

25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

DESARROLLO DE UN SISTEMA DISPERSO DE
LIBERACION CONTROLADA A PARTIR DE UNA
FASE CUBICA CRISTALINA LIQUIDA DE
MONOOLEINA-AGUA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARIA INES CABAÑAS RODRIGUEZ

ASESOR: M. en C. RAFAEL VILLALOBOS GARCIA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

271678



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PASINACION

D ISCONTINUA.



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

CIUDAD NACIONAL
 AVENIDA DE
 MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Desarrollo de un Sistema Disperso de Liberación
Controlada a partir de una Fase Cúbica Cristalina Líquida
de Monooleína-Agua.

que presenta la pasante: María Inés Cabañas Rodríguez
 con número de cuenta: 9006434-6 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 21 de septiembre de 199 8

PRESIDENTE C.F.B. José A. Garduño Rosas

VOCAL M. en C. Efrén Hernández Baltazar

SECRETARIO M. en C. Rafael Villalobos García

PRIMER SUPLENTE C.F.B. Sergio Galindo Rodríguez

SEGUNDO SUPLENTE C.F.B. Enrique Moreno Guerrero

Dedicatorias

A Dios.

Por darme la vida y estar siempre junto a mí

A mamá Marta.

Por enseñarme que con carácter y decisión se puede lograr todo lo que se desea

A papá Roberto.

Por estar conmigo y motivarme a seguir siempre adelante. A ustedes, muchas gracias por darme la vida y ser la guía de mi camino.

A mis hermanos Felipe, Guadalupe, Martín y Juana.

*Por enseñarme el verdadero significado de las palabras cariño y apoyo, porque su ayuda y consejos fueron fundamentales para ~~que~~ llegara a donde estoy. **A Carlos y su familia**, porque aunque estén lejos sé que parte de sus oraciones son para nosotros. Gracias a todos ustedes por ser mi familia.*

A mis amigos de la 20^oa generación de QFB.

Por compartir grandes momentos de nuestras vidas, por ayudarme y estar conmigo cuando los necesité, en especial a Lidia, Adriana, Leticia, Alejandra, Alberto y Alejandro.

A Claudia.

Por ser la amiga que eres.

Agradecimientos

A la UNAM y la FES.

Gracias porque al haberme abierto sus puertas me dio la oportunidad de formarme como profesionista.

A la Sección de Tecnología Farmacéutica

Gracias por haberme brindado el apoyo para la realización del presente trabajo

A todos mis Profesores

Gracias porque durante mi estancia en las aulas de clase me brindaron sus conocimientos y experiencias.

Al M. en C. Rafael Villalobos García

Gracias por haberme guiado en la elaboración de este trabajo, por brindarme tu confianza y apoyo que han sido invaluableles.

Al Jurado

A los profesores José Antonio Garduño Rosas, Efrén Hernández Baltazar, Rafael Villalobos García, Sergio A. Galindo Rodríguez y Enrique Moreno, porque con sus consejos ayudaron a la culminación de este trabajo.

**DESARROLLO DE UN SISTEMA DISPERSO
DE LIBERACIÓN CONTROLADA A PARTIR
DE UNA FASE CUBICA CRISTALINA
LIQUIDA DE MONOLEÍNA-AGUA**

INDICE GENERAL

	Pág.
Indice de Figuras	<i>i</i>
Indice de Tablas	<i>iii</i>
Lista de Abreviaturas	<i>iv</i>
Indice General	I
Resumen	4
I. Antecedentes	
1. Sistemas de Liberación Controlada de Fármaco	5
1.1 Generalidades	5
1.2 Terminología	7
1.3 Parámetros de los Sistemas de Liberación Controlada	10
1.4 Factores que Influyen en el Diseño y Funcionamiento de Productos de Liberación Controlada	12
1.5 Factores Biológicos que Influyen en el Diseño y Funcionamiento de productos de Liberación Controlada	14
1.5.1 Absorción	14
1.5.2 Distribución	15
1.5.3 Biotransformación	16
1.5.4 Duración de Acción	16
1.5.5 Efectos Adversos	18
1.5.6 Margen de Seguridad	19
1.6 Factores Fisicoquímicos que Influyen en el Diseño y Funcionamiento de Productos de Liberación Controlada	20
1.6.1 Solubilidad Acuosa	20
1.6.2 Coeficiente de Partición	21
1.6.3 Estabilidad	21
1.6.4 Ligadura Proteica	22
2. Sistemas Orales de Liberación Controlada	23
2.1 Sistemas Difusionales de Liberación Controlada	23
2.1.1 Dispositivos de Depósito	23
2.1.2 Dispositivos de Matriz	26

	Pág.
2.2 Sistemas de Disolución Controlada	30
2.3 Sistemas Osmóticos de Liberación Controlada	31
2.4 Sistemas de Intercambio Iónico	32
2.5 Microacarreadores	33
3. Emulsiones	34
3.1 Sistema HLB	35
3.2 Utilidad de las Emulsiones	36
3.3 Estabilidad de las Emulsiones	37
4. Estructuras Cristalinas Líquidas Formadas por Monoglicéridos	39
4.1 Sistema Monooleína/Agua	42
4.2 Sistema Fármaco/Monooleína/Agua	44
4.3 Formación del Sistema Fármaco/Monooleína/Agua	44
4.4 Mecanismo de Liberación del Sistema Fármaco/Monooleína/Agua.	45
II. Objetivos	47
III. Parte Experimental	
1. Diagrama de Flujo.	48
2. Reactivos.	49
3. Materiales y Equipo.	49
4. Metodología.	49
4.1 Elaboración de la emulsión furosemida/monooleína/agua	49
4.2 Evaluaciones de las emulsiones	50
4.3 Conteo de glóbulos	51
4.4 Pruebas de liberación in vitro	51
4.4.1 Curva Patrón de Furosemida en FIS*	51
4.4.2 Pruebas de liberación de las emulsiones furosemida/ monooleína/agua.	51
4.4.3 Pruebas de Liberación de furosemida mezclada con una emulsión de monooleína/agua.	52
4.4.4 Prueba de liberación de la emulsión blanco.	52

	Pág.
IV. Resultados y Discusión	53
1. Evaluaciones de las Emulsiones	53
2. Pruebas de Liberación in vitro	54
2.1 Curva Patrón de Furosemida en FIS*	54
2.2 Pruebas de Liberación de las Emulsiones furosemida/monooleína/agua	57
2.3 Pruebas de Liberación de furosemida mezclada con una emulsión de monooleína/agua.	66
V. Conclusiones	72
Apéndices	
1. Apéndice A.	73
2. Apéndice B.	75
3. Apéndice C.	78
Referencias	79

Índice de Figuras.

Figura 1. Perfiles de liberación de niveles de fármaco en plasma vs tiempo.	9
Figura 2. Representación esquemática de un dispositivo de depósito difusional.	24
Figura 3. Representación esquemática de una configuración de bloque de un sistema de depósito difusional.	25
Figura 4. Sistema difusional tipo matriz antes y después de una liberación parcial de fármaco.	27
Figura 5. Representación esquemática de un sistema de liberación tipo matriz.	28
Figura 6. Sistemas de entrega de fármaco de disolución controlada	31
Figura 7. Representación de micelas que forman los lípidos en presencia de agua.	40
Figura 8. Diagrama de fases del sistema monooleína/agua	42
Figura 9. Representación de la fase cúbica de monooleína en presencia de un exceso de agua.	43
Figura 10. Aparato de Liberación de las pruebas in vitro.	52
Figura 11. Curva patrón de furosemida en FIS*	55
Figura 12. Perfil de liberación de furosemida de E 1, en cantidad liberada vs tiempo	60
Figura 13. Perfil de liberación de furosemida de E 2, en cantidad liberada vs tiempo	61

Figura 14. Perfil de liberación de furosemida de E 3, en cantidad liberada vs tiempo	61
Figura 15. Perfiles de liberación comparativos de los tres lotes de emulsión	62
Figura 16. Perfiles de liberación de furosemida de E 1, en cantidad liberada vs $t^{1/2}$	64
Figura 17. Perfiles de liberación de furosemida de E 2, en cantidad liberada vs $t^{1/2}$	64
Figura 18. Perfiles de liberación de furosemida de E 3, en cantidad liberada vs $t^{1/2}$	65
Figura 19. Perfiles de liberación de furosemida no emulsificada incorporada a una emulsión blanco.	68
Figura 20. Perfiles de liberación de furosemida emulsificada (E1, E2, E3), y no emulsificada (Ensayos 1 y 2).	71

Indice de Tablas.

Tabla 1. Resultados de pH, viscosidad, y gravedad específica de las emulsiones.	53
Tabla 2. Resultados del conteo de glóbulos	54
Tabla 3. Curva patrón de furosemida en FIS [*]	55
Tabla 4. Análisis de varianza de la curva de regresión.	56
Tabla 5. Resultados de la liberación in vitro de la emulsión 1.	57
Tabla 6. Resultados de la liberación in vitro de la emulsión 2.	58
Tabla 7. Resultados de la liberación in vitro de la emulsión 3.	59
Tabla 8. Resultados del ensayo 1 de la liberación de emulsión blanco más furosemida.	66
Tabla 9. Resultados del ensayo 2 de la liberación de emulsión blanco más furosemida.	67
Tabla 10. Constantes de Liberación y Tiempos de Latencia de las liberaciones realizadas.	69

Lista de Abreviaturas.

Abreviatura.	Significado.
mcg. o μg .	microgramo
ml	mililitro
conc.	concentración
abs.	absorbancia
h.	hora
cant.	cantidad
FIS	Fluido Intestinal Simulado
FIS*	Fluido intestinal simulado saturado de monooleína/Span 60/Tween 60
E1	emulsión 1
E2	emulsión 2
E3	emulsión 3
r.p.m.	revoluciones por minuto
No.	número
HLB	balance hidrófilo-lipófilo
ref.	referencia
ec.	ecuación
μm	micrómetro
nm	nanómetro
cm	centímetro
CMT	concentración mínima tóxica
CME	concentración mínima efectiva

RESUMEN

La monooleína (o gliceril monooleato) es un monoglicérido anfílico; es decir, es un compuesto capaz de solubilizar tanto sustancias lipofílicas como hidrofílicas; éste monoglicérido en presencia de agua forma diferentes fases, entre las que se encuentran micelas inversas del lípido (L_2), la fase lamelar ($L\alpha$), y con un exceso de agua el sistema forma la fase cúbica, en esta fase el espesor de la bicapa y el diámetro del poro son de aproximadamente 4-5 nm cada uno, lo cual puede servir como una plataforma de liberación controlada de fármacos, además de que el sistema emulsionado ofrece la posibilidad de servir como microacarreador gástrico de principios activos. El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad que pueda presentar el sistema monooleína/agua en fase cúbica, para ser usado como una plataforma de liberación controlada para principios activos. Para la evaluación de lo anterior se llevo a cabo la emulsificación de la monooleína en agua con Tween 60 y Span 60 como emulsificantes y furosemida como principio activo, se produjeron 3 lotes y un lote blanco, las emulsiones resultantes fueron del tipo aceite en agua y dieron los siguientes resultados en promedio: pH 4.2, viscosidad 8.5 cps, gravedad específica 1.003, todas fueron estables en prueba de centrifuga a 3500 r.p.m. durante 10 minutos, con un número de glóbulos de 2500000 por mm^3 ; a su vez se les realizó pruebas de liberación en celdas de difusión con un compartimento donador con 4 ml de emulsión y un compartimento receptor con 50 ml de fluido intestinal simulado, los perfiles de liberación obtenidos mostraron tendencias que se ajustan al modelo matricial de Higuchi, concluyendo así, que el sistema monooleína/agua es capaz de proporcionar una liberación controlada de principios activos.

ANTECEDENTES

1. SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA DE FARMACO.

1.1 Generalidades

La tecnología de liberación controlada es un campo relativamente nuevo donde la investigación ha sido extremadamente fértil, produciendo nuevos y sofisticados sistemas de liberación controlada que constantemente están siendo desarrollados y probados. Algunas formas de dosificación son diseñadas para liberar el principio activo al cuerpo para una rápida y completa absorción; por el contrario, otros productos son diseñados para liberar el principio activo lentamente para una liberación más prolongada y acción sostenida del fármaco.^{1,2}

En años recientes, se ha enfocado gran atención al desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos; evidencia de ello es un torrente de libros y artículos publicados con relación a este tema. Sin embargo, estos sistemas en algunos casos son más costosos debido a la investigación requerida para desarrollar el producto y en algunos casos al uso de nuevos equipos y técnicas para la manufactura de estos sistemas de liberación, lo cual lleva a la posibilidad de prósperas repatentaciones.^{3,4,5,6}

La terapia óptima de una enfermedad requiere la entrega eficiente de fármaco a los tejidos u órganos que necesiten tratamiento. La actividad farmacológica y la eficiencia terapéutica se sabe depende de la concentración del fármaco que alcanza en las células dañadas del tejido o sitio de la enfermedad, no obstante, la disponibilidad de las moléculas del fármaco a las células es gobernada por una secuencia de procesos farmacocinéticos (liberación, absorción, distribución, biotransformación y eliminación). Para un gran número de enfermedades, ya existe un sustancial número de compuestos efectivos terapéuticamente; sin embargo, en algunos casos su uso es frecuentemente limitado por los efectos adversos que pueda presentar. El objetivo de diseñar sistemas de liberación controlada es reducir la frecuencia de dosificación y/o incrementar la efectividad del fármaco, así como intentar reducir los efectos adversos; esto último se logra gracias a la localización del sitio de acción, reduciendo así la dosis requerida o proporcionando una entrega uniforme de fármaco.^{3,6}

La administración de fármacos en formas farmacéuticas convencionales frecuentemente muestran fluctuaciones en las concentraciones de fármaco tanto en circulación sistémica como en los compartimentos de tejido, la magnitud de estas fluctuaciones depende de las velocidades de disolución, absorción, distribución, eliminación e intervalos de dosificación que tengan estos fármacos. Si se desea un sistema de entrega de fármaco ideal se requieren dos cosas principalmente: Primero, que el sistema libere fármaco conforme el cuerpo lo necesite durante todo el periodo del tratamiento, así sea por días o semanas como en el caso de infección, o en tratamientos muy largos como en casos de hipertensión o diabetes. Segundo, que el fármaco sea entregado directamente en el sitio de acción con el fin de minimizar o eliminar los efectos adversos, para ello se necesitaría entregar el fármaco a receptores específicos, células tumorosas o áreas específicas del cuerpo; esto ayudaría a tratamientos contra el cáncer, artritis o gota.^{3,4,5,6}

Es obvio que este sistema de entrega ideal cambia los requisitos para los diferentes estados de enfermedad y los diferentes fármacos, para entregar el agente terapéutico a un sitio y período específico de tiempo. En otras palabras, el objetivo es lograr la colocación espacial y temporal del fármaco dentro del cuerpo. Actualmente, ambas metas se logran solo parcialmente con la mayoría de estos sistemas de entrega. Las formas de dosificación convencionales incluyendo formas de dosificación de liberación prolongada, son incapaces para controlar la velocidad o localizar el sitio de acción, mientras que los sistemas de liberación controlada son capaces de liberar un fármaco a predeterminadas medidas, sistémica o localmente, para un período de tiempo específico, ello también sin control sobre el destino del fármaco una vez que entra al cuerpo.^{3,5}

