando el frente vítreo/goma se mueve a velocidad constante.

### 1.5.3 MECANISMO DE DIFUSION: FARMACO

La movilidad relativa del soluto difundible (fármaco), con respecto a la penetración del medio de disolución, es el factor controlador en el mecanismo de liberación del fármaco. Para este propósito, es conveniente definir un número adimensional como el número de interfase de hinchamiento  $Sw$ , de acuerdo a:

$$Sw = \frac{v\delta(t)}{D_i} \quad (9)$$

El número  $Sw$  compara la velocidad de la interfase de hinchamiento con el coeficiente de difusión del fármaco. El parámetro  $\delta(t)$  es el espesor de la capa de goma dependiente del tiempo (como gel).

La importancia de éste número en la liberación del fármaco fue reconocida independientemente por Hopfenberg y asociados (33), quienes usaron el recíproco del número de hinchamiento  $Sw$  para establecer las regiones de liberación de orden cero. Se prefiere la definición de la Eq. (9) porque muestra la similitud de éste número adimensional para el número Peclet usado en problemas de difusión/convectiva.

Cuando la velocidad del transporte de soluto a través de la región solvatada es más rápida que la velocidad a la cual el frente vítreo/goma avanza, el número de interfase de hinchamiento  $Sw$  es mucho más pequeño que 1 y la cinética de liberación del fármaco es de orden cero. Valores de  $Sw \gg 1$  designan el caso donde el frente de hinchamiento avanza más rápido que la liberación del fármaco. En este caso, la difusión ocurre mediante un equilibrio aparente del gel hinchado, se observa la liberación Fickiana. Para valores de  $Sw=1$ , se observa liberación no Fickiana y no es de orden cero.

#### 1.5.4 ANALISIS MATEMATICO DE LOS SISTEMAS HINCHABLES.

Un análisis matemático completo de la liberación del soluto (fármaco), desde el sistema polimérico hinchable vítreo, aún no está disponible. Las principales razones por la que hace falta un riguroso análisis matemático son que: 1) los problemas del modelo relacionados a este fenómeno son problemas de difusión simple o de multicomponentes con movimientos limitados, 2) los coeficientes de difusión están acoplados y de concentración dependiente, y 3) la relajación continua de las cadenas macromoleculares durante la difusión deben ser expresadas en términos de ecuaciones apropiadas.

Los problemas científicos y de ingeniería de la difusión acompañados por un cambio de fase son cómodamente conocidos como problemas Stefan o problemas de movimiento limitado. Una característica esencial de estos problemas es la existencia de superficies de movimiento separando las fases del material. La posición de estas interfases no es conocida a priori. Numerosos estudios de Stefan y problemas Stefan/Neumann han sido discutidos y presentan muchas aplicaciones. Las únicas soluciones conocidas son las de Neumann, las cuales no tratan con relajaciones del polímero. Algunos de los problemas relacionados con un modelo riguroso de polímeros hinchables han sido discutidos recientemente por Peppas y Korsmeyer (56,59).

#### 1.5.5 MODELOS PARA SISTEMAS FARMACEUTICOS.

Se ha intentado un modelo matemático de la liberación de fármaco de sistemas poliméricos hinchables presentado por Lee. Lee (46) resolvió ciertos problemas de movimiento limitado encontrados durante la liberación difusional del soluto desde una matriz polimérica y presentó soluciones analíticas aproximadas y exactas (donde fue posible). Puso atención a la importancia de la movilidad de la interfase de hinchamiento en condiciones establecidas de liberación de orden cero. Un aspecto interesante del trabajo de Lee es su esfuerzo para describir sistemas de hinchamiento controlado erosionable y no erosionable por el mismo tipo de ecuaciones para difusión y condiciones límite, ya que el hinchamiento (fase de erosión según Lee) y la erosión de la masa son situaciones físicamente similares(39).

Peppas (55) desarrolló modelos al estado pseudoestable para la difusión del fármaco desde polímeros hinchables mostrando la expansión del volumen, pero con coeficientes de difusión constantes. Good (28) ofrece un modelo matemático empleando coeficiente de difusión del fármaco dependiente del tiempo con hinchamiento continuo, pero a volumen total constante. Algunas soluciones aproximadas y simples para polímeros hinchables con expansión del volumen fueron descritas recientemente por Puisieux, Cartensen y colaboradores(7).

Asumiendo un estado estable, el modelo de Peppas y Carstensen (55) predice la velocidad de liberación del fármaco dependiente de  $t^{1/2}$ . El modelo de Good ( 28 ) predice las -- velocidades de liberación las cuales son dependientes de una expresión exponencial del tiempo. Sólo el modelo aproximado de Lee tiene la capacidad de predecir la velocidad de liberación constante desde los sistemas hinchables bajo ciertas condiciones experimentales (26,48).

## 1.6 PROPIEDADES DEL CLORHIDRATO DE PSEUDOEFEDRINA

### 1.6.1 CARACTERISTICAS GENERALES

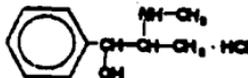
La pseudoefedrina es un estereoisómero de la efedrina con actividad farmacológica similar a la efedrina pero menos potente. Es ampliamente usado como un constituyente en preparaciones como descongestionante nasal y bronquial.

#### Química

Fórmula condensada:  $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

Fórmula estructural:

Fig. 8.



El clorhidrato de pseudoefedrina es un polvo cristalino casi incoloro a blanco, con sabor amargo y olor característico. Es un alcaloide natural de especies de *Ephedra*. La pseudoefedrina es un ingrediente de una variedad de preparaciones para la tos y descongestionante nasal.

El clorhidrato de pseudoefedrina tiene las siguientes características:

Peso Molecular (base libre)	201.7 (165.2)
pKa (N-H)	9.8
Punto de fusión	182 - 186°C
Solubilidad	1 en 1.6 de agua, 1 en 4 de etanol 1 en 60 de cloroformo Ligeramente soluble en éter.
Coefficiente de partición Octanol/agua	Alto

### 1.6.2 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

La pseudoefedrina es un agente simpaticomimético con efectos directos e indirectos sobre receptores adrenérgicos. Tiene -- actividad agonista directa, particularmente sobre adrenoreceptores  $\beta$  y adrenoreceptores  $\alpha$ 1 periféricos y actividad simpaticomimética indirecta, debido a que segrega noradrenalina del pool citoplásmico. Tiene una acción estimulante débil en el sistema nervioso central.

### 1.6.3 TOXICIDAD

No existen reportes que sugieran efectos mutagénicos potenciales. Similarmente, no hay evidencia de teratogenicidad o carcinogenicidad.

### 1.6.4 FARMACOLOGÍA CLINICA.

La pseudoefedrina parece tener menor actividad presora y efectos débiles sobre el sistema nervioso central que la efedrina. Tiene una actividad agonista en adrenoreceptores  $\beta$ 1 y  $\beta$ 2, origina el aumento del gasto cardiaco y la relajación del músculo liso bronquial. Sus acciones sobre adrenoreceptores  $\alpha$  en la mucosa del tracto respiratorio produce un grado de vasoconstricción, lo cual permite la reducción de edema de mucosa. Tiene un leve efecto estimulante en el SNC, especialmente en pacientes sensibles a los efectos de fármacos simpaticomiméticos y su acción sobre adrenoreceptores  $\alpha$ 1 periféricos permite un incremento en la presión sanguínea sistólica.

### 1.6.5 FARMACOCINETICA.

La pseudoefedrina es rápida y completamente absorbida del tracto gastrointestinal después de la administración oral; no presenta biotransformación presistémico. Alcanza una concentración sanguínea pico entre 1 y 3 h después de la dosis oral de 180 mg. Algunos productos alcanzan la concentración máxima 2 hr después de su dosificación entre 500 y 900 mg. Es eliminada sin cambio en la

orina (55 - 90%) en 24 hr, aunque existe cierta biotransformación hepática (<1 %) mediante N-desmetilación. Tiene un tiempo de vida media de 5-8 hr tras de la vía oral, pero su eliminación urinaria, y por tanto su tiempo de vida media, es dependiente del pH de tal manera que, la eliminación puede incrementarse en sujetos con orina ácida y disminuir en sujetos con orina alcalina.

La pseudoefedrina es rápidamente distribuida a través del cuerpo. Su volumen de distribución es 2 - 3 l/Kg de peso corporal, no se sabe el grado de unión a proteínas plasmáticas, tampoco existe evidencia de que atraviese la barrera hematoencefálica.

Se excreta en leche materna a concentraciones consistentemente altas que aquellas en el plasma. La fracción de la dosis excretada en la leche se ha estimado aproximadamente 0.5 % de la dosis única oral en 24 hr.

Absorción oral	> 95 %
Biotransformación presistémico	poco significativo
Tiempo de vida media en plasma	5.4 - 8 hr
Volumen de distribución	2 - 3 l/Kg
Unión a proteínas plasmáticas	-

#### **1.6.6 RELACION EFECTO-CONCENTRACION**

No se ha estudiado en detalle. Existe un reporte en el cual una dosis oral de 180 mg produce una concentración plasmática pico de 600 mg/l en comparación a la concentración del plasma de 400 mg/l seguida de una dosis de 180 mg de una formulación de liberación sostenida. El efecto no se relaciona con la concentración plasmática.

#### **1.6.7 BIOTRANSFORMACION**

La pseudoefedrina es resistente a las acciones de la monoaminoxidasa y es esencialmente excretada sin cambio en la orina (<90 % de la dosis en 24 hr). Menos del 1 % es eliminada por biotransformación hepática, por la N-desmetilación a norpseudoefedrina (Catina) Fig 9.

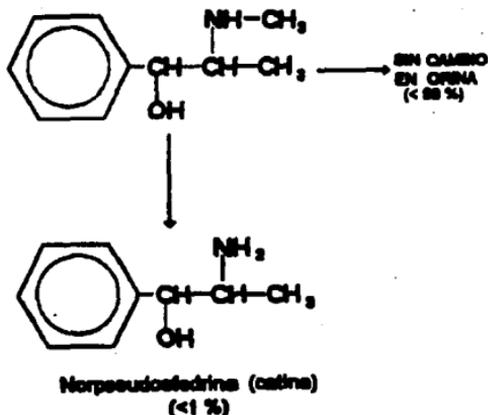


Fig. 9. Biotransformación del Clorhidrato de Pseudoefedrina.

La pseudoefedrina está disponible en una variedad de formas orales, pero no existen presentaciones parenterales.

Tabletas de 30 y 60 mg se encuentran en la USP.

Galpseud tabletas (Galen, UK) contiene 60 mg de pseudoefedrina.

Sudafed S.S. (Calmic, UK) es una formulación de liberación lenta, una cápsula roja contiene una mezcla de pellets de liberación sostenida e inmediata.

### 1.6.8 USO TERAPEUTICO.

#### Indicaciones

1. Descongestionante del tracto respiratorio alto
2. Broncodilatador

## Contraindicaciones

### 1. Enfermedad cardiovascular incluyendo hipertensión

La pseudoefedrina puede causar taquicardia, palpitación y latidos ectópicos ventriculares prematuros multifocales, particularmente si se administran varias dosis. No se recomienda en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente o en aquellos con sensibilidad a los efectos en el miocardio de fármacos simpaticomiméticos.

