



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

DISEÑO DE UNA FORMA FARMACEUTICA DE LIBERACION  
SOSTENIDA A TRAVES DE UN SISTEMA DE MATRIZ  
POLIMERICA CON RECUBRIMIENTO DE PELICULA ACUOSO

## FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
**MIGUEL GUTIERREZ VAZQUEZ**

ASESORES: Q.F.B. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR  
D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ



## **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.

# FALLA DE ORIGEN



UNIVERSIDAD NACIONAL  
SISTEMA DE  
MEXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



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.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo de tesis "Placote de una forma Farmacológica de liberación controlada en el sistema de retina colinérgica con mantenimiento de pH en solución".

que presenta el pasante: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
con número de cuenta: 00000000 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"  
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Mex., a \_\_\_ de \_\_\_ de 19\_\_

PRESIDENTE	<u>Dr. Jaime Keller Torres</u>	
VOCAL	<u>Dr. Rafael Rodríguez Ceballos</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. Rafael Rodríguez Ceballos</u>	
1er. SUPLENTE	<u>Dr. Rafael Rodríguez Ceballos</u>	
2do. SUPLENTE	<u>Dr. Rafael Rodríguez Ceballos</u>	

## DEDICATORIA

### A MI MADRE:

POR SU VALOR ANTE LA VIDA Y SER EN TODA LA  
EXTENSION DE LA PALABRA UNA GRAN MUJER.  
TE AMO MAMA.

### A MI PADRE:

POR TODO LO QUE ES Y REPRESENTA PARA MI.

### A MIS HERMANOS:

BETY, MARTHA, JAIME, MONI Y JANO.  
POR LOS TIEMPOS PASADOS, PRESENTES Y  
FUTUROS.....JUNTOS.

### A MIS SOBRINOS Y CUÑADA:

POR SER INSOPORTABLEMENTE ALEGRES.

### A MIS FAMILIARES Y AMIGOS:

POR HABERME APOYADO Y ALENTADO EN TODO MOMENTO.

**AGRADECIMIENTOS:**

**A LA F.E.S.-C:**

**POR RECIBIRME CON LOS BRAZOS ABIERTOS Y  
POR LA HERMOSA AMISTAD DE MIS COMPAÑEROS.**

**A MIS SINODALES:**

**POR SUS VALIOSAS APORTACIONES,  
PRINCIPALMENTE A MIS ASESORES POR SU DISPOSICION Y  
AMISTAD.**

**A TODA LA SECCION DE TECNOLOGIA FARMACÉUTICA:**

**A TODAS LAS PERSONAS QUE DE UNA U OTRA FORMA  
HICIERON POSIBLE ESTE TRABAJO.**

**A DIOS:**

**POR SER SIEMPRE GENEROSO CONMIGO.**

LIMITAR LOS CONOCIMIENTOS CIENTIFICOS  
A UN REDUCIDO NUMERO DE PERSONAS  
DEBILITA EL ESPIRITU FILOSOFICO DE UN PUEBLO  
Y CONDUCE A SU DEBILIDAD ESPIRITUAL..

A. EINSTEIN

EL CURSO DE UNA INVESTIGACION REAL, COMO EL DEL AMOR, SIEMPRE  
ESTA LLENO DE DIFICULTADES, AUNQUE EL RESULTADO FINAL PUEDA SER  
SATISFACTORIO

WILLIAM G. HUNTER

SI FUERA TAN ALTO COMO PARA CONQUISTAR UN POLO  
TODOS ME ADMIRARIAN POR MI ESPIRITU;  
EL TESORO MAS GRANDE DEL HOMBRE ES SU MENTE.

JOSEPH CAREY MERRICK (El hombre elefante).

## OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un sistema de liberación sostenida, a través de una combinación de matriz polimérica y recubrimiento de película acuoso.

## OBJETIVOS PARTICULARES

Construir matrices conteniendo como principio activo dextrometorfán que proporcionen una liberación sostenida del principio activo (dosis de mantenimiento).

Formular recubrimientos de película polimérica, que proporcionen una dosis de rápida liberación del principio activo ( dosis de carga).

Acoplar la matriz polimérica y el recubrimiento de película para obtener una forma farmacéutica de liberación sostenida.

Evaluar las matrices sin recubrimiento y recubiertas, en cuanto a sus características de calidad.

Caracterizar la cinética de liberación del sistema desarrollado.

## INDICE

<b>Capítulo 1</b>	<b>Introducción</b>	
1.1	Evolución histórica del recubrimiento.	1
1.2	Importancia y usos del recubrimiento.	2
1.3	Tipos de recubrimiento.	3
<b>Capítulo 2</b>	<b>Recubrimiento de película.</b>	
2.1	Tipos de recubrimientos de película.	5
2.2	Importancia del recubrimiento de película.	8
2.3	Materias primas para el recubrimiento de película.	9
2.4	Teorías de formación de la película.	13
2.5	Técnicas de preparación de dispersiones acuosas.	16
2.6	Formación de la película por dispersión del polímero.	18
2.7	Tecnología del recubrimiento de película.	20
2.8	Variables del proceso.	24
2.9	Problemas usuales asociados con el proceso.	25
<b>Capítulo 3</b>	<b>Aspectos generales sobre formas farmacéuticas de acción sostenida.</b>	<b>28</b>
3.1	Ventajas de el sistema de acción sostenida.	29
3.2	Formas farmacéuticas de liberación convencionales y no convencionales.	29
3.3	Farmacocinética en la administración sostenida.	32
3.4	Velocidad de liberación en una forma farmacéutica de liberación sostenida.	32
3.5	Propiedades del fármaco a considerar (físicoquímicas y biológicas.).	36
3.6	Sistema de liberación ideal.	39
3.7	Métodos usados en la liberación sostenida..	40
<b>Capítulo 4</b>	<b>Propiedades de las materias primas.</b>	
4.1	Dextrometorfán.	54
4.2	Excipientes.	56.



<b>Capítulo 5</b>	<b>Parte Experimental.</b>	
5.1	Materiales y Equipo.	60
5.2	Diagrama del procedimiento experimental.	61
5.3	Evaluaciones previas.	61
5.4	Dosis de la matrices (Dm) y Dosis de la película (Di).	67
5.5	Formulaciones de recubrimiento.	68
5.6	Condiciones de disolución.	70
<b>Capítulo 6</b>	<b>Resultados y Análisis de resultados.</b>	
6.1	Disolución de matrices sin recubrir y recubiertas.	71
6.2	Consideraciones en la disgregación de la película.	75
6.3	Disolución de las películas bajo los diferentes modelos.	76
6.4	Análisis de resultados.	80
<b>Capítulo 7</b>	<b>Conclusiones.</b>	<b>84</b>
<b>Bibliografía.</b>		<b>85</b>

## Capítulo I INTRODUCCION

### 1.1 EVOLUCION HISTORICA DEL RECUBRIMIENTO (1,2).

Con la aparición de las formas sólidas, especialmente las píldoras, se buscó una solución a su aceptabilidad por vía de la edulcoración, como en jarabes y elixires pidiéndola prestada al arte de la confitería que desde tiempo inmemorial preparaban golosinas recubiertas con azúcar (1,2).

Históricamente se cita a Rhazes (850-930 dc) como uno de los primeros que revistieron tabletas, pues empleó el mucilago de la semilla de plántago para revestir las píldoras de mal sabor.

A fines del siglo XIV ya se manufacturaban grageas, y en Francia, en el siglo XVII, Derenou, para compensar el sabor amargo de píldoras y tabletas, las revestía con metales (oro, plata) y aun hoy queda en el lenguaje español, la expresión píldora proveniente de dorar (También lo hizo Avicena).

White mencionó el uso de talco finamente dividido en lo que antes se conocía como perlado, mientras que Kremes y Urdang describen la introducción de las píldoras revestidas con gelatina por Garot en 1938.

Al principio las primeras píldoras cubiertas con azúcar, que aparecieron en E.U, habían sido importadas de Francia hacia 1842 mientras que Wagner, farmacéutico de Filadelfia, figuró entre los primeros fabricantes norteamericanos en 1856

A comienzos del presente siglo aparecen los recubrimientos capaces de conferir impermeabilización y resistencia al jugo gástrico, de mayor o menor fortuna, con una base de tolú, queratina, laca, etc (1,2).

En la actualidad la mayoría de las pailas de revestimiento son de acero inoxidable aunque las primitivas eran de cobre pues al secar se hacía uso con una fuente de calor externa. Ahora con la inclusión de las pailas convencionales se suelen secar las tabletas, recubiertas con aire caliente y el aire cargado de humedad y el polvillo se extrae de las cercanías de la paila (1,2).

Los vanguardistas del recubrimiento con película logran buenos éxitos utilizando sistemas de recubrimiento con disolventes orgánicos muy volátiles. Estos disolventes

evitaron los problemas relacionados con la ineficacia de los equipos secadores convencionales y permitieron alcanzar cuotas de producción mayores con considerables reducciones en el tiempo de procesamiento y de los materiales utilizados.

Así, el revestimiento con película comenzó como un proceso en el que se utilizaban equipos secadores ineficientes, pues su éxito dependía de las fórmulas de recubrimiento muy volátiles, para después convertirse en un proceso en que los equipos son el factor principal para el secado de la película, dando lugar a una tendencia hacia formulaciones acuosas (2).

## 1.2 IMPORTANCIA Y USOS DEL RECUBRIMIENTO (1,2,7,44)

Una proporción considerable de las formas farmacéuticas sólidas son recubiertas. Los motivos de esto abarcan desde estética hasta el deseo de controlar la biodisponibilidad del fármaco y comprende:

- 1.- Proteger el p. activo del ambiente circulante (aire, humedad y luz) con miras a mejorar su estabilidad
- 2.- Facilitar la ingestión del producto por el paciente (Por una superficie suave).
- 3.- Enmascarar un sabor o color desagradable.
- 4.- Mejorar la identidad del producto desde la planta manufacturera hasta el paciente: pasando por los intermediarios.
- 5.- Facilitar la manipulación en particular en las líneas de envasado y empaqueo de alta velocidad y los recuentos automáticos en las farmacias, donde el revestimiento reduce a un mínimo la contaminación cruzada por emisión de polvillo.
- 6.- Mejorar el aspecto del producto, debido a la coloración de un comprimido o tener manchas inherentes a él.
- 7.- Reducir el riesgo de interacción entre componentes incompatibles. Esto se conseguirá usando formas revestidas de uno o más agentes causales ( en particular compuestos activos), por ejemplo ubicando un componente en el núcleo y otro en la cubierta.

- 8.-Mejorar la integridad mecánica del producto por que los productos revestidos suelen ser más resistentes a los malos tratos ( abrasión, atrición, etc).
- 9.-Modificar la liberación del p. activo, como en los productos con cubierta entérica, de acción repetida y liberación sostenida.
- 10.-Incrementar el rendimiento del equipo de reposición. Pues en su envoltura final se deslizan, con poca fricción (1,2).

### 1.3 PROCESOS FARMACÉUTICOS Y TIPOS DE RECUBRIMIENTO (2,7,44).

En esencia, existen 4 técnicas principales para aplicar recubrimientos a las formas farmacéuticas sólidas:

1) Cobertura con azúcar, 2) Cobertura con película, 3) Microencapsulación, 4) Cobertura por compresión.

A la cobertura de azúcar se le considera el método más antiguo para revestir tabletas y consiste en el depósito, a partir de una solución acuosa, basada en su mayor parte de sacarosa como materia prima, alternándose con la aplicación de polvo para espolvorear, con efecto a que las tabletas no se adhieran entre ellas ni a la paila. Una gran cantidad de material de recubrimiento se aplica sobre el lecho de las tabletas en un bombo, dando varias capas de este material combinándolas con su secado, por lo cual se necesita de experiencia de los operarios, pues el proceso es largo y tedioso (2,44).

El proceso ha dependido mucho de la mano de obra especializada y sigue dependiendo todavía en muchas compañías. Al proceso se le puede subdividir en:

1) Sellado, 2) Subcobertura, 3) Alisado, 4) Coloreado 5) Pulido, y 6) Impresión.

El recubrimiento con película, consiste en el depósito de resinas como una fina membrana sobre la forma farmacéutica a partir de soluciones orgánicas y acuosas, con una tendencia cada vez mayor hacia las segundas. Realizándose el procesos en bombos con ventilación adecuada para su secado.

La microencapsulación es una forma modificada de cobertura de película que sólo difiere de ésta en el tamaño de las partículas (o de las gotitas de líquido) que se han de revestir y en los métodos para su realización.

La cobertura compresiva incorpora el uso de máquinas tableteadoras modificadas que permiten la compactación de una cubierta seca alrededor del centro de la tableta producido en la misma máquina (2,7).

## Capítulo 2 RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SOLIDAS.

### 2.1 TIPOS DE RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA (1,2,3,4,5,6,7).

El recubrimiento con película consiste en depositar una membrana fina pero uniforme en la superficie del sustrato. La flexibilidad que se obtiene permite considerar otros sustratos más, aparte de las tabletas comprimidas solamente ( polvo, gránulos, grageas, cápsulas). En esencia los recubrimientos se aplican de manera incesante en un lecho móvil de material, por lo general con una técnica de rociado, aunque se han usado también procedimientos de aplicación manual como en el recubrimiento con azúcar (1,2).

Hay dos métodos principales para el recubrimiento con película: el recubrimiento con película acuoso y el orgánico, clasificados así por el tipo de solvente utilizado.

Desde 1930 Wruble había ya propuesto el uso de polímeros disueltos en solventes orgánicos para el recubrimiento de película. Más tarde empleo goma laca para cumplir las funciones de protección a las tabletas. En la década de los 50s, surge al mercado el llamado filmtab, que popularizó de inmediato la impermeabilización de los comprimidos por medio de una película fina. Wmalyer y Wen. Hal-Hong evaluaron 3 recubrimientos basados en soluciones orgánicas y 2 en dispersiones acuosas, cada formulación produjo una película de diferente naturaleza. Confirmando así que la liberación depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, y además de la composición y estado físico del sistema de recubrimiento. Cabe notar que el recubrimiento acuoso tiene un menor margen de error que el recubrimiento orgánico (3,4).

Las principales ventajas en el proceso orgánico obedecen a la mayor volatilidad de los solventes orgánicos. Pero pueden acarrear desventajas en particular atribuidos a los solvente orgánicos empleados en el proceso y que comprenden:

- Peligros por inflamabilidad
- Peligros por toxicidad
- Preocupaciones por la contaminación ambiental.
- Costo.

En los momentos actuales no se le da tanta importancia a la presencia de solventes orgánicos para obtener una solución que seque pronto al realizarse el proceso, pues esto mismo se consigue con el diseño de equipos con características más eficientes al secar el material, aún con el uso de soluciones acuosas (1,2,3).

En consecuencia se ha pasado de las pailas convencionales a las pailas con ventilación lateral y los equipos de lecho fluido, con el abandono de los problemáticos disolventes orgánicos a cambio de los sistemas acuosos. Estos sistemas acuosos se basan en la disolución de polímeros solubles en agua, con la ayuda de cosolventes o de dispersiones muy finas de polímeros insolubles en agua que estarán dispersos en esta.

Las técnicas más comúnmente usadas para remover o eliminar los solventes orgánicos se presentan a continuación:

Método	Función	Ejemplos	Comentarios
Solución Acuosa	Forma una película soluble en agua.	Metilcelulosa, HPC, HPMC	Forma películas de soluciones de baja viscosidad. El método elimina los solventes orgánicos pero es inadecuado para la liberación controlada.
Mezclas orgánicas y sistemas acuosos	Materiales entéricos	Polyacetatoftalato, Carboximetilcelulosa, HPMC, Ftalato.	Elimina parcialmente la necesidad de usar solventes orgánicos. Aunque puede ser conveniente para recubrimiento entérico no es práctico para liberación sostenida.

Salas Alcalinas	Materiales entéricos	Shellac, HPMC-Ftalato	Forma recubrimientos resistentes a el fluido gástrico. Se elimina la necesidad de solventes orgánicos.
Sistemas fundidos	Materiales con bajo punto de fusión	Aceite hidrogenado, ceras, polyetilenglicol sólido.	Se eliminan solventes orgánicos sin embargo dispositivos de calentamiento con vapor son necesarios para evitar en el sistema de rociado una solidificación
Emulsiones de recubrimiento	Casi todos polímeros insolubles en agua	Acetatoftalato de celulosa, HPMC-Ftalato.	Elimina parcialmente la necesidad de solventes orgánicos.
Dispersiones Látex	Casi todos polímeros insolubles en agua	Pseudolatex E.Cel. Eudragit RI/Rs Lat. Eudragit E-30D Lat	Elimina la necesidad de solventes orgánicos (5).

Estas películas tienen una gran versatilidad pueden hacerse transparentes u opacas, gastrorresistentes, incoloras o coloreadas.

La cobertura en película tiene su tecnología particular, y ya no se habla de pulido, alisado, etc, pues el recubrimiento es una capa única en varias manos en si, pero de composición uniforme. La naturaleza de las soluciones a aplicar también difiere de modo considerable (1.2).

Debido a que mayormente se usan tabletas o núcleos para recubrimiento, algunas características que debe reunir el comprimido a revestir son:



- Biconvexo.- Con el máximo diámetro que permita el peso, para que el borde este reducido al mínimo y facilitar un recubrimiento más uniforme.
- Más duro de lo común, aunque no de mayor tiempo de desintegración. Esto compete a una formulación del comprimido ideada especialmente, con cantidades ideales de desintegrante.
- Seco toda pieza a recubrir, sea comprimido, cápsula, granulo, cristal, etc. estará seca, ya que el mayor enemigo de la firmeza y duración de las películas es la humedad externa. Pues puede haber migración de excipientes o fármaco en la película (76).
- Se debe poseer una superficie uniforme y lisa, no porosa, ya que dado el espesor pequeño de la cubierta, todos los defectos del núcleo se transmiten al exterior, pudiendo quedar la película dispareja. El material del cual están hechos los comprimidos puede interferir en la liberación del activo. la solubilidad de los diluyentes utilizados en el medio de disolución es un factor que hay que tomar en cuenta aún en granulos con recubrimiento.

## 2.2 IMPORTANCIA DEL RECUBRIMIENTO CON PELÍCULA (1,2,7).

El recubrimiento con película tiene ciertas ventajas sobre el recubrimiento con azúcar, siendo las más importantes:

- Menor número de etapas en el proceso.
- Drástica disminución del tiempo de recubrimiento.
- Menores costos (mano de obra, materiales).
- Escaso aumento en el peso de los comprimidos ( del 2-3% del peso de la tableta) .
- Reducción del peso y volumen de los lotes al cambiar de recubrimiento con azúcar , a recubrimiento con película.
- Ausencia de agua relativamente (en recubrimiento orgánico).
- Protección de la luz y humedad.
- Resistencia a la fractura y apertura mecánica.
- Posibilidad de modificar el perfil de disolución.
- Posibilidad de atomización.

- Mayor eficiencia y rendimiento del proceso.
- Mayor flexibilidad de las formulaciones.
- Mayor resistencia.

### 2.3 MATERIAS PRIMAS PARA COBERTURA CON PELÍCULA (1.7,8,9,10,11).

Las materias primas más importantes para recubrimiento de película es la resina formadora de la película (polímero). Seguido en importancia es el sistema de solventes, el cual es necesario para liberar la resina en la superficie del sustrato y optimizar la formación de la película in situ, después los plastificantes, colorantes y otros aditivos.(1,7).