En la práctica muy pocos de los sistemas se acercan al estado ideal de proporcionar una cantidad exacta de fármaco al sitio de acción por un período preciso. En la mayoría de los casos, los sistemas de liberación crean una concentración constante de fármaco en el cuerpo sobre un período extendido de tiempo. Así, para mantener un nivel de fármaco constante en plasma o tejido blanco, la proporción liberada desde el sistema de liberación controlada es equivalente a la proporción eliminada desde el plasma o tejido blanco. El método más convencional para conseguir un nivel plasmático constante es el uso de infusión intravenosa.^{3,5}

1.2 Terminología.

Las formas de dosificación son comúnmente referidas como: liberación sostenida, liberación prolongada, liberación lenta, acción prolongada o acción sostenida. En el pasado, la mayoría de los términos asignados a los sistemas terapéuticos han sido utilizados de una manera inconsciente y confusa, por lo cual resulta pertinente aclarar los diferentes términos. El término "sistemas de entrega de fármaco" se refieren a la tecnología utilizada para presentar el principio activo para la liberación y absorción del mismo a el sitio corporal deseado. La liberación sostenida describe la liberación del principio activo desde una forma de dosificación o sistema de entrega sobre un período extendido de tiempo. La liberación controlada describe un sistema en el cual la velocidad de liberación del principio activo es más precisamente controlada, comparada con el producto de liberación sostenida.^{1,3,5}

La mayoría de los mecanismos comúnmente utilizados en productos farmacéuticos de liberación controlada son: acción solvente de fluidos biológicos en partículas de fármaco recubiertas, sistemas osmóticos controlados por la difusión de fluidos biológicos a través de un polímero, sistemas corroibles controlados por la erosión de una matriz polimérica, sistemas de difusión controlados por la difusión del fármaco a través de una membrana polimérica o matriz monolítica y reacción o interacción química entre el fármaco y la barrera farmacéutica, sitios específicos o fluidos biológicos. Estos mecanismos son utilizados en el desarrollo de formas de dosificación y sistemas de entrega de fármaco por vía oral y otras rutas de administración.¹

Las formas de dosificación de liberación controlada que proporcionan liberación sostenida de fármaco, requiere menor frecuencia de administración del fármaco que las formas de dosificación ordinarias. Esto es considerado una ventaja, asegurando la obediencia del paciente en la toma de medicamentos. Además, las formas de dosificación de liberación controlada permiten una cobertura de la cantidad requerida del fármaco por varias dosis y ayudan a reducir la necesidad del paciente a ser despertado para una dosificación temprano en la mañana, también dependiendo del fármaco y la forma de dosificación el costo diario para el paciente podría ser menor con menor frecuencia en la administración de productos farmacéuticos.^{1,4}

En general, el objetivo de una forma de dosificación de liberación controlada es mantener los niveles terapéuticos del fármaco, sanguíneos o en tejido, por un periodo extendido de tiempo. Esto generalmente se logra intentando obtener liberación "orden cero" desde la forma de dosificación. La liberación de orden cero constituye la liberación de fármaco desde la forma de dosificación, la cual es independiente de la cantidad de fármaco en el sistema de entrega (una velocidad de liberación constante). Los sistemas de liberación sostenida generalmente no tienen este tipo de liberación, y usualmente intentan copiar la liberación de orden cero, proporcionando fármaco en una forma lenta de primer orden (concentración dependiente). Los sistemas que son diseñados como liberación controlada pueden ser considerados que intentan conseguir una entrega de liberación sostenida, donde las dosis múltiples de un fármaco son contenidas dentro de una forma de dosificación y cada dosis es liberada a intervalos periódicos.^{3,4}

La investigación en formas de dosificación oral enfoca un incremento en la retención gástrica o absorción gastrointestinal, normalmente el tiempo de retención es completamente variable y depende del individuo. Las plataformas gástricas son desarrolladas para adherirse a la pared estomacal, para de este modo incrementar el tiempo de retención gástrica y seguir la prolongada duración de terapia. Sin embargo, esta ruta de administración no siempre es la adecuada, por lo cual la investigación en otras rutas de administración se sigue desarrollando, por ejemplo; la investigación para la vía de administración tópica es diversa dependiendo del sitio de administración, si es ocular o vaginal, esta ruta puede auxiliarse del uso de plataformas como la vaginal, bucal o transdermal.²

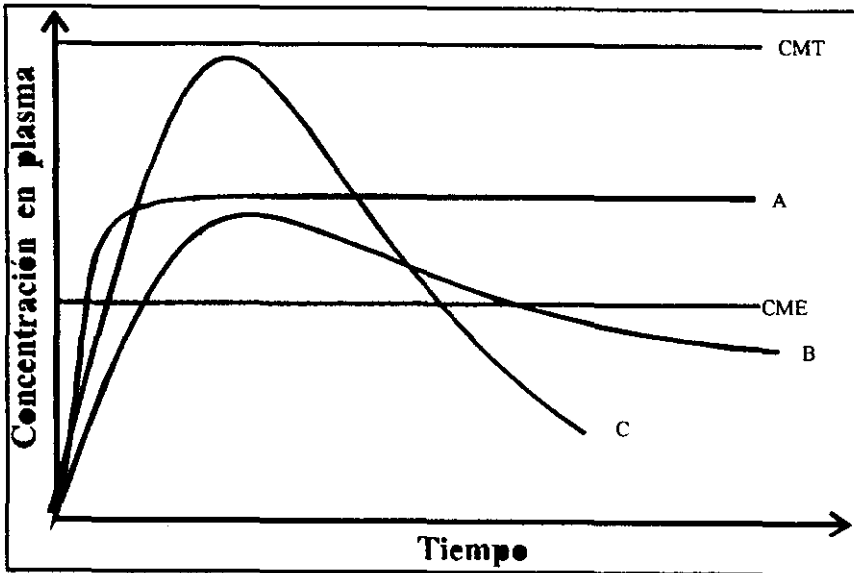


Figura 1. Perfiles de liberación de niveles de fármaco contra tiempo, que muestra las diferencias entre (A) liberación controlada de orden cero, (B) liberación sostenida de primer orden, (C) liberación desde formas convencionales tableta o cápsula, (CME) concentración mínima efectiva y (CMT) concentración mínima tóxica.³

La figura 1 muestra perfiles comparativos de niveles sanguíneos obtenidos al administrar formas de dosificación convencional, controlada y sostenida. Como se puede observar, el comprimido o cápsula convencional proporcionan únicamente una simple y transitoria entrega de fármaco. Siempre que la concentración plasmática de fármaco esté dentro del índice terapéutico, un efecto farmacológico es observado. Los problemas ocurren cuando esta concentración plasmática es tan grande que sobrepasa el límite de este rango, especialmente cuando el índice terapéutico es muy estrecho. La liberación desde los comprimidos o cápsulas es dependiente de la granulación del comprimido, de la disolución de la gelatina de la cápsula, o de la disolución del fármaco, para que el fármaco sea completamente disponible. La lenta liberación de primer orden obtenida por la preparación de liberación sostenida, generalmente se consigue liberando lentamente el fármaco desde un comprimido o cápsula. En la mayoría de los casos esto es cumplido por un continuo proceso de liberación; sin embargo, los sistemas que liberan pequeñas cantidades de fármaco sobre un período prolongado de tiempo pueden imitar el sistema de liberación continua.^{3,5}

1.3 Parámetros de los Sistemas de Liberación Controlada.

El objetivo de la liberación controlada es:

- a) Acción sostenida del fármaco debida a la liberación constante del mismo desde el sistema de entrega, manteniendo el nivel efectivo del fármaco en el cuerpo minimizando los efectos adversos.
- b) Acción localizada de fármaco por colocación espacial de un sistema de liberación controlada adyacente a los tejidos u órganos enfermos.
- c) Acción de fármaco blanco usando acarreadores o derivación química para fármacos liberados en un particular tipo de células blanco.^{4,5}

La administración de un producto de liberación controlada no solo prolonga la duración de entrega de fármaco como en liberación sostenida y liberación prolongada; sino que también implica la predictibilidad y reproducibilidad de la cinética de liberación de fármaco.⁶

La mayor parte de las formas de liberación controlada son diseñadas para que *la administración de una simple dosis unitaria, provea la liberación inmediata de una cantidad de fármaco que produzca prontamente el efecto terapéutico deseado, y liberación gradual y continua de cantidades adicionales de fármaco para mantener este nivel de efecto sobre un período extendido, usualmente de 8 a 12 horas.*¹

En este tipo de forma de dosificación, el diseño es basa en las propiedades particulares de cada fármaco, por lo que una forma de dosificación de liberación controlada que sería efectiva para un fármaco probablemente no lograría controlar la liberación de otro fármaco, debido a las propiedades físicas, químicas y biológicas de cada uno de ellos. Para mantener el nivel constante en el sistema, el fármaco es liberado desde la forma de dosificación a una velocidad que reemplaza la cantidad de fármaco existente biotransformado y excretado del cuerpo. En general, los fármacos más adecuados para su incorporación dentro de un producto de liberación sostenida deben tener las siguientes características:

i) No presentar velocidades de absorción y excreción muy lentas o muy rápidas.

Los fármacos con velocidades lentas de absorción y excreción son usualmente de larga actuación, y la preparación dentro de formas de dosificación de acción sostenida no es necesaria. Similarmente, un fármaco con vida media corta, esto es <2 horas, no sería formulado dentro de un producto de liberación sostenida ya que requeriría grandes velocidades de liberación y dosis inaceptables. Sin embargo, se debe recurrir al índice terapéutico ya que si éste es muy amplio probablemente se puedan incluir grandes dosis sin exceder el nivel de concentraciones tóxicas, así como el índice terapéutico también hay que considerar factores como la dosis requerida y la vía de administración; estos factores se discutirán con mayor detalle al estudiar la duración de acción. (Ver el apartado 1.5.4 de la página 16).⁶

ii) Ser uniformemente absorbidos en el tracto gastrointestinal

Los fármacos pobremente absorbidos o a velocidades variantes o impredecibles, no son buenos candidatos para productos de liberación sostenida porque se ven afectados al liberarse en el tracto gastrointestinal por la velocidad de movimiento de la forma de dosificación dentro del tracto, esto es porque si un fármaco sólo se absorbe favorablemente en un tramo del tracto gastrointestinal y el sistema de entrega no lo libera en esta sección la biodisponibilidad del fármaco se ve seriamente afectada, porque no se alcanzaría el nivel efectivo del fármaco y por consecuencia no se tendría el efecto esperado; igualmente si el fármaco se absorbe pobremente y el sistema de entrega no dura el tiempo suficiente dentro del tracto gastrointestinal debido al movimiento de este, la biodisponibilidad se verá seriamente afectada, ya que el sistema de entrega no estará el tiempo suficiente para esperar a que el fármaco se absorba.⁶

iii) Ser administrados en dosis relativamente pequeñas.

Los fármacos con dosis unitarias grandes frecuentemente no son apropiados para su preparación en productos de liberación controlada, porque la dosificación unitaria individual necesaria para mantener constante el nivel sanguíneo terapéutico del fármaco tendría que ser extremadamente grande para el paciente, es decir, cantidades que no podrían ser colocadas dentro de un comprimido o cápsula de tamaño normal.⁶

iv) Poseer buen margen de seguridad

La medida mayormente usada del margen de seguridad es el índice terapéutico, que incluye a la dosis media tóxica DT_{50} y dosis media efectiva DE_{50} . Para fármacos muy "potentes" cuyo margen de concentración terapéutica es estrecho, el valor del índice terapéutico es muy pequeño. Cuanto más grande es el índice terapéutico más seguro es el fármaco. Así, estos fármacos los cuales son potentes en muy pequeñas dosis o poseen muy estrechos o pequeños índices terapéuticos, son malos candidatos para la formulación dentro de un producto de liberación controlada por las limitaciones de la tecnología del preciso control sobre las velocidades de liberación.⁶

v) Ser usados en el tratamiento de condiciones crónicas antes que agudas.

Los fármacos para condiciones agudas generalmente requieren mayor control médico de la dosificación que la que proporcionan los productos de liberación sostenida. Es decir, en casos de emergencia a veces es necesario aplicar más de una dosis unitaria de acuerdo al criterio del Médico del paciente, esto con el fin de obtener un efecto terapéutico más pronto.⁶

1.4 Factores que Influyen en el Diseño y Funcionamiento de Productos de Liberación Controlada.

Para establecer un criterio para el diseño de productos de liberación controlada, un número de variables deben ser consideradas:

i) Propiedades del fármaco

Las propiedades fisicoquímicas de un fármaco, incluyendo estabilidad, solubilidad, coeficiente de partición, forma ionizada o no ionizada del fármaco, y unión a proteínas plasmáticas, juegan un rol dominante en el diseño y funcionamiento de sistemas de liberación controlada.⁵

ii) Vía de administración del fármaco

A veces, el sistema de entrega de fármaco en cierta ruta de administración puede ejercer una influencia negativa en el fármaco, particularmente durante la administración crónica y fuera de aquí otras rutas de administración serían consideradas. El funcionamiento de los sistemas de liberación controlada también se vería influenciado por contrastes fisiológicos impuestos, como el primer paso de la biotransformación, motilidad gastrointestinal, abastecimiento sanguíneo, y secuestro de partículas extrañas por el hígado y el bazo.⁵

iii) Sitios blanco.

Para minimizar los efectos adversos, se dirige la fracción de dosis aplicada para alcanzar el órgano o tejido blanco, esto es parcialmente conseguido por administración local o por el uso de acarreadores. Sin embargo, la superficie absorbente de la mayoría de las rutas son impermeables para macromoléculas u otros sistemas de entrega blanco, de este modo se necesita otra administración, intravascular o intraarterial.⁵

iv) Terapia aguda o crónica.

Se debe considerar el aspecto de conseguir la cura o control de una condición y la expectativa de una larga terapia de fármaco, ya que son factores importantes en el diseño de liberación controlada. Los intentos para generar un implante contraceptivo de un año presenta diferentes problemas significativos, que en el diseño de un antibiótico para curar una infección.⁵

v) La enfermedad.

Los cambios patológicos durante el curso de una enfermedad juegan un rol importante en el diseño de un sistema de entrega de fármaco apropiado.⁵

vi) El paciente.