### 2. Desorden endocrino, hipertiroidismo, diabetes mellitus

No se recomienda en pacientes con hipertiroidismo no controlado, particularmente si no se ha usado un antagonista adrenoreceptor  $\beta$ . Puesto que el efecto metabólico de la pseudoefedrina produce hipoglucemia, hiperlipemia.

### 3. Hipertrofia prostática.

4. Uso concomitante de fármacos inhibidores de la monoamino oxidasa.

La noradrenalina se libera por acción de estos fármacos y produce hipertensión y puede ocasionar una crisis hipertensiva. Se recomienda esperar al menos 14 días después de interrumpir el uso de inhibidores de monoamino oxidasa.

### 5. En madres lactantes.

No se recomienda por la transferencia a través de la leche materna.

### Modo de uso.

Como descongestionante y para tratamiento sintomático de infecciones del tracto respiratorio alto, lo recomendable es una dosis diaria de 60 mg cada 6 h o cada 4 h como máximo. Para niños, la dosis es de 30 mg cada 4-6 h para niños de 6 - 12 años y 15 mg cada 4-6 h para edades de 2-5 años. Para niños menores de 2 años de edad no se indica, a menos que se recomiende por el médico.

## Reacciones adversas

Los efectos potencialmente adversos son raros a dosis normales. Existe un reporte donde un joven de 17 años desarrolló hipertensión y pérdida de la conciencia seguido de una dosis oral de 60 mg .

Dosis fatales se consideran por arriba de 2 g en adultos y de 200 mg en niños menores de 13 años. Los efectos son similares a los observados por envenenamiento con efedrina con excitación del SNC, alucinaciones, hipertonicidad e hiperflexia, pupilas dilatadas y taquicardia, la cual puede conducir a arritmias cardiacas que puede potenciarse por hipocalcemia.

Entre los efectos sintomáticos se encuentran la boca seca, anorexia, insomnio, ansiedad, tensión, temblor, cansancio y palpitaciones, paranoia y salpullido en piel (erupción eritematosa) (1).

## 1.7 MODELOS MATEMATICOS

Los datos de liberación de fármacos a partir de tabletas poliméricas originalmente vítreas, bajo difusión a contracorriente en un agente hinchable, pueden ser probados en las siguiente ecuación:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = kt^h \quad (10)$$

Donde  $M_t/M_{\infty}$  es la fracción liberada de un fármaco en un tiempo  $t$ ,  $k$  y  $h$  (exponente difusional) son constantes características de la tableta/medio de disolución (10,38,40,49,74).

El porcentaje de liberación del fármaco por unidad de área  $dM/Adt$  puede ser calculado fácilmente, de la ecuación 11, como sigue a continuación:

$$\frac{dM_t}{Adt} = nC_0 Kt^{n-1} \quad (11)$$

La Ec. (10) es una generalización de la observación de la sobreposición de dos mecanismos aparentemente independientes de transporte del fármaco, una difusión Fickiana y un transporte del caso II, que describe en muchos casos un hinchamiento dinámico y la liberación del fármaco desde polímeros vítreos.

Cuando el exponente "n" toma el valor de uno el porcentaje de liberación del fármaco es independiente del tiempo. Este caso corresponde al transporte del caso II.

Se ha explicado que la ecuación puede ser utilizada para analizar el 60 % de la liberación de la curva, independientemente de la forma geométrica; además se ha demostrado que la competencia entre los mecanismos de liberación Fickiana y la liberación debida al fenómeno de relajación son las limitantes del fenómeno.

La liberación Fickiana es debida a la difusión molecular de fármaco ocasionada por un gradiente. Por otro lado, la liberación debida al fenómeno de relajación, en el mecanismo de transporte, es asociada con la tensión y con el estado de transición en un polímero hidrofílico vitreo que hincha en agua o en fluidos biológicos.

Tabla III. Exponente de difusión y el Mecanismo de difusión del soluto. (69).

Película	Cilindro	Esfera	Mecanismo de Transporte
0.50	0.45	0.43	Difusión Fick
$0.50 < M < 1.00$	$0.45 < M < 0.89$	$0.43 < M < 0.85$	Transporte Anómalo
1.00	0.89	0.85	Transporte del caso II

#### MODELO DE PEPPAS N.A. Y JAHLIN J.J. (54).

Para el caso de transporte del solvente en el polímero, el fenómeno que controla la liberación puede ser considerado aditivo.

De esta forma puede ser escrito como:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \quad (12)$$

Donde el primer término es la contribución Fickiana y el segundo término es la contribución del fenómeno de relajación. El coeficiente (m), es el exponente de la difusión Fickiana para un dispositivo de cualquier forma geométrica que posee una liberación sostenida.

El porcentaje de fármaco liberado asociado a un mecanismo Fickiano es calculado como sigue:

$$F = \frac{1}{1 + \frac{K_1 t^m}{K_2}} \quad (13)$$

que conduce a la relajación de las contribuciones Fickiana y al fenómeno de relajación como:

$$\frac{R}{F} = \frac{K_2 t^m}{K_1} \quad (14)$$

De esta forma el soluto liberado por cualquier mecanismo independientemente de su forma geométrica, puede ser escrito en términos de una contribución Fickiana y una contribución asociada al fenómeno de relajación. La contribución Fickiana puede ser expresada como una función de  $t$  y la contribución asociada al fenómeno de relajación, puede ser expresada como una función de  $t^{2m}$ .

Por comparación de las ecuaciones 10 y 11 se concluye que  $m = n$  cuando el mecanismo de relajación es despreciable.

MODELO PROPUESTO POR HARLAND R.S.

El fenómeno de hinchamiento, originado por la transición vítreo-elástica y la disolución del polímero en su estado hidratado, condicionan el proceso de liberación del principio activo a partir del sistema de liberación sostenida.

Harland R.S. et al, comentaron la importancia de los procesos de hinchamiento y disolución. La importancia de este modelo se debe a que involucra dos mecanismos de liberación: uno difusional (dependiente de  $t^{1/2}$  y otro relacionado con el proceso de disolución del polímero (dependiente de  $t$ ); no obstante que cuando se llega a la región de sincronización de las interfases generadas, el término difusional llega a ser despreciable del tiempo y de la solubilidad del fármaco. Este proceso de disolución puede ser obstaculizado por la generación de puentes de hidrógeno o por otras barreras, en el estado final la capa disminuirá con el tiempo, este tipo de comportamiento ha sido descrito por Colombo et al, como el proceso de sincronización.

Actualmente es usado para explicar la liberación de fármacos con una cinética de liberación de orden cero. Las desviaciones de este comportamiento pueden ser debidas a las interacciones fármaco-polímero.

$$\frac{Mt}{M_{oc}} = K_1 t^{1/2} + K_2 t \quad (15)$$

El número difusional de Deborah, está definido como la relación del tiempo característico de relajación del polímero hinchado  $\tau$ , entre el tiempo característico de difusión del medio de disolución  $\Theta$ , caracterizando las regiones de observación de difusión Fickiana o anómala (no Fickiana).

la difusión Fickiana es observada cuando  $De \gg 1$ , o para  $De \ll 1$ .

El comportamiento de difusión anómalo ocurre cuando el número de Deborah es del orden de  $t$  (68,69,71).

$$De = \frac{\tau}{\Theta} \quad (16)$$

con: 
$$\tau = \int_0^{\infty} SG(s) ds \quad (17)$$

$$\Theta = \frac{\delta^2}{dS} \quad (18)$$

donde G(s) = módulo de la relajación.

d = grosor de la muestra.

Ds = coeficiente de difusión en el medio de disolución.

#### ANÁLISIS DEL PERFIL DE LIBERACION DE TABLETAS.

El modelo de disolución Hixson-Crowell describe adecuadamente al perfil de liberación (arriba de 95 % de liberación acumulada). Esta ecuación ha sido usada previamente para describir la liberación de sistemas matriz. La ecuación usada en este estudio:

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = K(t-t_0) \quad (19)$$

donde  $W_0$ , es el porcentaje inicial del fármaco en la matriz, W es el porcentaje de fármaco remanente en la matriz a tiempo t, K es la constante de velocidad de liberación aparente ( $\%^{1/3}/h$ ), t es el tiempo (horas) y  $t_0$  es el tiempo retrasado (horas), K fue determinada de la pendiente de una curva de porcentaje de fármaco disuelto elevado al cubo contra tiempo (69).

*PARTE*  
*EXPERIMENTAL*

## 2.0 PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1 Diagrama de flujo

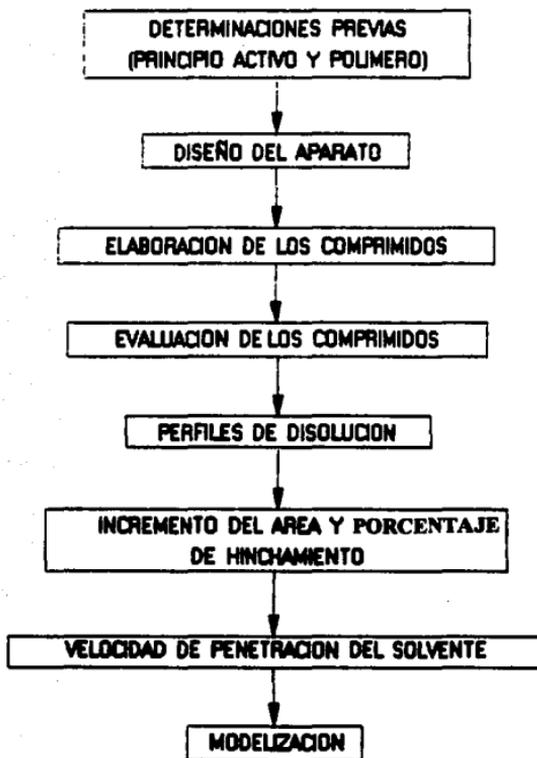


Fig. 10. Diagrama de flujo de la parte experimental.

## 2.2 MATERIAL Y EQUIPO

### MATERIALES

- a) Alcohol polivinílico\* 5222 (Grado Farmacéutico).
- b) Clorhidrato de Pseudoefedrina (Grado USP).
- c) Hidróxido de sodio.
- d) Fosfato de sodio monobásico (Merk).
- e) Iodo resublimado (Grado reactivo).
- f) Acido bórico (Grado reactivo).
- g) Ioduro de potasio (Grado reactivo).

\* Distribuido por Dupont S.A. de C.V.

### EQUIPO

- a) Hexadisolutor (aparatos de laboratorio Tecnología Calibración precisión). Hecho en México.
- b) Tableteadora monopunzónica. Carver Laboratory Press.
- c) Equipo de fotografía: Cámara 35 mm, Zenit y ampliadora, Beseler (45 Mx II)
- d) Aparato - Dureza - Tablet. Erweka Apparetabs H.m.b.H.
- f) Agitador Vortex.
- g) Balanza analítica Sauter. Tipo 414/10.
- i) Espectrofotómetro UV - Vis. Hitachi. Hitachi Industrias Gralex.