Las cualidades de un filmógeno ideal serán:

- . Atóxico, inerte física y químicamente, no pegajoso, fácil de aplicar, soluble en solventes comunes.
- . Sabor y olor aceptables, de preferencia incoloro; (ésteres de celulosa, derivados vinílicos y otros)
- . Soluble o bien hinchable/permeable en las condiciones normales presentes en el tracto gastrointestinal.
- . Capacidad filmógena cabal; película continua uniforme y elegante; con resistencia mecánica.
- . Estable a la luz, aire, calor y fármacos a ser recubiertos;
- . Capaz de ligar bien con pigmentos, cargas, aditivos, etc.
- . Requerir poco o nada de plastificante y no hacerse quebradizo por envejecimiento (1).

-Resinas.-(polímeros) Su solubilidad en uno o más solventes es un factor importante en determinar la conveniencia de la resina en particular. Un requisito primordial del polímero es que se disuelva en una amplia gama de disolventes, capacidad para formar una película coherente sobre la superficie del sustrato bajo las condiciones prevalecientes, con flexibilidad. Además, la solubilidad en el tracto gastrointestinal es importante, así la biodisponibilidad del material activo no será dañado. Otro factor importante incluye mantener la estabilidad del fármaco a través de la vida del producto.

produciendo películas relativamente inertes teniendo el requisito de propiedades mecánicas, y valores estéticos al producto. Se dividen esencialmente en 2 clases: Polímeros solubles en agua e insolubles en agua (ó solubilidad dependiente del pH) (7,9).

-Solubles en agua.- encontramos polímeros de celulosa. Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).-No solo tiene la ventaja de ser soluble en agua y en todos los fluidos gastrointestinales, también tiene solubilidad adecuada en muchos solventes orgánicos.

.Carboximetilcelulosa sodica (CMCNa).-Solubilidad restringida casi solo en agua.

.Hidroxipropilcelulosa (HPC). Solubilidad similar a la HPMC, pero produce películas las cuales son algo viscosas.

.Metilcelulosa (MC).-. Propiedades similares a la HPMC.

.Metilhidroxietil celulosa (MHEC).- Soluble en mucha medida acuosa. pero tiene solubilidad restringida en solventes orgánicos.

.Polietilenglicoles.- Solubilidad limitada en solventes orgánicos, pero fácilmente solubles en agua y fluidos G.I. Ellos producen películas cerosas las cuales son higroscópicas y se ablandan a temperaturas elevadas.

. Derivados vinílicos.- Polivinil Pirrolidona (PVP) es el más usado de este tipo es soluble en agua y solventes orgánicos (en un amplio rango). Durante la aplicación las películas son algo viscosas.

.Resinas acrílicas.- Eudragits E copolimerizado de carácter catiónico a base metacrilato de dimetilaminoetil y ésteres neutros del ácido metacrílico.

Eudragits L, S y 30D. Copolimerizados de carácter aniónico a base de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Teniendo una gran variedad Eudragit L y S. Soluble en jugo intestinal desde pH=6 (para el L) y pH=7 para el S. Eudragit RL fácilmente permeable, independientemente del pH, Eudragit RS difícilmente permeable, Eudragit-E soluble en jugos gástricos hasta pH=5 (7,8,9).

.De los Insolubles en agua los de recubrimiento entérico constituyen la mayor proporción de polímeros dependientes del pH. Estos pueden ser solubilizados ajustando el

pH de la solución de recubrimiento o ellos pueden ser formulados para ser suspendidos en medio acuoso y aplicados como partículas de polímero insolubles. Los polímeros insolubles en agua se usan cuando se necesita un recubrimiento entérico o se desea un sistema de liberación controlado. Algunos de los candidatos más comunes son:

. Acetato Ftalato de Celulosa NF (CAP).- Los derivados de ésteres de Ftalato son usados como polímeros de cobertura entérica. (CAP) fue el mejor polímero entérico por muchos años , pero sus películas eran frágiles y no se disolvían por debajo de  $\text{pH}=6.8$ . Una composición de recubrimiento CAP ha sido desarrollada como aquateric.

. Hidroxipropilmetilcelulosaftalato.- Polímero entérico y Polivinilacetato ftalato, están disponibles en diferentes grados que se disuelven a más bajos valores de pHs, normalmente 5.5 y 5.0. Formulaciones comerciales se conocen como coateric.

.Etil Celulosa .- Prácticamente insoluble en agua debido a su alto grado de sustitución. Sin embargo es soluble en muchos solventes orgánicos y frecuentemente usada en conjunción con otros ésteres de celulosa para modificar las propiedades de la película. La etil celulosa puede ser incorporada dentro de películas entéricas solubles en agua sobre un intervalo de pH fisiológico. Dos composiciones comerciales de etilcelulosa han sido formuladas como Aquacoat y Surelese.Un ejemplo de esto es el trabajo de Shirley J Yang que preparo pellets de propanolol con aquacoat (8,9,61).

Continuamente se están buscando otros polímeros para usar en el recubrimiento de película, este es el caso del Chitosan que ha sido probado como vehículo para preparación de liberación sostenida y películas fármaco/chitosan son buenos candidatos para una rápida liberación (7,8,9,17,18,19).

-Plastificantes-Como un polímero no tiene todas las propiedades físicas y químicas necesarias. Plastificante se puede definir como una sustancia no volátil con un alto punto de ebullición y cuyas propiedades físicas y químicas no cambian cuando se adiciona a otro material así que permite buen flujo, flexibilidad, aumenta la dureza, aumenta las fuerzas presentes, aumenta la resistencia a la ruptura y la resistencia al impacto de la película polimerica (7).

Hay 2 medios de plastificación efectiva de un polímero.

El primero, llamado plastificación interna es realizado por copolimerización, éste es controlado durante la preparación del polímero. En recubrimiento de película nos concentramos en el segundo método; la plastificación externa en donde las propiedades de la película son alteradas por medio de un aditivo, el plastificante.

En el campo farmacéutico, se usan muchos polímeros amorfos. Desde el punto de vista de los usuarios la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) es un parámetro importante. Este parámetro describe la temperatura o rango de temperaturas, a las cuales hay un cambio fundamental en las propiedades físicas del polímero. Este cambio no revela un cambio en estado, si no un cambio en la movilidad molecular del polímero. Debajo de la  $T_g$ , la movilidad de la cadena polimérica es severamente restringida, como se ve el mecanismo se basa en disminuir las fuerzas cohesivas, produciendo una disminución en las fuerzas tensoras y en la temperatura de transición vítrea. Así para un polímero dado, si la  $T_g$  está más arriba de la temperatura del cuarto, el polímero se comporta como un vidrio, siendo duro, no flexible, y muy quebradizo (7.8).

Estas propiedades vuelven restrictiva una película porque la forma recubierta está sujeta a una cierta cantidad de tensión externa. La incorporación del plastificante dentro de la matriz del polímero reduce relativamente la  $T_g$ . Bajo condiciones ambientales las películas son, blandas, más flexibles y frecuentemente fuertes, y así mejores para resistir la tensión mecánica (7.8).

La elección de un plastificante adecuado es facilitado por la utilidad de algunas aproximaciones descritas para solventes (7).

El uso de plastificantes en películas no es absolutamente necesario. Hay polímeros disponibles los cuales tienen ya propiedades mecánicas aceptables.

Los plastificantes no solubles en agua disminuirán la permeabilidad de la película para mezclar y aumentar la estabilidad del producto (7).

algunos plastificantes comunes son:

Solubles en agua	Insolubles en agua	Surfactantes
Propilenglicol	Triacetina	Polisorbatos NF(Twwen)
Glicerina	Esteres de fosfato	Sorbitans(Span)
Polietilenglicoles	Ac. Castor	Esteres Ftalato
	Monoglicéridos Acetilados	Derivados Poly
	Span	Dietil Ftalato
		Dibutisebacato.

La selección de un plastificante es influenciada por el polímero, solvente, técnica de aplicación, núcleo, y entonces el número de combinaciones que pueden ser usadas es grande. Una regla general a seguir es usar 1 parte de plastificante con 10 partes de polímero (8,9).

**Solventes.**- Las características más convenientes para un solvente serían capacidad para disolver el filmógeno y el plastificante, tener buena tensión de vapor para poder eliminarse fácilmente por insulfación de aire sin necesidad de temperaturas muy altas. Es común acudir a cosolventes. Los más utilizados en recubrimiento de película no acuosa son el etanol, metanol, cloroformo, acetona, metilcetona, dioxano entre otros (1).

Cuando seleccionamos un solvente particular o una mezcla de ellos, hay varios factores que necesitan ser considerados. El primer requisito es la disponibilidad para formar una solución con el polímero seleccionado. Al respecto es frecuentemente difícil determinar si una solución verdadera es formada o si hay dispersión molecular.

#### 2.4 TEORÍAS DE FORMACIÓN DE LA PELÍCULA (2,5,11,12,42,55).

Aunque se ha hecho la aplicación manual de los líquidos para recubrir durante el proceso de la cobertura con película, el líquido se suele aplicar con una técnica de rocío.

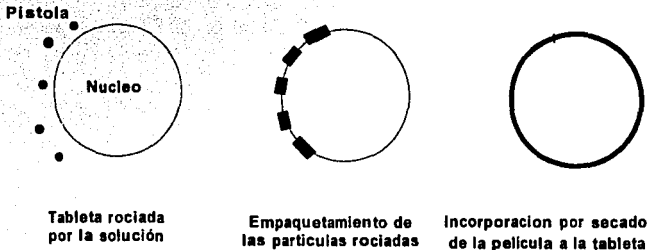
Los rociadores suelen ser de 2 tipos:

1) Rociador sin aire (hidráulico) en que el líquido de cobertura se bombea a presión para que salga por un pico y la atomización del líquido se produce a medida que sale de un orificio muy pequeño.

2) Rociador neumático, en que se bombea líquido con poco o nada de presión hasta el pico y después se atomiza con un chorro de aire comprimido que toma contacto con el aire que sale del pico.

El primero se usa típicamente en las operaciones de cobertura con película en gran escala para solventes orgánicos, mientras que el segundo es más eficiente en laboratorios que producen en pequeña escala o en las operaciones de cobertura con película acuosa.

La eficiencia de la técnica de rocío permite suministrar partículas finamente atomizadas de una solución de recubrimiento a la masa de tabletas que se hallan en constante movimiento de manera que aseguran una cobertura uniforme y al mismo tiempo evita que las tabletas adyacentes se adhieran entre ellas por que la solución de revestimiento se seca rápidamente. Todas las fases en el rociado ocurren simultáneamente y pueden simplificarse y representarse en varios pasos (fig 1).



**FIGURA 1**  
**Fases de la formación de la película.**

Hay 2 tipos de rociado: el intermitente que permite retirar el exceso de disolvente en la parte del ciclo donde se interrumpe el rociado y así se reduce el riesgo de picado y la tendencia a pegarse de las tabletas. Sin embargo en los años siguientes el mejoramiento de las instalaciones secadoras hizo que se adoptase el rociado continuo, pues permite obtener una cubierta más uniforme, por lo general en menos tiempo y simplifica el proceso (2,11).

Hay 2 tipos de fuerzas en la formación de una película una de ellas es la de cohesión, que es la fuerza presente entre la formación de la película y las moléculas del polímero; el otro tipo de fuerza presente es la fuerza de adhesión que es la fuerza que opera entre la película y el sustrato (2,11).

La cohesión se refiere a aquella fuerza que tiene la propiedad de unir las superficies continuas con algún material en un plano molecular o submolecular, para formar un enlace firme, el cual provoca cierta resistencia en el punto de contacto. La fuerza cohesiva del material y de molécula a molécula es función relativa de las superficies continuas del material de película durante la coalescencia. La coalescencia entre capas de polímeros, moléculas adyacentes o en la superficie, se explica por medio de la teoría de difusión. De acuerdo con ésta, el movimiento de macromoléculas individuales o segmentos entre macromoléculas y dentro de las capas de la película pueden representarse bajo ciertas condiciones. Jia-Hwa Guo a evaluado el efecto de la antiplastificación en películas de etilcelulosa (2,11).

Un incremento en las fuerzas de cohesión de un polímero a otro, o bien de un análogo de una serie homóloga a otra, aumenta la viscosidad de la película y tiende a que ésta se compacte y pueda disminuir la porosidad y la permeabilidad de la película, así como la disminución de la flexibilidad y probablemente aumenta la fragilidad de la película.

Existen factores que pueden aumentar la cohesión de la película. Estos son:

- 1.-Aumento en el tiempo de contacto en la superficie.
- 2.-Aumento en la temperatura de contacto.
- 3.-Aumento de la presión de compactación (en el caso de recubrimiento por compresión)



- 4.-Variación en el espesor de la cubierta.
- 5.-Concentración de la solución de recubrimiento
- 6.-Grado de solvatación del polímero.
- 7.-Viscosidad.

Factores de la formulación que afectan la cohesión en el recubrimiento de película.

- 1.- Química del polímero.-Estercoquímica y funcionalidad.
- 2.- Propiedades estructurales del polímero:orden molecular y cristalinidad.
- 3.- Efecto de los solventes.
- 4.- Presencia de sólidos dispersos.
- 5.- Plastificación.

## 2.5 TECNICAS DE PREPARACION DE DISPERSIONES ACUOSAS

(2.5.11.12.13.14.15.16. 51.52.53).

En la formación de películas acuosas, por solución o dispersión, se requiere utilizar polímeros de bajo peso molecular debido a que presentan una baja viscosidad favorable para rociar la solución. La velocidad de liberación del fármaco disminuye con aumento de su peso molecular hasta llegar a un límite donde no decrece: en este punto se tiene el inconveniente de disminuir las fuerzas de cohesión y con esto causar el rompimiento de la película (2.7.11).

Las películas formadas en base acuosa utilizan mezclas de polímeros ( dispersiones o emulsiones) denominados látex o pseudolátex, los cuales siguen diferentes mecanismos para ser producidos. Los recubrimientos látex o pseudolátex parecen ofrecer el mejor método para eliminar el uso de solventes en formulaciones de liberación sostenida.

Varias técnicas incluyendo polimerización por emulsión, emulsión por evaporación, inversión de fases, y cambios de solvente, pueden ser adecuados para su preparación.

- Técnica polimerización por emulsión

- a) Purificar el monómero por extracción o adsorción y combinar con agua, agregar iniciador, y surfactante y/o estabilizante de la solución
- b) Emulsificar el monómero como una fase interna en agua.
- c) Bombear N<sub>2</sub> a través de la solución para eliminar el aire.
- d) Aplicar calor y agitar para inducir polimerización y producir el látex. Las dispersiones de polimetacrilatos (Eudragit RE 30D y L30D) se producen por esta técnica.

-Técnica de emulsión por evaporación del solvente.

- a) Combinar el polímero y el solvente inmiscible en agua, combinarlos con agua y un surfactante y/o estabilizante.
- b) Emulsificar el polímero solvente como una fase interna (emulsión cruda)
- c) Sujetar la emulsión a irradiación ultrasónica, homogenización o dispersión submicrónica para generar una emulsión fina con gotas submicroscópicas
- d) Eliminar el solvente orgánico para producir la dispersión. Ejemplos de esto es el aquacoat y el surelease ( dispersiones de etil celulosa de 0.3 micras)

- Técnica de cambio de solvente

- a) Combinar polímero iónico y solvente orgánico miscible en agua con agua ( para generar su carácter iónico, el polímero bajo tratamiento ácido-básico o modificación química).
- b) Mezclar la solución bajo agitación para formar la dispersión látex en un sistema acuoso-orgánico.
- c) Remover los solventes orgánicos para formar el látex.

-Técnica de inversión de fases

- a) Combinar un material fundido o un solvente de gelación del polímero con un ácido graso de cadena larga, tal como ácido oleico.
- b) Mezclar minuciosamente hasta alcanzar una mezcla homogénea.
- c) Adicionar a la mezcla un álcali diluido, para formar una dispersión del polímero en agua.
- d) Incorporar más del álcali acuoso en la mezcla para formar una dispersión polimérica (s).

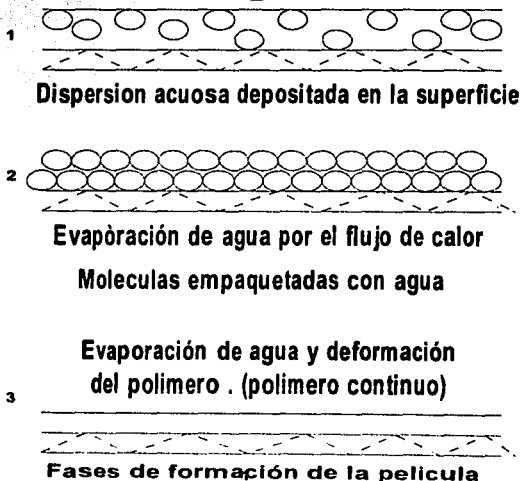
## 2.6 FORMACION DE LA PELICULA POR DISPERSION DEL POLIMERO.

En estado liquido, las partículas del polimero (látex) están contenidos por las partículas en suspensión con agua. Para crear una película continua, las partículas deben estar en contacto interno para ser deformadas y al último fundirse.

En el primer paso la formación de la película, las partículas dispersas se vuelven estrechamente empaquetadas, se sobreevapora el agua y una coalescencia irreversible hacia la partícula puede comenzar (2,7,11,13).

Evaporando la cantidad final de agua, se llenan los espacios vacíos entre las partículas, puede fomentar más coalescencia debido a los efectos de tensión superficial. Sin embargo la coalescencia completa para películas es solamente posible cuando las cadenas poliméricas son bastante móviles para facilitar la deformación y la total fusión de las partículas. La movilidad de las moléculas del polímero pueden ser descritas por la mínima temperatura de formación de la película (MFT), la cual es relacionada con la temperatura de transición vítrea  $T_g$  de los polímeros (7,11,51,52,53) (Figura 2).

**Fig.2**



Los sistemas de recubrimiento polimérico compuesto de látex o pseudolatex (acuosos) requieren una temperatura de secado alto o bien un gran flujo de aire para liberar el agua rápidamente y depositar la película sobre el sustrato, la cantidad de energía requerida para sacar el agua durante el recubrimiento es menor que la requerida para las soluciones, simplemente porque el agua es un medio de dispersión (2,11,13,14,15,16).

Dispersiones poliméricas con Eudragit E-30-D, Aquacoat y Surelease tienen altos contenidos de sólidos (25 al 30 %) y bajas viscosidades, las cuales facilitan la aplicación de la película de recubrimiento polimérico utilizadas para efectos de liberación controlada. El alto contenido de sólidos acorta también el tiempo del proceso, sin embargo una reducción en su contenido aumenta su calidad y uniformidad (típicamente el tamaño de partícula en las dispersiones es menor a 1 micrómetro de diámetro. Mientras que las soluciones poliméricas acuosas y orgánicas tienen usualmente menos del 15% de sólidos por que al ir disolviéndose su viscosidad aumenta. El desarrollo de formulaciones acuosas está fundamentado en un mecanismo de liberación basado en la difusión a través de la membrana del polímero, y/o también a través de una red de capilares con disolución media aplicable solamente si el componente de la película es soluble en agua (7,14,15).

El alto contenido de sólidos en las dispersiones significa menor cantidad de agua para ser evaporadas. El agua en estos sistemas es solamente un medio de suspensión, no un solvente y por lo tanto puede ser retirado con menor energía. Las dispersiones después de la pérdida de agua, deformación de las partículas poliméricas y coalescencia, forman una película continua de gran calidad. En estos sistemas el agua tiene una baja afinidad por el polímero y temperaturas más bajas son utilizadas, con respecto a el recubrimiento por medio de soluciones acuosas. En tanto que en una solución acuosa el agua solvata al polímero y necesita mayor energía para sacar el agua durante el proceso, esto puede acarrear pequeños desperfectos en la película. Aunque en términos generales se puede obtener películas de buena calidad aunque con mayor cuidado, energía y tiempo (7,11).