Si el paciente es ambulatorio o imposibilitado, joven o viejo, obeso o delgado; puede influenciar el diseño de un producto de liberación controlada. Un implante o inyección intramuscular de un fármaco a un paciente postrado en cama con pequeños músculos en movimiento, funciona de una manera significativamente diferente que un paciente ambulatorio, por lo que algunos de estos factores representan una variación individual por paciente.⁵

El éxito de la terapia es críticamente dependiente sobre la disponibilidad de el paciente para cumplir con el régimen. La falta de obediencia del paciente con los regímenes de dosificación prescritos es una causa común de fracasos del tratamiento. Esto ocurre particularmente con tratamientos con un largo tiempo en enfermedades crónicas. El paciente es afectado por una combinación de diversos factores como su comprensión de la necesidad de adherirse a un programa estricto de tratamiento, la complejidad del régimen terapéutico, el costo de la terapia y la magnitud de los efectos colaterales locales y/o sistémicos. El problema de la falta de obediencia del paciente queda parcialmente resuelto con el uso de sistemas de entrega de fármaco de liberación controlada.⁶

1.5 Factores Biológicos que Influyen en el Diseño y Funcionamiento de Productos de Liberación Controlada

1.5.1 Absorción.

Antes que el fármaco administrado pueda llegar al sitio de acción en concentraciones efectivas, este debe vencer un número de barreras. Estas barreras son principalmente una sucesión de membranas biológicas, tales como el epitelio gastrointestinal, pulmones, y sangre. Las membranas corporales son generalmente clasificadas como de tres tipos principales: a) aquellas compuestas de varias capas de células, como la piel; b) aquellas compuestas de una simple capa de células, como el epitelio intestinal; y c) aquellas de menos de una célula de espesor, como la membrana de una simple célula. En la mayoría de los casos un fármaco debe atravesar más de uno de estos tipos de membranas antes que el alcance el sitio de acción. Por ejemplo, un fármaco tomado oralmente debe primero cruzar las membranas gastrointestinales (estómago, intestino delgado y grueso), entrar a circulación general, pasar al órgano o tejido con el cual tiene afinidad, ganar la entrada al tejido y entrar individualmente a las células. Para mantener un nivel constante de fármaco en sangre o tejido, tiene que ser uniformemente liberado desde el sistema de liberación controlada, y este a su vez, ser uniformemente absorbido. Usualmente la limitante no es la absorción, sino la liberación de fármaco desde la forma de dosificación de liberación controlada.^{1,5}

Las características de absorción de un fármaco afectan mucho la conformidad como un producto de liberación controlada. Por lo que el propósito de formar un producto de liberación controlada es para poner control en el sistema de entrega, y es deseable que la velocidad de liberación sea mucho menor que la velocidad de absorción. Asumiendo que el tiempo de tránsito de la mayoría de los fármacos y depósitos en las áreas absorptivas del tracto gastrointestinal sea de 8 a 12 horas, la vida media máxima de absorción sería aproximadamente de 3 a 4 horas; de otro modo, el depósito pasaría fuera de la región absorptiva potencial antes que la liberación se complete. Esto corresponde a una constante de velocidad de absorción mínima aparente de 0.17 a 0.23 hr^{-1} , para dar un 80 a 95% de absorción sobre este período de tiempo. La constante de velocidad de absorción es una constante de velocidad aparente, la corresponde con la constante de velocidad de liberación del fármaco desde la forma de dosificación. Los compuestos que demuestran constantes de velocidad de absorción verdaderas de una menor magnitud, probablemente serían malos candidatos para sistemas de liberación sostenida.^{3,4}

La fracción de fármaco absorbido de una dosis de liberación no controlada, puede algunas veces ser completamente baja por una variedad de razones; tales como la degradación de fármaco debido a la solvólisis o biotransformación, fármaco ligado a proteínas o pérdida física. No obstante, así como el fármaco es absorbido uniformemente, aunque incompleto, una fracción sucesiva puede ser generada por un producto de liberación controlada. Aunque el producto de liberación controlada no garantiza la absorción del fármaco, si es capaz de mantener un nivel constante de fármaco en el tejido blanco por prolongados periodos de tiempo.⁵

La biodisponibilidad de un fármaco puede ser alterada, ya que si éste solo se absorbe uniformemente sobre una parte específica del intestino delgado, y la liberación de éste no es completada durante el tiempo de tránsito de la forma de dosificación, el agente terapéutico no será absorbido y su biodisponibilidad se verá seriamente disminuida. Así, un sistema de liberación sostenida puede auxiliarse con el uso de materiales bioadhesivos que tengan afinidad por la superficie gástrica, especialmente con la capa de mucina. Sin embargo, los fármacos orales que son *ligeramente absorbidos son malos candidatos para formas de dosificación sostenida*, principalmente porque la biodisponibilidad del fármaco es limitada por el tiempo de tránsito gastrointestinal.^{3,5}

Si un fármaco es irregularmente absorbido, como ocurre en una ruta de administración con superficie absorbiva variable, como el tracto gastrointestinal, el diseño de un producto de liberación controlada es más difícil. Con respecto, a la ruta oral es bien conocido que el carácter absorbivo de los diferentes segmentos de el tracto gastrointestinal varía, lo cual a su turno puede influenciar la cantidad y velocidad de absorción para ciertos fármacos.³

1.5.2 Distribución.

La distribución de fármacos dentro de tejidos puede ser un factor importante en la cinética de eliminación del fármaco, pues no solo es bajar la concentración de fármaco circulante, sino también limitante de la velocidad en establecer equilibrio entre los fluidos sanguíneo y extracelular. El volumen aparente de distribución de un fármaco es frecuentemente usado para describir la magnitud de la distribución. Conceptualmente, este parámetro farmacocinético puede ser visto como una constante de proporcionalidad relacionando concentración plasmática de fármaco a la cantidad total de fármaco en el cuerpo.³

Para el diseño de productos de liberación sostenida o controlada se debe tener la mayor información como sea posible de la disposición del fármaco, ya que las decisiones pueden ser basadas en los parámetros farmacocinéticos, uno de los cuales es el volumen aparente de distribución y su magnitud puede ser usada como una guía para estudios adicionales y algunos comentarios a priori concernientes a la dosis del fármaco; y por lo tanto, la necesidad de un sistema de liberación controlada.

1.5.3 Biotransformación.

La biotransformación de un fármaco es un paso importante, porque puede convertir un fármaco de su forma activa a su forma inactiva y viceversa. La biotransformación de un fármaco puede ocurrir en una variedad de tejidos, algunos de los cuales unos son más ricos en enzimas que otros. Por ejemplo, el hígado es el principal órgano responsable de la biotransformación, de este modo la biotransformación ocurre después de que el fármaco ha sido absorbido dentro de la circulación general. Claramente, para una biodisponibilidad óptima la ruta de administración es dictada por el patrón de biotransformación del fármaco.^{3,5}

La biotransformación de un fármaco es reflejado en la constante de eliminación de un fármaco o por la aparición del metabolito. Indudablemente, los complejos patrones de biotransformación harán el diseño mucho más difícil, particularmente donde la actividad biológica es completa o parcialmente debida a un metabolito. Ello es; sin embargo, dos áreas que restringen el diseño de un producto de liberación sostenida. Primero, si un fármaco bajo administración crónica, es capaz de inducir o inhibir la síntesis enzimática, es un mal candidato para un producto de liberación sostenida, por la dificultad para mantener niveles sanguíneos uniformes de fármaco. Segundo, si hay un nivel sanguíneo variable de fármaco a través del metabolismo intestinal (u otro tejido), o a través del efecto de primer paso, esto también haría difícil la preparación de un producto de liberación sostenida.⁵

1.5.4 Duración de Acción.

La meta usual de un producto de liberación sostenida es para mantener niveles terapéuticos sanguíneos sobre un periodo extendido de tiempo. Para hacer esto, la velocidad con que el fármaco entra a circulación debe ser aproximadamente equivalente a la velocidad de eliminación. La velocidad de eliminación es

cuantitativamente descrita por una constante de eliminación que está relacionada con la vida media del fármaco ($t_{1/2}$). Cada fármaco posee velocidad de eliminación característica, la cual es la suma de todos los procesos de eliminación, incluyendo biotransformación, excreción urinaria, y procesos sanguíneos que permanentemente remueven fármaco desde el torrente sanguíneo. Adicionalmente, esta el hecho de que las velocidades de eliminación son individuales y pueden ser afectadas por el estado fisiológico del paciente.^{3,5}

La vida media biológica; y por consiguiente, la duración de acción de un fármaco, obviamente juegan un rol mayor en el proceso de considerar un fármaco para liberación controlada. Los fármacos que vidas medias cortas (<2horas), requieren frecuente dosificación para minimizar las fluctuaciones en los niveles sanguíneos; por consiguiente, las formas de dosificación de liberación controlada aparecen muy deseables para tales fármacos, ya que reducen la frecuencia de dosificación y con la esperanza de incrementar la complacencia del paciente. No obstante; los fármacos con vidas medias muy cortas requieren cantidades excesivamente grandes de fármaco en cada dosis unitaria para mantener efectos de liberación controlada. Hoy en día, el límite bajo de la vida media biológica necesitado para productos de liberación controlada no ha sido definido. Los principios básicos de farmacocinética sugieren que para una concentración dada de fármaco a estado fijo es decir el punto donde la velocidad de liberación desde la forma de dosificación gobierna la velocidad de absorción y esta se iguala con la velocidad de eliminación, el proceso debe ser de orden cero. Así, para un fármaco con una vida media muy corta, la velocidad deseada de liberación es de una magnitud completamente grande para una modesta duración de tiempo, sobre la cual para ser liberado a esta gran velocidad lleva a una gran cantidad de fármaco como dosis, tanto que el límite impuesto por el tamaño de la tableta o cápsula, y otras formas de dosificación podría ser excedida, por lo que son malos candidatos para la liberación controlada. No obstante, existen otros parámetros a considerar a este respecto como son el índice terapéutico y la dosis requerida; es decir, pueden existir fármacos que tengan una vida media corta pero que en una dosis requieran pequeñas cantidades de fármaco, y que a pesar de que se necesiten introducir varias dosis unitarias no se exceda la capacidad y tamaño que nos proporcione la forma farmacéutica (comprimido o cápsula), adicionalmente a lo anterior el fármaco puede tener un rango amplio del índice terapéutico lo que daría un margen de seguridad grande que permitiría incorporar la cantidad necesaria de fármaco para mantener los niveles de concentraciones plasmáticas constantes dentro de este margen sin exceder la dosis letal ni el tamaño de la forma farmacéutica. Otro factor a analizar es la vía de administración, ya que hay fármacos que tienen una vida media corta pero que pueden ser administrados vía infusión intravenosa, la cual mantiene niveles

sanguíneos constantes de fármaco, es decir una liberación de orden cero o liberación controlada. Por lo tanto; si un fármaco se descarta solo por su vida media puede ser erróneo si no se analizan los parámetros antes mencionados.^{3,5}

Algunos compuestos, tales como la prednisolona y metilprednisolona, tienen vidas medias cortas (1.0 y 3.0 h respectivamente), pero tienen una muy larga duración de acción hasta por dos días. Esto hace a los candidatos cuestionables para preparaciones de liberación controlada, como ya se mencionó anteriormente depende de otros parámetros como la vía de administración y el índice terapéutico. Los componentes terapéuticos con grandes vidas medias, generalmente de 8 horas, normalmente no son usados en preparaciones de liberación controlada, ya que su efecto es realmente sostenido.³

1.5.5 Efectos Adversos.

Se cree que para algunos fármacos, la incidencia de efectos adversos es una función de la concentración plasmática. Teóricamente, la incidencia de efectos adversos puede ser minimizado controlando la concentración a la que el fármaco existe en el plasma a cualquier tiempo dado; y por lo tanto, las formulaciones de liberación controlada aparecen para ofrecer una solución a este problema. Las formas de liberación controlada tienden a reducir los efectos adversos, manteniendo los niveles plasmáticos de fármaco dentro del rango terapéutico. Además, los fármacos con índices terapéuticos muy estrechos requieren control preciso sobre la concentración de fármaco. Sin embargo, cuando ocurre una sobredosis accidental se toma un largo tiempo para ajustar el régimen de dosificación.^{3,5}

En algunos casos se ha utilizado la liberación controlada para disminuir la incidencia de efectos adversos gastrointestinales, como en el caso de: aspirina, sulfato ferroso, cloruro de potasio, nitrofurantoina, y algunos otros. Es postulado que por la lenta velocidad a la cual los fármacos son liberados, se reduce la probabilidad de irritación gastrointestinal, debido a la pequeña cantidad de fármaco expuesto a la mucosa gastrointestinal a cualquier tiempo dado. En resumen, las propiedades farmacológicas pueden inducir efectos adversos locales y sistémicos, los cuales pueden ser frecuentemente evitados por colocación del fármaco en un conveniente sistema de liberación controlada. El mecanismo específico de liberación controlada, dependerá de la propiedad del fármaco que induce los efectos adversos.⁵

1.5.6 Margen de Seguridad.

Entre los índices usados para describir el margen de seguridad de un fármaco, el índice terapéutico como se define en la siguiente ecuación es el comúnmente usado:

$$\begin{aligned}\text{Índice terapéutico} &= \text{Dosis Media Letal} / \text{Dosis Media Efectiva} \\ &= DL_{50}/DE_{50}\end{aligned}$$

Sin embargo, esta proporción no provee información de: a) la naturaleza de la distribución de toxicidad y efectividad; b) el tamaño de dosis, produciendo efectos terapéuticos y tóxicos; y c) concentraciones plasmáticas o séricas correspondientes a niveles tóxicos y terapéuticos.^{4,5}

En el diseño de sistemas de liberación controlada o sostenida para fármacos con estrechos índices terapéuticos, el patrón de liberación debe ser preciso de manera que la concentración plasmática conseguida este dentro del rango terapéuticamente seguro y efectivo.

1.6 Factores Físicoquímicos que Influyen en el Diseño y Funcionamiento de Productos de Liberación Controlada

Las propiedades físicoquímicas a veces restringen la colocación del fármaco en una forma de liberación controlada, y pueden impedir que el fármaco se administre por la usual ruta de administración del mismo y modificar significativamente el funcionamiento, por una razón u otra. Para su diferenciación con las anteriores propiedades, se establece que las propiedades biológicas resultan de los estudios típicos farmacocinéticos: absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME); mientras que, las propiedades físicoquímicas son aquellas que pueden ser determinadas desde experimentos *in vitro*, para lo cual se describen a continuación:

1.6.1 Solubilidad Acuosa.

Los fármacos para ser absorbidos deben estar en solución, por lo cual los compuestos con *muy baja solubilidad acuosa usualmente sufren problemas de biodisponibilidad oral*, debido a que las partículas de fármaco no disueltas tienen un tiempo de tránsito gastrointestinal limitado por lo que se limita la solubilidad en el sitio de absorción. Desafortunadamente para muchos compuestos, el sitio de máxima absorción también es el área en la cual el fármaco es menos soluble.^{3,5}

Los compuestos terapéuticos más comúnmente utilizados son ácidos y bases débiles. Debido a que la forma no cargada de un compuesto preferencialmente permea a través de las membranas lipídicas, es importante notar la relación entre el pKa de el compuesto y su medio de absorción. Sin embargo, la solubilidad acuosa de los fármacos generalmente es disminuida por conversión a la forma no cargada.^{3,5}

Aunque la acción de un fármaco puede ser prolongada por su baja solubilidad, esto ocurre a costa de una biodisponibilidad inconsistente e incompleta. La elección del mecanismo para sistemas de liberación controlada oral, es limitada por la solubilidad acuosa del fármaco. Los sistemas difusionales son malos candidatos para fármacos pocos solubles, porque la concentración en solución acuosa sería baja.⁵

1.6.2 Coeficiente de Partición.

Cuando un fármaco es administrado al tracto gastrointestinal para producir, finalmente, un efecto terapéutico en otras áreas del cuerpo, debe cruzar una variedad de membranas biológicas. El coeficiente de partición influye no solo la permeación de un fármaco a través de membranas biológicas, sino también en la difusión a través de, o por medio de una membrana de liberación controlada o matriz.^{3,4,5}

El coeficiente de partición es generalmente definido como la razón de la fracción de fármaco en una fase oleosa, usualmente octanol, hacia una fase acuosa adyacente. Por lo tanto, los compuestos con un relativo alto coeficiente de partición son predominantemente liposolubles. Estos fármacos consecuentemente tienen una muy baja solubilidad acuosa, pero penetran fácilmente la membrana, aunque son incapaces de avanzar más lejos. Además, estos compuestos pueden usualmente persistir en el cuerpo por grandes periodos, debido al hecho que se pueden localizar en las membranas lipídicas de las células. Los fármacos con excesiva solubilidad acuosa, y por lo tanto, bajo coeficiente de partición difícilmente penetran las membranas, resultando en una mala biodisponibilidad. Un balance en el coeficiente de partición es necesario para dar un flujo óptimo para permeación a través de membranas biológicas y de sistemas de liberación controlada.^{3,4,5}