## 2.3 DETERMINACIONES PREVIAS EN MATERIAS PRIMAS

### A. CLORHIDRATO DE PSEUDOEFEDRINA.

- a) Pureza.
- b) Determinación de la longitud de onda de máxima absorción:

Se hizo un barrido en la región del UV en el intervalo de 230 - 300 nm, con una solución de Clorhidrato de Pseudoefedrina de 40 mcg/ml en solución amortiguadora de fosfatos de pH = 7.0. En la gráfica No. 2, se observa una máxima absorción de 256 nm.

c) Solubilidad: Se preparó una solución saturada de Clorhidrato de Pseudoefedrina en el medio de disolución (solución amortiguadora de fosfatos pH = 7.0) manteniéndose a 37°C por 24 horas con agitación ocasional. La solución se leyó a la longitud de onda de máxima absorción para el Clorhidrato de Pseudoefedrina (256 nm).

d) Elaboración de la Curva de Calibración para el Clorhidrato de Pseudoefedrina que fue utilizado como fármaco marcador.

Se hizo una curva de calibración para el P.V.A. haciendo 5 diluciones por triplicado a partir de una solución stock (Gráfica No. 4). Se realizó un análisis de regresión, una prueba de linealidad (ANAEVA) y una prueba de hipótesis para el intercepto.

### B. ALCOHOL POLIVINILICO (malla 100).

- a) Porcentaje de hidrólisis. De acuerdo al procedimiento marcado en la USP XXII.
- b) Determinación de la longitud de máxima absorción.

Se hizo un barrido en la región del visible en un intervalo de 540 - 700 nm para el complejo P.V.A. - Acido Bórico - Iodo, preparado a partir de una solución de P.V.A. en solución amortiguadora de fosfatos de pH = 7.0 con una concentración de 30 mcg/ml (Gráfica No. 1).

**c) Elaboración de la Curva de Calibración para el Clorhidrato de P.V.A.**

Se hizo una curva de calibración para el P.V.A. haciendo 5 diluciones por triplicado a partir de una solución stock (Gráfica No. 3). Se realizó un análisis de regresión, una prueba de linealidad (ANADEVA) y una prueba de hipótesis para el intercepto.

**2.4 ELABORACION DE LOS COMPRIMIDOS.**

Se llevó a cabo una mezcla de Polímero Clorhidrato de Pseudoefedrina en una proporción 80:20 respectivamente en un mezclador de cubo por 30 minutos.

Previo a lo anterior cada polvo fue pasado por un tamiz con corte de malla 80-100 (149-177  $\mu$ m), siendo este el más apropiado ya que presentó buenas propiedades de compresión directa con respecto a otros cortes de malla.

Para ello tanto polímero como fármaco fueron pasados por varios tamices elaborándose comprimidos por cada corte de malla siendo para el tamaño de partícula 80-100 con el que se obtuvo un mejor comprimido.

De la mezcla se tomaron 500 mg equivalente a 100 mg de Clorhidrato de Pseudoefedrina los cuales fueron precomprimidos y comprimidos directamente utilizando una presión de 5 ton./cm<sup>2</sup> y a un tiempo de compresión de 50 seg.

**2.5 EVALUACION DE LOS COMPRIMIDOS.**

A una muestra de 10 comprimidos se les realizaron las siguientes pruebas:

- a) Uniformidad de peso.
- b) Diámetro.
- c) Grosor.
- d) Dureza.

## 2.6 PERFILES DE DISOLUCION

Se utilizó el aparato II de la USP con el método de la paleta.

Se colocó un comprimido en 500 ml de buffer de fosfatos de pH = 7.0, manteniendo una temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 1$  y agitación constante de 100 rpm. Se tomaron muestras de 2 ml reponiendo el volumen con medio fresco a los 5,10,15,20,40 y 60 minutos, Posteriormente cada hora hasta completar 8 horas. Las muestras se leyeron en el espectrofotómetro a las longitudes de onda correspondientes (256 nm en el caso de Clorhidrato de Pseudoefedrina y 640 nm para el P.V.A. una vez formado el complejo). La experiencia se realizó por triplicado.

## 2.7 DETERMINACION DEL PORCENTAJE DE HINCHAMIENTO Y CAMBIO DE AREA.

Se colocó una cámara fotográfica a una distancia constante sobre una malla 100, la cual se utilizó como escala para medir los cambios de área y se tomaron las fotografías de manera simultánea a la toma de muestra en las pruebas de disolución. Fig. 11.

El porcentaje de hinchamiento se determinó através de la obtención del incremento del diametro del comprimido y con la siguiente ecuación:

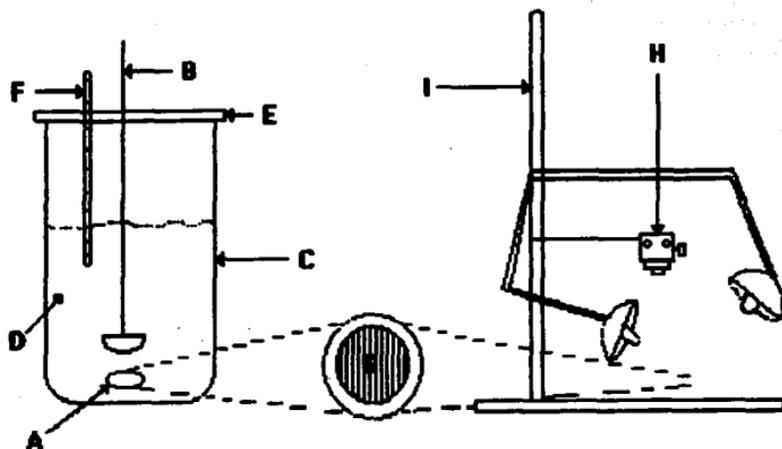
$$\% \text{ de hinchamiento} = \frac{dt}{do} - \frac{do}{do} \times 100$$

Donde: dt es el diámetro al tiempo t.  
do es el diámetro al tiempo 0.

El cambio de área se determinó de manera radial, esto es, el incremento de un círculo. Para lo cual se calculó con la ecuación  $A = \pi \times r^2$ .

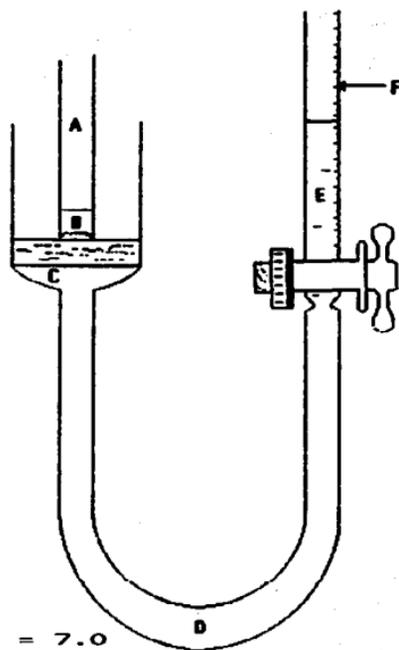
## 2.8 DETERMINACION DEL VOLUMEN ABSORBIDO DE SOLVENTE.

Se utilizó una microbureta con el medio de disolución, la cual se conectó en equilibrio a un filtro Gooch de fibra de vidrio con un tamaño de poro medio, sobre el cual se colocó un comprimido expuesto en una de sus dos caras al medio y circunscrito en un tubo de ensaye la sorción de solvente fue medida a diferentes tiempos por el cambio de volumen en la bureta Fig. 12. La experiencia se hizo por triplicado.



- A.** Comprimido.  
**B.** Propela.  
**C.** Vaso.  
**D.** Medio Buffer de Fosfatos.  
**E.** Tapa Hermética.  
**F.** Termómetro.  
**G.** Malla 100. Abertura 0.149 mm.  
**H.** Cámara.  
**I.** Lámpara.

**Fig. 11. Sistema de Disolución.**



- A. Tubo de vidrio
- B. Comprimido
- C. Vidrio Poroso
- D. Manguera Latex
- E. Buffer de Fosfatos pH = 7.0
- F. Microbureta

Fig. 12. Sistema empleado para medir la penetración del solvente en los comprimidos de P.V.A. exponiendo una cara al medio de disolución (buffer de fosfatos pH = 7.0).

# ***RESULTADOS***

### 3.0 RESULTADOS

- Determinaciones previas.

La primera parte del trabajo desarrollado consistió en analizar las materias primas utilizadas: Clorhidrato de Pseudoefedrina y P.V.A.

#### A. CLORHIDRATO DE PSEUDOEFE DRINA

	Limite	Resultado
Pureza:	102.5 %	106.73 %
Solubilidad en solución de fosfatos pH=7.0 a 37°C	—	1.01 g/ml
Longitud de máxima absorción	—	256 nm

#### B. ALCOHOL POLIVINILICO

	Limite	Resultado
Grado de hidrólisis	85 - 89 %	89.0737 %
Longitud de máxima absorción		640 nm

#### EVALUACION DE LOS COMPRIMIDOS

En la Tabla IV. se muestran las pruebas iniciales que se realizaron a los 10 comprimidos.

TABLA No. IV

	X	
Peso (mg)	500.43	0.2686
Diámetro (cm)	1.136	0.00
Grosor (cm)	0.496	0.00
Dureza (Kg/cm <sup>2</sup> )	4.51	0.349

PERFILES DE DISOLUCION.

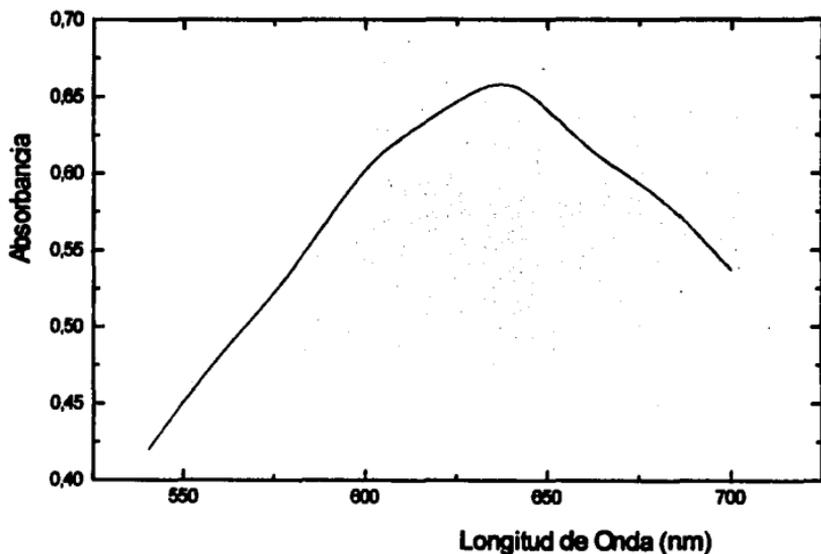
Los porcentajes de la Gráfica No. 5 representan la cantidad de fármaco que realmente es capaz de difundir hacia el medio. Para ello se calculó el porcentaje para cada tiempo con el 100 % como la carga inicial.

DETERMINACION DEL MECANISMO DE TRANSPORTE.