El sistema adecuado para que la película coalezca depende del tipo y cantidad de plastificante utilizado. La función del plastificante es suavizar partículas del polímero

adyacente para que las fuerzas capilares creadas durante la evaporación ablanden e hinchen las esferas en el caso de látex reduciendo su resistencia a la deformación para formar una película homogénea. El tiempo de reposo para este tipo de película depende de la temperatura y de la cantidad de plastificante. Generalmente se trabaja a bajas temperaturas para permitir que el polímero coalezca completamente y forme una película continua (2,7,14,15). Un ejemplo de esto es el trabajo efectuado por N.A. Muhamad y J. Weise los cuales evaluaron el HPMCfialato en sistemas acuosos formando películas acuosas en pellets observando la influencia del plastificante en la elasticidad de las películas. La mayoría de las soluciones acuosas están compuestas de un polvo premezclado y agua purificada. Generalmente el polvo premezclado es una combinación de HPMC, colorante, estabilizantes y preservativos. De ahí que no se tenga gran dificultad en preparar las soluciones (16).

Las dispersiones acuosas, se preparan por métodos más elaborados en los cuales se forman pequeñas esferas por polimerización, emulsión, inversión de fases o combinación de estos. La principal dificultad en su preparación radica en la necesidad de tener pequeñas partículas del polímero de 1 micrómetro o menores, las cuales no floten en el medio de dispersión ni tampoco floquen.

## 2.7 TECNOLOGÍA DEL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA (2,5,57).

Para el recubrimiento se ocupa una paila a la cual se le suministra aire seco sobre las tabletas y un escape para eliminar de ella el aire cargado de humedad y polvillo.

Típicamente, una vez aplicado el volumen necesario de líquido, se deja pasar suficiente tiempo para que las tabletas se mezclen y permitan que el líquido se disperse bien por toda la superficie de estas.

Por último, las tabletas se secan soplando aire en el lecho de tabletas. Así se realiza en un proceso un tanto secuencial que consiste en ciclos consecutivos de aplicación de líquidos mezclando y secando.

Un bombo perforado o un bombo convencional, equipado con suministro de aire caliente, un sistema de rociado, deflectores y variación de la velocidad, puede ser usado para el recubrimiento de tabletas. Bombas peristálticas son combinadas con pistolas de aspersión para formar un sistema de rociamiento (2,5,57).

Con el diseño geométrico de los equipos convencionales, el cambio más significativo fue la introducción de la paila Pellegrini que es un tanto angular y gira sobre un eje horizontal. La geometría de la paila, sumada al hecho que tiene un sistema integral de baffles, asegura un mezclado mucho más uniforme. (capacidad desde 10-1000Kg).

Una variante de la paila Pellegrini es la Hush Coater. El secado en estos se realiza en la superficie del lecho y mejora el intercambio, en particular dentro del lecho de las tabletas. Apareciendo una modificación (el strunck) el cual extiende el conducto de aire secador de modo que se sumerge en el lecho de tabletas.

También una segunda forma, llamado proceso de la espada de inmersión, consta de un sistema de 2 cámaras que están en el lecho de tabletas y permite que el aire caliente entre directamente en el lecho de las tabletas a través de unas cámaras de aire perforadas. Después el aire es atraído dentro de las cámaras de escape desde la cual sale al exterior.

Con la introducción del Accela-Cota (fig-3), inventada por la Compañía Eli-Lilly la tecnología de la cobertura con película ha progresado mucho. También es angular y gira sobre un eje horizontal, pero la porción plana de la paila está completamente perforada y permite introducir el volumen de aire requerido a la temperatura conveniente en el gabinete que lo rodea la paila desde arriba, para evaporarlo desde una cámara que está en contacto con la paila y se halla directamente debajo del lecho de las tabletas.

El Hi coater en vez de perforaciones tiene baffles. Permite entonces hacer ventilación continua del aire proveniente de la paila por que una gran superficie está en contacto con la cámara de escape (fig 4).

Otra alternativa es el Driacoater (fig 5), el cual introduce aire caliente en el dorso de la cascada de tabletas por medio de unos conductos fijados al exterior de la paila y comunicados con unos baffles perforados montados dentro de la paila. Esto produce el efecto de levantar en parte a las tabletas y de contribuir al mezclado. Después el aire sale por la parte posterior de la paila.

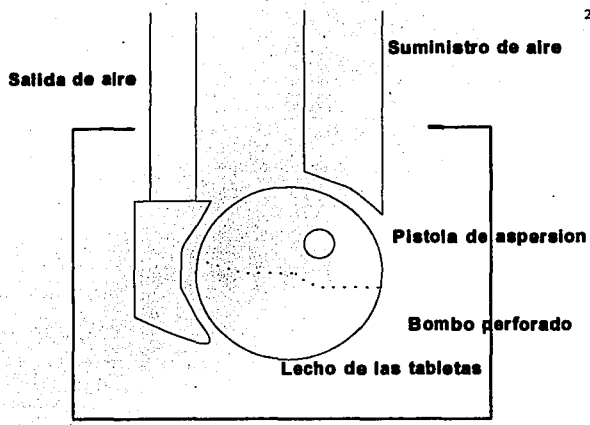


FIGURA 3 Diagrama de un Accela-Cota

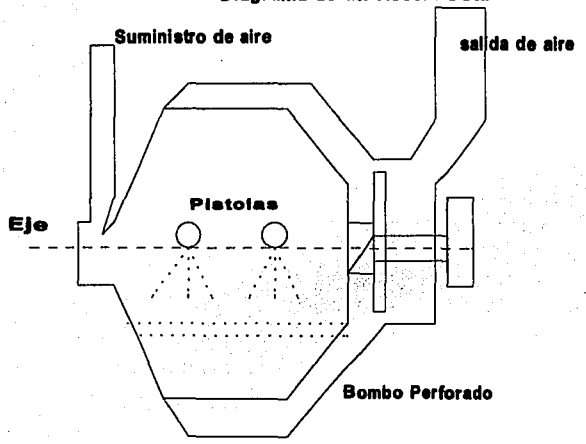
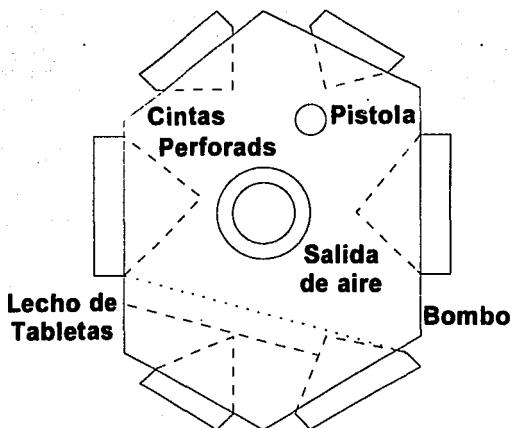


FIGURA 4 Diagrama simplificado de Hi-Coater



## FIGURA 5 Bombo Driacoater

Equipos para cobertura con lecho fluido.

Representa la última palabra en eficacia de secado porque las tabletas son sostenidas por una columna de aire en movimiento que permite que ocurra una gran área de contacto entre el medio secante y la especie a partir de la cual hay que eliminar rápidamente el disolvente. La índole del proceso del lecho fluidificado prácticamente restringe su uso al recubrimiento con película. Las tabletas cubiertas con el método mencionado, muchas veces se asocia con un nivel más alto de lustre en particular por que la solución incide sobre ellas antes de que haya perdido mucho disolvente (2,5).

El primer equipo de recubrimiento con lecho fluidizado, se basaba en el diseño de Würster. Un lecho móvil de tabletas asciende constantemente por una columna central. El concepto de este equipo se basa en una sola pistola rociadora situada en el centro de una placa distribuidora de aire. Da condiciones ideales para el recubrimiento, tales como una rápida superficie de evaporación, control de la temperatura del aire de entrada, y cortos tiempos de contacto.



El aeromatic ofrece una alternativa al enfoque del lecho fluido. Aunque exhibe muchas similitudes con el principio Wuster. Tiene pistolas neumáticas adaptadas para sistemas de lecho fluidizado son aceptables, aunque requieren que el aire atomizado este libre de aceite y otros contaminantes (2,5,7).

Un tercer tipo de diseño es el Flo-Coater donde la principal diferencia radica en que las pistolas rociadoras están en la pared de la columna.

## 2.8 VARIABLES DEL PROCESO (4,5,17,18,19,20,21,52,58,63)

- Distancia de la pistola al lecho. En recubrimiento acuoso las pistolas están comúnmente colocadas a 6-10 in. Del lecho de las tabletas
- Velocidad de flujo de la solución
- Presión de aire de atomización
- Velocidad de rotación del bombo (Variaciones en su velocidad puede afectar la distribución uniforme de la solución sobre el lecho, y habría una velocidad apropiada para productos individuales
- Concentración de polímeros
- Concentración de sólidos.- Generalmente un sistema látex tiene un contenido de sólidos entre 8-20%.Un alto contenido de sólidos crea rápidamente la película mientras una bajo le da más uniformidad a esta aunque aumenta su costo
- ♥- Temperatura de secado
- Concentración de plastificante.- La más favorable proporción de plastificante deberá ser determinado a través de la experimentación.

Se toma como respuesta a la variación de los parámetros dados, las propiedades mecánicas de la película, y la liberación del activo, principalmente.

## 2.9 PROBLEMAS USUALES ASOCIADOS CON EL PROCESO

(6.7.8.16.17.18.19.20,21.22.23).

**Picadura.**- Cuando el sistema de secado es ineficiente, o cuando se aplica la solución a una velocidad alta, es muy fácil para las tabletas mojarse en exceso. En esta situación las tabletas adyacentes se pegarán y la película de una se adherirá a la otra observándose como una picadura. Si lo observamos muy tempranamente es posible recobrar las tabletas. Estas marcas pueden ser parcial o totalmente borradas por subsecuente aplicación de la película.

**Peladura.**- Es una extensión de la picadura, si el lecho de las tabletas se vuelve además húmedo, se hace posible, que al frotarse la tableta contra otras o contra el bombo una sección larga de la película se desprenda de la tableta.

**Extendimiento.**- Ocurre cuando las tabletas recubiertas que tienen una línea de bisectado o un producto con nombre o código gravado sobre la superficie y no se pueden adherir bien a la superficie por interferencia mecánica, causando una especie de doblez

**Asperezas.**- La aplicación de soluciones de polímero por la técnica de rociado produce pequeñas gotas de solución las cuales son continuamente secadas como ellas viajan a la superficie de la tableta. Si estas partículas se secan antes de extenderse sobre la tableta, se vuelven incapaces para coalescer bien y formar la película

Esto se manifiesta como una película áspera. Este problema se puede cubrir aumentando la velocidad de rociado, reduciendo las condiciones de secado o ambos. También se puede minimizar por una correcta selección de la boquilla y balance de atomización de aire.

### Preparación de la solución

Los 3 problemas más comunes en la preparación de estas soluciones son: Mezclado incompleto, producción de grumos y espuma

El mezclado incompleto ocurre cuando el operador usa polvos premezclados y hay baja velocidad de mezclado para producir una gran cantidad de solución o suspensión. Para su prevención se usa una velocidad alta en el mezclador cuando se prepara la suspensión.

entonces transferir la suspensión final a un tanque equipado con un mezclador de baja velocidad para revolverlo.

Preparaciones acuosas de polímeros, adicionando el polímero directamente al agua con poca agitación usualmente resulta en la formación de grumos parcialmente solvatados, o si el mezclador está mal acomodado en el tanque. Estos pueden tomar un largo tiempo para disolverse completamente y al ocupar una alta velocidad de mezclado para disolverse se romperán los grumos pero generara espuma la cual toma tiempo en coalescer.

La espuma se formara por un inapropiado uso del homogeneizador o inapropiada incorporación de los materiales de cobertura. Cuando hay espuma se debe reducir la velocidad de mezclado y entonces permite que el aire atrapado salga.

Adición de aditivos a la formulación para modificar la liberación de los activos, casi del mismo modo se ocupan en las matrices para obtener resultados similares. Se hace uso en ocasiones polímeros que modifican la solubilidad u otros tipos de material.

Se han ocupado HPMC, HPC y Polietilenglycol para modificar la permeabilidad de películas de Etilcelulosa, cuando la cantidad de los primeros aumentaba la solubilidad también aumento, así como la disolución del activo. Este mismo fenómeno fue observado en Pellets recubiertos con HPMC Ftalato y modificando la liberación, otros ya nombrados son también los plastificantes que según su solubilidad aumentan o disminuyen la permeabilidad de la película.

#### Evaluaciones a las películas

La evaluación de las películas solas ha dado un medio popular, para obtener una magnifica correlación entre los resultados obtenidos para películas solas y películas in situ que están sobre las tabletas, las muestras de estas películas se preparan por la técnica de rociado. Entre las que se aplican in situ y a las películas separadas tenemos la espectroscopia de rayos X que examina la composición química de la película (XPS o ESCA) y la microscopia que observa la superficie de las películas

#### Películas sueltas o solas

Permeabilidad. El aseguramiento de las propiedades de permeabilidad de los polímeros provee información útil con respecto al efecto potencial de la película sobre la estabilidad del producto.

Propiedades de Tensión.- Las propiedades de tensión de las películas libres son medidas para determinar las propiedades mecánicas de la película (resistencia a la tensión, dureza, elasticidad). Estas se relacionan con las propiedades de la película in situ y son usadas para determinar los cualitativos y cuantitativos efectos de los aditivos tales como plastificantes, pigmentos, etc.

#### Películas in situ

Siempre aun bajo las mejores condiciones, es difícil simular con películas solas, lo que ocurrirá sobre el sustrato. Así una exploración de la película aplicada sobre el sustrato producirá mejores datos.

#### Pruebas de molienda

Si a las tabletas recubiertas, se les sujeta a una fuerza aplicada se necesitará un incremento significativo de esta fuerza para romper la tableta recubierta, en comparación con las tabletas sin recubrir.

Esto es debido a la capacidad de la película para absorber algunas fuerzas aplicadas y/o modificar significativamente la distribución de las fuerzas dentro de la muestra.

### Capítulo 3 ASPECTOS GENERALES SOBRE LIBERACION SOSTENIDA.

(1.2.3.24.25.34.43)

Para que un medicamento ejerza una acción clínica, se requiere que alcance el sitio de acción, una concentración terapéuticamente efectiva y, generalmente que actúe durante un cierto tiempo (1).

El objetivo de todo suministro de fármacos es proveer una cantidad terapéutica del fármaco en el sitio adecuado del cuerpo para conseguir una rápida cantidad y después mantener la concentración del fármaco que se desea. Este objetivo idealizado señala los 2 aspectos mas importantes del suministro de activos, la ubicación espacial y la distribución temporal del fármaco. La ubicación espacial se relaciona con la orientación de un fármaco hacia un órgano o tejido específico, en tanto que la distribución temporal se relaciona con el control del ritmo con el que se suministra el fármaco en el órgano destino a recibirla.

En los pasados 30 años nuevos mercados se han incrementado, con respecto a los avances terapéuticos de fármacos de liberación controlada, mucha atención ha sido puesta sobre el desarrollo de la liberación sostenida y/o controlada de fármacos. En un principio, el objetivo fue modificar y mejorar el desempeño de las sustancias farmacéuticas conocidas, a través del aumento de la duración en el sitio de acción del efecto benéfico y la reducción de la frecuencia de la administración (se calcula que solo el 22% de los pacientes que reciben dosificaciones 2 veces al día cumplen con el tratamiento, mientras que llega hasta 67% el número de los que lo hacen, cuando el régimen de dosis es de solo 1 vez por día) (3,4,24,25).

Si se imaginara el sistema de liberación ideal, 2 prerequisites serían requeridos:

Primero sería una dosis sencilla (simple) para la duración del tratamiento, aun si fuera por días o por semanas, como en el caso de infección o, para el tiempo de vida de el paciente, como en la hipertensión o diabetes. Segundo, liberaría la entidad activa directamente en el sito de acción, así minimizando o eliminando otros efectos, mientras que el resto del organismo permanece libre de la sustancia activa (2,3,24,25).

Es obvio que el sistema imaginario está cambiando según requerimientos para diferentes estados deseados y diferentes activos. Así nosotros deseamos el agente

terapéutico en un sitio específico por un periodo específico de tiempo .En otras palabras el objetivo es combinar ambos espacial y temporal colocación de fármacos dentro del cuerpo. Al presentar esto solamente es posible activar parcialmente ambas metas como la mayoría de sistemas de liberación.

### 3.1. VENTAJAS DEL SISTEMA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA (1,2,24,25,26,44).

- Se evitan problemas por incumplimiento de los pacientes.
- El efecto clínico se mantiene por un periodo más largo que se logra con una f.f más simple.
- Reducción del número de las dosis, ya que la administración se hace a intervalos más largos
- Al entregar el medicamento en la cantidad requerida, se emplea una menor cantidad de fármaco en el tratamiento
- Mantener el nivel sanguíneo constante , evita fluctuaciones que se producen con la administración de varias dosis.
- Reducción o eliminación de los efectos colaterales locales
- Reducción o eliminación de los efectos colaterales sistémicos.
- Se obtiene menos potenciación o reducción efectiva

### 3.2. LIBERACION DE FORMAS FARMACEUTICAS CONVENCIONALES Y LIBERACION NO INMEDIATA.

Las formas farmacéuticas convencionales comprenden: soluciones, suspensiones, cápsulas o tabletas , emulsiones, aerosoles, espumas, ungüentos y supositorios. Estos liberan sus componentes activos dentro de un sitio de absorción a una absorción inmediata esto sería:

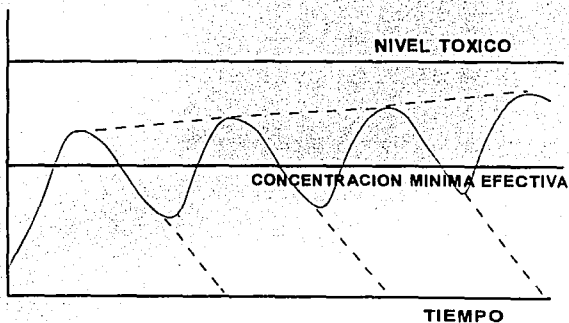
Forma Farmacéutica	→	Kr Liberación del fármaco	→	Sitio de absorción	→	Ka Absorción Lenta	→	Ke Eliminación Destino
--------------------	---	------------------------------	---	--------------------	---	-----------------------	---	---------------------------

El Sitio de absorción representa una solución del fármaco y los términos  $K_r$ ,  $K_a$  y  $K_e$  son constantes de velocidad de primer orden para liberación, absorción y eliminación global. La liberación inmediata implicaría  $K_r \gg K_a$  aquí la absorción del fármaco es el paso limitante en el suministro de la fármaco a su área o destino.

Para formas farmacéuticas de liberación no inmediata, será  $K_r \ll K_a$  y el paso limitante en el suministro es la liberación y para desarrollar sistemas de liberación no inmediata hay que alterar la velocidad de liberación modificando la constante de liberación  $K_r$  (1,2,26,59)(Fig 6).

Forma Farmacéutica	→	Kr Rápida Absorción	→	Area Destino	→	Ke Eliminación
--------------------	---	------------------------	---	--------------	---	-------------------

**CONCENTRACION**



**Fig.6 PERFIL OBTENIDO EN UNA ADMINISTRACION ORAL DE TIPO MULTIPLE.**

A los sistemas de suministro mediante liberación no inmediata se les puede dividir principalmente en 4 categorías.