1.6.3 Estabilidad.

La estabilidad del fármaco en el medio al cual será expuesto, es otro factor fisicoquímico que debe ser considerado en el diseño de sistemas de liberación controlada. Los fármacos administrados oralmente pueden ser sujetos tanto a una hidrólisis ácida - básica como a una degradación enzimática. Para fármacos que son inestables en el estómago, son benéficos los sistemas que prolongan la entrega sobre el curso entero del tránsito gastrointestinal, o sistemas que retrasen la liberación hasta que la forma de dosificación alcance el intestino delgado. Los compuestos que son inestables en el intestino delgado demuestran una disminución en su biodisponibilidad cuando son administrados desde una forma de dosificación controlada. Esto es debido al hecho de que la mayor cantidad de fármaco es entregado en el intestino delgado.^{3,5}

Para conseguir una mejor biodisponibilidad y liberación controlada de fármacos que son inestables en el intestino delgado, se puede elegir otra ruta de administración. Por otro lado, la presencia de enzimas metabolizantes en el sitio de administración a lo largo del camino del área blanca, puede algunas veces ser utilizado en liberación controlada de fármacos, ya que si la molécula utilizada es un profármaco y se convierta en molécula activa al biotransformarse, esto va a depender de la cantidad de enzimas presentes.⁵

1.5.4 Ligadura Proteica.

Es bien conocido que muchos fármacos se ligan a las proteínas del plasma, ya que la mayor parte de las proteínas sanguíneas son recirculadas y no eliminadas, el fármaco unido a proteínas puede funcionar como un depósito de éste, produciendo un perfil de liberación controlada, esto ocurre especialmente cuando hay un alto grado de fármaco enlazado. Sin embargo, si está unido a proteínas gastrointestinales puede ocurrir una degradación o lavado que da como resultado una reducción del fármaco libre disponible para la absorción.⁵

2. SISTEMAS ORALES DE LIBERACION CONTROLADA

Históricamente, la ruta de administración oral ha sido la más utilizada por sistemas de entrega de fármaco, nuevos y convencionales. Hay muchas razones obvias para esto, destacando la aceptación por el paciente y la fácil administración. Debido a la fácil producción y costo comparado con otros métodos de liberación controlada, los sistemas de disolución y difusión controlada tienen importancia primordial en entrega oral de fármacos. La mayoría de los sistemas orales de liberación controlada son por disolución, difusión o una combinación de ambos mecanismos para generar una lenta velocidad de liberación de fármaco a el medio gastrointestinal.³

2.1 Sistemas Difusionales de Liberación Controlada.

Los sistemas difusionales de liberación controlada son básicamente de dos tipos: los dispositivos de depósito y de matriz, los cuales han sido desarrollados sobre las pasadas dos décadas.^{3,5}

2.1.1 Dispositivos de Depósito.

Los dispositivos de depósito, como su nombre lo indica, son caracterizados por un centro de fármaco, el depósito, rodeado por una membrana polimérica. La naturaleza de la membrana determina la velocidad de liberación de un fármaco desde el sistema. El flujo de fármaco, J (en cantidad/área-tiempo), a través de una membrana en la dirección de menor concentración es dado por la primera ley de Fick:

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad (1)$$

donde; D es el coeficiente de difusión del fármaco en la membrana en unidades de área/tiempo. Aquí se refleja que la habilidad de las moléculas de fármaco para difundir a través del solvente es dependiente del tamaño molecular y la carga. Este coeficiente es dependiente de la concentración; por lo tanto, esta designación como un coeficiente y no como una constante, aunque para el diseño de un sistema farmacéutico este es considerado una constante. dc/dx representa la velocidad de cambio en concentración C , con respecto a una distancia x en la membrana.^{3,5}

Esto es útil para hacer la hipótesis de que el fármaco en cualquier lugar de la membrana esta en equilibrio con su respectiva superficie de membrana. Este sería el caso, donde la concentración justo dentro de la superficie de la membrana se puede relacionar a la concentración en la región adyacente por las siguientes expresiones:

$$K = C_{m(o)}/C_{(o)} \quad \text{a } x = 0 \quad (2)$$

$$K = C_{m(d)}/C_{(d)} \quad \text{a } x = d \quad (3)$$

donde, K es el coeficiente de partición, C_m es la concentración de fármaco dentro de la superficie de la membrana, $C_{m(d)}$ la concentración hacia fuera de la superficie, y d el espesor de la capa de difusión.³

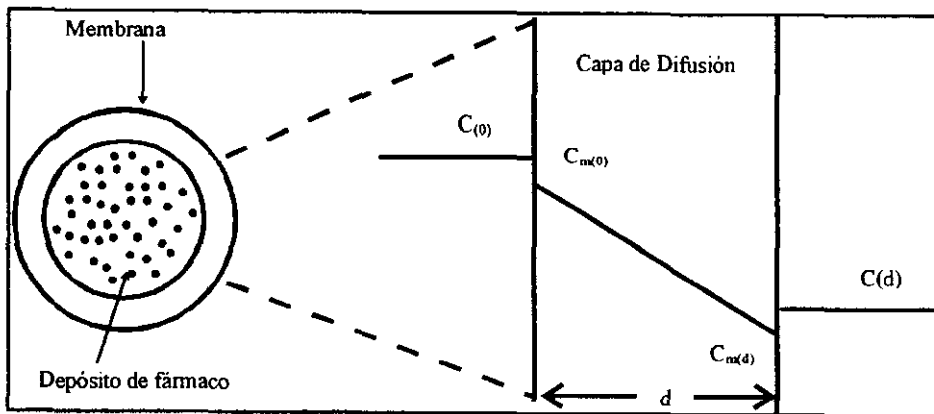


Figura 2. Representación esquemática de un dispositivo de depósito difusional. $C_m(o)$ y $C_m(d)$ representan las concentraciones de fármaco dentro de la capa de difusión, C_o y $C(d)$ representan las concentraciones en las regiones adyacentes a esta capa y d es el espesor de la capa de difusión.³

Asumiendo que D y K son constantes, integrando se simplifica a:

$$J = DK\Delta C/d \quad (4)$$

donde; ΔC es la diferencia de concentración a través de la membrana. El fármaco liberado varía dependiendo de la geometría del sistema. El sistema más simple a considerar es el de un bloque, donde el fármaco liberado es solo desde una superficie como se muestra en la figura 3. En este caso la ecuación se puede escribir como:

$$dM_t/dt = ADK\Delta C/d \quad (5)$$

donde; M_t es la masa de fármaco liberado después de un tiempo t , dM_t/dt es la velocidad de liberación a un tiempo t , y A el área expuesta de la superficie del depósito y K es el coeficiente de partición entre la membrana y el medio de disolución.³

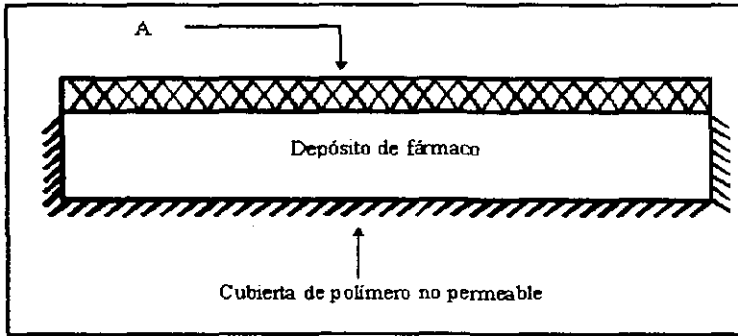


Figura 3. Representación de una configuración de un bloque de un sistema de depósito difusional, donde A es el área expuesta de la superficie del depósito.³

El lado izquierdo de la ecuación (5) representa la velocidad de liberación del sistema; un verdadero sistema de liberación controlada con una velocidad de liberación de orden cero, es posible solo si todas las variables del lado derecho permanecen constantes.³

Un parámetro importante en la Ec. (5) es el coeficiente de partición, el cual es definido como la concentración de fármaco en el centro en relación con la concentración de fármaco al otro extremo de la cubierta de polímero. Si el coeficiente de partición es alto, el fármaco del centro se consume en un corto tiempo, de modo que se observa una liberación de orden cero solo sobre un corto segmento del curso de la liberación de fármaco, y esto es un ineficiente sistema de entrega. Para un efectivo sistema difusional, el coeficiente de partición debe ser menor a la unidad. Si el valor de este coeficiente es mayor a 1, el polímero que rodea no representa una barrera, y la liberación del fármaco es de primer orden.^{3,5}

Los sistemas difusionales de depósito tienen varias ventajas sobre las formas de dosificación convencional. Ellos pueden ofrecer liberación de fármaco de orden cero, la cinética de ellos puede ser controlada cambiando las características del polímero para hacer frente al fármaco y a las condiciones de la terapia. La inherente desventaja, a menos que el polímero usado sea soluble, es que el sistema debe ser removido de algún modo del cuerpo después que el fármaco ha sido liberado. Esto no es de gran importancia para sistemas orales, pero es una consideración importante para sistemas implantables. Adicionalmente, la mayoría de los polímeros generalmente muestran baja permeabilidad para compuestos de alto peso molecular, tales como las proteínas.³

Otro punto importante a considerar es que, en general, la cantidad de fármaco contenida en el depósito es mucho más grande que la dosis usual necesitada, puesto que la forma de dosificación es diseñada para sostener la entrega sobre muchos intervalos de dosificación. Cualquier error en producción o algún daño accidental a la forma de dosificación que expondría el centro del depósito al medio podría dar una cantidad potencialmente tóxica de fármaco al paciente. Esta es una consideración importante cuando se diseñan estas formas de dosificación para fármacos con índices terapéuticos con margen de seguridad pequeño y de alta toxicidad. Finalmente, el costo de estos sistemas puede ser mucho más grande que el de sus contrapartes convencionales.³

2.1.2 Dispositivos Matriz.

En este sistema, un fármaco sólido es dispersado en una matriz insoluble, la velocidad de liberación es dependiente de la velocidad de difusión del fármaco y no de la velocidad de disolución del sólido. En este modelo, el fármaco en la capa externa expuesta a la solución es disuelto primero y entonces difundirá afuera de la matriz. Este proceso continua con la interface entre el medio de disolución y el fármaco móvil hacia el interior. Obviamente, este sistema para ser de difusión controlada, la velocidad de disolución de partículas de fármaco dentro de la matriz debe ser mucho más rápida que la velocidad de difusión de fármaco disuelto restante en la matriz.³

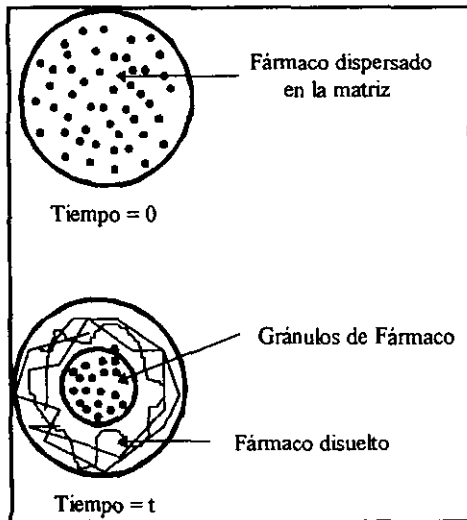


Figura 4. Sistema difusional matriz antes de la liberación de fármaco (tiempo=0) y después de una liberación parcial de fármaco (tiempo=t).³

Las ecuaciones que describen la velocidad de liberación de fármaco dispersado en un sistema de matriz inerte, han sido previamente derivadas por Higuchi. La siguiente ecuación puede ser escrita basada en la Fig. 5.

$$dM/dh = C_0 dh - (C_s/2) \quad (6)$$

donde; dM es el cambio en la cantidad de fármaco liberado por unidad de área, dh es el cambio en el grosor de la zona de matriz la cual ha sido consumida de fármaco, C_0 la cantidad total de fármaco en una unidad de volumen de la matriz, y C_s es la concentración de saturación del fármaco dentro de la matriz.³

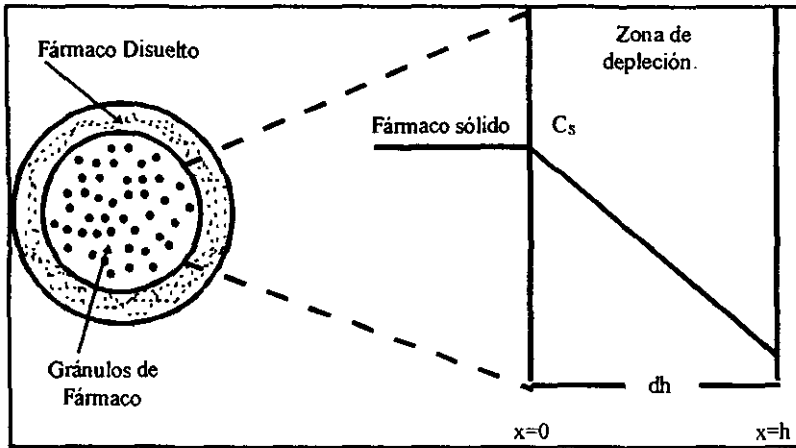


Figura 5. Representación esquemática de un sistema de liberación de matriz C_s es la concentración de saturación en la matriz y h distancia, de la zona de depleción.³

De la teoría de difusión,

$$dM = DmCs/h \quad (7)$$

donde; Dm es el coeficiente de difusión del fármaco dentro de la matriz. Igualando ecuaciones (6) y (7), integrando, y resolviendo para h dadas

$$M = (CsDm(2Co - Cs) t)^{1/2} \quad (8)$$

cuando la carga de fármaco es mucho mayor que la concentración de saturación, esto es, $Co \gg Cs$.

$$M = (2CsDmCot)^{1/2} \quad (9)$$

lo cual indica que la cantidad de fármaco liberado es una función de la raíz cuadrada del tiempo. De una manera similar, el fármaco liberado desde una matriz porosa o granular puede ser descrita por:

$$Q = M = (DsCa(P/T)(2Co - pCa)t)^{1/2} \quad (10)$$

donde; C_0 es la cantidad total de fármaco en una unidad de volumen de la matriz, p es la porosidad de la matriz, T es la tortuosidad, C_a la solubilidad de el fármaco en el medio de liberación, D_s es el coeficiente de difusión en el medio de liberación y Q es el peso en gramos de fármaco liberado al medio de disolución por unidad de área.³

Las condiciones que se establecen al derivar la ecuación (10) son las siguientes:

1. Durante la liberación se mantiene un estado pseudoconstante.
2. La cantidad total de fármaco presente por unidad de volumen en la matriz, C_0 , es sustancialmente mayor que la solubilidad de saturación del fármaco por unidad de volumen en la matriz, C_a .
3. El medio de liberación se mantiene en condiciones sink en todo momento.
4. Las partículas de fármaco tienen un diámetro mucho más pequeño que la distancia media de difusión.
5. El coeficiente de difusión permanece constante
6. No ocurre interacción entre el fármaco y la matriz

Para propósitos de tratamiento de datos la ecuación (10) puede ser reducida

a:

$$Q = Kt^{1/2}$$

donde; K es una constante que engloba toda la parte derecha de la ecuación (10) a excepción del tiempo ya que estos parámetros permanecen constantes, de modo que si la liberación de fármaco a partir de la matriz es controlada por la difusión, una gráfica de cantidad de fármaco liberado en función de la raíz cuadrada de tiempo debe ser lineal. Si éste es el caso, se puede controlar la liberación de fármaco desde un sistema de matriz homogéneo, variando los siguientes parámetros:

1. Concentración inicial de fármaco en la matriz
2. Solubilidad del fármaco en el sistema matriz
3. Porosidad
4. Tortuosidad
5. Sistema polimérico que forma la matriz