Para determinar el probable mecanismo de transporte se siguió el modelo de Korsmeyer y Peppas, de acuerdo al cual se graficó el  $\ln(Mt/M_{\infty})$  f.  $(\ln t)$ , Gráfica No. 7;  $Mt/M_{\infty}$  es la razón de masa liberada a un tiempo  $t$  entre la masa liberada al equilibrio. Como  $\ln(Mt/M_{\infty}) = (\ln t)$  el valor del exponente "n" que indica el probable mecanismo de liberación es el de la pendiente de la recta obtenida.

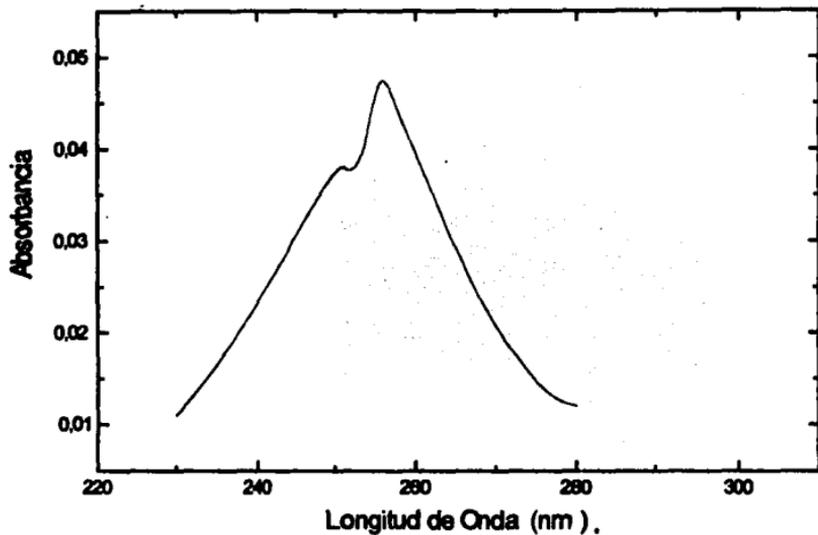
Por lo tanto el valor del exponente está condicionado por el mecanismo de difusión que dirige el proceso, permitiendo esto ser identificado de acuerdo al criterio mostrado en la Tabla No. II.

A pesar de la gran complejidad del proceso, la liberación de principios activos hidrosolubles de matrices hidrofílicas es normalmente interpretada usando los modelos propuestos por Higuchi (32), adoptados por Lapidus y Lordi para este tipo de sistemas, los cuales aplican principios activos de alta solubilidad respectivamente (44,45). Las ecuaciones derivadas de estos dos modelos, las cuales asumen disolución del principio activo y difusión a través de los poros donde ha penetrado el agua en condiciones "sink", predicen comportamientos lineales para cantidades o porcentaje liberado contra la raíz cuadrada del tiempo Gráfica No. 8.



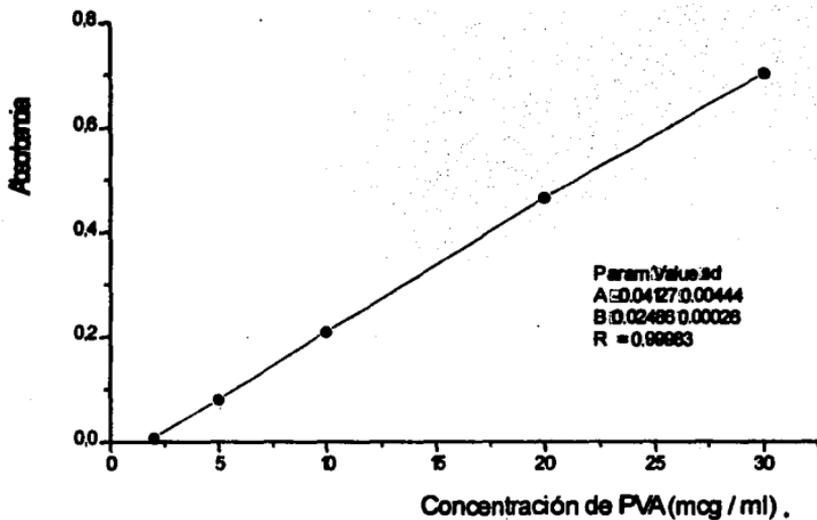
**GRAFICA NUM. 1 Barrido para el complejo PVA-Acido Bórico-Iodo, con una concentración de PVA de 40 (mcg / ml.) en solución amortiguadora de Fosfatos con un máximo de 640 nm.**

Long. de onda	Absorbancia
540	0.42
550	0.481
580	0.537
600	0.602
620	0.638
640	0.657
660	0.619
680	0.585
700	0.537



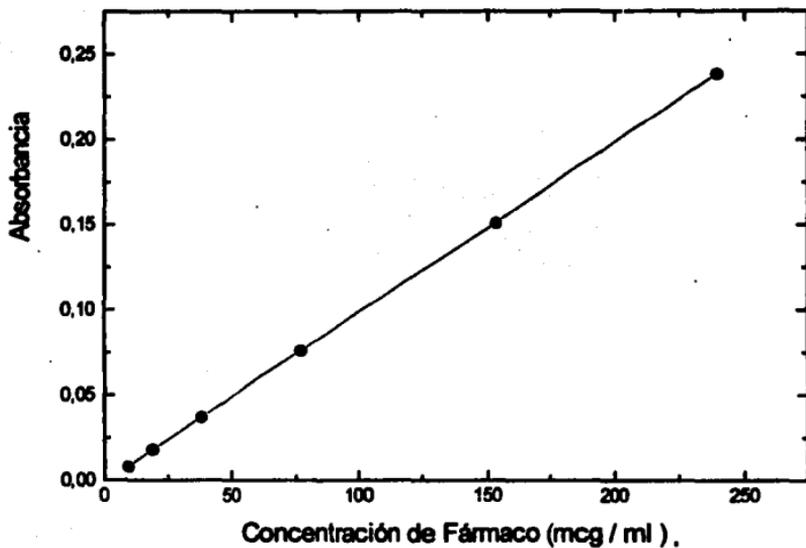
GRAFICA NUM. 2 Barrido para el Clorhidrato de Pseudoefedrina en solución amortiguadora de Fosfatos a pH 7.0 con un máximo de 256 nm.

Long.de onda	Absorbancia
230	0.011
240	0.021
250	0.039
251	0.038
252	0.037
253	0.038
254	0.042
255	0.047
256	0.048
257	0.048
260	0.04
270	0.014
280	0.012
290	0.015
300	0.018



GRAFICA NUM. 3 Curva de Calibración para el complejo PVA-Acido Bórico-Iodo a 640 nm.

Conc.	Absorbancia
2	0.007
5	0.08
10	0.209
20	0.464
30	0.699



**GRAFICA NUM. 4** Curva de Calibración para el Clorhidrato de Pseudoefedrina en solución amortiguadora de Fosfatos a pH 7.0 a 256nm.

Conc.	Absorbancia
9.8	0.008
19.2	0.018
38.4	0.037
76.8	0.078
153.6	0.151
240	0.238

# ***DISCUSSION***

#### 4.0 DISCUSION

Uno de los objetivos del presente trabajo fué, por una parte, determinar el porcentaje de hinchamiento mediante un método fotográfico.

Para cumplir con ello se hicieron pruebas de liberación en la forma ya descrita en el punto 2.7. Para esta prueba se utilizó el aparato que aparece en la fig. 11 y por los resultados obtenidos se pudieron comprobar algunas de sus ventajas:

- A) Permite el contacto directo entre la muestra y el medio de disolución.
- B) Mantiene una área de exposición más constante .
- C) Evita la evaporación del medio al ser un sistema hermético.
- D) Mantiene la agitación y la temperatura constantes durante todo el proceso.

Con los resultados promedio del porcentaje de hinchamiento se construyó la gráfica num. 11 y las figuras 13-17, pudiendose observar que existe un aumento en el hinchamiento y un decremento del tamaño para los últimos tiempos.

En las fotografías solo pudo medirse el hinchamiento de manera radial y no axial como se pretendía en un principio; esto por razones de manipulación del comprimido.

No pudo distinguirse la capa gelosa de la vitrea en toda la serie de fotos por lo que sólo se midió el hinchamiento global.

La Gráfica No. 5 muestra el porcentaje de Clorhidrato de pseudoefedrina liberado por unidad de tiempo. La disolución del fármaco ocurre prácticamente cuando el comprimido entra en contacto con el medio de disolución y parece observarse un ligero "t burst"; esto es, que se da una descarga considerable de fármaco, debido probablemente al fármaco que se encuentra disponible en la superficie del comprimido. Como puede observarse aproximadamente a la hora y media de iniciada la disolución ya se ha liberado el 50 % de la dosis del fármaco lo que corresponde a aproximadamente 50 mg, la liberación de fármaco después de este tiempo es más lenta liberandose aproximadamente el 95 % a las 8 horas.

El porcentaje de fármaco remanente por unidad de tiempo ver en la Gráfica No. 6. Después de 8 horas, el porcentaje de fármaco remanente es de aproximadamente 4.91 %.

Por una parte, Peppas desarrolla su ecuación para analizar datos de liberación controlada de fármacos solubles en agua. Esta ecuación se propuso para sistemas de difusión de fármaco cuando através de la estructura polimérica.

De acuerdo a la Gráfica No. 7 en donde se muestran los resultados del  $\ln$  de la fracción liberada en función del  $\ln$  del tiempo, se obtienen un valor de pendiente de 0.8022 lo cual corresponde a un mecanismo de transporte de tipo anómalo de acuerdo a los datos mostrados en la Tabla No. III localizada en la sección de modelos matemáticos. En donde se indica un mecanismo de tipo anómalo cuando se tienen valores de "n" mayores a 0.45 y menores a 0.89 para el caso de formas de liberación cilíndricas.

Sin embargo, este resultado debe ser tomado con cierto escepticismo pues el uso de la Ecuación de Peppas es limitado, y como el mismo lo explica una aplicación errónea de la ecuación puede conducir a conclusiones falsas acerca del mecanismo de liberación.

En cuanto al porcentaje de polímero disuelto Gráfica No. 10, se observa que desde los primeros 5 min. se ha disuelto un 3.05 % habiendo un aumento brusco en la cantidad disuelta a los 60 min.

Después de éste tiempo y hasta los 360 min. el comportamiento es prácticamente lineal, por lo que se puede decir que la velocidad de disolución en este intervalo es constante y es en ese tiempo, y de acuerdo a la Figura No. 11, que el comprimido adquiere sus dimensiones originales; para tiempos mayores la velocidad de disolución del P.V.A. se hace mayor y el área de la tableta se reduce cada vez más, respecto al tamaño inicial.

Al normalizar las velocidades de liberación instantáneas con sus correspondientes áreas, Gráfica No. 12, se observa que hay un aumento en la velocidad de liberación por unidad de área (V/A) en los primeros minutos, pues como ya se mencionaba en la Gráfica No. 5, se da una rápida liberación inicial del fármaco. Posteriormente ésta velocidad por unidad de área va disminuyendo hasta aproximadamente los 240 min. esto se atribuye al incremento de área del comprimido. Después de éste tiempo y hasta el final de la disolución V/A se mantiene constante debido a un decremento constante en el área del comprimido, la cual disminuye aproximadamente un 5 % por hora de acuerdo a lo mostrado en la Gráfica No. 12.