1.-Lib Retardada

2.-Lib Sostenida

a) Lib. Controlada.

b) Lib. Prolongada.

3.-Lib. Especifica en un sitio.

4.-Lib en el receptor

Los sistemas de liberación retardada son los que utilizan emisiones intermitentes del fármaco a partir de una o mas unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola dosis terapéutica. La forma farmacéutica de liberación retardada no produce ni mantiene niveles sanguíneos del fármaco uniformes dentro del intervalo terapéutico (1,2,42,43).

- Los términos de Liberación controlada y Liberación prolongada se emplean indistintamente con frecuencia en el lenguaje farmacéutico. Estos 2 pertenecen al grupo de liberación sostenida

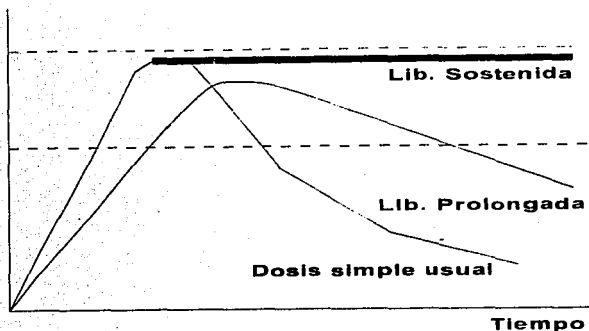
a) Lib. Controlada.- Incluye no solo la idea de descargar el fármaco en una forma mas lenta, si no el sistema consigue mantener niveles de fármaco constantes en sangre o tejido, en un periodo específico. Se reduce así la dosis requerida para mantener un efecto terapéutico y minimizar o eliminar efectos secundarios. Se busca que la  $K_{ab}=K_{el}$ .

b) Lib. Prolongada.- Son aquellas formulaciones en que el medicamento se entrega inicialmente en cantidad suficiente para la acción o un exceso no dañino para el organismo; el medicamento se libera luego, en forma lenta a una velocidad no siempre igual a la eliminación o sea  $K_{ab} \neq K_{el}$ . El objetivo es prolongar el tiempo de duración de la acción en comparación con el suministro convencional (1,2,40,41,42,43) (fig7).

- Lib Especifica en un sitio y Lib en el receptor. Por el primero se entiende dirigir la fármaco directamente hacia una determinada localización biológica, en un determinado órgano o tejido y liberación en el receptor para un fármaco dentro de un receptor de un órgano o tejido (1,2,24,25,26).



### Concentración del Fármaco



**FIGURA 7 Comparación entre  
Diferentes formas de dosificación**

### 3.3 FARMACOCINETICA EN LA ADMINISTRACIÓN SOSTENIDA (1,2,35,34,40).

Desde el sitio de aplicación, el medicamento ingresa en la sangre por absorción. Las condiciones del proceso de absorción, especialmente la velocidad dependen del ambiente o características fisicoquímicas del sitio de absorción y las propiedades del medicamento. La absorción se realiza en su mayoría por un proceso de transporte pasivo o simple difusión. Mecanismos como la difusión facilitada, transporte activo, absorción conectiva y pinocitosis, tienen poca importancia en la absorción de los medicamentos.

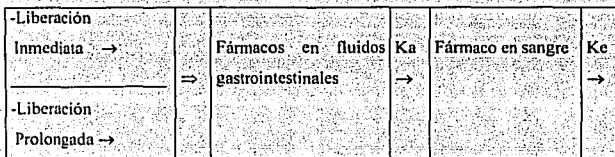
La absorción gastrointestinal puede producirse a lo largo del tubo gastrointestinal, incluyendo el estómago el I. Delgado y I. Grueso. Hay variaciones en la absorción que se producen en las distintas partes de el tubo gastroentérico. El I.D tiene características fisiológicas adecuadas para la absorción por su amplia superficie y los medicamentos se absorben en esta zona en mayor cantidad y forma más rápida.

En forma casi simultánea con la distribución comienza a producirse en el organismo los procesos de metabolismo y excreción. La biotransformación o

metabolismo de los medicamentos se realiza esencialmente en el hígado aunque también en otros compartimientos o tejidos. El fármaco, en la forma inalterada o sus metabolitos, se excretan principalmente por vía urinaria, que comprende los procesos de filtración glomerular, excreción tubular activa de algunas sustancias y la reabsorción tubular que se produce por difusión. Existen otras como la respiratoria y cutánea pero las renales son las más importantes.

### 3.4 VELOCIDAD DE LIBERACION (1.2.25,34,40)

El objetivo de idear un sistema de liberación sostenida es suministrar el fármaco a una velocidad necesaria para conseguir y mantener un nivel sanguíneo de fármaco constante. La liberación del fármaco debe de seguir una cinética de orden cero. Si se considera el órgano como un solo compartimento abierto, la eliminación puede representarse como:



-----Liberación-(paso limitante)----- | -----Absorción-----

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 paso limitante que permite liberar el fármaco a una velocidad igual a la de su inactivación o eliminación de la sangre o el tejido de acuerdo con la siguiente relación:

$$\begin{array}{l} \text{Velocidad de entrada} \\ \text{del fármaco} \end{array} = \begin{array}{l} \text{velocidad de salida} \\ \text{del fármaco.} \end{array}$$

Podríamos representarlo por  $D \text{-----} K_e \text{-----} E$  (1)

Donde: D representa el organismo, E la eliminación y K la constante de eliminación, de todos los procesos que eliminan medicamentos desde el organismo y que son principalmente biotransformación y excreción urinaria. La cte. Ke, corresponde a la suma de todas las constantes de los procesos involucrados en la eliminación (1.2)

Como el principal objetivo, es mantener constante la concentración en la sangre del medicamento. La introducción del medicamento a una velocidad constante y su eliminación se pueden representar del siguiente modo:

$$K_0 \text{-----} D \text{-----} K_e \text{-----} E \quad (2)$$

Donde:

$K_0$  cte de introducción, D cantidad total de medicamento en el organismo, E proceso de eliminación y  $K_e$  cte de eliminación. Para que D no varíe la velocidad de introducción debe ser igual a la velocidad de eliminación de manera que:

$$dD/dt = K_0 - K_e = 0 \quad (3)$$

y la absorción por difusión es un proceso de 1er orden Donde:

$dA/dt = -K_a A$ , y  $K_a$  = cte de absorción y A, cantidad de medicamento en el sitio de absorción, para que la introducción del medicamento en el organismo sea constante, la cantidad de medicamento en A, no debe variar.

La liberación de medicamento desde la f.f deberá producirse de acuerdo con una cinética de orden cero, para tener:

$$K_a = K_0 = K_b \quad (4)$$

Así, la cantidad en el organismo, y la concentración a nivel sanguíneo serán constantes.

Para alcanzar un pronto nivel terapéutico y mantenerlo, la forma farmacéutica suele consistir en 2 partes,  $D_i$  dosis carga inicial que libera el fármaco inmediatamente y  $D_m$  = Dosis de mantenimiento entonces la dosis total W será :

$$W = D_i + D_m \quad (5)$$

Si se libera mediante un proceso de primer orden  $W = D_i + K_r T_d$ .  $K_r$  es la constante de liberación de primer orden y  $T_d$  el tiempo total que se desea para la liberación sostenida de

una sola dosis. Si la  $D_m$  se empieza a liberar al mismo tiempo que la  $D_i$  debe corregirse esta ecuación:

$$W = D_i + K_r T_d - K_r T_p \quad (6)$$

Donde:

El factor  $K_r T_p$  es la cantidad provista desde  $t=0$  hasta el nivel máximo del fármaco  $T_p$ . Este factor no hace falta si la  $D_m$  no empieza a liberar hasta el tiempo  $T_p$ . Como es difícil obtener liberación de orden cero, se pueden obtener aproximaciones satisfactorias de un nivel constante de fármaco haciendo combinaciones apropiadas de la  $D_i$  y de la  $D_m$  que libere el fármaco mediante un proceso de 1er orden.

Entonces sería:

$$W = D_i + (K_e C_d / K_r) V_d \quad (7)$$

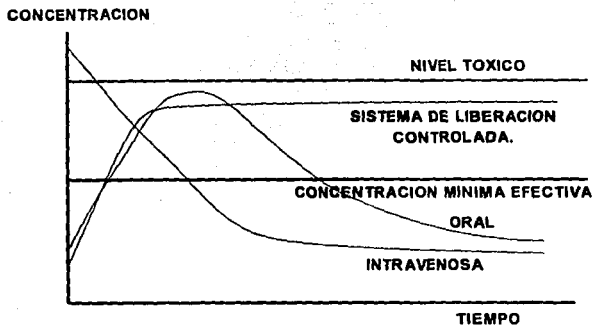
Donde:

$K_r$  = Constante de liberación de primer orden ( tiempo) y  $K_e$ ,  $C_d$  y  $V_d$  ya definidos. Si la dosis mantenimiento comienza a liberar el fármaco por una cinética de orden cero, el régimen de dosis múltiple es análogo al que se usa para la infusión intravenosa constante.

$$W = D_i + (K_e C_d / K_r) V_d - D_m K_r T_p \quad (8)$$

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

La situación se vuelve ideal para muchos fármacos cuando dicha concentración se mantiene dentro de su I.T. durante toda su dosificación. Hasta hace poco tiempo esta era la única forma de conseguir la liberación sostenida (1,2,25,40,41).



**FIGURA 8 PERFIL DE ALGUNAS VIAS DE ADMINISTRACION DE USO FRECUENTE**

### 3.5 PROPIEDADES DEL FÁRMACO A CONSIDERAR (1,2,7,8,26,27,34,40,41),

#### PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

**Tamaño de la dosis.** - Si un producto tiene un tamaño de dosis más grande que 0.5gr, es un pobre candidato para un sistema de liberación sostenida por el aumento en la dosis sostenida generando un volumen muy grande de la forma farmacéutica.

**Solubilidad acuosa.** - Extremos en la solubilidad acuosa son indeseables, para la preparación de la liberación sostenida. Para fármacos con baja solubilidad acuosa ellas tendrán una absorción limitada por disolución siendo difíciles para incorporarse dentro de un sistema de liberación sostenida. El límite inferior para solubilidad en tales productos ha sido reportado 0.1 mg/ml. Fármacos con alta solubilidad acuosa, son igualmente difíciles para incorporarse dentro de un sistema de liberación sostenida siendo la solubilidad dependiente del pH, particularmente en el rango de pH fisiológico otro

problema por que la variación completa de pH en el tracto G.I dará variación en la velocidad de disolución (2.7.8).

La solubilidad acuosa de los ácidos y bases esta regida por el pKa del compuesto y el pH del medio.

$$St=So(1 + Ka/[H+])=So(1 + 10^{pH-pka}) \text{ para medio ácido}$$

$$St=So(1 + (H+)/ka) = So(1 + 10^{pka-pH}) \text{ para medio básico}$$

La hipótesis de la partición del pH simplemente dice que la forma no ionizada de un fármaco se absorbe de modo preferencial, en forma pasiva, a través de las membranas. Como los fármacos débilmente ácidos existen en el estómago (pH=1-2) principalmente en forma no ionizada, su absorción será favorecida en medio ácido, mientras que las bases estarán en su forma ionizada y en el estómago su absorción será mala. En la porción superior del intestino delgado el pH es más alcalino (pH=5-7) y sucederá a la inversa para los ácidos y las bases débiles.

Lo ideal es que la liberación de un fármaco ionizable a partir de un sistema de liberación sostenida sea programada de acuerdo con la variación en el pH de los distintos segmentos del tracto G.I de modo que la cantidad de la especie que se absorbe de manera preferencial se mantenga más o menos constante durante todo el tiempo de acción del fármaco. Makoto Otsuka desarrolló con el uso de tabletas recubiertas una liberación programada teniendo fármaco en la película y en el núcleo (2,7,34,40,59,64).

El coeficiente de partición es un criterio importante para evaluar la capacidad del fármaco para penetrar en las membranas lipídicas. En general los fármacos con un valor grande de  $K=C_o/C_w$  son muy liposolubles y se particionan dentro de la membrana con mucha facilidad.

La actividad del fármaco es función de su aptitud para atravesar membranas e interaccionar con su receptor, cuanto mejor lo hace mayor es su absorción. Sin embargo la mayor parte de los sistemas de liberación prolongada liberan su contenido a lo largo del tracto G.I.

**Tamaño Molecular.-** Moléculas largas mostrarán pequeños coeficientes de difusión y pueden ser difíciles para colocarlas dentro de una adecuada liberación sostenida. Fármacos de peso molecular de 500-700 no presentan dificultad en este respecto. Se han usado p. activos micronizados, observando que el tamaño de partícula más uniforme da una mejor liberación sostenida y efectiva aplicación terapéutica (2,27,34).

### PROPIEDADES BIOLÓGICAS.

**Absorción.-** Fármacos que son lentamente absorbidos o con velocidad variable son pobres candidatas para un sistema sostenido. Para que el sistema pueda ser eficaz es fundamental que  $K_r \lll K_a$ . El tiempo de tránsito de un fármaco en el área absorbente del tracto G.I es de 9-12 hrs, la vida media de absorción máxima debería ser 3-4 hr. Corresponde a una  $K_{ab}$  mínima de 0.17 hr a 0.23 hr necesaria para absorber 80-95 % en un tiempo de tránsito de 12 hrs. una constante de liberación de primer orden de 0.17 hrs tenderá a producir una biodisponibilidad inaceptable.

**Volumen de distribución.-** Fármacos con un alto volumen aparente de distribución van a influenciar la velocidad de eliminación de ellos mismos y no son buenos candidatos.

La distribución del fármaco en los espacios vasculares y extra vasculares del cuerpo es un factor importante en la cinética de eliminación global. Pues restringe la magnitud de la liberación y el tamaño de la dosis que se pueda emplear (1,2,6,7).

**Metabolismo.-** Mientras se conozca la localización, magnitud y extensión del metabolismo y si las constantes para el o los procesos no son demasiado grandes, se pueden desarrollar productos de liberación sostenida. Hay dos factores no satisfactorios, uno es la capacidad de inducir o inhibir síntesis enzimática por el fármaco y el otro es un nivel sanguíneo variante del fármaco por metabolismo intestinal (o en otro tejido) o por el efecto del primer paso por el hígado.

**Duración de la acción .-** Un fármaco con vida media breve requiere dosificaciones frecuentes y es un buen candidato para liberación sostenida. Un fármaco con vida

media prolongada se administra a intervalos más prolongados y, por ende, el sistema es menos necesario (1.2.34,40,41).

Índice Terapéutico.- Se tiene un intervalo de concentraciones para cada fármaco, anticipándose efectos tóxicos por encima de este y una caída de la respuesta terapéutica deseada por debajo del intervalo. La medida que más se puede usar para el margen de seguridad de un fármaco es su índice terapéutico I.T.

$$I.T = DT50/DE50$$

DT50= Dosis tóxica media y DE50= Dosis efectiva media. Para los fármacos muy potentes cuyo intervalo de concentración terapéutica es muy estrecho, el valor de I.T es bajo. En general, cuanto más alto es el I.T más inocuo es el fármaco. Fármacos con I.T muy bajos suelen ser malos candidatos para liberación sostenida (2). La teofilina es un ejemplo de preparados que tienen un estrecho margen de seguridad (5-20 mcg/ml) y la liberación sostenida reduce el peligro de toxicidad (2,7,8,28).

### 3.6 SISTEMA DE LIBERACIÓN IDEAL (4,25,34,40).

El sistema terapéutico ideal como se ha mencionado, debería depositar la cantidad que la condición del padecimiento requiera; además deberá liberar el fármaco durante el mayor tiempo posible o en su caso hasta alcanzar la cura. Un sistema de liberación más adaptado a la realidad actual farmacéutica debería cumplir con algunas características definidas:

#### CARACTERÍSTICAS DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN SOSTENIDO IDEAL

(2,4,34).

1.- Ser capaz de controlar la cinética de liberación del fármaco que pueda adaptarse a la formación ética de diversos fármacos (flexible).



- 2.- Ser aplicable a una gran cantidad de ingredientes activos, independientemente de sus propiedades fisicoquímicas.).
- 3.- Ser capaz de controlar en forma reproducible una velocidad constante de liberación del fármaco ( preciso).
- 4.- No ser demasiado sensible a variables fisiológicas como:
  - Motilidad y vaciado gástrico.
  - pH, volumen del 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 y no artesanales.
- 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.

### 3.7 METODOS USADOS EN LA LIBERACIÓN SOSTENIDA

(2,7,20,24,25,28,29,30,31,32,33,34,35,38,49,50).

Para los sistemas de liberación sostenida la vía de administración oral es la que ha recibido la máxima atención. Esto se debe en parte a que hay mayor flexibilidad para proyectar la forma farmacéutica por vía oral que por la parenteral u otras.

**SISTEMAS DIFUSIONALES.** En los sistemas difusionales la velocidad de liberación del fármaco esta dada por su difusión a través de un polímero insoluble en agua. Hay 2 tipos de dispositivos difusionales, los tipo reservorio; en que un centro de fármaco esta

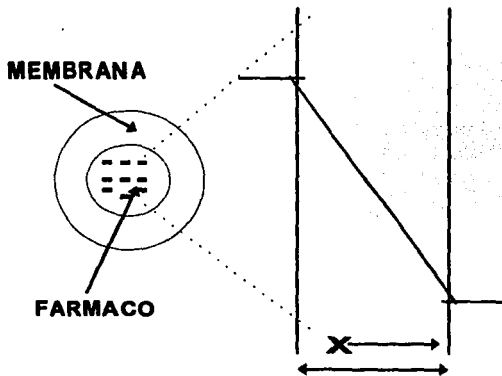
rodeado por una membrana polimérica, y los dispositivos de matriz, en que el fármaco se disuelve o se distribuye con uniformidad a través de una matriz polimérica inerte.

a) Dispositivos reservorio.- La liberación de la fármaco en un dispositivo tipo reservorio es regida por la primera Ley de difusión de Fick.

$$J = -D \frac{dc}{dx} \dots \dots \dots (9)$$

Donde:

J= flujo del fármaco a través de una membrana siguiendo la concentración decreciente (cantidad/ área -tiempo), D= Coeficiente de difusión del fármaco en la membrana (área/tiempo) y  $dc/dx$  es el cambio de concentración del fármaco en la membrana a una distancia x. Si decimos que el principio activo esta en equilibrio con la capa superficial de la membrana como en la figura 9



**FIG 9 REPRESENTACION ESQUEMATICA DE UN DISPOSITIVO DE DIFUSION A PARTIR DE UN RESERVORIO. DONDE X INDICA EL GROSOR DE LA MEMBRANA.**

la concentración que está justo dentro de la superficie de la membrana se puede relacionar con las concentraciones en la región adyacente con las siguientes expresiones:

$$K = C_m(0)/C(0) \quad \text{para } x=0 \quad (10)$$

$$K = C_m(l)/C(l) \quad \text{para } x=l \quad (11)$$

donde K es un coeficiente de partición. Si D y K son constantes se puede integrar para obtener:

$$J = DK \ C/l \quad (12)$$

donde: C es la diferencia de concentraciones a través de la membrana. Si la actividad del fármaco se mantiene constante dentro del reservorio y si el valor k es menor que 1, puede obtenerse una liberación de orden cero. Esto sucede cuando un fármaco existe como un sólido o sea que su actividad es la unidad.

Para la geometría de sandwich la ecuación que describe la liberación es:

$$dM/dt = D \ K C/l \quad (13)$$

Pudiendo cambiar la ecuación según la geometría, donde:

Mt=masa del fármaco liberada después del tiempo t, dMt/dt= la velocidad de liberación en estado constante hasta el momento t, A la superficie del dispositivo y D,K,l ya definidos.