Como en un dispositivo de depósito, frecuentemente es necesario que una porción del fármaco se libere rápidamente para su inmediata absorción, usualmente se coloca la dosis inicial en el recubrimiento de la tableta. En sistemas no cubiertos, la dosis inicial es simplemente tableteada con la dosis sostenida. Los materiales comúnmente utilizados en dispositivos de matriz de difusión controlada son: polímeros insolubles, compuestos grasos y polímeros hidrofílicos.^{3,5}

Los sistemas matriz ofrecen diversas ventajas; en general son fáciles de hacer y pueden liberar compuestos de alto peso molecular. Como el fármaco es dispersado en el sistema matriz, un accidental goteo o fuga de fármaco del componente total es menos probable de ocurrir, si bien en algunos casos quebrando el material matricial puede causar una liberación no deseada. La principal desventaja de este sistema es que la matriz remanente debe ser removida después de que el fármaco ha sido liberado. Así mismo, las velocidades de liberación generadas no son de orden cero ya que la velocidad varía con la raíz cuadrada del tiempo. Un efecto sostenido; sin embargo, puede ser producido a través del uso de velocidades de liberación muy lentas, las cuales en un gran número de aplicaciones son indistinguibles de orden cero.³

2.2 Sistemas de Disolución Controlada.

Los productos orales de liberación controlada tienen como paso limitante la *velocidad de disolución*. Un fármaco con baja velocidad de disolución es inherentemente de propiedades de acción sostenida. Así, para realizar un producto de liberación controlada se haría por decremento en su velocidad de disolución; y esta es la meta en el diseño de los sistemas de disolución controlada. Lo cual se realiza similarmente en la producción de formas de dosificación de recubrimiento entérico, para proteger al estómago de los efectos de los fármacos, tales como la aspirina, donde es usado un recubrimiento que se disuelva en medio neutral o alcalino. Esta inhibición de liberación de fármaco hasta alcanzar el alto pH del intestino, en las formas de dosificación de capa entérica no son exactamente de acción sostenida, pero tiene una función útil dirigiendo la liberación del fármaco a un sitio específico. Esto puede ser empleado para compuestos que son degradables por las severas condiciones establecidas en la región gástrica. Los sistemas de disolución controlada pueden ser hechos para ser de acción sostenida por diversos caminos, alternando capas de fármaco o con fármaco recubierto, *variando el grosor de la capa*, como se muestra en la Figura 6.^{3,5}

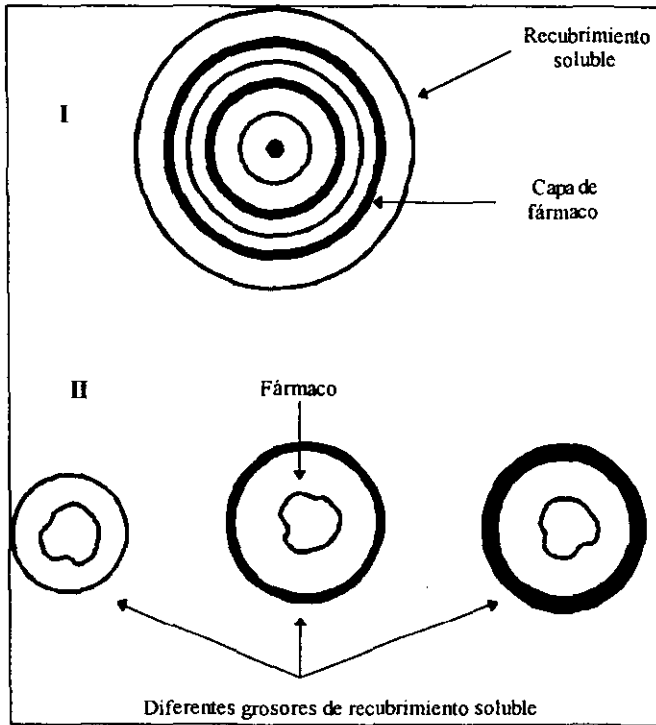


Figura 6. Sistemas de entrega de fármaco de disolución controlada. El primero, un dispositivo tipo glóbulo simple con capas alternativas de fármaco de velocidad controlada. El segundo, son glóbulos conteniendo fármaco con diferente grosor de recubrimiento soluble.³

2.3. Sistemas Osmóticos de Liberación Controlada.

En este tipo de sistemas de entrega de fármaco, la presión osmótica es la fuerza conductora que genera la liberación constante de fármaco, este sistema es creado aplicando una membrana semipermeable alrededor de un centro de fármaco activo osmóticamente, o un centro de fármaco inactivo osmóticamente en combinación con una sal activa osmóticamente. Un orificio de entrega es hecho en cada sistema. Cuando el sistema esta expuesto al agua o a cualquier fluido corporal, el flujo del agua es hacia dentro del centro debido a la diferencia de presión osmótica a través de la membrana.⁵

Estos sistemas osmóticos son ventajosos porque se obtienen liberaciones de orden cero, no se requiere reformulación para diferentes fármacos, la liberación es independiente del medio del sistema y en teoría es independiente de las propiedades del fármaco. Sin embargo, estos sistemas son relativamente costosos y para ciertas aplicaciones requiere implantación; además, para fármacos que son inestables en solución, estos sistemas serían inapropiados debido al hecho de que el fármaco permanecen en solución por periodos extendidos antes de liberarse.³

2.4. Sistemas de Intercambio Iónico.

Este es un atractivo método para sistemas de entrega sostenida, porque en teoría, las características de liberación del fármaco dependen solo del medio iónico de la resina que contiene al fármaco; y por lo tanto, es menos susceptible a las condiciones del medio, tales como contenido enzimático y pH en el sitio de absorción.³

Los sistemas de intercambio iónico utilizan resinas compuestas de polímeros insolubles en agua, conteniendo grupos aniónicos y catiónicos en repetidas posiciones en la cadena de resina. El complejo fármaco-resina es preparado por exposición repetida de la resina con el fármaco en una columna cromatográfica o por contacto prolongado en solución. Este complejo es lavado para remover contaminantes iónicos y secado para formar partículas o glóbulos. El fármaco es enlazado a la resina y liberado intercambiándose con cargas iónicas apropiadas en contacto con los grupos de intercambio iónico.^{3,5}

Este sistema es ventajoso para fármacos que son altamente susceptibles a la degradación por proceso enzimático puesto que ofrece un mecanismo protector por alteración temporal del sustrato. Sin embargo, la velocidad de liberación esta limitada por la concentración de iones presentes en el área de administración. La liberación puede ser controlada recubriendo el complejo resina-fármaco con compuestos hidrófobos como etilcelulosa o ceras.^{3,5}

2.5. Microacarreadores.

El comportamiento de los fármacos in vivo frecuentemente puede ser cambiado de manera dramática por acoplamiento del fármaco a un acarreador. La cinética de depuración plasmática, distribución en tejido, biotransformación, e interacciones celulares del fármaco son dictados o por lo menos fuertemente influenciados por el comportamiento del acarreador. En algunos casos, la juiciosa explotación de estos cambios en comportamiento farmacodinámico puede conducir a un mejor uso del índice terapéutico del fármaco. No obstante, se requiere un detallado entendimiento de la interacción del acarreador con los sistemas celulares y órganos. Una variedad de agentes han sido usados como acarreadores de fármaco. Estos incluyen inmunoglobulinas, proteínas séricas, polisacáridos, u otras macromoléculas, e igualmente células, comúnmente eritrocitos, sistemas micelares y emulsiones.⁵

Los sistemas micelares convencionales son conocidos por mejorar la solubilidad de fármacos pobremente absorbibles, resultando en una mejor biodisponibilidad. El problema de solubilidad puede ser resuelto por disolución del fármaco en micelas; pero en general, esta es una mala solución porque las micelas son muy inestables bajo dilución e interactúan con varios componentes sanguíneos después de la administración intravenosa. Las micelas mezcladas (*microacarreadores*) ahora son reconocidas como un potenciador de absorción gastrointestinal para fármacos pobremente absorbibles. Un incremento significativo de absorción de heparina, una macromolécula pobremente absorbible, ha sido reportado cuando es administrada atrapada en sistemas micelares mezclados consistentes de sales biliares-monooleína/ácido oléico. Los sistemas micelares mezclados pueden ser usados como vehículo para diseño de nuevos sistemas de entrega para fármacos pobremente absorbibles.⁷

3. EMULSIONES

Una emulsión es una dispersión en la cual la fase dispersa es compuesta de pequeños glóbulos de un líquido distribuido a través de un vehículo en el cual este es inmisible. Cuando dos líquidos inmiscibles son mecánicamente agitados ambas fases tienden a formar glóbulos, cuando se detiene la agitación los glóbulos rápidamente coalescen y los dos líquidos se separan. El tiempo de vida de los glóbulos es materialmente incrementado si un emulsificante es adicionado a los dos líquidos inmiscibles. Usualmente solo una fase persiste en forma de glóbulos por un periodo prolongado de tiempo, esta fase es llamada fase interna (dispersa o discontinua), y es rodeada por una fase externa (continua). Las emulsiones que tienen una fase interna oleosa y una fase externa acuosa son referidas como emulsiones aceite en agua, y son comúnmente designadas como emulsiones "o/w". Inversamente, las emulsiones que tienen una fase interna acuosa y una fase externa oleosa son llamadas emulsiones agua en aceite y son referidas como emulsiones "w/o". La mayoría de las emulsiones convencionales de uso farmacéutico tienen partículas dispersas cuyo tamaño oscila entre 0.1 y 100 μm . Las emulsiones son termodinámicamente inestables como resultado del exceso de energía libre asociada a la superficie de los glóbulos. Los glóbulos dispersos; por consiguiente, tratan de unirse y reducir la superficie.^{1,3,8,9}

Generalmente para preparar una emulsión "estable", es necesaria una tercer fase, que es un agente emulsificante, el cual reduce la tensión superficial e interfacial. La separación de fases puede reducirse a niveles insignificantes añadiendo el agente emulsificante. Su elección con frecuencia es fundamental para lograr una buena emulsión; por lo cual se debe conocer lo siguiente: 1) las propiedades deseables de los agentes emulsionantes, 2) la forma en que diferentes emulsionantes optimizan la estabilidad de la emulsión, y 3) la forma en que el tipo y las propiedades físicas de la emulsión pueden ser afectadas por dicho agente. En base de su estructura los emulsificantes (o agentes surfactantes) pueden ser descritos como moléculas que comprenden ambas porciones, una hidrofílica (oleofóbica) y otra hidrofóbica (oleofílica). Esta es la razón de que este grupo de compuestos son frecuentemente llamados anfifílicos.^{1,8,9}

Las moléculas surfactantes son adsorbidas en la interfase aceite-agua, con el extremo hidrocarbónico del surfactante en la fase oleosa y la cabeza polar en el agua. La molécula anfifílica puede ser observada como el eslabón entre las dos fases de una marcada diferencia de polaridad. El tipo de emulsión formado depende de varios factores, de particular importancia en este aspecto es la proporción de volumen de fase (la proporción de las cantidades de aceite y agua en el sistema), y el valor HLB de los surfactantes. Las moléculas de surfactante en una emulsión son empaquetadas en una capa condensada en la interfase aceite-agua. De este modo, el tamaño de glóbulo en una emulsión puede ser afectado por la cantidad de surfactante presentado, si solamente una limitada cantidad de surfactante es adicionado, esta no sería suficiente para formar una capa condensada sobre un gran número de pequeños glóbulos.^{1,3,9}

3.1. Sistema HLB.

Los agentes emulsificantes que tienen una buena actividad como tales, tienen alguna afinidad por la interfase la fase dispersa y el medio de dispersión, al mismo tiempo no debe ser demasiado soluble en ninguna de ellas por que si lo es se queda en la parte principal de esa fase y no se adsorbe en la interfase. Si su afinidad es de predominio hidrófilo o hidrófobo, no funcionan como agentes emulsificantes efectivos. Un emulsificante se hace más hidrófilo conforme aumenta su solubilidad en agua y se favorece la formación de una emulsión aceite/agua; y viceversa, las emulsiones agua/aceite se favorecen con los emulsionantes más lipófilos. Esto llevó al concepto de que el tipo de emulsión tiene relación con el equilibrio entre tendencias a solución hidrófila y lipófila de los agentes emulsionantes. Los agentes emulsificantes son anfifílicos porque contienen porciones hidrófilas y lipófilas; con lo que se forma la llamada escala HLB, una escala basada en el equilibrio entre estas dos tendencias opuestas, donde a cada emulsificante se le ha asignado un valor numérico el cual es una expresión de su Balance Hidrófilo-Lipófilo, es decir; un balance entre el tamaño y fuerza de los grupos hidrófilos (afinidad hacia el agua o polares) y los lipófilos (afinidad hacia el aceite o no polares), del emulsificante. El HLB de un emulsificante está relacionado con su solubilidad, por lo que un emulsificante que tenga un HLB bajo (menos de 9) tenderá a ser oleosoluble o lipófilo, y uno con un HLB alto (mayor de 11) tenderá a ser acuosoluble o hidrófilo, aunque dos emulsificantes pueden tener el mismo HLB y sin embargo mostrar diferentes características de solubilidad. Cuando el emulsificante tiene HLB bajo produce emulsiones agua en aceite, y si el HLB es alto es usado para emulsiones aceite en agua.^{1,8,10}

Un agente emulsionante debe: 1) ser tensoactivo y reducir la tensión superficial del agua a menos de 10 dinas/cm, 2) adsorberse rápidamente alrededor de los glóbulos dispersos en forma de película condensada no adherente que impida la coalescencia, 3) impartir a los glóbulos un potencial eléctrico suficiente para asegurar una repulsión mutua, 4) aumentar la viscosidad de la emulsión y 5) ser efectivo en una concentración relativamente baja. Adicionalmente, la selección de estos materiales es afectado por otros factores tales como costo, toxicidad y resistencia al ataque químico o microbiológico.^{3,8}

3.2. Utilidad de las Emulsiones.

La aceptación del paciente es la principal razón de que las emulsiones sean una popular forma de dosificación oral y tópica. Algunos agentes medicinales tienen un objeccionable sabor o textura, y pueden ser hechos más aceptables para su administración oral cuando son formulados dentro de emulsiones. La utilidad de las emulsiones administradas oralmente reside en su eficiencia, es decir; la absorción y biodisponibilidad de el fármaco. Se ha demostrado que algunos fármacos son más fácilmente absorbidos cuando son administrados oralmente en forma de emulsiones. Igualmente ha sido reportado que moléculas normalmente inabsorbibles, tales como la insulina y heparina, son absorbidos cuando son incorporados dentro de emulsiones.^{8,9}

Las emulsiones del tipo aceite en agua que son administradas oralmente, permiten la administración aceptable de un fármaco de sabor desagradable solubilizado en aceite, la dispersión de este aceite en un vehículo acuoso saborizado y el reducido tamaño de partícula de los glóbulos de aceite lo vuelve más digestible y más fácilmente absorbible. Las emulsiones han sido usadas para la administración intravenosa de nutrientes lipídicos, lo cual por su emulsificación es facilitado y probablemente sería imposible a no ser que el lípido existiera en la forma de una emulsión. Se observa que este tipo de emulsiones requiere un control más riguroso del agente emulsificante y tamaño de partícula (normalmente menor a nm). Las emulsiones también han sido usadas en exámenes radiográficos y se han aplicado ampliamente en la formulación de cremas y lociones dermatológicas.^{1,8,9}