Por su parte Higuchi estudia la liberación de fármacos contenidos en sistemas matriciales (28,54). La liberación de fármacos de un sistema de este tipo puesto en contacto con un medio de disolución es básicamente la transferencia de fármaco de una región de mayor a menor concentración.

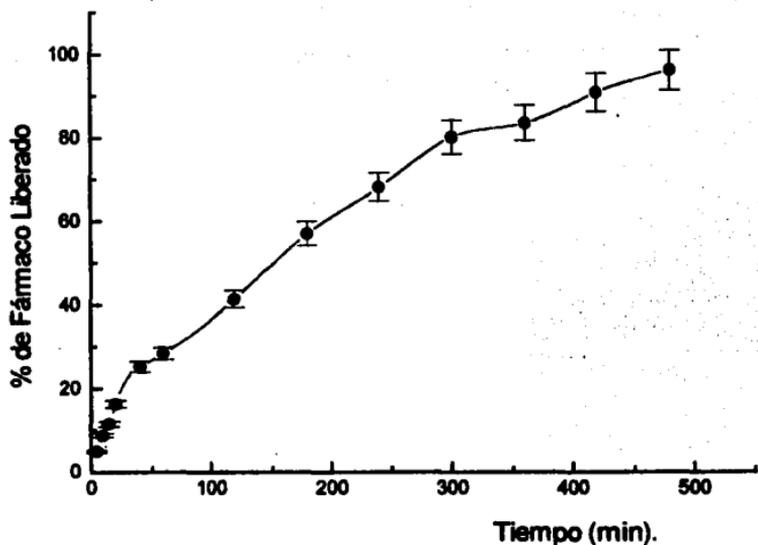
Higuchi (28) asume que al estar en contacto la matriz con el medio de disolución, este es capaz de penetrar formando una capa de hidratación. Cuando solo una cara de la matriz está expuesta al medio de disolución, el grosor de la capa de hidratación aumenta con el tiempo de manera unidireccional. Si la velocidad de hidratación de la matriz es menor comparada con la de la disolución del fármaco contenido en la matriz, la liberación obedece al modelo de la raíz cuadrada de Higuchi.

Los resultados de liberación del fármaco tienen una muy ligera tendencia para ajustarse al modelo de la raíz cuadrada Gráfica No. 8 con un valor de pendiente de 0.9874, por lo tanto se infiere que nuestra liberación de fármaco no puede ser explicada por éste modelo.

### VELOCIDAD DE PENETRACION DE SOLVENTE.

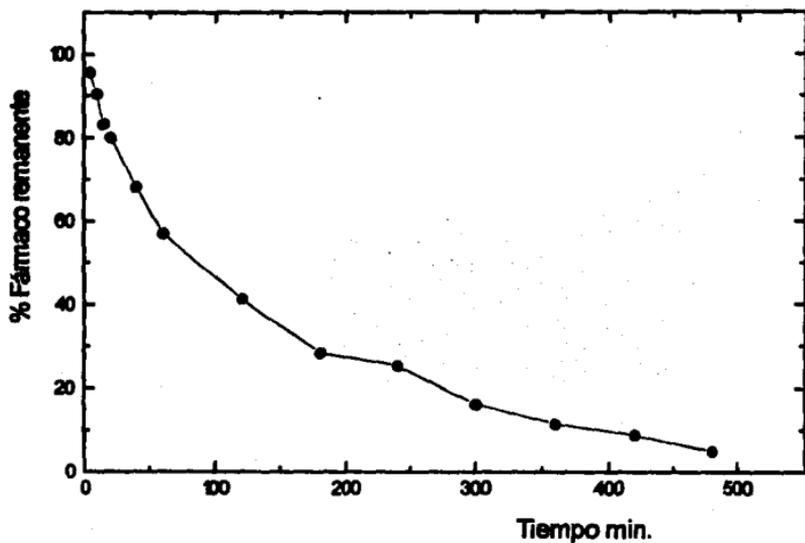
De acuerdo a lo indicado en la metodología se determinó el volumen absorbido por el comprimido. Como puede verse en el Gráfica No. 13 hay una velocidad de absorción inicial muy alta y posteriormente disminuye debido a que cada vez es más difícil para el solvente alcanzar las capas más internas del comprimido. Esta velocidad de absorción disminuye bruscamente aproximadamente desde los 60 min., siendo casi constante durante toda la experiencia, lo cual concuerda con lo reportado en diversos artículos en donde se menciona que para este tipo de sistemas la velocidad de penetración de solvente es aproximadamente constante.

Desgraciadamente, debido a que las condiciones bajo las cuales se realizó esta experiencia no fueron las mismas que para los perfiles de disolución por tal sería muy aventurado tratar de encontrar una relación entre estos datos de hinchamiento y cinética de liberación.



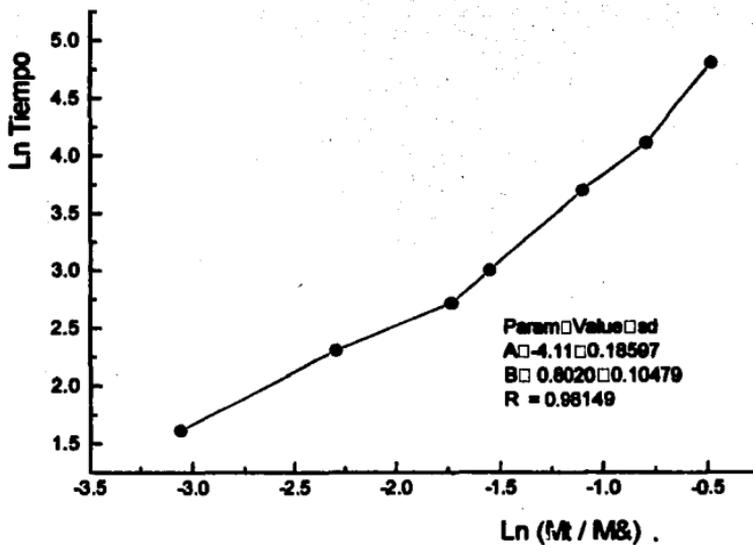
**GRAFICA NUM. 5. % de Fármaco liberado vs Tiempo en Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.0 a 37 oC.**

Tiempo (min)	% Far./Lib.
5	4.91
10	8.76
15	11.44
20	18.21
40	25.16
60	28.34
120	41.31
180	56.88
240	68.01
300	79.91
360	83.24
420	90.44
480	95.54



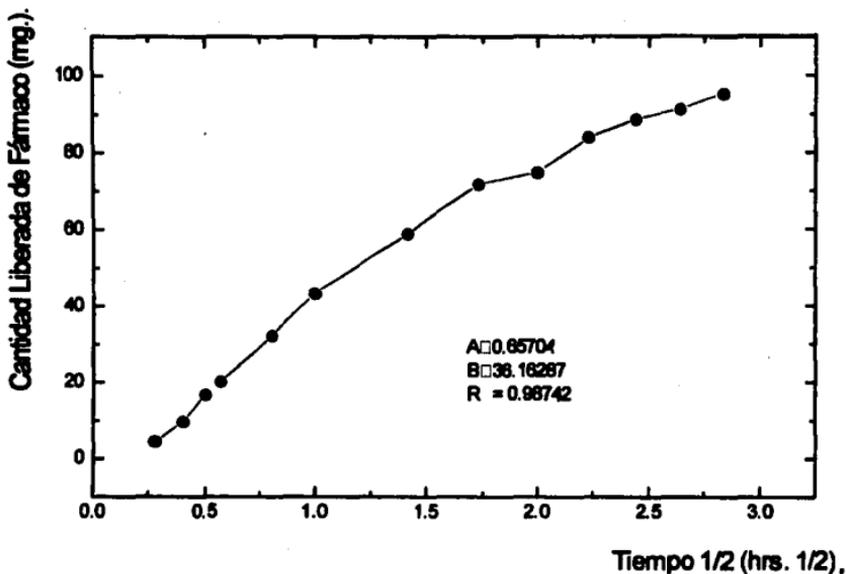
GRAFICA NUM. 6 % de Fármaco remanente vs. Tiempo

Tiempo (min)	% Fárm.Rem.
5	95.54
10	90.44
15	83.24
20	79.91
40	68.01
80	58.88
120	41.31
180	28.34
240	25.16
300	16.21
360	11.44
420	8.76



GRAFICA NUM. 7. MODELO SEMIEMPIRICO DE  
 PEPPAS  $M_t / M_0 =$  Fracción liberada al tiempo  $t$ .  
 Regresión al 60%.

Ln (M <sub>t</sub> /M <sub>0</sub> )	Ln Tiempo
-3.06	1.6094
-2.29	2.3025
-1.73	2.708
-1.55	2.9957
-1.09	3.6888
-0.79	4.0943
-0.48	4.7874

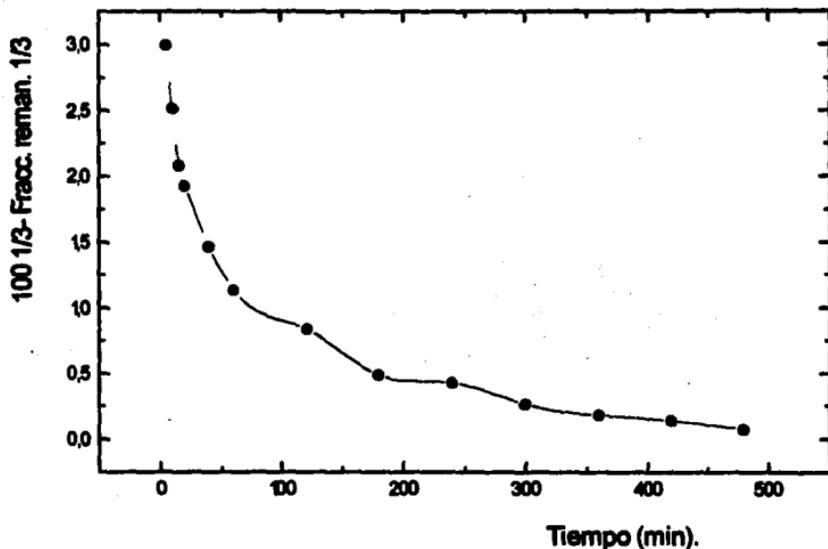


GRAFICA NUM. 8. Cantidad liberada de Fármaco vs.

Tiempo para el MODELO DE LA RAZA CUADRADA

DE HIGUCHI .