Si los términos del lado derecho de la ecuación 13 se mantienen constantes se obtiene una liberación de orden cero, pero no es frecuente obtener una liberación de orden no cero.

Métodos comunes para desarrollar esto; tenemos la microencapsulación de partículas de fármaco y cobertura a presión de tabletas enteras o partículas. La liberación se cumple mediante una combinación de disolución y difusión, pero el proceso que controla la velocidad de liberación es la disolución. Si se elige bien el material encapsulante, la difusión será el proceso a controlar. Algunos materiales a usar son; gelatina endurecida, metil y etilcelulosa, polihidroxiglicerato, hidroxipropilcelulosa, polivinilacetato y diversas ceras entre los más comunes. H.R. Bagat recubrió tabletas de guaifenesina con alginato de calcio correlacionándose con un modelo de reservorio esférico. (2,25,34,40,41,42,43,65).

b) Dispositivos de Matriz.- Higuchi ha descrito la velocidad de liberación de un fármaco disperso como sólido en una matriz inerte fig (10) como modelo de una placa planar. Aquí se presume que la placa sólida se disuelve desde la capa superficial del dispositivo en primer término y cuando el fármaco de esta capa se agota, empieza a agotarse la capa siguiente mediante disolución y difusión a través de la matriz hacia la solución externa. De este modo la interfase entre la región que contiene el fármaco disuelta y la que contiene el fármaco disperso se desplaza hacia el interior como un frente.

De acuerdo a la figura 10, el cambio en la cantidad de fármaco liberada por unidad de superficie,  $dM$  a medida que cambia el espesor de la zona agotada,  $dh$ , es:

$$dM = C_0 dh - (C_s/2) dh \quad (14)$$

donde:

$C_0$  = Cantidad total del fármaco y  $C_s$  = Solubilidad de saturación.

De acuerdo con la primera ley de Fick

$$dM = (D_m C_s / h) \quad (15)$$

donde:  $D_m$  = Coeficiente de difusión en la matriz. Igualando las dos ecuaciones anteriores y sustituyendo este valor  $h$  en la forma integrada de la anterior tenemos una ecuación para  $M$ :

$$M = [C_s D_m (2C_0 - C_s) t]^{1/2} \quad (16)$$

Del mismo modo un fármaco liberada a partir de una matriz porosa y granular se describe por:

$$M = [D_s C_a (\epsilon/\tau) (2C_0 - \epsilon C_a) t]^{1/2} \quad (17)$$

donde:  $\epsilon$  = porosidad de la matriz,  $\tau$  = tortuosidad,  $C_a$  = La solubilidad del fármaco en el medio de liberación  $D_s$  = Coeficiente de difusión en el medio de liberación. A los efectos de encarar los datos conviene reducir las 2 ecuaciones anteriores a

$$M = K t^{1/2} \quad (18)$$

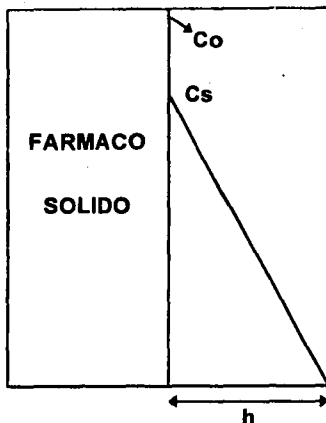
donde: K es constante, de modo que el diagrama de cantidad de fármaco liberada en función de la raíz cuadrada del tiempo, debe ser lineal si la liberación del fármaco es controlada por la difusión (2,31).

La velocidad de liberación desde este dispositivo no es de orden cero por que disminuye en función del tiempo, pero clínicamente puede ser de liberación constante para muchas fármacos.

Dispositivos tipo matriz lipofílicos e hidrofílicos fueron preparados y comparados con un dispositivo tipo reservorio. Llegando a la conclusión que la fase de recubrimiento es sumamente crítica en el proceso de los reservorios para alcanzar un adecuado orden de liberación cero, pero para algunas formulaciones hay grandes variaciones para el mismo lote, mientras que las matrices encuentran muy pocas variaciones entre diferentes muestras de un mismo lote y este tipo de polímeros presenta la posibilidad de ser empleado para procesos que impliquen mucho trabajo mecánico (2,7,31,34,40).

Si este es el caso la ecuación 18, entonces por el modelo de Higuchi, uno puede controlar la liberación de la fármaco desde una matriz homogénea variando los parámetros siguientes:

- (1) Concentración inicial del fármaco en la matriz
- (2) Porosidad
- (3) Tortuosidad
- (4) Sistema polimérico formado de matriz
- (5) Solubilidad del fármaco.



**FIG 10 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MODELO FISICO EMPLEADO PARA UN DISPOSITIVO DE DIFUSION DE UNA MATRIZ PLANAR EN PLACA. DONDE  $C_o$  Y  $C_s$  SON LA CANTIDAD TOTAL DEL FARMACO Y LA SOLUBILIDAD DE SATURACION RESPECTIVAMENTE.**

Aspectos fisicoquímicos del proceso de liberación.

Cuando la forma farmacéutica está en contacto con agua la hidratación parcial del polímero toma lugar resultando en la formación de una capa de gel. Como el agua penetra al sistema a una velocidad la cual depende de la naturaleza del polímero la capa de gel se expande por engrosamiento. A el mismo tiempo, cuando la capa exterior es hidratada comienza a dispersarse via una disminución del proceso en el cual, el proceso continua hasta que el polímero está completamente disperso (29,30,32).

La liberación de un principio activo por el sistema matricial es producido por 2 mecanismos simultáneos

- a) Erosión o disminución de la superficie más exterior, consistente en capas de gel
- b) Disolución del principio activo en el medio líquido y difusión a través del gel cuando es formado (24,29).

El mecanismo que domina está directamente ligado con la solubilidad del fármaco. Cuando es muy baja la liberación será casi totalmente por erosión, mientras que si es moderadamente o altamente hidrosoluble, el mecanismo liberador será la difusión. Ming-Thausleu preparo tabletas de diclofenaco preparadas con HPMC libera el fármaco por penetración de la humedad, gelación, disolución y erosión.

Este sistema será en etapas:

- 1) El agua disuelve el p. activo en la superficie, causando liberación inmediata. El agua penetra a la matriz a través de los poros y eleva la gelación del polímero.
- 2) En esta etapa, o fase estacionaria, ocupa el 60-70% del proceso, el agua penetra continuamente al sistema, al mismo tiempo el gel se expande: Durante esta fase la difusión controla el proceso y no por disolución del p. activo o penetración de agua.
- 3) El periodo final comienza cuando el agua alcanza el centro del sistema y la concentración del fármaco cae debajo de su valor de solubilidad (disminuye la velocidad de liberación).

Modelos matemáticos han sido desarrollados para predecir las influencias de hidratación e hinchamiento y temperatura de transición vítrea sobre la liberación. Los cuales pueden ser usados para describir la liberación Fickiana y siguen un comportamiento no Fickiano (29,30).

donde:

$$M_t/M_\infty = Kt^n \quad (19)$$

$M_t/M_\infty$  = Fracción liberada del fármaco

$K$  = Constante cinética característica del p. activo/sistema polimérico

$n$  = Exponente de liberación que indica el mecanismo de liberación que puede volverse

$1/2$

$$\log M_t/M_\infty = \log K + n \log t$$

ejemplo  $n=0.5$  para liberación Fickiana.

$n=1.0$  para liberación de orden cero.

Los polímeros son la base de la formación de la matriz y pueden ser de 3 tipos principales: plásticos insolubles, poliméricos hidrofílicos y compuestos grasos: Manze J. Durran evaluó la cinética de liberación de teofilina, noradrenalina y maleato de cloranfenilamina desde matrices de carbopol evaluado bajo el modelo de Pepas (67)

-Compuestos grasos.- Hechos a base de ceras, triglicéridos y ceras de alto peso molecular. En ausencia de aditivos la liberación es prolongada y no lineal pero puede llegar a una aparente de orden cero con la adición de sustancias como ésteres de celulosa, polivinil pirrolidona, lauril éster de polioxietileno,  $\text{CaCO}_3$  (29,30,32).

-Polímeros hidrófilos.- Para la aplicación oral están principalmente representados por ésteres de celulosa (metil, hidroxietil, hidroximetil, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica), carboxipolimetileno, alcohol polivinílico y copolímeros, vinil 1-2 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 se difunde el fármaco, mismo que se encuentra en solución por la entrada de agua. Su velocidad de liberación está determinada por la erosión del polímero un ejemplo de esto es el trabajo de Lucy S.C. Wan donde evaluó la liberación de matrices construidas con HPMC describiéndola como un modelo de primer orden (2,7,34,40,41,68).

Una aplicación adicional interesante de las matrices es la posibilidad de prolongar la liberación de fármacos muy poco solubles al incorporarlos a un solubilizante no iónico, del tipo de ácidos grasos polietoxilados dentro de una matriz porosa inerte, o un aditivo del tipo de las povidonas y ciclodextrinas solubles, en especial la  $\beta$ -ciclodextrina. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que tienen la propiedad de formar compuestos solubles de inclusión del fármaco en la dispersión sólida de este compuesto permite mejorar el control de su disolución y, por lo tanto, de su difusión a partir de la matriz, su empleo es adecuado en formulaciones en las que el p. activo se encuentra en pequeñas cantidades (32).

Las propiedades del p. activo, la naturaleza del polímero y la incorporación de aditivos es usado para favorecer una adecuada liberación.



El uso de mezclas de polímeros representa una manera potencial de alcanzar las propiedades requeridas. Mezclas poliméricas con diferentes viscosidades o mezclando variedades iónicas y no iónicas en correctas proporciones puede formularse con p. activos hidrosolubles con perfiles de liberación de orden cero o muy similar. J.E Hogan uso polímeros solubles en agua (polietilenglicol y PVP) para incrementar la velocidad de disolución de fármacos pobremente solubles en agua y uso como base para las matrices HPMC en sus diferentes viscosidades para la liberación sostenida. La relación entre velocidad de liberación y cantidad de polímeros, permite una cierta predicción en la liberación.

La incorporación de aditivos en particular diluentes y lubricantes, pueden marcadamente afectar su liberación , usando diferentes clases de polímeros, resinas de intercambio iónico y agentes tensoactivos.

Otro aditivo usado es la adición de agentes para modificar el pH del ambiente de las matrices y de este modo ajustar la velocidad de liberación de un p. activo con solubilidad dependiente del pH. N:M Sanghvi,P.R.Katamath. Construyeron matrices usando polímeros hidrofílicos y hidrofobicos. Adicionando adyuvantes solubles en agua (PVA,PVP y PEG4000) usados para mejorar la solubilidad (29).

El método más común de preparación es mezclar el fármaco con el material de la matriz y después comprimir la mezcla en tabletas. Como es necesario una porción del fármaco disponible como dosis de carga y el resto en forma sostenida. Esto se consigue en una tableta o matriz colocando la dosis de carga en una capa de la tableta. Esta se aplica mediante cobertura a presión , con una paila convencional o suspensión aérea.

.Otra variante sería el uso de una doble capa acoplada como por ejemplo el trabajo que acomplejo ciclodextrina con un diurético, en el cual se forma una tableta con doble capa formando un complejo soluble y usando derivados de celulosa para proveer una adecuada hidrofobicidad dando un sistema acoplado para liberación sostenida (33).

**SISTEMAS DE DISOLUCION.**-Un fármaco que se disuelve con lentitud produce de por si un nivel sanguíneo sostenido. Entonces sería posible preparar productos de liberación sostenida reduciendo la velocidad de disolución del fármacos que son muy solubles en

agua. Esto puede hacerse preparando una sal o derivados apropiados, revistiendo el fármaco con un material que se disuelve con lentitud o incorporándola en una tableta que tenga un vehículo que tarda en disolverse.

Lo ideal es que la superficie disponible para disolución se mantenga constante para obtener una velocidad de liberación constante y la liberación sea invariable.

En este caso la ecuación de Noyes-Whitney define el proceso de disolución en estado constante:

$$dC/dt = kD A(C_s - C) = (D/h)A(C_s - C) \quad (21)$$

donde:

$dC/dt$  = Velocidad de disolución,  $KD$  = Cte de disolución,  $A$  = Superficie total  
 $C_s$  = Solubilidad de saturación del sólido y  $C$  = concentración del soluto en la solución a granel.

Esta ecuación predice un índice de disolución constante si la superficie, el coeficiente de difusión, el espesor de la capa de difusión y la diferencia de concentración se mantiene constantes. Cuando avanza la disolución estos parámetros cambian. Para partículas esféricas el cambio de superficie se puede relacionar con el peso de la partícula y presumiendo condiciones de desaparición, la ecuación anterior pasa a la ecuación de la raíz cubica de la disolución:

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = KD't. \quad (22)$$

donde:

$KD'$  = es la constante de disolución y  $W_0$  y  $W$  son el peso inicial y el peso remanente en el tiempo  $t$ , respectivamente.

Este modelo surgió por el hecho de que las partículas disminuyen su tamaño por la disolución. El tratamiento de los datos relaciona el cambio en la velocidad de disolución de polvos monodispersos los cuales disminuyen su área durante la disolución mediante el modelo de la raíz cubica de Hixon-Crowell

$$1/3 \quad 1/3 \\ W_0 - W = Kt$$

donde:

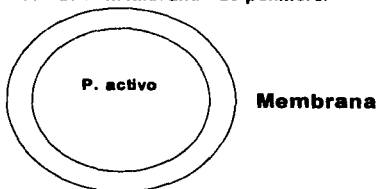
$W_0$  y  $W$  parámetros ya conocidos y  $K$  = Constante de velocidad de disolución

La figura 11 representa 2 formulaciones que dependen de la disolución para determinar la velocidad de liberación del fármaco.

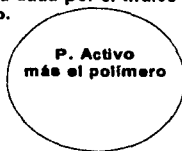
Estos sistemas son más comúnmente empleados en la producción de formas de recubrimiento entérico, para proteger al estómago de los efectos de los fármacos. Así inhibir la liberación hasta que se llegue a el pH del intestino (2,24,40).

Sistemas de liberación controlada pueden ser hechos de diferentes maneras. Un método alternativo es administrar el fármaco como un grupo de gotas que tienen recubrimiento de diferentes grosores y su liberación ocurriría de manera progresiva. Con una capa delgada proveerán la  $D_i$  y la de mantenimiento por las demás. También se puede lograr al ir alternando capas de fármaco con recubrimientos de liberación controlada junto con una liberación pulsada, si las capas exteriores son rápidamente liberadas (2,7,34,35,50).

**A. Liberación dada por el espesor y por el índice de disolución de la membrana de polímero.**



**B. Formulación de matriz donde la liberación del fármaco esta dada por el índice de disolución del polímero.**



La Fig 11 representa 2 formulaciones que dependen de la disolución para determinar la velocidad de liberación del fármaco.

SISTEMAS OSMOTICOS.-la presión osmótica puede emplearse como fuerza propulsora para generar la liberación constante de un fármaco, siempre que se mantenga una presión osmótica constante y que se restrinjan algunos otros rasgos del sistema físico. Se considera una tableta que consiste en un núcleo de fármaco rodeado por una membrana semipermeable que presenta un pequeño orificio .

La membrana permitirá la libre difusión del agua, pero no del fármaco. Al exponerse la tableta al agua, o cualquier liquido del cuerpo entrara agua en la tableta por la diferencia de presión osmótica y la magnitud del flujo del agua  $dV/dt$ , hacia la tableta es:

$$dV/dt=(KA/h)(DT -D P) \quad (23)$$

donde:

K, A y h son permeabilidad, área y espesor de la membrana y DT la diferencia de presión osmótica y P la diferencia de presión hidrostática. Si el orificio es suficientemente grande T, será pequeña comparada con P y la ecuación 23 pasara a la 24

$$dV/dt=(KA/h)DT \quad (24)$$

Así que la magnitud del flujo de agua que entra esta dada por la permeabilidad, el área y el espesor de la membrana.

El fármaco será bombardeado a una velocidad controlada  $dM/dt$ , igual al volumen de agua que entra a la tableta multiplicado por la concentración del fármaco Cs.

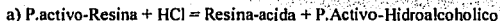
$$dM/dt=(dV/dt) Cs. \quad (25)$$

La velocidad de liberación será constante hasta que la concentración del fármaco cae por debajo del punto de saturación dentro de la tableta. La gran ventaja es que solo requiere de la presión osmótica y prácticamente no depende del ambiente. La velocidad de liberación del fármaco puede determinarse con exactitud no importa el cambio del pH en todo el tracto G.I. De los materiales que se emplean como membranas semipermeables están: alcohol polivinilico, poliuretano, acetato de celulosa, etil celulosa y cloruro de polivinilo.

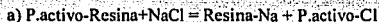
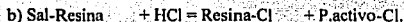
RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO.- Las resinas de intercambio iónico son polímeros con enlaces cruzados insolubles en agua que contienen grupos formadores de sales en posiciones repetidas de la cadena del polímero. El fármaco se fija a la resina

por exposición de la resina al fármaco en la columna cromatográfica o por contacto de la resina con solución del fármaco. La liberación del fármaco a partir del complejo fármaco-resina depende del medio iónico, es decir del pH y la concentración electrolítica dentro del tracto gastrointestinal, así como de las propiedades de la resina (2..7.25,34). Las moléculas de fármaco fijadas a la resina se liberan mediante intercambio de iones debidamente cargados en el tracto gastrointestinal. Seguido por difusión de la molécula de fármaco desde la resina. La velocidad de difusión es controlada por el área de difusión, la extensión de los enlaces de la resina y la distancia difusional. Esta velocidad se puede modificar más revistiendo el complejo fármaco resina. Estas resinas utilizadas tienen grupos de ácido sulfónico que intercambian fármacos catiónicas como las que tienen la función amina.

Por ejemplo una solución de fármacos catiónicos es pasada a través de una columna conteniendo la resina de intercambio, para ser complejado por el reemplazamiento de átomos de hidrogeno. El complejo fármaco resina es después lavado y puede ser tableteado, encapsulado o suspendido en medio acuoso.



Estómago



Intestinos



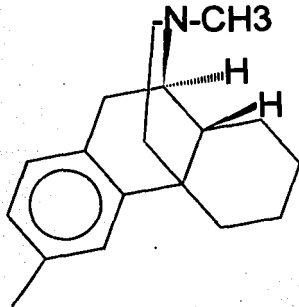
Un ejemplo de esto es el trabajo de C.W. Whitwort y H.Sayed los cuales desarrollan un antitusivo líquido, con pequesimas partículas conteniendo un complejo Dextrometorfan-Resina de intercambio iónico como acarreador del fármaco para obtener un efecto de liberación prolongada, el objetivo fue preparar un jarabe con partículas de diferentes tamaños, teniendo partículas pequeñas que liberan rápidamente y otras más grandes liberando a un tiempo posterior, con esto logran un efecto prolongado del jarabe .Otro trabajo a base de resinas de intercambio iónico es el trabajo efectuado por J.A.

Plaizer el cual acomplejo una resina catiónica con codeína evaluando su cinética de liberación (35,69).

Capítulo 4 Propiedades de las materias primas.

4.1 Dextrometorfán (36,37,39,45,46,47,49,56).

(d)-3-Metoxo-N-Metilmorfina hidrobromohidrato. Hidrobromohidrato de Dextrometorfán



HBr.H<sub>2</sub>O

CH<sub>3</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO.HBr.H<sub>2</sub>O

PM= 370.33

Base Libre(271.40)

Descripción.- Polvo blanco o ligeramente amarillo, cristalino; prácticamente sin olor, con sabor amargo; funde alrededor de 125 °C con descomposición.