3.3. Estabilidad de las Emulsiones.

Una emulsión bien formulada debe satisfacer ciertos criterios, probablemente el requisito más importante y visible es que la emulsión debe poseer una buena estabilidad física, porque sin ella cualquier emulsión vuelve pronto a formar dos fases separadas. Igualmente, la estabilidad química de los diversos componentes de la emulsión merecen la atención del investigador, porque estos materiales pueden ser más propensos a la degradación en estado emulsionado, que cuando existen como fase definida. Ninguna emulsión puede realmente decir ser completamente estable; sin embargo, algunos productos son mucho más inestables que otros. Obviamente, al seleccionar una emulsión de un grupo de preparaciones prueba, uno descarta a cualquiera que muestre rápida inversión de fases, rompimiento, o signos de ataque microbiano. Estos tres fenómenos principalmente asociados a la estabilidad física se describen como: 1) el movimiento hacia arriba o abajo de los glóbulos dispersos en relación con la fase continua, formación de crema o sedimentación, respectivamente; 2) la floculación y posible coalescencia de los glóbulos dispersos para volver a formar las fases separadas, y 3) la inversión, por lo cual una emulsión aceite/agua se transforma en una emulsión agua/aceite y viceversa. En cualquier emulsión se lleva uno u otro de estos procesos, y ello depende de las densidades de las fases dispersa y continua. En relación a la floculación, los glóbulos dispersos se acercan pero no se fusionan, y la coalescencia que es la fusión total de los glóbulos, disminuye el número de estos y finalmente separa las dos fases no miscibles. Esto es indeseable en un producto farmacéutico donde la homogeneidad es esencial para la administración de dosis correctas y uniformes.⁸

Hay diversas técnicas relativamente simples, disponibles para examinar coalescencia y separación de fases. La observación visual, antes y después de la agitación por el trabajador experimentado puede algunas veces ser remarcadamente útil, además se encuentra el análisis del tamaño de partícula, que puede revelar la tendencia de una emulsión a la agregación y coalescencia mucho antes de que existan signos visibles de inestabilidad. La fotomicrografía también puede ser una técnica útil para probar emulsiones de la coalescencia, y por supuesto, el Coulter counter puede ser usado para determinaciones de tamaño de partícula.³

Es importante para el farmacéutico conocer el tipo de emulsión que ha preparado o que debe usar, porque este factor puede afectar a las propiedades o el comportamiento de la emulsión. Lamentablemente, los métodos conocidos pueden dar resultados incorrectos y por eso el tipo de emulsión determinada por un método siempre debe confirmarse por medio de un segundo método para tener mayor seguridad del tipo de emulsión determinado.⁸

4. ESTRUCTURAS CRISTALINAS LIQUIDAS FORMADAS POR MONOGLICERIDOS.

La asociación espontánea de moléculas anfifílicas en solución es un fenómeno bien conocido, algunas de las estructuras que pueden ser formadas son conocidas como fases cristalinas líquidas, estas fases pueden ser caracterizadas como fases erodibles o no erodibles en un exceso de solvente. Diversos monoglicéridos en agua forman fases cristalinas líquidas cúbicas no erosionables, que debido al dominio de ambos caracteres polar e hidrófobo, pueden solubilizar sustancias lipofílicas y/o hidrofílicas. Ejemplos de tales sustancias son: dioleilfosfatidilcolina, glicerol, colesterol, colato de sodio, proteínas globulares entre 14-150 Kda, y el péptido hidróbo gramicidina. Puesto que los monoglicéridos son fisiológicamente sustancias completamente aceptables, aparecen como una base atractiva para la formulación de sistemas de entrega de fármaco.^{11,12,13,14.}

La ventaja que ofrecen las fases cristalinas líquidas para ser usadas como una matriz para fármacos biodegradables, es porque existe la necesidad de proteger al fármaco frente a la degradación enzimática. Así; las enzimas (por ejemplo, lipasas) llevan a cabo su reacción enzimática con gran eficiencia en la interfase agua/hidrocarbón de una bicapa lipídica. Por lo tanto; una fase cúbica formada por bicapas lipídicas puede construir una matriz apropiada para procesos enzimáticos, ya que el fármaco puede ser incorporado dentro de la fase cúbica y debido a que en pequeños volúmenes tiene una gran área interfacial, provee grandes áreas de ataque lipofílico, donde las enzimas pueden realizar su ataque lipofílico, las cuales ya no atacarán al fármaco, por lo que son efectivamente almacenados en la fase cúbica, quien actúa como un factor de protección del fármaco. Así, los monoglicéridos que son capaces de formar fases cristalinas líquidas por hinchamiento en medio acuoso, pueden ofrecer sistemas tipo matriciales para la liberación controlada de sustancias farmacológicas sujetas a rápida degradación biológica, además de proporcionar una alternativa para fármacos en sistemas poliméricos.^{11,15,16,17,18,19,20.}

Un punto de partida para el análisis de estas fases son la estructura del cristal y el diagrama de fases lípido/agua. La estructura general de los lípidos en el estado sólido es un gran número de bicapas moleculares planas. En solución acuosa las cadenas hidrocarbón son empacadas en la parte inferior de estas bicapas, y las cabezas polares forman la superficie externa, este es el agregado conocido como micelas esféricas consistiendo típicamente de 50-100 moléculas lipídicas. La fase

cristalina líquida con gran colocación ordenada en una dimensión, es llamada lamelar (L_{α}). Hay también otros dos tipos de estructuras en sistemas lípido-agua, ambas basadas en la bicapa lípido, una de ellas es la fase hexagonal, esta consiste de infinitas ahujas de agua ordenadas en un enrejado bidimensional y separadas por bicapas de lípido. El otro tipo de fase es la de estructura cúbica que consisten de infinitas bicapas curvas. Una fase cúbica líquida cristalina lípido/agua, es una en la cual los agregados lipídicos forman un enrejado tridimensional, separados por canales de agua; las dimensiones típicas entre bicapas son de 2-20 nm. Así, las fases cúbicas son isotrópicas, mientras que las fases lamelar y hexagonal son anisotrópicas. Estos tres tipos de fases exhiben periodicidad uni-, di-, y tri-dimensional, y ello puede ser inequívocamente identificado por sus patrones de difracción de rayos X las membranas de lípido muestran al menos una de estas fases.^{11,13,21,22}

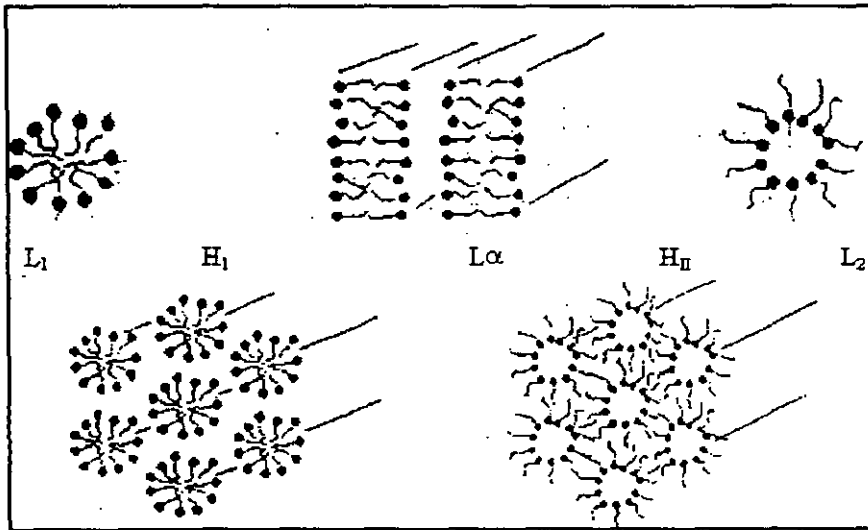


Figura 7. Representación de las micelas que forman los lípidos en presencia de agua.²¹

El efecto de contenido de agua y la temperatura en la existencia de las diferentes fases es definido por el correspondiente diagrama de fases lípido-agua. Las fases más comunes de interés que se establecen para los sistemas anfipáticos son: 1) La solución micelar con estructuras agregadas normal (L_1), o reversible (L_2); 2)

fase cristalina líquida lamelar (L_{α}); 3) fases cristalinas líquidas hexagonales normal (H_I), o reversible (H_{II}), estas fases se observan esquemáticamente en la figura 7; y 4) fase cristalina cúbica, formada con un exceso de agua. El aumento de temperatura así como el incremento en el contenido de agua favorece la formación de una u otra de las diferentes fases líquidas cristalinas, pero no son los únicos factores que lo pueden hacer, también está el hecho que en recientes investigaciones se ha demostrado que sustancias lipofílicas pueden promover la formación de tipos de fases inversas lípido-agua, tales como: una cúbica bicontinua, hexagonal inversa y micelar inversa.^{13,22,23.}

Desde un punto de vista metodológico es conveniente dividir las fases cúbicas dentro de dos grupos fundamentalmente diferentes: 1) estructuras cúbicas teniendo regiones continuas de ambos componentes, polar (agua) y no polar (cadenas hidrocarbónico); y 2) estructuras cúbicas con regiones hidrocarbónico discontinuas, pero con regiones continuas de agua, (estructuras "aceite en agua"); o con regiones discontinuas de agua, pero con regiones continuas de hidrocarbónico, (estructuras "agua en aceite"). Las fases cúbicas pertenecientes a el primer grupo son usualmente llamadas bicontinuas, puesto que son continuas en agua y cadenas de hidrocarbónico. La mayor parte de las fases cúbicas formadas por membranas lipídicas muestran tener tal estructura, que son extremadamente viscosas, mientras que las fases construidas sobre agregados globulares usualmente son menos viscosas y tienen una mayor consistencia gelatinosa. Con una comparación de los coeficientes de difusión translacional de lípido, es posible distinguir a las dos fases cúbicas. En fases cúbicas bicontinuas, la difusión de moléculas lipídicas puede ocurrir sobre distancias macroscópicas con grupos polares pasando a través de regiones hidrocarbónico, o con cadenas hidrocarbónico pasando a través de regiones de agua. De esta manera, si el coeficiente de difusión determinado de agua en una fase cúbica es comparable a el del agua libre, las regiones de agua son continuas.^{13,24.}

Los lípidos han recibido considerable atención para ser usados como alternativas para polímeros acarreadores o materiales de recubrimiento en el desarrollo de sistemas de entrega de fármaco. La mayor ventaja de los lípidos contra polímeros incluye su baja fusión, no hay necesidad de solventes orgánicos para la solubilización, ausencia de impurezas tóxicas tales como monómeros residuales, catálisis e iniciadores y la potencial biocompatibilidad y biodegradabilidad. Se han construido diagramas de fase de monoglicéridos que forman fases líquidas cristalinas en presencia de agua, entre ellos están: monomiristina, monopalmitina, monoestearina, monoelaidina, monooleína y monolinoleína.^{13.}

4.1 Sistema Monooleína/Agua.

La monooleína (o gliceril monooleato) es un monoglicérido anfílico insoluble en agua ($S \cong 10^{-6} M$), que en presencia de ésta da diversas fases con diferentes propiedades reológicas. La monooleína es un material ceroso y funde en forma pura $36^\circ C$. Si se adiciona una pequeña cantidad de agua a la monooleína, ésta forma micelas inversas del lípido (L_2). Así, la fase L_2 es como un aceite líquido, adicionando más agua el sistema entra en la región de la fase lamelar (L_α), una fase que es mucosa y birrefringente; con un nivel más de agua el sistema se hace muy viscoso y la fase resultante es cristalina clara o fase cúbica. Una representación del diagrama de fase es dado en la Figura 8, en ella se observa que la estructura de las fases líquidas cristalinas de monooleína es dependiente de diversos factores incluyendo; contenido de agua, y temperatura. El diagrama se ven regiones de fases - L_2 , L_α , y C , a temperaturas normales, y una fase H_{II} con altas temperaturas.^{11,21,25,26,27,28.}

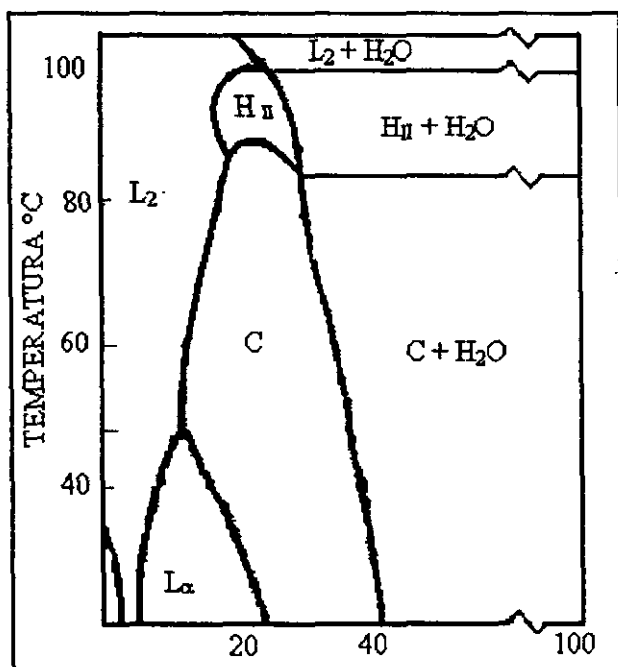


Figura 8. Diagrama de fases del sistema monooleína/agua.²⁶

La fase cúbica en presencia de exceso de agua, consiste de aproximadamente 2/3 partes de lípido y 1/3 parte de agua en peso, y con una gran área interfacial ($\approx 400 \text{ m}^2/\text{g}$ de fase). El espesor de la bicapa y el diámetro de poro de agua son de aproximadamente de 4-5 nm cada uno, lo cual lleva a la liberación controlada de fármaco. De este modo, una muestra de monooleína que es puesta en agua se hincha a un contenido de agua de aproximadamente 35% en peso, formando la rígida fase cúbica con una estructura altamente ordenada. Dos propiedades son particularmente interesantes en este contexto: la disminución de fluidez con más agua adicionada a la monooleína, y la habilidad de la fase cúbica a coexistir con exceso de agua. La figura 9 ilustra los canales de agua rodeados por bicapas lipídicas de monooleína como sillas.^{12,21,27,29.}

La monooleína forma una fase cúbica bicontinua con el agua. El coeficiente de difusión del agua en una muestra con 27% (w/w) monooleína/ H_2O , se estableció de un factor de aproximadamente 5 veces más pequeño que el del agua pura a la misma temperatura. Una reducción del coeficiente de difusión del agua, comparado con el del agua pura, es esperado en una fase cúbica con una región continua de agua: primero, las moléculas de agua son confinadas para moverse dentro de los canales de agua formados por los agregados lipídicos; y segundo, la difusión de agua es disminuída por la asociación de moléculas de agua a los grupos polares.^{24.}

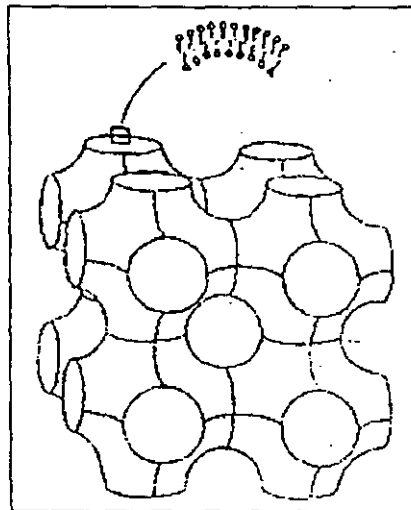


Figura 9. Representación de la fase cúbica de la monooleína en presencia de un exceso de agua.²¹