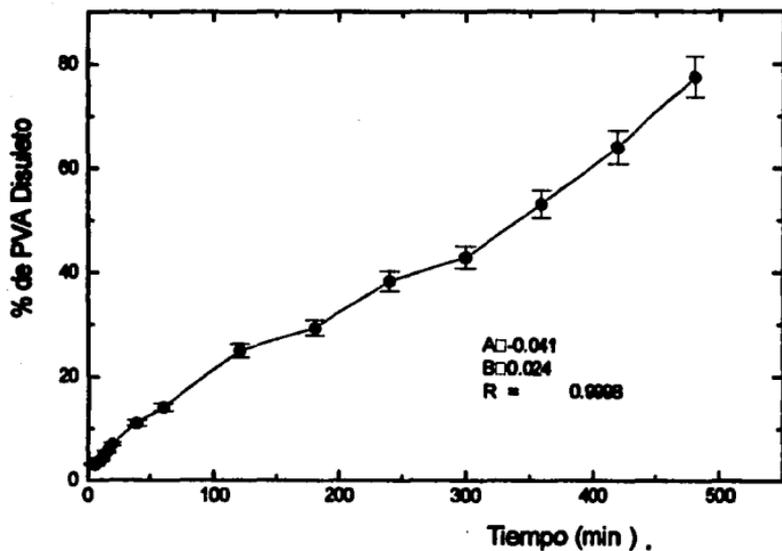
Tiempo 1/2	Cant. Lib. Farm.
0.28	4.46
0.4	9.56
0.5	16.76
0.57	20.09
0.81	31.99
1	43.12
1.41	58.69
1.73	71.66
2	74.84
2.23	83.79
2.44	86.56
2.64	91.24



GRAFICA NUM. 9 Modelo de Hixón Crowell.

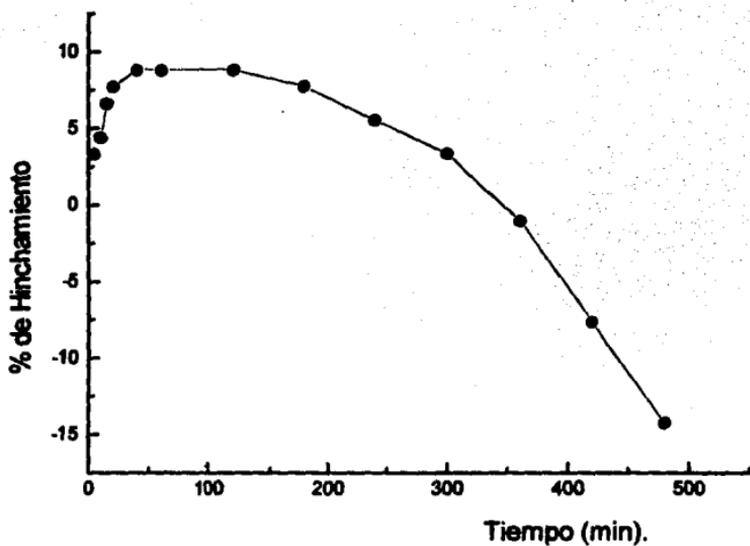
Tiempo (min)	100(1/3)R(1/3)
5	2.9954
10	2.5176
15	2.0823
20	1.923
40	1.467
60	1.1348
120	0.8372
180	0.4878
240	0.4273
300	0.2656
360	0.1841
420	0.1396
480	0.0771

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



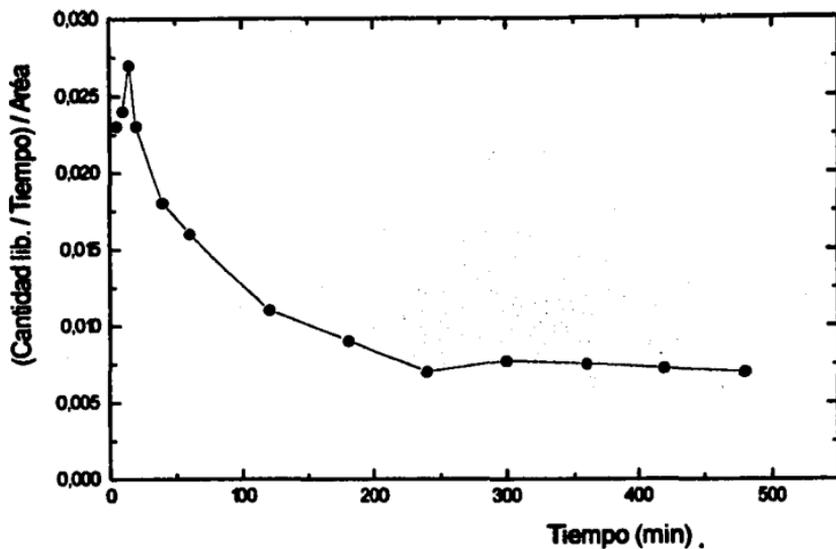
GRAFICA NUM. 10 % de PVA Disuelto vs. Tiempo en solución amortiguadora de fosfatos pH. 7.0 a 37° C.

Tiempo (min)	% PVA Dis.
5	3.0593
10	3.9651
15	5.4489
20	6.9907
40	11.0137
60	14.0343
120	24.9747
180	29.2707
240	38.2748
300	42.8149
360	53.0836
420	63.9843
480	77.448



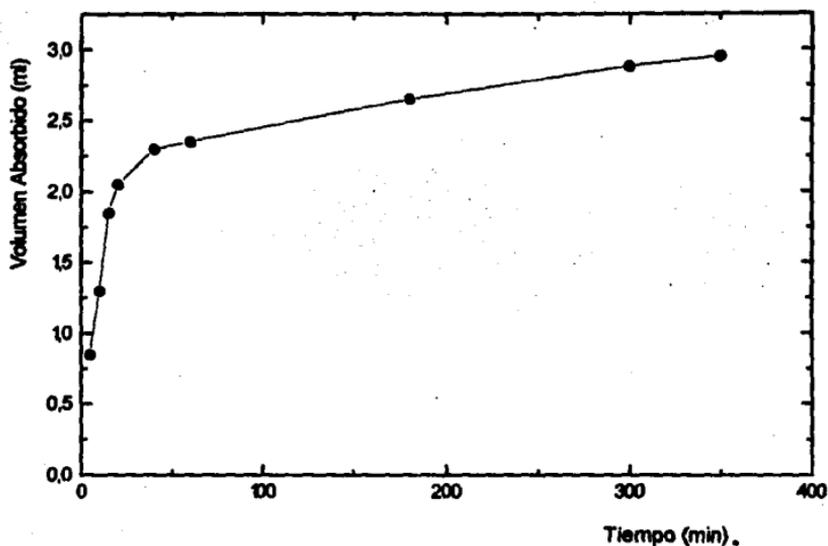
GRAFICA NUM. 11 % de Hinchamiento Vs Tiempo

Tiempo (min)	% de Hinch.
5	3.3
10	4.39
15	6.59
20	7.7
40	8.79
60	8.79
120	8.79
180	7.7
240	5.5
300	3.3
360	-1.09
420	-7.68
480	-14.27



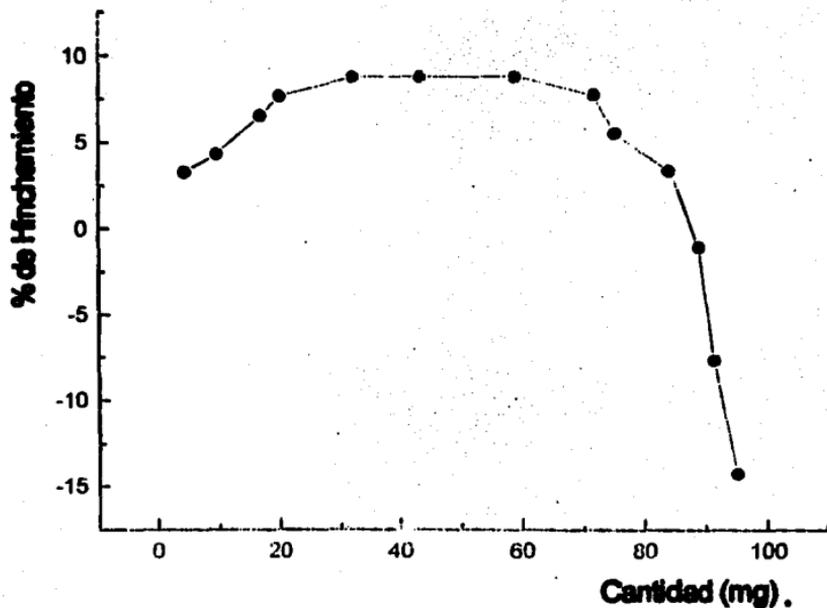
GRAFICA NUM. 12 Cantidad liberada para cada tiempo por unidad de área. ( $A=\pi \times r^2$ ) donde r es el radio del comprimido.

Tiempo (min)	(Cant.lib(t))/A
5	0.023
10	0.024
15	0.027
20	0.023
40	0.018
60	0.016
120	0.011
180	0.009
240	0.007
300	0.0077
360	0.0075
420	0.0072
480	0.007



**GRAFICA NUM. 13 Volumen absorbido de solvente Vs Tiempo en Solución amortiguadora de Fosfatos a pH 7.0.**

Tiempo (min):	Vol. / Absor.
5	0.85
10	1.3
15	1.85
20	2.05
40	2.3
60	2.35
180	2.65
300	2.88
350	2.95



**GRAFICA. NUM. 14 Cantidad de Fármaco Liberado Vs % de Hinchamiento.**

Cent.Farm.Lib.	% de Híncha.
4.91	3.3
8.78	4.39
11.44	6.59
16.21	7.7
25.18	8.79
26.24	8.79
41.31	8.79
56.88	7.7
68.01	5.5
79.91	3.3
83.24	-1.09
90.44	-7.68
95.54	-14.27

# ***CONCLUSIONES***

## 5.0 CONCLUSIONES

La primera parte del proceso de liberación del Clorhidrato de Pseudoefedrina en comprimidos hinchables del alcohol polivinílico depende probablemente de la capacidad del solvente de penetrar a través de los poros del comprimido. Se comporta como un sistema matricial poroso. A partir de la hora el proceso de liberación depende de la formación de una capa de polímero relajado a través de la cual se da la liberación del principio activo.

La ecuación semiempírica de Peppas permitió definir el mecanismo de transporte siendo éste de tipo anómalo.

El mecanismo de liberación por estos sistemas matriciales depende básicamente de 2 procesos.

- a) Difusión de fármaco a través de las cadenas poliméricas relajadas.
- b) Hinchamiento de la matriz debido a la penetración del solvente.

El método fotográfico propuesto para el estudio de la liberación de principio activo a partir de sistemas hinchables es adecuado para evaluar los cambios físicos que suceden en el proceso de hinchamiento.

Se propuso un método para la determinación de <sup>2</sup> velocidad de penetración de solvente pero por razones ya explicadas no puede ser posible su relación con las demás variables.

Se infiere que:

La liberación se da por un proceso de sincronización: hinchamiento - disolución del polímero - liberación del fármaco.

El P.V.A. puede utilizarse mezclado con otros polímeros para lograr un control adecuado de la liberación.