Solubilidad.- Parcialmente soluble en agua(aprox 2g/100 ml); soluble en alcohol y glicerol; prácticamente insoluble en éter

Especificaciones	Apariencia	Cristales blancos a ligeramente amarillos
	pKa	8.3
	pH en solución acuosa (0.18g en 100 ml)	5.2-6.5
	Espectro-IR	Similar al Estándar

	Absorción.- U:V en 0.1N λ HCl Absorción Máxima λ Absorción Mínima E(1% 1cm) a el máximo	276-280 nm 243-247 nm 54.9-58.3
	Perdida por secado (4 horas a 80 C en vacío sobre P205	4.0-5.5%
	Residuo de ignición	max 0.1 %
	Metales pesados	max 20 ppm
	Dimetilanilina	max 10 ppm
	Compuestos fenólicos	Pasar la prueba N.F
	Rotación Específica	Más menos 1.0% del Estándar N.F
	Ensayo(HClO <sub>4</sub> )	99.0-101.0%(sobre material seco)

**Estabilidad.** - Bastante estable al aire, calor y humedad, pero es algo sensible a la luz. En el empaque original y a una temperatura bajo 25 C puede ser almacenado 12 meses. Soluciones acuosas son estables a un pH entre 4 y 6, pero deben estar protegidos de la luz.

**Almacenaje.** - En empaques bien cerrados, bajo 25 C, y protegidos de la luz.

**Farmacología .-** No está precisado su mecanismo de acción. El dextrometorfan y su principal metabolito dextrofan tienen una acción para suprimir la tos.

**Farmacología Clínica.** - Ha demostrado ser un antitusivo efectivo a dosis entre 15-60 mg. Este es similar en eficacia a la codeína pero sin los efectos secundarios, ni tiene propiedades adictivas.

**Uso.** - Antitusivo para preparaciones farmacéuticas. Tos crónica y Tos seca. La cual interfiere con el sueño.



**Farmacocinética.-**

**Niveles en plasma.-** Los niveles en plasma del dextrometorfán no metabolizado siguiendo dosis terapéuticas son muy bajos debido a la extensa biotransformación y distribución la cual remueve el fármaco rápidamente desde la sangre.

Sus límites de sensibilidad están entre 0.125 mg/100ml y 0.0004 mg/100ml , con una dosis de 30 mg.

**Vida media.-** Los niveles en plasma del fármaco no metabolizado declinan bioexponencialmente la fase tiene una vida media de 2.5-4 Hr.

**Biodisponibilidad.-** después de la administración de 30 mg. Su concentración más grande en plasma fue alcanzada después de 2 Hr de la administración.

**Dosis.-** La dosis oral recomendada es:

	Cada 4 Hr	Cada 6-8 Hr	Max dosis 24 Hr
Adultos	10-20 mg	30mg	120mg
Niños			
6-12 años	5-10 mg	15mg	60mg
2-6 años	2.5-5 mg	7.5mg	30mg

La dosis de 15-20 mg tiene una duración de actividad antitusiva de 5-6 Hr en adultos y 6-9 Hr en niños. La administración de 30 mg ha demostrado dar una efectiva actividad antitusiva de 8-12 Hr.

Se excreta en la orina el 50%, menos 1% en las heces

Es extensamente metabolizado en el hígado.

#### 4.2 EXCIPIENTES (9,44,70,71).

-Carboximetil Celulosa Sodica (Natrium carboximetil celulosum, ultraquellzcellulose CMC). El hinchamiento con agua puede acelerarse si se mezcla previamente con un ablandador. El carácter aniónico de la CMCsodica produce numerosas incompatibilidades.

Con diferentes iones metálicos y con distintos compuestos orgánicos catiónicos se forman precipitados difícilmente solubles. Los ácidos más fuertes ( $\text{pH} < 3,5$ ) pueden precipitar con ácidos libres.

Usos.- Agente suspensor y/o incrementador de la viscosidad; aglutinante en tabletas; agente de recubrimiento. Desintegrante, engrosador y estabilizante de la suspensión. Sinónimo. Glicolato celulosa sodica. Formula  $(\text{C}_6\text{H}_2\text{O}_2\text{COH})_3 \cdot x (\text{O}_2\text{C}-\text{COONa})_n$  P.M=90.000-700.000. Polvo blanco o ligeramente amarillo, sin olor, polvo higroscópico o material granular.

Solubilidad.-Soluble en agua a todas temperaturas teniendo una solución clara, prácticamente insoluble en la mayoría de solventes orgánicos. Soluciones acuosas de CMC exhiben flujo pseudoplástico, la viscosidad es proporcional al grado de sustitución. Incompatible con soluciones ácidas fuertes y con sales solubles de hierro y algunos otros metales, tal como aluminio mercurio y zinc.

-Hidroxipropilmetilcelulosa.- Tiene la mayoría de las propiedades deseadas para polímeros. Soluble en agua estable a la presencia de calor, luz, aire y humedad y sus películas son flexibles tolera la presencia de colorantes y otros aditivos, y es resistente a la abrasión. Las películas preparadas con este polímero generalmente necesitan otro polímero o plastificante para mejorar su unión a la superficie de la tableta y resolver problemas de unión con el sustrato y pegado entre las tabletas. Generalmente algunos aditivos tienen que estar incorporados para minimizar problemas.

Usos.-Suspensor y/o agente que incrementa la viscosidad, ingrediente anhidrido adhesivo. Formador de la película y estabilizante de la emulsión. Formando películas en tabletas. Los bajos grados de viscosidad son usados en recubrimiento acuoso y altos grados de viscosidad en recubrimiento orgánico. La concentración varía de 2-10% dependiendo del grado de viscosidad del polimérico. Aglutinante en tabletas: 2-5% con altos grados de viscosidad son usados para retardar la liberación de fármacos solubles en agua, también emulsificante.

También conocida como Hipromelose, Metilhidroxipropilcelulosa; propylenglicol éter de metilcelulosa; metilcelulosa propilenglicol éter. Formula empírica

$C_8H_{15}O_6(C_{10}H_{18}O_6)_n-C_8H_{15}O_5$  .PM = 86,000. Sin olor, sin sabor, fibras blancas o cremas o polvo granular.

Bastante resistente a enzimas. Formación de gel, tiene una transformación reversible de sol a gel bajo calor y frío respectivamente. Punto de gel 50-90 grados C. Resina de carga iónica, no acompleja con sales metálicas y con iones orgánicos forma precipitados insolubles, presentando pocos problemas de incompatibilidad. Soluble en agua insoluble en alcohol, éter, cloroformo.

Incompatible a condiciones extremas de pH, materiales oxidantes.

-Geles de polietilenglicol (PEG400). Los polietilenglicoles (óxidos de polietileno) se preparan por polimerización de óxido de etileno.

Hay diferentes tipos y los productos de reacción solamente difieren entre sí por la masa molecular. Los productos de una masa molecular hasta de 600 son líquidos. Con la masa molecular creciente pasan por una consistencia blanda hasta una sólida, con respecto a la cera.

Usos.- Base como supositorio, solvente; lubricante en cápsulas o tabletas. Agente gelante PEG sólidos son usados como bases solubles en agua en supositorios. Agente suspensor en vehículos acuosos, PEGs pueden ser usados para ajustar la viscosidad y pueden ser usados en conjunción con otros emulsificantes, PEGs pueden actuar como estabilizantes de la emulsión. Plastificantes en recubrimiento de película. Grados sólidos pueden ser usados solos para recubrimiento de tabletas, también como pulidores para materiales. Ellos son ampliamente usados como plastificantes en conjunción con otros polímeros formadores de película. La presencia de PEGs especialmente el grado líquido tienden a incrementar su permeabilidad en agua y pueden reducir su protección en contra del pH en películas entericas. También conocidos como: Macrogol, PEG, Polyoxetilenglicol. Fórmula empírica  $HOCH_2(CH_2OCH_2)_nCH_2OH$  Donde n representa el número de grupos oxietileno. El número el cual sigue al nombre indica el PM del compuesto. Descripción Líquidos PEGs (Grados 200-600): Claro, sin olor o sin color o ligeramente amarillo, líquido viscoso. El olor es ligero pero característico, y el sabor es amargo y quemado ligeramente. Sólidos PEGs (Grados 1000-2000). Los grados sólidos son

blancos, y el rango de consistencia esta entre pasta y cera. Su olor es dulce. Grados de 600 y por arriba de este están disponibles como polvos molidos.

PEG-400 es un liquido viscoso, transparente, incoloro o levemente amarillo se usa como ablandador de algunos polimeros, usado como plastificante en el recubrimiento de película..

Solubilidad todos los grados son solubles en agua y miscibles en todas proporciones con otros PEGs. PEGs liquidos son solubles en alcohol ,glicol, acetona.

Carbopol.- Carbomero 934P

Usos.- Suspensor y/o agente que incrementa la viscosidad. También conocido como Carboxypolometileno; Carboxyvinil polímero; carbopol.

Formula empírica  $(C_3H_4O_2)_x-(C_3H_5-Sucrose)_y$  PM = Carbomero934;3000000

Carbomero940;4000000

Carbomero941;1000000

Descripción.- Polvo blanco, higroscópico con un ligero olor característico. El pH de una dispersión al 1% es aproximadamente 3.0 soluble en alcohol.

Incompatible con Fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y concentración alta de electrolitos. Expuesto a la luz causa oxidación la cual se refleja como disminución en la viscosidad. Es usado en preparaciones oftálmicas con pilicarpina y en la fabricación de matrices en antiinflamatorios (70,71)

## Capítulo 5. PARTE EXPERIMENTAL.

### 5.1 MATERIALES Y EQUIPO.

	Marca	Modelo
Agitador de velocidad variable	Cafrano-RZR1	
Tableteadora	Chuang-Yung	CY-RT-11
Pistola de aspersión	Master flex	
Bomba Peristaltica	Master flex	TA3R
Friabilador	Erweka (TA3R)	
Balanza analítica		
Espectrofotómetro	Hitachi	100-60
Disolutor	Aparatos de Laboratorio	Aparato Tipo II U.S.P XXI
Desintegrador	Kinet	538874
Durometro	Erweka	TB24
Vernier Acero inoxidable	Scala	22A
Balanza Granataria		
Material de vidrio diverso		
Termómetro		

#### Materiales

Dextrometorfán U.S.P
HPMC (Hidroxipropilmetilcelulosa E-5 Premium)
Carboximetilcelulosa sódica
Carbopol (934).
Opadry (YS-1-7003)
PEG-400 (Polietilenglicol)
Agua destilada.

## 5.2 Diagrama del procedimiento experimental.

Evaluación Previa
Manufactura de Matrices
Formulaciones de Cobertura
Pruebas de Disolución
Resultados y Análisis de resultados
Discusión
Conclusiones

## 5.3 Evaluaciones Previas

Evaluaciones previas de ensayos del principio activo fueron llevadas a cabo por la distribuidora HELM y los laboratorios Bruluart. Cumpliendo en ambos casos en descripción, solubilidad e identificación con sus características ya mencionadas además en:

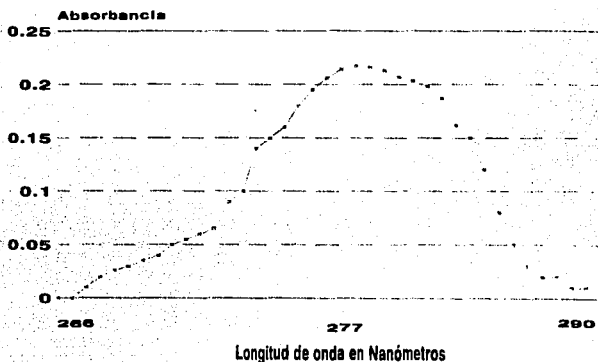
Punto de Fusión	Alrededor de 125 °C	126. °C
Rotación Óptica	Entre +28° y +30°	28.91°
pH	Entre 5.2-6.5	5.8
Agua	3.5-5.5%	5.24%
Residuos de Ignición	no más de 0.1%	0.054%
Compuestos Fenólicos	No Produce coloración verde azul	Cumple
N-N-Dimetilanilina	no más de 10 ppm	Cumple
Valoración	98-101%	98.06%

Barrido Espectrofotométrico de absorbancia en U.V con una solución de Dextrometorfán en agua a una concentración de 10 mcg/ml agregandose HCl 0.1N a la muestra para dar lectura en el espectrofotómetro.

Tabla I Barrido espectrofotométrico del dextrometorfán

$\lambda$	Absorbancia
260	0.026
270	0.140
273	0.180
274	0.195
275	0.206
276	0.214
277	0.217
278	0.216
279	0.213
280	0.207
281	0.203
282	0.198
283	0.197
284	0.192
285	0.179
290	0.020

Grafico 1 Barrido de Dextrometorfán



**FALLA DE ORIGEN**

### Curvas de Calibración del dextrometorfán.

Se prepararon las curvas de calibración por triplicado, de dextrometorfán en agua, tomando 1ml y agregando 1ml de HCl 0.01N, para su lectura al U:V a la longitud de 277 nm

Tabla IIA Curva de calibración del dextrometorfán y su análisis de regresión.

mcg	Absorbancias			C:V
10	0.060	0.066	0.065	5.0
20	0.110	0.104	0.104	3.2
30	0.143	0.147	0.150	2.4
40	0.177	0.186	0.174	3.5
50	0.238	0.236	0.240	0.84

r =	0.99	0.99	0.99
r <sup>2</sup> =	0.98	0.99	0.98
m =	4.11x10 <sup>-3</sup>	4.22x10 <sup>-3</sup>	4.20x10 <sup>-3</sup>
b =	0.0235	0.0212	0.0206

Tabla IIB Curva de calibración del dextrometorfán y su análisis de regresión.

mcg	Absorbancias			C:V
10	0.062	0.064	0.065	2.40
20	0.105	0.109	0.104	2.49
30	0.145	0.148	0.149	1.40
40	0.180	0.175	0.183	2.25
50	0.230	0.238	0.2430	2.24

r =	0.99	0.99	0.99
r <sup>2</sup> =	0.99	0.98	0.99
m =	4.11x10 <sup>-3</sup>	4.14x10 <sup>-3</sup>	4.3x10 <sup>-3</sup>
b =	0.0211	0.0226	0.0195

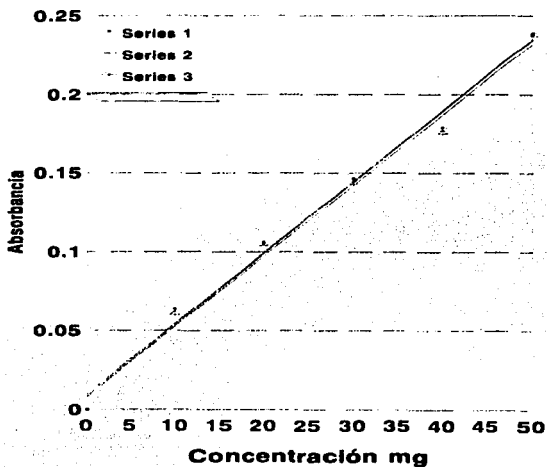


Tabla IIC Curva de calibración del dextrometorfán y su análisis de regresión.

mcg	Absorbancias			C:V
10	0.065	0.062	0.064	2.40
20	0.106	0.105	0.108	1.43
30	0.149	0.142	0.147	2.46
40	0.173	0.179	0.183	2.80
50	0.239	0.238	0.236	1.0

r =	0.99	0.99	0.99
r <sup>2</sup> =	0.98	0.99	0.99
m =	$4.15 \times 10^{-3}$	$4.26 \times 10^{-3}$	$4.19 \times 10^{-3}$
b =	0.0219	0.0174	0.0219

Gráfico 2 Curvas de calibración de dextrometorfán



**Manufactura de Matrices.**

Pesar los materiales en una balanza granataria
Tamizarlos por malla 20
Pasarlos a un mezclador cúbico y mezclar por 15 min
Pasar el polvo a la Tolva de la tableteadora y ajustar las condiciones para arranque

**Preparación de las matrices Hidrofilicas**

Un lote de 6 Kg fue preparado para obtener tabletas de 400 mg de peso conteniendo por tableta 25 mg del fármaco (dextrometorfán)

Se pesa la Carboximetil celulosa sódica, el carbopol (934) y el principio activo en una balanza granataria siguiendo la formulación señalada en las siguientes proporciones:

Ingrediente	Porcentaje
Carboximetilcelulosa Sódica(CMC)	89%
Carbopol (934)	4.75%
Dextrometorfán	6.25%

(49)

Al terminar esto se procedió a tamizar los materiales por el tamiz 20 para evitar la formación de grumos y variaciones en una u otra parte de los polvos. Todos los polvos se recibieron finalmente en una misma bolsa y se pasaron a un mezclador cúbico, donde fueron mezclados durante 15 min

Al concluir el mezclado la mezcla de polvos se llevó a la tolva de la tableteadora donde se realizó la producción de las matrices, la mezcla se comprimió en una tabletea -

dora de 12 estaciones (Chuan-Yung-Mod-Y-RT-11) ajustándose a 400 mg de peso, a una dureza de 14 NT, y un espesor de 4.5mm.

Del lote se tomaron muestras y se sujetaron a pruebas de control de calidad: variación de peso, dureza, friabilidad, uniformidad del contenido del fármaco, desintegración y disolución.

Evaluación previa realizada a las matrices sin recubrir.

- Friabilidad 10 matrices sometidas a 200 rpm por 20 minutos dando una friabilidad del 0.33%
- Dureza. Se evaluaron 10 matrices dando una dureza de 14,32 Kg
- Espesor.- Se midió el espesor de 10 tabletas dando un espesor promedio de 4.6 mm
- Se evaluaron 10 tabletas en cuanto a su variación obteniéndose un peso promedio de 400.4 mg.
- Desintegración. Se sometieron 6 matrices a desintegración. Ninguna presentó desintegración antes de la primera hora.

#### 5.4 DOSIS DE LAS MATRICES Y DE LA PELÍCULA (Dm Y DI) (36,37,39,45,49).

Para la formación de las matrices y de la capa de recubrimiento fue necesario dividir la dosis total en 2 dosis diferentes, las cuales son una dosis inicial y una dosis de mantenimiento.

El cálculo para la dosis de mantenimiento y de carga se tomó en base a los siguientes criterios para su dosificación.

30 mg del fármaco dan un efecto antitúvico de 8 h (Bickerman 1964, Silson 1966)

5 mg Es la mínima dosis suministrada en adultos , la cual posee una duración antitúvica de 3 hr (dosis de carga).

De la dosis total administrada se debe restar la dosis de carga, dando como resultado la obtención de la dosis de mantenimiento requerida en la matriz.

Por lo cual de dosis inicial se suministró la dosis mínima (5mg) procediendo con el cálculo de la dosis de mantenimiento.

$$DT=Di+Dm \quad Dm=Dt-Di=30-5= 25mg$$

Por lo que en cada matriz se suministran 25 mg y en la película 5 mg

## 5.5 FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO.

Para recubrir las matrices tres polímeros formadores de la película fueron usados en diferentes formulaciones (Aquacoat, HPMC y Opadry), y conteniendo estas formulaciones la dosis de carga del principio activo

Tabla III Composición en peso de las diferentes formulaciones.

Formulación A % peso	Formulación B %.peso	Formulación C %.peso	Formulación D %.peso
Aquacoat(30%) 23	HPMC(14%) 35	HPMC(14%) 35	Opadry 5
HPMC (14%) 50	P:Activo 2.5	P:Activo 2.5	P.Activo 2.5
DBS 1.2	Cbp. 100	PEG400 0.5	Cbp 100
PEG400 0.7		Cbp. 100	
P.Activo 2.5			
Cbp. 100 g H <sub>2</sub> O			

Tabla IV Aporte de sólidos de las 4 diferentes formulaciones (g).