4.2 Sistema Fármaco/Monooleína/Agua

En investigaciones anteriores se ha estudiado lo que sucede cuando un fármaco es introducido al sistema y si en tal caso la fase cúbica se forma, de acuerdo a los resultados reportados se ha llegado a la conclusión de que depende del tipo de fármaco empleado ya que muchos de ellos pueden ser incorporados en una proporción de 10-15% en la fase cúbica. Si la cantidad de fármaco excede esta solubilidad en la fase cúbica, éste frecuentemente llega a ser dispersado en dicha fase. La solubilidad de los fármacos en el sistema monooleína/agua depende del tamaño de la molécula y de la concentración añadida. Se ha visto que los fármacos son solubilizados preferentemente en la región lipofílica más que en la región hidrofílica de la fase cristalina líquida. Se han manejado compuestos de diferentes polaridades y tamaño para ser introducidos en la fase cúbica del sistema monooleína/agua en una razón de 65/35%; en el caso de que los fármacos sean solubles en agua dicho medio es empleado para formar la fase cúbica, del mismo modo los fármacos solubles en lípidos pueden existir en la capa de la monooleína. El factor limitante de ambos es la concentración del fármaco la cual no debe interferir en la formación del sistema enrejado cúbico, ya que la adición de un fármaco a estos sistemas de cristal líquido puede modificar las propiedades de fase del sistema, influenciando la proporción y extensión de la liberación del fármaco. Siendo que la fase cúbica, puede solubilizar sustancias polares, anfifílicas y no polares, el agente activo y la monooleína pueden fundirse y mezclarse y esta mezcla al contacto con los fluidos corporales puede formar la fase cúbica in vivo.^{11,25}

4.3 Formación del Sistema Fármaco/Monooleína/Agua.

Como se mencionó anteriormente, la fase cúbica se puede formar de dos maneras, una puede ser mediante el hinchamiento de la monooleína en agua y la otra por adición de agua con incremento de la temperatura. Debido a que la fase cúbica de la monooleína es muy viscosa su manejo es muy difícil por lo cual se han hecho investigaciones sobre la posibilidad de elaborar un precursor, es decir, fundir o dispersar el fármaco en el monoglicérido, o la utilización de una fase cristalina líquida de mayor fluidez, y ésta al contacto con fluidos y temperatura corporales forme la fase cúbica para la liberación sostenida de fármacos. Los precursores para la fase cúbica son:

- monooleína pura
- la fase micelar reversible (0-5% peso agua)
- o la fase lamelar (5-20% peso agua)

Si cualquiera de estos tres sistemas precursores es administrado a un sitio donde esté presente el agua, el precursor se hincha y forma la fase cúbica, con un contenido final de alrededor de 35% de agua, otra forma de incorporar el fármaco y formar la fase cúbica es cuando los fármacos hidrosolubles se disuelven en agua y esta agua se usa para formar la fase cúbica; del mismo modo, los fármacos liposolubles se pueden dispersar en la capa monooleínica y formar la fase cúbica in vivo al contacto con los fluidos corporales.^{12,29,31,32}

Otro estudio se dirige hacia el desarrollo de métodos de dispersión de fármaco en la fase cúbica de la monooleína con un tamaño de partícula apropiado para una inyección intravenosa. Esta dispersión de fármaco en monooleína se le denotó como Cubosoma. La posibilidad de incorporar fármacos de varias clases aparece más grande en la formulación Cubosoma especialmente cuando los fármacos son liposolubles, debido a que son dispersados en la fase cúbica de monooleína y no solubilizados.^{12,21}

4.4. Mecanismo de Liberación del Sistema Fármaco/Monooleína/Agua.

El mecanismo para la liberación de fármaco es por intercambio difusional de agua desde el medio externo hacia la matriz (fase cúbica de monooleína), con intercambio de fármaco y agua, desde la fase interior a el medio externo. Este intercambio parece exhibir una dependencia típica de raíz cuadrada de liberación de fármaco; es decir, que los perfiles de liberación del fármaco que proporciona la fase cúbica de monooleína se adaptan al modelo de Higuchi, empezando porque un dispositivo tipo matriz al cual hace referencia Higuchi, es aquel en el cual el fármaco es dispersado en una matriz insoluble, y en el sistema fármaco/monooleína/agua el fármaco puede ser dispersado en la monooleína y esta es insoluble en agua. Al igual que en los dispositivos matriciales, el sistema monooleína/agua permite primero la disolución del fármaco y después la difusión del mismo hacia afuera de la matriz. Así mismo, al obtener un gráfico de la cantidad liberada de fármaco contra la raíz cuadrada del tiempo tiene un comportamiento lineal ya que es un proceso controlado por la difusión.¹¹

También se ha encontrado que el pH y la fuerza iónica; así como, los componentes gastrointestinales pueden modificar los perfiles de liberación, así las sales biliares u otra molécula activa de superficie, puede afectar la integridad de la matriz por emulsificación del monoglicérido, e introducir una variabilidad no deseable en el funcionamiento in vivo, además de una posible micelización del fármaco disminuyendo su liberación.³¹

Finalmente se investigó que la fase cúbica de monooleína en presencia de agua ha sido probada como una matriz de liberación para fármacos como Vitamina E, aspirina, sulfato de hidroxiquinoleína y diclofenac sódico, algunos de ellos rápidamente solubles en agua y que mostraron perfiles de liberación prolongada lo que viene a demostrar y confirmar la efectividad de la fase cúbica como una matriz para liberación prolongada.³²

OBJETIVOS

Objetivo General

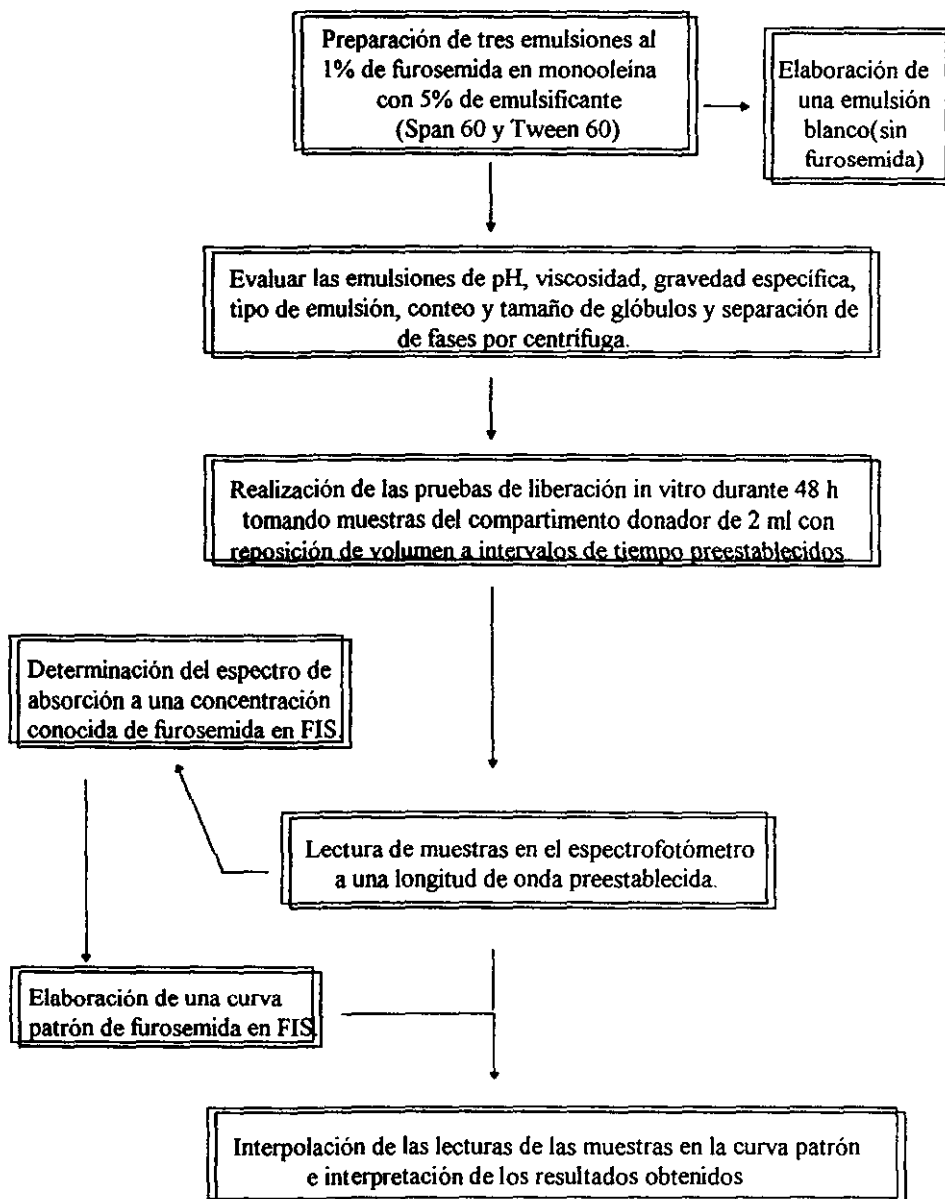
- ☛ Evaluar la capacidad del sistema monooleína/agua en fase cúbica de cristal líquido en emulsión aceite en agua, como una plataforma de liberación controlada para principios activos.

Objetivos Específicos

- Desarrollar una técnica de emulsificación para el sistema furosemida/monooleína/ agua.
- Realizar pruebas de liberación in vitro del sistema en emulsión furosemida/ monooleína/agua.
- Tratar de determinar el mecanismo de liberación del fármaco del sistema en emulsión furosemida/monooleína/agua.
- Comprobar mediante los perfiles de liberación in vitro, la capacidad que presenta la emulsión como una plataforma oral intestinal de liberación controlada.

PARTE EXPERIMENTAL

1. Diagrama de Flujo.



2. Reactivos

- Gliceril Monooleína GMOrphic-80 (Eastman. Pharmaceutical Ingredients.)
- Furosemida (Camen Química S.A de C.V)
- El resto de los reactivos fueron grado analítico

3. Materiales y Equipo

- Balanza analítica
- Picnómetro de vidrio
- Cámara de Neubauer
- Centrifuga
- Celdas de Difusión
- Espectrofotómetro Varian Cary
- Microscopio Compuesto
- Viscosímetro Brookfield LVT
- Monodisolutor Erweka con propela de vidrio
- pHmetro
- Agitador de velocidad variable

4. Metodología

4.1. Elaboración de la emulsión monooleína/furosemida/agua.

Se realizaron tres emulsiones, para cada una se pesó separadamente monooleína y furosemida, con un peso final entre los dos reactivos de 5g en una proporción 95:5 respectivamente. También se realizó una emulsión blanco la cual no contuvo furosemida. El procedimiento para todas las emulsiones fue igual y es el siguiente:

1. Se pesó separadamente la mezcla de monooleína y furosemida con 0.09g de Span 60 y 0.91g de Tween 60 por cada gramo de mezcla de furosemida y monooleína. (NOTA: Las cantidades de surfactantes fue determinada en un trabajo anterior, donde se determinó el HLB de máxima estabilidad que fue de 13.75)³²

2. En un contenedor auxiliar se fundió la monooleína a una temperatura de 36°C aproximadamente, hasta obtener un líquido amarillo claro translúcido.
3. Se adicionó la furosemida a la monooleína hasta su completa disolución y posteriormente se agregó el Span 60. Todo esto a la misma temperatura.
4. En el contenedor principal se colocaron 100 ml de agua destilada y se agregó el Tween 60 hasta disolverlo. (A una temperatura aproximadamente de 30°C)
5. Se adicionó con agitación la mezcla del contenedor auxiliar al contenedor principal y se continuó agitando a 4000 r.p.m. durante 20 minutos. Se formó una emulsión blanco de la misma manera sólo que no se le incorporó la furosemida a la fase oleosa.
6. Llevar a un volumen final de 100 ml.

4.2. Evaluaciones de las emulsiones.

Realizar las evaluaciones correspondiente a las emulsiones.

- ⇒ apariencia
- ⇒ pH
- ⇒ viscosidad
- ⇒ gravedad específica
- ⇒ prueba de centrifuga
- ⇒ tipo de emulsión
- ⇒ conteo de glóbulos
- ⇒ pruebas de liberación in vitro

4.3. Conteo de Glóbulos

Para el conteo de glóbulos se realizó una primer dilución 1/10 y una segunda dilución 1/100 con la pipeta de Thomas, posteriormente se cuentan los glóbulos presentes en cinco cuadros de los 25 que conforman la zona de glóbulos rojos, y tomando en cuenta el área del cuadrículado de la cámara, el volumen de la misma y las diluciones se obtiene un factor de 100000, el cual al ser multiplicado por los glóbulos contados nos da el número de glóbulos por mm cúbico de emulsión. El conteo se realizó por triplicado y las medias del conteo se multiplicaron por el factor.

4.4. Pruebas de liberación in vitro

4.4.1. Curva Patrón de Furosemida en FIS*

Para la realización de la curva patrón se realizó previamente el espectro de absorción de la furosemida en FIS* (Ver apéndice C), en un intervalo de 200 a 320 nm, encontrándose una longitud óptima de 276 nm. Los sistemas fueron preparados por dilución a partir de un sistema stock de furosemida FIS*, el cual tuvo una concentración final de 20.56 µg/ml; las diluciones que se realizaron fueron de 2, 6, 10, 14, y 18 ml del sistema stock y se llevaron a un volumen final de 25 ml con FIS*. Cada sistema fue preparado por triplicado.

4.4.2. Pruebas de liberación de las emulsiones furosemida/monooleína /agua.

Para estas pruebas se empleó un sistema de celdas de difusión con un área expuesta de 1.13 cm², el cual se muestra en la Figura 10, colocando entre ellas una membrana Millipore de 0.22 µm, en el compartimento donador se colocaron 4 ml de la emulsión y en el compartimento receptor 50 ml de FIS*, se mantuvo una agitación de 50 r.p.m. y una temperatura constante de 37°C durante toda la prueba. Se tomaron muestras de 2 ml del compartimento receptor (con reposición de volumen con FIS*), a diferentes tiempos. Estas muestras fueron leídas a una longitud de onda de 276 nm.

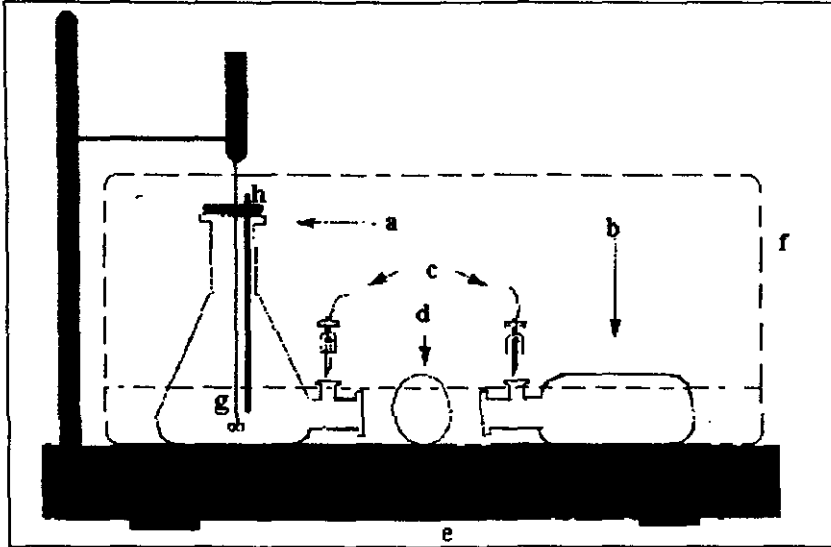


Figura 10. Aparato de liberación de las pruebas in vitro. a) compartimento receptor, b) compartimento donador, c) tapones de las celdas, d) membrana Millipore, e) monodisolutor, f) baño maría, g) propela de vidrio y h) termómetro.