# ***BIBLIOGRAFIA***

## 6.0 BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alan, R.B., Denis B., David M.D., Donald S.D., Therapeutic Drugs. Edit. Board. Churchil Livinstone, vol. 2, pp. 297 - 299. (1991).
- 2.- Alderman, D.A., Int. J. Pharm. Tech. and Prod. Mfr., 5,1 (1984).
- 3.- Banker, G.S., Rhodes, C.T, De. "Modern Farmaceutics" Marcel Dekker Inc. N.Y. and Basel, (1979).
- 4.- Bankoff, S.G., Adv. Chem. Eng., 5,75 (1964)
- 5.- Beltrami, V., Gurny R., Doelker E., Pharm. Acta Helv. 65, Nr. 5,6 (1990).
- 6.- Bonferoni, M.C., C. Caramella, M.E., Sangalli, Conte U., Hernandez, R.M. and Pedraz, J.I. in Rubinstein M.H., "Proceeding 10<sup>th</sup> Pharmaceutical Tecnology Conference, Vol II, Liverpool, 1991, pp. 262.
- 7.- Caramella, C., Ferrari F., Gazzaniga A., Conte U., La Manna A. Drug Development and Industrial Pharmacy, 14 (15-17) 2167 - 2177 (1988).
- 8.- Cartensen. Proc. Int. Congr. Pharma. Technol. 2,127 (1980).
- 9.- Catellani, P., Vaona G., Plazzi P., Colombo P. Acta Pharm. Technol. 34, pp. 38 - 41 (1988).
- 10.- Colombo, P., Conte V., Gazzaniga A., Maggi L., Sangalli M.E., Peppas N.A. and LaManna A. Int. J. of Pharmaceutics, 63,43 - 48. (1990).
- 11.- Crank, J., The Mathematics of Diffusion, Clarendon Press, Oxford, (1975).

- 12.- Chafir 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, pp. 203-211. (1989).
- 13.- Charles, E., Baumgarther. *Anal. chem.* 59. pp. 2716 - 2718. (1987).
- 14.- Davidson, R.L., Handbook of water soluble gums and resins, McGraw Hill, U.S.A., pp 20-1-20-31 (1977).
- 15.- Doelker, E., in "Hydrogels in Medicine and Pharmacy"., Vol. 2. *Polymers*, C.R.C. Boca Raton, pp 115. (1987).
- 16.- Ebert, R.C., Lackman L., Charman "Unique Drug Delivery Systems". *Pharm. Tech. Conference*, 83. pp. 243-299, 1983. *Pharm. Tech. Conference*, 84. pp. 245-268, 1984. Aster Publishing Corp. Oregon, E.U.A.
- 17.- Fan, L.T. and Singh S.K. "Controlled Release. A quantitative treatment". Springer-Verlag, Berlin, (1989).
- 18.- Figge, K. and Rudolph, *Angew Makromol. Chem.*, 78, 157 (179).
- 19.- Flynn, G.L. "Considerations in controlled release drug delivery systems". *Pharm. Tech.* 33, May. (1982).
- 20.- Ford, J.L., Rubinstein M.H. and Hogan J.E., *Int. J. Pharm.*, 24, 327 (1985).
- 21.- Ford, J.L., Rubinstein M.H. and Hogan J.E., *Int. J. Pharm.*, 24, 339 (1985).
- 22.- Franz, R.M., Systema, B.P. Smith and Lucisano L.J., *J. Controlled Release*, 5, 159 (1987)
- 23.- Frisch, H.L., *J. Poly. Sci., Polym. Phys, Ed.*, 16, 1651 (1978).
- 24.- Gander, B., Gurny R. Doelker E., *Pharm. Acta Helv. Nr.* 5-6 (1986)

- 25.- Gibaldi, M. "Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics". Tercera edición. Lea and Febiger. Phil. Cap. 1, 5, 9. (1984).
- 26.- Gomez-Amoza, J.G., Hernández, B., Landi, M. Pérez-Marcos, B., Souto, C., Concheiro, A., and Martínez-Pacheco, R., Acta Pharma.Tech. in Press.1991.
- 27.- Gonder, B., Gurny R. and Doelker, E., Pharm. Acta Helv. 61,150 (1986).
- 28.- Good, W.R., in Polymeric Delivery Systems (R. Kostelnik,ed.)Gordon and Breach, New York,pp. 139.(1976).
- 29.- Heller, J. in "Controlled Drug Delivery", Robinson J.R., andV.H.L. Lee, Eds. Marcel Dekker, New York, (1987), pp. 179
- 30.- Higuchi, T. "Mechanism of Sustained - Action Medication". Pharm. Sci. Vol. 52, No. R, 1145. dic. (1963).
- 31.- Higuchi, W.I., J.Pharm.Sci., 51,802 (1962).
- 32.- Higuchi, T.J., Pharm.Sci., 55,1145 (1963).
- 33.- Hopfenberg, H.B., Aipicella A., and Saleeby D.E., J. Membr. Sci., 8,273 (1981).
- 34.- Hopfenberg, H.B. and K.C. Hsu, Polym. Eng. Sci., 18,1186 (1978)
- 35.- Hopfenberg, H. and Frisch H.L., J. Polym. Sci., B7,405C (1969).
- 36.- Huet, de Barochez B., Julien J.S, Lapeyre I., Horvath S. and Cuiñé, A., Drug Dev. Ind. Pharm., 15, 2197 (1989).
- 37.- Ihler, G.M. "Methods of drug delivery". Pergamon Press. Ingla - terra. (1986).
- 38.- Kamp H.V., Bolhuis, G.K., de Boer, c.F. Lerk L., Lie-A-Huen. Pharm. Acta. Helv. 61 Nr. 1(1986).
- 39.- Koch, H.P., "Controlled drug delivery systems". Sci. Pharm., 59 (Jun 30) 85-100 (1991).

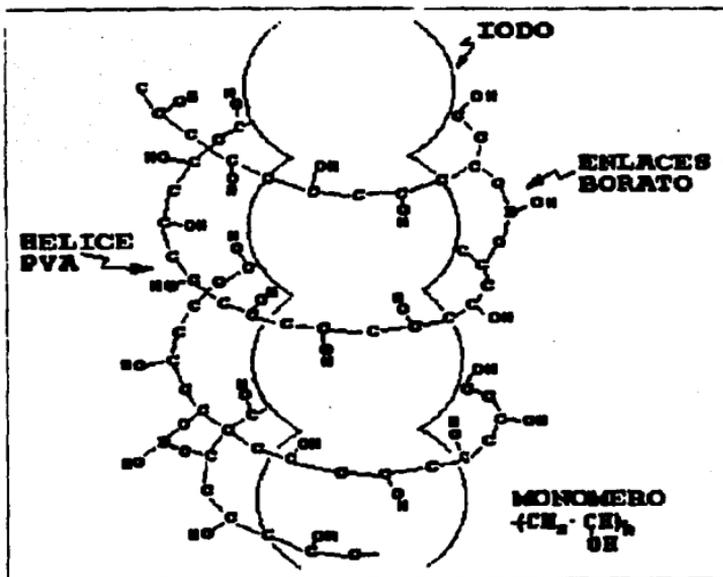
- 40.- Korsmeyer, R.W., Gurny R., doelker E., Buri P. and Peppas.,  
Int. J. Pharm. 15, pp. 25-35. (1983).
- 41.- Lackman, L., Lieberman, H.A., Kaing, J. L. "The theory and  
practice of industrial pharmacy, U.S.A. Tercera Edición,  
pp.430-447.(1986).
- 42.- Langer, R., Chem. Eng. Commun, 6,1 (1980)
- 43.- Langer, R. Peppas N., JMS Macropol. Chem. Phys. C. 23,  
61-126.(1983).
- 44.- Lapidus, H., and Lordi, N.J., J.Pharm.Sci., 57,1292 (1988).
- 45.- Lapidus, H., and Lordi, N.G., J.Pharm.Sci., 55,840 (1960).
- 46.- Lee, P.I., J. Membr. Sci., 7,255 (1980)
- 47.- Longer, M.A., Robinson J.R. in "Remington's Pharmaceutical  
Sciences". A.R. Gennaro Ed. Mack. Philadelphia, pp. 1676  
(1990).
- 48.- Longer, M.A., Robinson J.R. Sistemas de liberación  
sostenida de fármacos. Cap. 92.
- 49.- Lucy, S.C., Wan, Paul W.S. Heng. and Wong, L.F., Drug  
Development and Industrial Pharmacy, 19(10),1201 - 1210  
(1993).
- 50.- Mandan, P.L. "Sustained-Release Drug Delivery Systems: Part  
I, An Overview". Pharm. Mfg. Vol. 2, No. 2, 23, Feb.  
(1985).
- 51.- Mandan, P.L. Sustained-Release Drug Delivery Systems: Part  
III, Technology. Pharm. Mfg. Vol. 2, No. 4, 39, Abr.  
(1985).
- 52.- Martin, A. Swarbrick, J., Cammarata, A., Physical Pharmacy,  
Lea and Febiger. Tercera Edición, Philadelphia, U.S.A. pp.  
399-444. (1983).
- 53.- Mehta, A.M. "Factors in the development of oral C.R. dosage  
forms". Pharm. Mfg. Vol. 3, No 1,23. Ene. (1986).

- 54.- Peppas, Nikolvos A. and Jennifer J. Sahlin. Int J. of Pharmaceutics, 57,169-172. (1989).
- 55.- Peppas, N.A., Gurny,R., Doelker E., and Buri P., J. Membr. Sci, 7,241 (1980).
- 56.- Peppas, N.A., Polym. News, 6,221 (1980).
- 57.- Peppas, N.A., in "Controlled drug delivery". Müller B.W. Ed., Wissenschaftliche Veriagsgeselis chaft stuttgart, pp. 161.(1987).
- 58.- Peppas, N.A., and Langer R.S., Biomaterials, 2, pp. 204-210 (1981).
- 59.- Peppas, N.A., and Korsmeyer R.W., Polym, News, 6:149 (1980).
- 60.- Peppas, N.A. in Bioavailability and the Pharmacokinetic Control of Drug Response (V.F.Smolen, ed.), Wiley, New York, in press.
- 61.- Pérez, M.B., Gutierrez, C. Gómez J.L., Martínez-Pacheco, R.,Souto C. and A. Concheiro, Int. pharm., 67,113 (1991).
- 62.- Ranga Rao, K.V., and Padmalatha Devik, Int. J. of- Pharmaceutics, 48, 1-13 (1988).
- 63.- Rhine, W., Sukhatme U., Hsieh D., and Langer R., in Controlled Release of Bioactive Materials (R. Baker, ed.), Academic Press, New York, pp. 83.(1980).
- 64.- Robinson, J.R., Lee L., Controlled Drug Delivery, 2a ed. Drug Pharm Sci.,29, Marcel Dekker. INC. USA. Cap 1.(1987).
- 65.- Roseman, T.J. Controlled Release Delivery Systems, Marcel Dekker. Inc., New York. pp 77-90.(1983).
- 66.- Rouffiac, R., Maybi M., Rodriguez F., Benkaddour W., and L. Bonnet, J. Pharm. Belg., 42,5 (1987).
- 67.- Rubinstein, L.I., The Stefan Problem, American Mathematical Society, New York, (1971).