Formulación A	Formulación B	Formulación C	Formulación D
Aquacoat g 6.9			
Opadry g			5.0
HPMC g 7.0	4.9	4.9	
DBS g 1.2			
PEG 400 g 0.7		0.5	
Fármaco g 2.5	2.5	2.5	2.5
cbp 100 g de agua			
% de sólidos 18.3	7.4	7.9	7.5

En la formulación A se pesa el aquacoat (dispersión de etilcelulosa 30%) y se plastifica agregando DBS y agitación, por separado se pesa la HPMC necesaria para

producir 100 ml de una solución al 14% de HPMC en agua se plastifica con PEG400 y agitación por 15 min, después se pesa de esta solución lo necesario para la formulación. Se pesa el principio activo y se dispersa en 25 ml de agua con agitación y se pasa a la solución de HPMC con leve agitación y después de esta agitación se pasa a la primera solución plastificada de Aquacoat.

1) Pesar el aquacoat y plastificar (DBS y agitar) solución 1.
2) Preparar la solución de HPMC plastificar y pesar lo necesario para la formulación
3) Pesar el P. activo dispersar en agua con agitación
4) Agregar la solución del paso 3) a la solución obtenida en el paso 2) con agitación
5) Agregar la solución obtenida en 4) a la primera y agitar. Solución final para recubrir

En las formulaciones B y C se prepara la solución de HPMC al 14% se plastifica con PEG400 y se agita hasta la formación de una solución sin grumos. Por otra parte se pesa el p. activo, se agrega 45 ml de agua y se dispersa con agitación. Al término de estas 2 fases se agrega la primera solución a la segunda.

1) Preparar la solución de HPMC (14%) plastificarla y tomar la cantidad adecuada para la formulación
2) Pesar el p. activo y dispersarlo en agua
3) Agregar la solución 1) a la 2) con agitación

Para la formulación C la solución de HPMC se prepara sin plastificante (PEG400) y se sigue el mismo procedimiento.

En la formulación D se pesan 5 g de Opadry y se vierten en un vaso de pp. con 50 ml de agua y por otro lado se pesa el principio activo y se dispersa en 45ml de agua con agitación.

1) Preparar y una solución de Opadry en 50 ml de agua
2) Pesar el p. activo y dispersarlo en agua con agitación
3) Pasar la solución 1) a la dispersión 2) y agitar está fue la solución para recubrir.

Las matrices fueron recubiertas en un bombo convencional con una carga de 200 g cada lote y cada recubrimiento se realizo por triplicado, así también cada lote se analizo en disolución por triplicado

El bombo contó con suministro de aire caliente, bomba peristáltica y pistola de aspersión (El aire a una temperatura de 50 °C, la bomba peristáltica a una velocidad mínima, el bombo a una velocidad de 10 rpm y la pistola de aspersión a una velocidad aproximada de 7ml/min.)

## 5.6 CONDICIONES DE DISOLUCION

Para el estudio de disolución de las matrices sin recubrir y recubiertas se empleó un disolutor con 6 vasos de disolución. El volumen de disolución a ocupar fueron 600 ml del medio de disolución (agua destilada) a 37 °C y las propelas se ajustaron a una velocidad de 60 rpm.

Se tomaron muestras de 1ml, en el caso de las matrices sin recubrir y recubiertas, se agrega 1 ml de HCl 0.1N y se lee al U.V a 277 nm. y antes de leer las muestras se filtraron en un micropore conteniendo una malla muy fina que retiene la CMC precipitada por efecto del pH.

Las muestras fueron tomadas a intervalos de 15 min por la primera hora y a intervalos de una 1 hora de la segunda hora hasta finalizar la disolución.

**Capítulo.6 RESULTADOS.**  
**6.1 TABLAS DE DISOLUCION SIN RECUBRIR Y RECUBIERTAS.**

**Tabla V disolución de las matrices de CMC-Carbopol sin recubrir, usando como medio de disolución agua.**

Absorbancia promedio	Tiempo Hr	Cantidad mg	Fracción liberada
0.032	1.0	1.6	0.064
0.052	2.0	4.48	0.1792
0.088	3.0	9.58	0.3832
0.113	4.0	13.18	0.5272
0.137	5.0	16.51	0.6604
0.167	6.0	20.72	0.8288
0.184	7.0	23.00	0.9200

**Resultados del análisis de regresión**

Tiempo vs Cantidad	Tiempo vs Fracción lib.
r = 0.997	0.995
r <sup>2</sup> = 0.994	0.99
m= 3.7	0.141
b = -2.07	-0.048

**Tabla VI disolución de las matrices recubiertas con HPMC sin plastificante, usando como medio de disolución agua.**

Absorbancia promedio	Tiempo Hr	Cantidad mg	Fracción Liberada
0.021	0.25	0.124	0.00413
0.028	0.50	1.07	0.0356
0.040	0.75	2.80	0.0933
0.073	1.0	7.44	0.248
0.113	2.0	15.88	0.5293
0.168	3.0	20.62	0.6873
0.183	4.0	22.82	0.7606
0.204	5.0	25.70	0.8566
0.224	6.0	28.43	0.9476
0.239	7.0	30.00	1.0

**Resultados del análisis de regresión**

Tiempo Vs Cantidad	Tiempo Vs Fracción Liber.
r = 0.96	0.96
r <sup>2</sup> = 0.92	0.92
m = 4.59	0.153
b = 1.94	0.0648



Tablas VII disolución de matrices recubiertas con HPMC, con plastificante usando como medio de disolución agua.

Absorbancia Promedio	Tiempo Hr	Cantidad mg	Fracción Liberada.
0.024	0.25	0.51	0.017
0.027	0.50	1.0	0.033
0.040	0.75	2.80	0.093
0.049	1.0	4.04	0.1346
0.124	2.0	14.61	0.487
0.158	3.0	19.36	0.645
0.178	4.0	22.12	0.737
0.212	5.0	26.96	0.898
0.226	6.0	29.20	0.973
0.240	7.0	30.00	1.0

Resultados del análisis de regresión

Tiempo Vs Cantidad	Tiempo Vs Fracción Lib.
$r = 0.97$	0.97
$r^2 = 0.94$	0.94
$m = 4.79$	0.159
$b = 0.911$	0.030

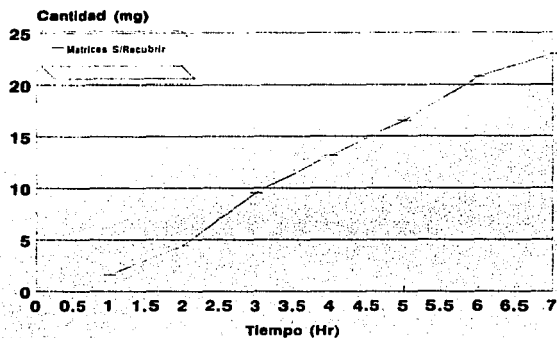
Tabla VIII disolución de matrices recubiertas con Opadry usando como medio de disolución agua.

Absorbancia Promedio	Tiempo Hr	Cantidad mg	Fracción Lib.
	0.25		
	0.50		
0.023	0.75	0.364	0.012
0.028	1.0	1.07	0.0356
0.053	2.0	4.06	0.153
0.118	3.0	13.73	0.4576
0.136	4.0	16.22	0.5406
0.175	5.0	21.64	0.7213
0.210	6.0	26.93	0.8976
0.230	7.0	29.70	0.99

Resultados del análisis de regresión

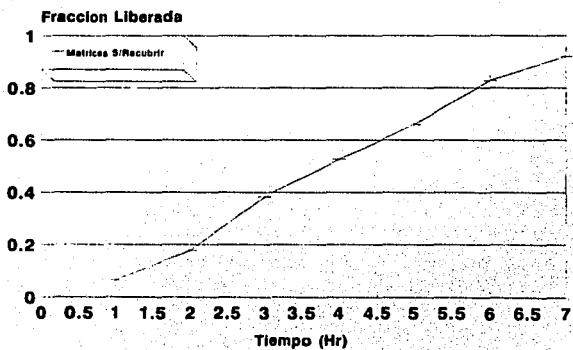
Tiempo Vs Cantidad	Tiempo Vs Fracción Lib.
$r = 0.99$	0.99
$r^2 = 0.98$	0.98
$m = 4.70$	0.164
$b = 0.103$	-0.1149

**Grafico 3 Disolución de matrices sin recubrir**



Matrices sin Recubrir

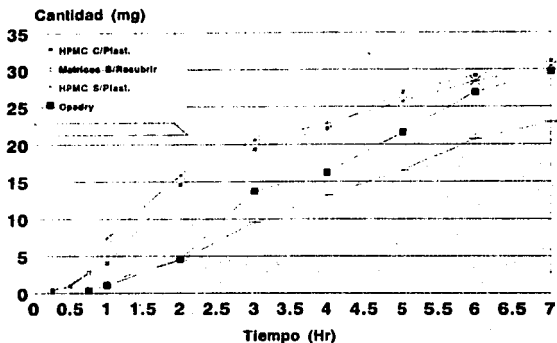
**Grafico 4 Disolucion de matrices sin recubrir**



Matrices sin Recubrir

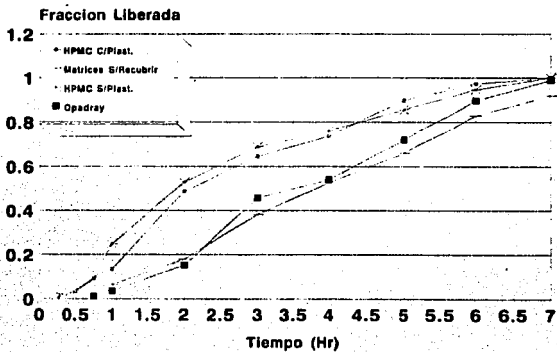
**Gráfico 5 Disolución de las matrices recubiertas**

FALLA DE ORIGEN



Diferentes recubrimientos

**Gráfico 6 Disolución de las matrices recubiertas**



Diferentes Recubrimientos

## 6.2 Consideraciones en la etapa temprana de la disolución.

Dado que el sistema en general se basa en una matriz con recubrimiento de película, en este punto se establecen ciertas consideraciones para hacer una aproximación al tiempo de disgregación o desaparición de la película las cuales son:

- a) El comportamiento de liberación de todas las matrices es el mismo
- b) El comportamiento de disgregación de las películas depende de su composición.
- c) La cantidad de fármaco en las matrices es de  $25 \text{ mg} \pm 1$
- d) La cantidad de fármaco en las películas es de  $5 \text{ mg} \pm 0.2$
- e) Se divide la liberación de las matrices recubiertas en la fase temprana de la liberación (rápida liberación) y fase final de la liberación.
- f) Usando algún modelo matemático que caracterice el sistema en las etapas tempranas de la disolución (72,73,74,75). Se puede considerar el tiempo de disgregación como una aproximación cuando la concentración del fármaco sea cero.
- g) Para calcular el tiempo de disgregación se consideró que la rápida liberación se daba para las formulaciones B y C en las 2 primeras horas de disolución y para la D a las 3 primeras horas, en donde hay un cambio en el mecanismo de la liberación (41,74).
- g) El polímero de la película se disuelve y las partículas del fármaco se disuelven como polvo monodisperso.

### 6.3 Disolución de las películas bajo diferentes Modelos.

Tabla IX Análisis de regresión de las formulaciones de recubrimiento bajo el modelo de orden cero en las etapas tempranas de la disolución.

Formulación	B	C	D
r	0.99	0.98	0.97
r <sup>2</sup>	0.98	0.96	0.94
m	9.47	8.39	5.79
b	-3.06	-8.39	-4.83
x cuando y= 0	20 min	21 min	50 min

Tabla X Análisis de regresión de las formulaciones de recubrimiento bajo el modelo de primer orden en las etapas tempranas de la disolución.

Formulación	B	C	D
r	0.86	0.96	0.98
r <sup>2</sup>	0.75	0.93	0.95
m	2.41	1.84	1.51
b	-4.8	-0.776	-1.76

Tabla XI Análisis de regresión de las formulaciones bajo el modelo de Higuchi en las etapas tempranas de la disolución.

Formulación	B	C	D
r	0.97	0.94	0.95
r <sup>2</sup>	0.94	0.89	0.90
m	18.2	15.82	14.7
b	-10.9	-9.06	-13.5
x cuando y = 0	36 min	36.4 min	55 min

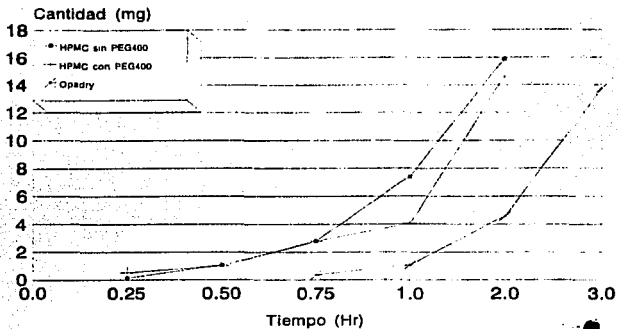
Tabla XII Análisis de regresión de las formulaciones bajo el modelo de Hixon-Crowell en las etapas tempranas de la disolución.

Formulación	B	C	D
r	0.96	0.94	0.90
r <sup>2</sup>	0.94	0.88	0.81
m	18.2	1.44	1.0
b	-10.9	-0.70	-0.99
x cuando y= 0	36 min	29.25 min	60 min

Tabla XIII Análisis de regresión de las matrices en la etapa final de la disolución.

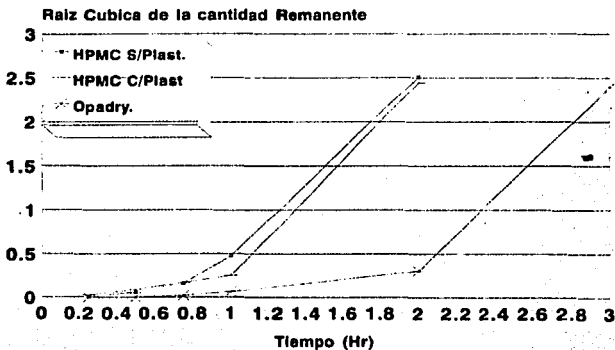
Recubrimiento	r	r <sup>2</sup>	Velocidad
Sin recubrir	0.99	0.98	3.44 mg/Hr
HPMC sin PEG400	0.99	0.99	2.44 mg/Hr
HPMC con PEG400	0.97	0.94	2.84 mg/Hr
Opadry	0.99	0.98	4.26 mg/Hr

**Grafico 7 Liberacion de la pelicula por un Modelo de orden cero**

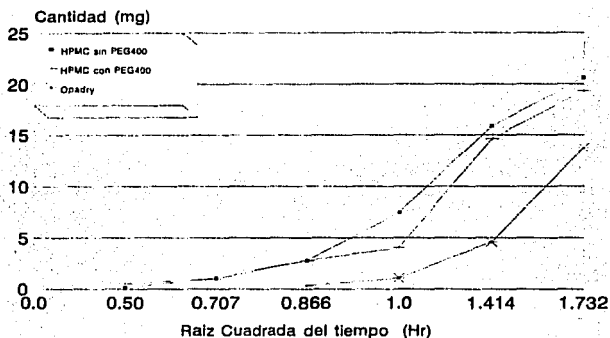


FALLA DE ORIGEN

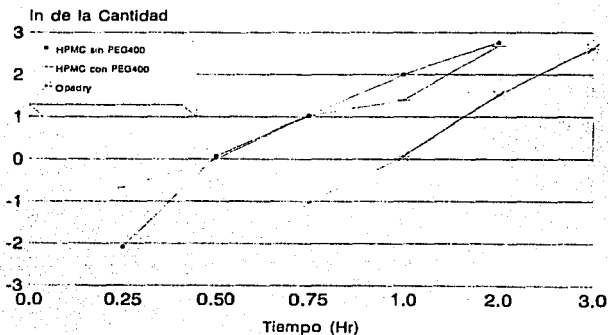
**Grafico 8 Disolucion de la pelicula por el Modelo de Hixon-Crowell**



**Grafico 9 Liberacion de la pelicula por el Modelo de Higuchi**



**Grafico 10 Liberacion de la pelicula por un Modelo de primer orden**



**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



#### 6.4 ANALISIS DE RESULTADOS.

Con respecto a las cuatro formulaciones planteadas en el estudio para recubrir los núcleos nos encontramos en primer lugar con la formulación A, la cual produce una serie de grumos los cuales impiden la formación de una película homogénea y lisa. Por lo cual esta formulación se descarta del estudio para su posterior utilización.

Las formulaciones B y C contaron entre sus ingredientes con HPMC (Hidroxipropilmetilcelulosa sin y con plastificante) así como también la D (Opadry mezcla de HPMC con pigmentos insolubles en agua). En las formulaciones B y C el resultado del recubrimiento es una película ligeramente amarilla y transparente que no tiene diferencias apreciables a simple vista sobre el sustrato. Más en el caso de la formulación B los restos de película adheridos al bombo son más quebradizos, en tanto que los restos en el bombo en la formulación C dejan una película más flexible.

Por último la película con Opadry se une al sustrato dejando una superficie blanca y lisa, aunque ligeramente porosa en comparación con las otras 2 formulaciones.

Por otra parte las características de calidad de las matrices sin recubrir muestran que son uniformes en sus características evaluadas (dureza, friabilidad, variación de peso, desintegración, espesor y diámetro)

Para las matrices sin recubrir los datos de disolución están tabulados en la tabla V y se muestran en los gráficos 3 y 4 señalando que no hay lectura de absorbancia antes de la primera hora de disolución y se muestra una tendencia lineal del tiempo de disolución contra la cantidad o fracción liberada del fármaco.

La cinética de liberación para las matrices sin recubrir se analiza en la tabla V con un análisis de regresión satisfactorio para una cinética de orden cero por la siguiente relación.

$C_t = C_i + Kt$  en donde

$C_t$  = concentración a un tiempo t

$C_i$  = Concentración al inicio

K = Constante de liberación.

Por otra parte en los gráficos 5 y 6 se muestra la comparación entre los diferentes recubrimientos y las matrices sin recubrir, presentando un comportamiento de una rápida liberación para las formulaciones B y C ( HPMC sin PEG400 y HPMC con PEG 400) en donde se libera dextrometorfán en poco tiempo para posteriormente disminuir su velocidad de disolución, mostrando por lo tanto un cambio en la velocidad de liberación en las etapas tempranas de la disolución cuando están recubiertas. Este mismo comportamiento se observa para la formulación D (Opadry) con la diferencia de que la liberación inicial tarda más tiempo en presentarse.

Esta liberación más rápida del dextrometorfán de las matrices recubiertas en comparación con las matrices sin recubrir se atribuye a la cantidad del fármaco presente en la película como dosis de carga.

En los gráficos 5 y 6 se muestra que la formulación B libera el fármaco ligeramente más rápido que la formulación C, esta pequeña diferencia es atribuida a la presencia y ausencia de plastificante (PEG400) en una y otra formulación, haciendo que la película carente de este sea más quebradiza, tenga menos adhesión y se disgregue en menor tiempo.

Las Tablas VI, VII y VIII muestran la disolución y el análisis de regresión de orden cero para las matrices recubiertas con las formulaciones B, C y D dando como resultado un ajuste no favorable a una liberación de orden cero para toda la disolución en los casos B y C. En tanto que sigue una cinética de orden cero para la formulación D, de forma tal que la liberación del principio activo en esta formulación no es lo suficientemente rápida como para seguir una tendencia diferente a una liberación de orden cero. En esta formulación la primera parte de la liberación es consecuencia de la película la cual consta de HPMC con pigmentos, los cuales son polvos insolubles en agua que se adentran en los poros de las matrices de esta manera afectando su liberación, la película al humectarse forma un gel más compacto con la matriz, impidiendo una liberación tan rápida como en el caso del HPMC.

La manera de liberar el fármaco en las matrices recubiertas encierra una combinación de tres etapas:

- 1) Disolución del fármaco debido a la cantidad de éste en la película.
- 2) Disolución de la parte final de la película y la inicial o más externa de la matriz.
- 3) Liberación del fármaco en la matriz.

La etapa I encierra una serie de submecanismos los cuales son:

Liberación del fármaco al hidratarse la película permeándose, formando un gel y disolviéndose (2,48,55).

-Por transporte del fármaco a través de una red de capilares formados en la película

-Transporte por grietas y desperfectos (12,48,54,55)

Quando el agua empieza a humedecer la película el agua penetra al núcleo. En la siguiente etapa hay una hidratación y gelificación en la interfase matriz-líquido, gastándose la capa más exterior liberando el principio activo hasta que se forma una barrera viscosa de gel, la cual retarda la liberación del fármaco.

Al finalizar la disgregación de la película, la matriz libera por medio de 2 mecanismos principales:

a) Erosión. El agua disuelve el principio activo en la superficie de la matriz, causando una inmediata liberación. El agua penetra a la matriz a través de los poros, desgastándose en capas de gel.

b) Disolución del principio activo en el medio líquido y difusión a través del polímero hinchado penetrando el agua continuamente hasta alcanzar el centro del sistema. (18,19,21,28,29)

Para explicar la rápida liberación de las matrices recubiertas se aplicaron diferentes modelos (orden cero, primer orden, modelo de Higuchi y el de Hixon Crowell) para calcular (aproximadamente) el tiempo de disgregación de la película.

Las tablas IX, X, XI y XII muestran el Análisis de regresión de los diferentes modelos ocupados para hacer una aproximación sobre la disgregación de la película a un modelo preestablecido. Este Análisis muestra una mejor correlación para una liberación de orden cero, que para los demás modelos 1er Orden, Modelo de Higuchi y Hixon- Crowell.

En la tabla IX se muestra la constante de liberación para las tres formulaciones A 9.47, B 8.39 y C 5.72 en las etapas tempranas de la disolución, las cuales son mayores que

las obtenidas para esas mismas matrices evaluadas en todo el proceso de disolución bajo el mismo modelo 4.59 A, 4.79 B, 4.70 C (tablas VI, VII, VIII):

De esta manera se muestra que hay un cambio de pendiente correspondiente al principio de la disolución (2 hr para A y B y 3 hr para C) y otra pendiente o constante de liberación debida a los tiempos posteriores a la rápida liberación, esto puede también ser observado en los gráficos 5 y 6 ya explicados.

La aproximación al tiempo de disgregación de la película bajo los modelos ocupados es de 20, 21 y 50 minutos ( formulación B, C y D ) para el modelo de orden cero, 36, 36.4 y 55 minutos para el modelo de Higuchi . Siendo para el modelo de Hixon-Crowell 28, 29.5 y 60 minutos (Formulación A; B y D) . Como podemos observar los tres modelos tienen la tendencia de dar valores similares para el caso de la formulación B y C en tanto que en la formulación D el tiempo de disgregación aproximado aumenta

Tomando en cuenta los tres modelos el tiempo de disgregación aproximado de la película se presenta en un intervalo de tiempo de 20-36 minutos, 21-36.4 minutos y 50-60 minutos para las formulaciones B, C y D.

La tabla XIII nos muestra el análisis de regresión de las matrices después de las etapas tempranas de la disolución para las diferentes formulaciones presentando una correlación satisfactoria para un modelo de orden cero confirmando que después de una rápida liberación las matrices tienden a una disolución de orden cero.

El gráfico 7 muestra la disgregación para la película bajo el modelo de orden cero en la fase temprana de la disolución rápida liberación.

El gráfico 8 muestra la disgregación de la película con el modelo de Hixon-Crowell en donde hay una diferencia muy apreciable en la primera y segunda hora de transcurrido el fenómeno.

El gráfico 9 nos muestran el modelo de Higuchi en las fases tempranas de la disolución para los tres recubrimientos.

## Capítulo 7 Conclusiones

-Las matrices sin recubrir proporcionan una liberación continua de la dosis de mantenimiento durante 7 h. bajo una cinética de orden cero.

-La velocidad de liberación de la dosis de carga en las matrices recubiertas depende de la formulación con la cual se construye la película. La rápida liberación se logra en un tiempo favorable con las formulaciones B y C, en tanto que el tiempo se prolonga con la formulación D.

-La forma farmacéutica recubierta libera el fármaco en 3 etapas:

Inicialmente una rápida liberación del p. activo atribuible a la película; posteriormente la liberación se debe a la parte final de la película y la inicial de la matriz y , finalmente, una liberación final del fármaco por la matriz.

-El modelo que mejor explica la liberación en las etapas tempranas de la disolución (disgregación de la película), es el modelo cinético de orden cero.

-La cinética de liberación de las matrices recubiertas se explica en base a una mayor velocidad de liberación en las etapas tempranas de la disolución ( disgregación de la película) y una posterior disminución de la velocidad de liberación ( matrices). Estas 2 etapas siguen un modelo cinético de liberación de orden cero.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Dr. José Helman Farmacotecnia Teórica y Practica .3ª ed. Ed Continental México 1980. Vol VI pp 1763-88, 2137-60.
- 2.-Alonso R. Genaro. Farmacia Volumen 1. 1ª ed Español.Ed. Panamericana B.Aires Arg. 1990 pp.223-2262
- 3.-Uma Lyer; Wen.Hal-Hong. Evaluación comparativa de 3 solventes orgánicos y formulaciones de recubrimiento basadas en E.C. Pharm. Tech. September 1990 No.68,pp68-93
- 4.-Stuart C. Porter and Kathleen Saraceini. Oportunitis for cost containiment in aqueus film coating.Pharm. Tech. September 1988 pp62-76
- 5.-Rong-jun Chang, Charles H.Hsjao. A review of aqueous coating thechniques preliminary data on release from a theopyline. Pharm. Tech. March 1987.pp56-68.
- 6.-R. Laakaso and Erika Hinen. Efecto de los diluentes sobre las propiedades de liberación de gránulos de indometacina recubiertos.Inter. J. Pharm. 67(1991)79-88
- 7.-Herbert A.Liberman and Lachman. Pharmaceuticals dosage forms Tablets Vol 3.Ed. M.Dekker 2ª ed. 1990 pp. 77-195.
- 8.-Folleto sobre técnica de aplicación Eudragit.Rohm Pharma.GMBH Weiterstadt. 1982 pp 1-7
- 9.-James. S Wabrik . Enciclopedia de Tecnología Farmacéutica. 1º ed. Ed M. Dekker N.Y 1988.pp1-29,337-51,253-81.
- 10.-Shozo Miyazaki, Hideki Yamaguchi and Masahirko Takada. Aplicaciones Farmacéuticas de polímeros biomedicos . Estudio preliminar sobre película de Chitosan para liberación oral. Acta Pharm. Nord. 2(6)401-406.1990
- 11.-Revision bibliográfica del recubrimiento de película acuoso en la industria farmacéutica. (Tesis) Eva María Molina Trinidad 1991.pp18-39,42-60.
- 12.-R:C:Rowe. The effect of the molecular weight of ethylcellulose on the drug release properties of mixed film of ethycellulose and HPMC. Inter. J. Pharm.29 (1986) pp37-41.
- 13.-Hans Arwidsson. Studies on properties of ethyl cellulose film for extended release and their relation to formulation and process factors. Acta. Pharm Nord.3(2)61-62(1991).

- 14.-U.Jyer, D.Kubert, and M.B.Fawz. Characterization of a new water Based coating for Modified-Release preparations.Pharm. Tech. September 1988(96)pp96-106.
- 15.-M.R.Harris.I.Ghebre. A water based coating process for sustained release. Pharm. Tech. September 1986 pp 102-107.
- 16.-N.A. Muhamad,W.Boisuert and j.Weise.Evaluación de HPMCFtalato50 como formador de sistemas dispersos acuosos. Drug Dev. Ind. Pharm.18(16)1787-1797(1992).
- 17.-Hans Arwidsson, Olaug Hjelstuch, David Ingason. Propiedades de Etil Celulosa para Liberación sostenida.Acta Pharmaceutica Nord.3(1)25-31(1991)
- 18.-Hans Arwidsson, Olaug Hjelstuch, David Ingason. Propiedades de Etil Celulosa para Liberación sostenida. II Influencia del contenido de plastificante y condiciones de coalescencia usando dispersiones acuosas Acta Pharmaceutica Nord.3(2)65-70(1991)
- 19.-Hans Arwidsson, Olaug Hjelstuch, David Ingason. Propiedades de Etil Celulosa para Liberación sostenida.III Influencia de factores en el proceso usando dispersiones acuosas. Acta Pharm. Nord.3(4)223-228(1991)
- 20.- Fred Rowley. Problemas comunes evitables en recubrimiento acuoso.Pharm. Tech. October 1991.pp 68-72
- 21.-Mohamad Hossain and Jems W. Ayres. Variables that influence coat Integrity in a Laboratory Spray Coater.Pharm. Tech. October 1990 pp72-82.
- 22.-Shun.Por Li. Wayne M.Grim. El efecto de aditivos en la película sobre la disolución In vitro de granulos de teofilina recubiertos con E.C. Pharm. Tech. March 1990 (20)pp20-24
- 23.-M:C:Davies, I:R:Wilding, M:A:Khan. Un análisis de la estructura química de películas(Eudragit) de metacrilato por XPS.Inter. J. Pharm.57 (1989)183-87.
- 24.-Howard G. Ansel and N:G.Popovich. Pharmaceutical Dosage forms and drug delivery systems Ed. Lea y Febiger pp157-166
- 25.-Fernando D.Roman. Inovación y Desarrollo Farmacéutico 1ª de. Ed.Asociación Farmacéutica Mexicana. México 1990. pp157-66.
- 26.-Gilbert S. Banver.Modern Pharmaceutical.2ª ed. Ed. M.Dekker N.Y. 1990. Vol 40 pp 103-59.
- 27.-J.D.Hans, D.P.Miller. Tamaño de partícula y liberación de acetato de Noradrenalina a través del tubo digestivo:un estudio in vitro y en vivo.Inter. J. Pharm.63 (1990)143-47.

- 28.-N.M Sanghavi,P.R.Kamath and D.S. Amin.Tabletas de liberación sostenida de Teofilina.*Drug Dev. Ind. pharm.*16(11),1843-48(1990)
- 29.-M.I.Vazquez,B.Perez.Marcos,J.L. Gómez. Influencia de las variables tecnológicas sobre la liberación de fármacos desde matrices hidrofílicas.*Drug Dev. Ind. Pharm.*18(11 y 12),1355-75(1992).
- 30.-J.E: Hogan Sustained Release Technology. *Drug Dev. Ind. Pharm.*15(68),975-999(1989)
- 31.-B.Huet de Berrochez, F. Lapeyre. Oral Sustained Release dosage forms comparison between Matrices and Reservoir Devices. *Drug Dev. Ind. Pharm.*15(6 and 7),1001-1020(1989).
- 32.-Ralph. Shangraw. Girish Pande.Characterization of the tableting properties of ciclodextrin, and the effects of processing variables on inclusion complex formation, compactibility and dissolution.*Drug Dev. Ind. Pharm.* 18(17)1853-63.1992
- 33.-Kaneto Uekama, Kazutara Matsubara. Diseño y Evaluación in vitro de liberación de Piretanida Utilidad de  $\beta$ -ciclodextrinas: y derivados de celulosa usados como acarreador modificando la liberación. *J. Pharm. sci.*Vol 79 N<sup>o</sup>3, March 1990 pp244-248.
- 34.-Yiew. Cien.Novel Drug Delivery Sitems.Vol 14. 3<sup>a</sup> ed. Ed. M.Dekker. N.Y 1990 pp 465-571.
- 35.-Y.Pongpaibul,H.Gayed and C.W.Whtwort.Preparation and evolution of a Long antitusive product *Drug Dev. Ind. Pharm.*16(6),935-943(1990).
- 36.-J:E:F.Huni.N.R.Salked.Manual de dexrometofan. Roche.Pharmaceutical Division. Julio 1978 pp 2.2-2.26.
- 37.-Sir. Colin Dollery. Therapeutic Drugs Vol 1. 1<sup>a</sup> ed español. Ed. Bard,Alan R.Boobis, Denis Burley, N.Y 1991 pp D63-64.
- 38.-Michael H Rubinstein *Pharm. Tech. (Controlled Drug Release)* .2<sup>a</sup> ed.Ed.Ellis Harwood. 1991 pp9-17.54-72
- 39.-W.O.Foye principios de química farmacéutica 4<sup>a</sup>.Ed. Reverte España 1984 pp 925
- 40.-Yie W.Chien. Novel Drug Delivery Systems. 2a ed. Ed. Marcel Dekker. Vol 50 N:Y 1992.pp140-165



- 41.-Josep R Robinson, Vincent H.L.Lee Controlled Drug Delivery Vol 29. 2a ed. Ed. Marcel Dekker N.Y 1987 pp 6-35
- 42.-Yie W. Chien. Novel Drug delivery Systems Vol 40. 2ªed. Ed. Marcel Dekker N.Y 1982 pp 2-11,465-480
- 43.-Theodore J.Roseman, S.Z Mansdorf. Controlled Release Delivery Systems.2ª ed. Ed. Marcel Dekker,N.Y 1983 pp1-22,77-90.
- 44.-Alfred Dar. Tecnología Farmacéutica.4ª ed. Ed. Acribia España. 1979 pp 323-28.
- 45.- Alfred Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6ª ed.Ed.Panamericana México 1981 pp 527-28
- 46.-Frederik H. Meyers. Manual de Farmacología Clínica. 3ª ed. Editorial Manual Moderno México 1980 pp 313-373
- 47.-Mary JuDeilly. The New Consumer Drug Digest. Ed. American Society of Hospital Pharmacist 1985 pp 290-91.
- 48.- Alfred Martin. Physical Pharmacy. Ed LEA and Febiger. 3a Edición. U:S:A 1983 pp 399-410, 592-600.
- 49.- Hernandez Baltazar Efren.Tesis Profesional. Caracterización de la velocidad de entrega de Furosemida a partir de algunos sistemas poliméricos hinchables. 1988
- 50.-Beatriz Díaz Esperanza. Tesis profesional. Caracterización de la velocidad de entrega de indometacina en formulaciones hinchables 1990 pp30-52.
- 51.-Banker Gyberts y Garnertr Peck.E. The new water based colloidal dispersion. Pharm. Tech. April 1981.pp85-90.
- 52.-Okhamafe Augustine O. and Peter York.Analisis of Permeation and Chemical characteristics of aqueous. based film coating Syterms.Pharm. Pharmacol. 1983,35;pp409-415
- 53.-Hasegawa Akihino. Aplication of solid dispersion with enteric coating agents to overcom some pharmaceutical problems. Chemical Pharm. Bull.34(5)2183-90(1986).
- 54.- Rowe R.C The crakin of film coating on film-coated tablets a theoretical approach with practical implication.J.Pharm. Pharmacol. 1981.33:423-26
- 55.-Rowe R.C. Force S.F.The effect of polymer molecular weigth on the incidence of film creakin and splitting of film coated tablets. J.Pharm. Pharmacol. 1980.32 pp583-84.

- 56.-Gerderton David. Unit proceses in Pharmacy. Medical Books. LTD. London. Forst published 1986. Printed in Grat Britan .Edinburg and London Cap6 (89-115)
- 57.- Rowe R.C. The orientation and aligment of particules in tablet film coating J.Pharm. and Pharmacol. 1983,35.pp43-44.
- 58.U:S:P XXI .Edición 16 1985, pp298-99
- 59.-Milo Gibaldi. Introducción a la biofarmacia. Ed. Acribia España 1974 pp 11-49
- 60.-Farmacopea E.U.Mexicanos. 5ª edición. Comision permanente de la Farmacopea. Mex. 1988 pp 623-24
- 61.-Shirley J.Yang, Gary Van Savage. The effect of spray model and Chamber geometry of fluid-bed coating equipament and of her parameters on an aqueous based E-C Coating. Inter. J. Pharm.84(1992)85-89.
- 62.-Jia-Hua Guo.A Theorical an Expreimental Study of additive effect of physical againg and antiplaztification on the water permeatibility of polymer films coating. J. Pharm. Sci.Vol83.Nº3. pp447-49.March 1994.
- 63.-James W. McGinnidy. Influence of againg on the physical-Mechanical propiertis of acrylic resin films cast from aqueus dispersion and organic disolution. Drug Dev. Ind. Pharm. 19(3),315-32(1993)
- 64.-Makoto Otsuka and Yushinisa Matsuda. Programmable Drug Release of Highly water soluble pentoxilline from Drug-coated wax Matrix-Tablet. J. Pharm. Sci..Vol 84 Nª4. pp443-47.April.1995.
- 65.-H:R:Bagat, R:W: Mendes. Kinetic and Mechanism of release of tablets cover With alginate of calcium. Drug Dev. Ind. Pharm.20(3),387-394(1994).
- 66.-Ming-Thausleu.Dissolution of Diclofenac sodium from matriz tablets. Inter. J. of Pharm.85(1992)57-63.
- 67.-Manze J.Durran, Audrey Andrews. Studies of Drug Kinetics from carbomer matrices. Drug Dev. Ind. Pharm.19(8),887-902(1993)
- 68.-Lucy S.C Wan. Paul W:S:Heng. Relationship between Swellin and Drug Release in a Hidrofilic Matrix. Drug Dev. Ind. Pharm.19(10) 1201-1210-(1993).
- 69.-J:A: Plaizer-Vercammen. Investigation of bioavailability of codeine from a cation-exchange sulphonication.Intern. J. Pharm.87(1992)31-36.

- 70.-A.M.Durran, N.M.Davies. Pilocarpine bioavailability from a mucoadhesive liposomal of ofthalmic drug delivery system. *Intern. J. Pharm.* 88(1992)57-63
- 71.-Terence Macedo Lawren H.Block. Release of Tolmetin from Carborner Gel system. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19(8),887-902(1993).
- 72.-F.M.Hansem, M.H. El-Shabary. Formulation and Release Kinetics of sustained release phenypropanolamine hydrochloridate granules and tablets.*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20(7),1267-74(1994).
- 73.-R.S:Bhanja,T.K.Pal. In-vitro Release kinetics of salbutamol sulphate microcapsules coted with both Eudragit RS100/RL100. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20(3),375-386(1994).
- 74.-Natalie J.Medlicott, David S.Jones. Preliminar release studies of Chlorhexidine from polyfilm prepared by solvent evaporation. *Intern. J. Pharm.* 84(1992)85-89.
- 75.-Makoto Otsuka.A novel Skeletal Drug Delivery System using self-Setting Calcium Phosphate cement, physicochemical propertis and Drug release of the cement-Coating Indometacin. *J. Pharm. Sci.* Vol.83 N°5. pp 611-15 May.1994.
- 76.-R.Dansereau. M.Brock. The solubilization of drug and expient into a HPMC film coating as a funtion for the coating parameters in A24 Accela-Cota.*Drug Dev. Ind. Pharm.* 19(7),793-808(1993).