- 68.- Rudolph, F.B., J. Polym. Sci., Polim. Phys., 17,1709 (1979).
- 69.- Salomon, J.L., Vuagnat, P., Doelker, E., and Buri, P., Pharm. Acta Helv., 54,86 (1979).
- 70.- Salomon, J.L., Doelker, E., and Buri, P., Pharm. Ind., 41, 799 (1979).
- 71.- Salomon, J.L., Doelker, E., and Buri, P., Pharm. Acta Helv., 35,244 (1979).
- 72.- Sanders, H.J., "Improved Drug Delivery" and Ew Washington. 31, Abr, 1(1985).
- 73.- Uribe, V.M. and Mehrenberg. YP. Los polímeros, síntesis y caracterización, Limusa, México. pp. 1-4,205-213. (1980).
- 74.- Vázquez, M.J., Pérez-Marcos, B., Gómez-AmJ.L., Martínez-Pacheco, R, Souto, C. and Concheiro, A. Drug Development and Industrial pharmacy, 18 (11,12), pp. 1355 - 1375 (1992).
- 75.- Ventouras and P. Buri, Pharm. Acta Helv., 51, 212 (1976).
- 76.- Vinny, Dhopeswarkar, and Joel L. Zatz. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19(9), 999-1017 (1993).
- 77.- Vrentas, J.S., Jarzebski C.M., and Duda J.L., J. Polym. Sci., Polym. Phys., 15,441 (1977).
- 78.- Vrentas, J.S., Jarzebski C.M., and Duda J.L. AIChE J., 21,894 (1975).
- 79.- Wainwright, C.M. "Drug Delivery Research Expands Profibiliaty" Pharm. Tech. 50, sept. (1986).

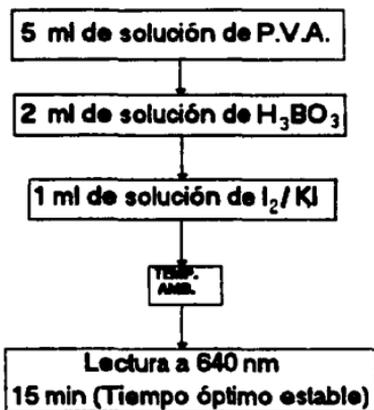
# *APENDICE II*

El método se basa en la formación de un complejo verde-amarillo entre el P.V.A.,  $H_3BO_3$  - Iodo, el cual puede ser leído en el espectrofotómetro en la región del espectro visible. para ello se preparan soluciones del  $H_3BO_3$  0.65 M y de Iodo 0.05 M y KI 0.15 M, añadiendo un volumen conocido de cada una de ellas a una solución acuosa de P.V.A., obteniendo inmediatamente el complejo colorido cuya estructura se presume es la siguiente:



**ESTRUCTURA HELICOIDAL DEL COMPLEJO  
P.V.A. - ACIDO BORICO - IODO (12)**

## METODO UTILIZADO



Análisis de variancia para evaluar la reproducibilidad  
entre días y analistas .

F.V	gl.	S.C.	M.C.
ANALISTA	a - 1 2 - 1 = 1	S.C.a 6.7321 x 10 <sup>-3</sup>	M.C.a = S.C.a/ gla 6.7321 x 10 <sup>-3</sup>
DIA	(d - 1)a (2 - 1)2 = 2	S.C.d 2.1 x 10 <sup>-4</sup>	M.C.d = S.C.d/ gld 1.05 x 10 <sup>-4</sup>
ERROR	(r - 1)(ad) (5-1)(2x2)=16	S.C.e 2.35 x 10 <sup>-3</sup>	M.C.e = S.C.e/ gle 1.4687 x 10 <sup>-4</sup>

F	F <sub>e.oo</sub>
F <sub>a</sub> = M.C.a/M.C.d F <sub>a</sub> = 64.11	F <sub>gla</sub> /F <sub>gld</sub> = 98.49
F <sub>d</sub> = M.C.d/M.C.e F <sub>d</sub> = 0.7149	F <sub>gld</sub> /g <sub>le</sub> = 6.39

- F. V. = Fuente de variación  
gl. = Grados de libertad  
S. C. = Suma de cuadrados  
M.C. = Media cuadrática  
a. = Número de analistas  
d. = Número de días

TABLA ANOVA

F.V. Desviación de medias debido a la regresión	gl.	S.C.	C.M.
	5 - 2 = 3	3.81 x 10 <sup>-4</sup>	1.27 x 10 <sup>-4</sup>
Dentro del grupo (Desviación de la media)	15 - 5 = 10	1.148 x 10 <sup>-3</sup>	3.92 x 10 <sup>-4</sup>
Total	15 - 2 = 13		

$$F_{exp} = \frac{q_1 / (r-2)}{q_2 / (n-r)} = \frac{1.27 \times 10^{-4}}{3.826 \times 10^{-4}} = 0.3318$$

$$F_0 = 0.05 \text{ } 3/10 \text{ gl} = 3.71$$

Si  $F_{exp} < 3.71 \rightarrow$  La curva de regresión es una recta.

TABLA ANADEVIA

Influencia del Clorhidrato de Pseudoefedrina.

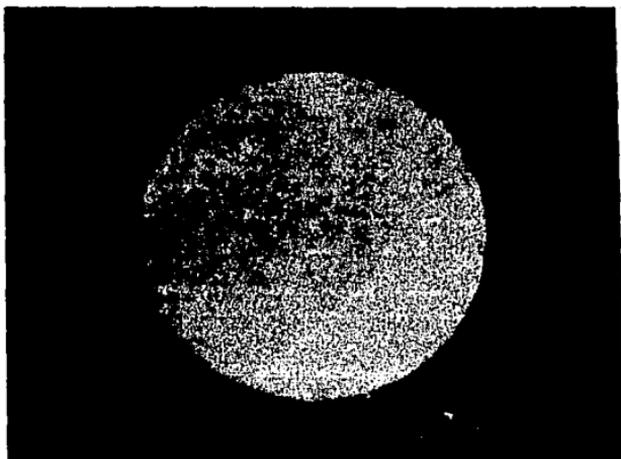
F.V.	gl.	S.C.	C.M.	R.V.
Entre Concs.	3 - 1 = 2	8 x 10 <sup>-7</sup>	4 x 10 <sup>-7</sup>	3.9334x10 <sup>-7</sup>
Dentro Concs.	9 - 3 = 6	1.21x 10 <sup>-6</sup>	2.016x10 <sup>-6</sup>	
TOTAL	8	1.2108 x 10 <sup>-6</sup>		

$$F_{exp} = 3.9334 \times 10^{-7}$$

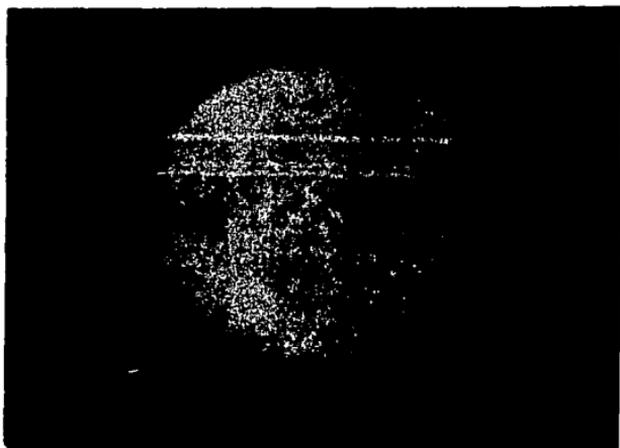
$$F_t = 7.26 \text{ al } 97.5\% \text{ de confianza}$$

Si  $F_{exp} < F_t \rightarrow$  No existe influencia del fármaco sobre la cuantificación de P.V.A. a diferentes concentraciones.

## *APENDICE 2*

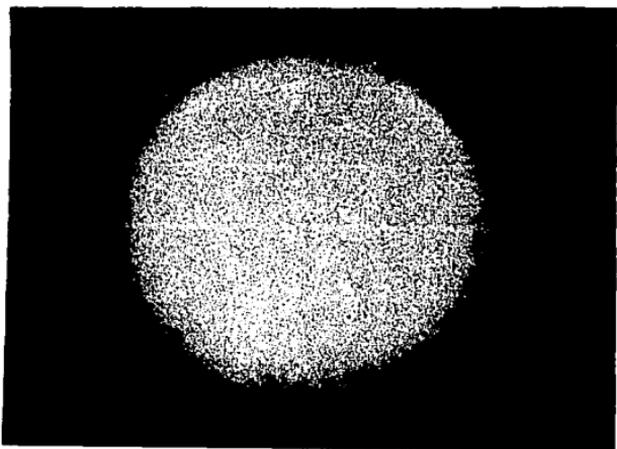


**Fig. 13. Fotografía del comprimido P.V.A. 5222 y Clorhidrato de Pseudoefedrina al tiempo 0.**



a)

**Fig. 14. Fotografías del comprimido de P.V.A. 5222 y Clorhidrato de Pseudoefedrina tomada a los: a) 20 y b) 40 minutos.**

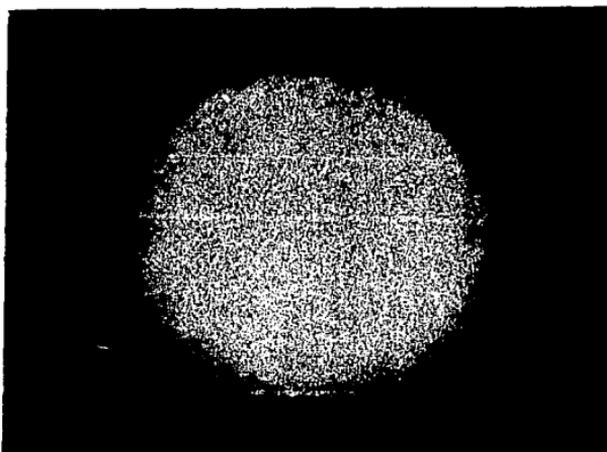


b)



c)

Fig. 15 . Fotografías del comprimido de P.V.A. 5222 y Clorhidrato de Pseudoefedrina tomada a la: c) primera y d) segunda horas .



d)



e)

**Fig. 16 . Fotografías del comprimido de P.V.A. 5222 y Clorhidrato de Pseudoefedrina tomada a la: e) cuarta y f) sexta horas .**

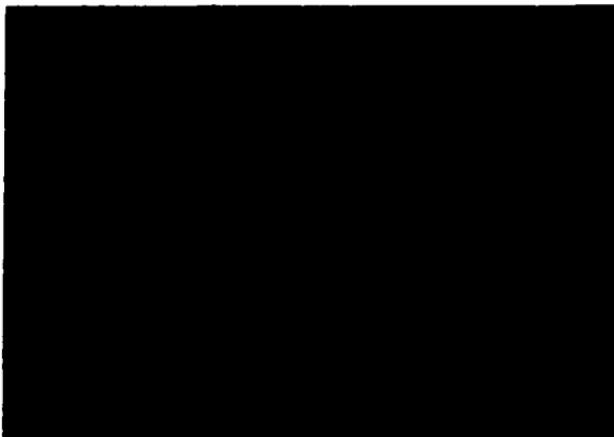


f)



g)

**Fig. 17. Fotografías del comprimido de P.V.A. 5222 y Clorhidrato de Pseudoefedrina tomada a la: g) séptima y h) octava horas.**



h)