4.4.3. Prueba de liberación de furosemda mezclada con una emulsión de monooleína/agua.

Estas pruebas se realizaron de igual manera a lo establecido en el apartado anterior (4.4.2), sólo que en el compartimento donador se colocó furosemda mezclada con una emulsión de monooleína en agua elaborada previamente de la misma forma como se explica en el apartado 4.1. A esta emulsión se le agregó la misma cantidad de furosemda que a las otras emulsiones, pero fue después de haber emulsificado a la monooleína en agua. El resto de la liberación se realizó igual y las muestras se leyeron a 276 nm.

4.4.4. Prueba de liberación de la emulsión blanco.

Esta se realizó al igual que en el punto 4.4.2, pero la emulsión que se colocó en el compartimento donador no contenía furosemda, lo demás se realizó igualmente y las muestras fueron leídas a una longitud de onda de 276 nm.

RESULTADOS Y DISCUSION

1. EVALUACIONES DE LAS EMULSIONES.

Una vez establecida la técnica para la elaboración de las emulsiones del sistema monooleína/fármaco/agua, se procedió a la manufactura de tres lotes de 100 ml cada uno y un cuarto que no contenía furosemida, estos fueron preparados de manera individual como se menciona en la parte metodológica (4.1), y se les realizaron las correspondientes pruebas de evaluación cuyos resultados se muestran a continuación:

Las emulsiones obtenidas presentaban una consistencia líquida de color blanco lechoso opaco, con relación a las evaluaciones de pH, viscosidad y gravedad específica fueron realizadas por triplicado, y las medias obtenidas de los valores se muestran a continuación en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de pH, viscosidad y gravedad específica de las emulsiones.

Evaluaciones/emulsión	Blanco	E 1	E 2	E 3
pH	4.23	3.92	4.10	4.26
viscosidad (cps)	8.50	8.50	8.83	8.50
Gravedad específica	1.003879	1.003724	1.003480	1.003309

Media de los valores de las evaluaciones por triplicado

En los valores de pH de la tabla 1, se puede ver que están en un rango ácido y no presentan gran diferencia entre los valores de pH de los distintos lotes, por lo cual se puede decir que la cantidad presente de furosemida, en la emulsión no es capaz de modificar notablemente el pH de la emulsión, debido a que el lote blanco presenta un valor similar al de los otros lotes que contenían al principio activo. Respecto a los resultados de viscosidad y gravedad específica, se puede decir que son muy parecidos, por lo que el proceso de elaboración proporciona emulsiones de propiedades similares y también estables ya que al someterlas a la prueba de centrifuga por 10 minutos a 3500 r.p.m., ninguno de los lotes presentó sedimentación o separación de fases.

Para la evaluación del tipo de emulsión se aplicaron dos métodos, el primero por dilución en donde todas las emulsiones se incorporaron perfectamente en agua, y el método fue la utilización de un colorante hidrosoluble (azul de metileno) el cual se incorporó dando color a toda la emulsión. Además del colorante hidrosoluble se empleó un segundo colorante, azul de algodón lactofenol, el cual se utiliza en la tinción de lípidos; y se observó por microscopía óptica que teñía de color azul los glóbulos de monooleína, confirmando así que la emulsión es del tipo aceite en agua. Esta segunda tinción fue utilizada como auxiliar para una mejor observación de los glóbulos en el conteo de los mismos, que se realizó con la cámara de Neubauer por microscopía óptica³⁴, tales resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados del conteo de glóbulos.

Emulsión	Glóbulos/mm³
Blanco	2766667
Emulsión 1	2600000
Emulsión 2	2866667
Emulsión 3	2700000

Media del conteo por triplicado.

2. PRUEBAS DE LIBERACIÓN IN VITRO

2.1 Curva Patrón de Furosemida en FIS*

Los resultados obtenidos de la curva patrón de furosemida en FIS* se muestran gráficamente en la Figura 11, donde se incluyen los correspondientes resultados del tratamiento estadístico de los datos obtenidos, donde se observa que los resultados cuentan con un coeficiente de variación de 1.069 %, este valor es menor al 2% requerido como máximo para métodos espectrofotométricos, además de realizarse las pruebas estadísticas de intercepto igual a cero y análisis de varianza de la curva de regresión que demuestran que la ordenada al origen es igual a cero y que la curva de regresión es una recta, estos resultados estadísticos dan el soporte para decir que la curva patrón es confiable para las determinaciones cuantitativas de este estudio, con lo cual esta curva se acepta para la cuantificación de las muestras de liberación de la furosemida.³⁶

Tabla 3. Curva patrón de furosemda en FIS'.

Concentración (mcg/ml)	Absorbancia			Abs./conc.		
	1	2	3	1	2	3
1.6448	0.1037	0.1026	0.1038	0.0630	0.0624	0.0631
4.9344	0.3074	0.3117	0.3103	0.0623	0.0632	0.0629
8.2240	0.5127	0.5117	0.5065	0.0623	0.0622	0.0616
11.5136	0.7032	0.7030	0.7142	0.611	0.0611	0.0620
14.8032	0.9198	0.9264	0.9158	0.0621	0.0626	0.0619

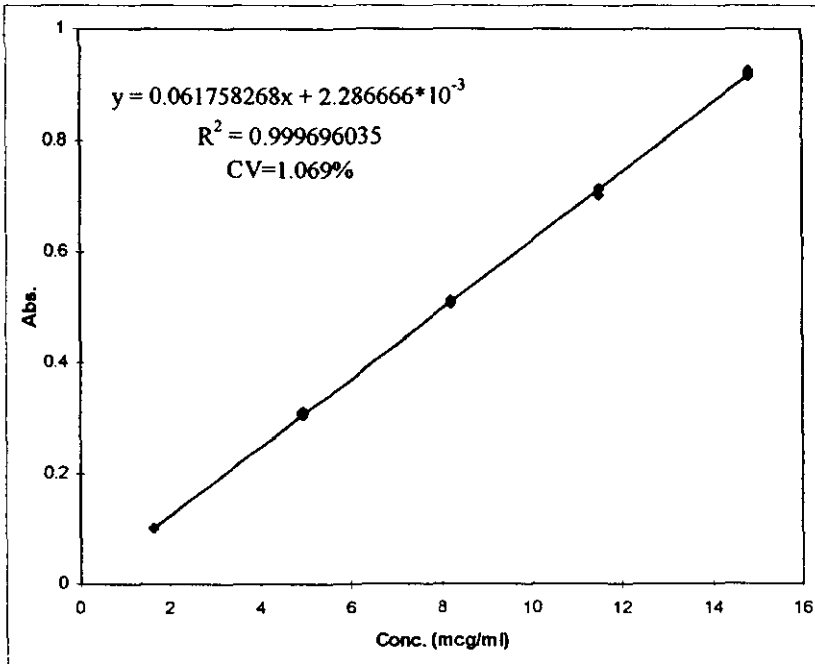


Figura 11. Curva patrón de furosemda en FIS'.

2.2. Pruebas de liberación de las emulsiones furosemida/monooleína/ agua.

Las tablas 5, 6, y 7 muestran los resultados obtenidos de la cantidad liberada de furosemida emulsionada con monooleína en fase cúbica. Las pruebas de liberación in vitro se llevaron a cabo durante 48 horas.

Tabla 5. Resultados de la liberación de la emulsión 1.

Tiempo (h)	Conc. (mcg/ml)	% liberado	$t^{1/2}$	Cant. Lib. (mcg)
0.3	0.163757	0.434325	0.547723	8.187838
0.6	0.249649	0.662133	0.774597	12.482431
1	0.487682	1.293459	1.000000	24.384103
1.5	1.167179	3.095661	1.224745	58.358933
2	1.831001	4.856290	1.414214	91.550062
3	3.024761	8.022451	1.732051	151.238048
4	3.991442	10.586339	2.000000	199.572089
5	4.757405	12.617871	2.236068	237.870227
6	5.648436	14.981116	2.449490	282.421778
7	6.364138	16.879344	2.645751	318.206892
8	7.223432	19.158416	2.828427	361.171611
9	7.978643	21.161431	3.000000	398.932169
10	8.346085	22.135981	3.162278	417.304230
11	8.753099	23.215490	3.316625	437.654973
12	9.547625	25.322778	3.464102	477.381260
15	9.963842	26.426692	3.872983	498.192083
18	11.094060	29.424325	4.242641	554.703011
21	12.133403	32.180932	4.582576	606.670172
24	13.816601	36.645208	4.898979	690.830033
27	14.670778	38.910709	5.196152	733.538917
30	15.425860	40.913381	5.477226	771.292997
33	15.755023	41.786406	5.744563	787.751145
36	16.634303	44.118485	6.000000	831.715138
42	17.620507	46.734154	6.480741	881.025349
48	17.936998	47.573570	6.928203	896.849895

Tabla 6. Resultados de la liberación de la emulsión 2.

Tiempo (h)	Conc. (mcg/ml)	% liberado	t1/2	Cant. Lib. (mcg)
0.3	1.347404	3.504808	0.547723	67.370196
0.6	1.857919	4.832738	0.774597	92.895955
1	2.111432	5.492165	1.000000	105.571613
1.5	2.717093	7.067582	1.224745	135.854629
2	3.319514	8.634575	1.414214	165.975724
3	4.785626	12.448161	1.732051	239.281320
4	6.388141	16.616552	2.000000	319.407055
5	6.320078	16.439509	2.236068	316.003894
6	6.928199	18.021328	2.449490	346.409971
7	8.031153	20.890284	2.645751	401.557674
8	8.584286	22.329069	2.828427	429.214322
9	9.030551	23.489873	3.000000	451.527556
10	10.050148	26.142003	3.162278	502.507396
11	10.383327	27.008653	3.316625	519.166326
12	10.652384	27.708514	3.464102	532.619207
15	11.191364	29.110484	3.872983	559.568193
18	12.282473	31.948629	4.242641	614.123652
21	13.285852	34.558573	4.582576	664.292575
24	14.504444	37.728322	4.898979	725.222189
27	15.643280	40.690612	5.196152	782.163984
30	15.701839	40.842934	5.477226	785.091959
33	16.274468	42.332430	5.744563	813.723375
36	16.990558	44.195094	6.000000	849.527920
42	18.888622	49.132254	6.480741	944.431104
48	19.042568	49.532690	6.928203	952.128378

Tabla 7. Resultados de la liberación de la emulsión 3.

Tiempo (h)	Conc. (mcg/ml)	% liberado	$t^{1/2}$	Cant. Lib. (mcg)
0.3	1.525518	4.014520	0.547723	76.275886
0.6	1.892570	4.980448	0.774597	94.628517
1	2.437024	6.413222	1.000000	121.851214
1.5	3.014899	7.933944	1.224745	150.744943
2	3.756314	9.885038	1.414214	187.815715
3	4.671893	12.294454	1.732051	233.594632
4	6.023429	15.851128	2.000000	301.171440
5	7.391546	19.451436	2.236068	369.577287
6	7.968643	20.970113	2.449490	398.432155
7	8.796395	23.148408	2.645751	439.819758
8	9.735355	25.619355	2.828427	486.767749
9	10.355135	27.250355	3.000000	517.756744
10	10.865391	28.593134	3.162278	543.269549
11	11.917048	31.360653	3.316625	595.852414
12	12.317068	32.413337	3.464102	615.853406
15	12.527316	32.966620	3.872983	626.365778
18	13.731739	36.136155	4.242641	686.586936
21	14.839320	39.050842	4.582576	741.966006
24	16.649776	43.815200	4.898979	832.488798
27	17.415156	45.829357	5.196152	870.757790
30	18.165704	47.804483	5.477226	908.285180
33	18.471356	48.608830	5.744563	923.567776
36	18.802980	49.481525	6.000000	940.148984
42	20.308406	53.443174	6.480741	1015.420308
48	21.023950	55.326185	6.928203	1051.197508

En las tablas 1 y 2 se muestran los resultados obtenidos de las evaluaciones fisicoquímicas aplicadas a las emulsión blanco; sin embargo, las muestras de la prueba de liberación para la emulsión blanco no presentaron lecturas de absorbancia, lo que indica que las concentraciones obtenidas mediante el análisis espectrofotométrico realizado a las emulsiones 1, 2 y 3, dependen solo de la liberación de la furosemda, y que no hay interferencia por parte de los otros componentes de las emulsiones; no obstante, el FIS fue saturado de monooleína y de los surfactantes para que cualquier interferencia que pudiera existir no afectara a los resultados obtenidos.

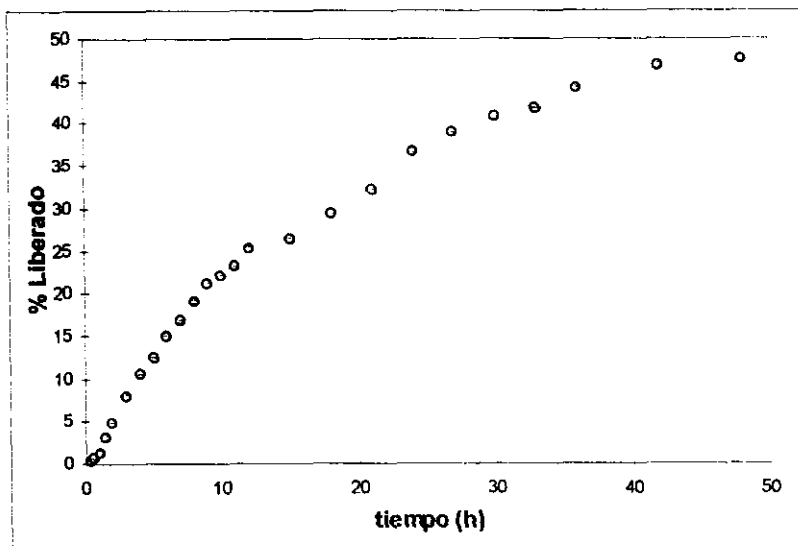


Figura 12. Perfil de liberación de furosemda de E 1, en cantidad liberada vs tiempo.

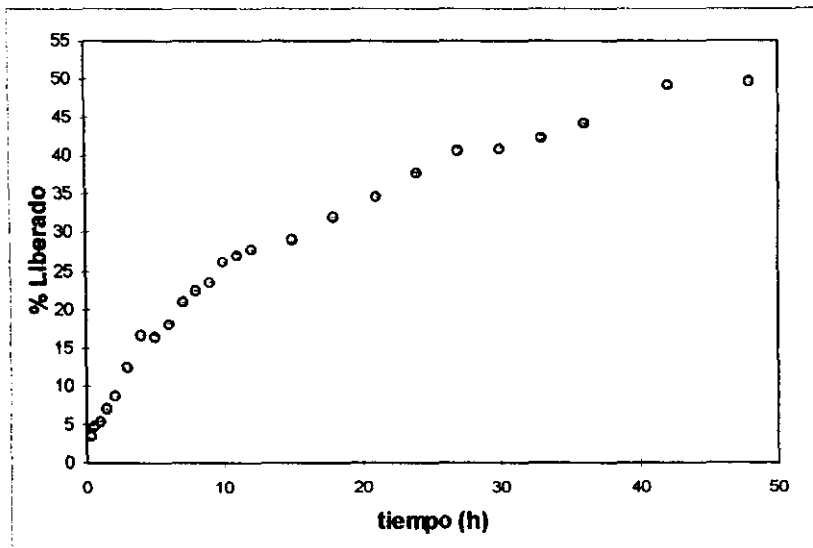


Figura 13. Perfil de liberación de furosemida de E 2, en cantidad liberada vs tiempo.

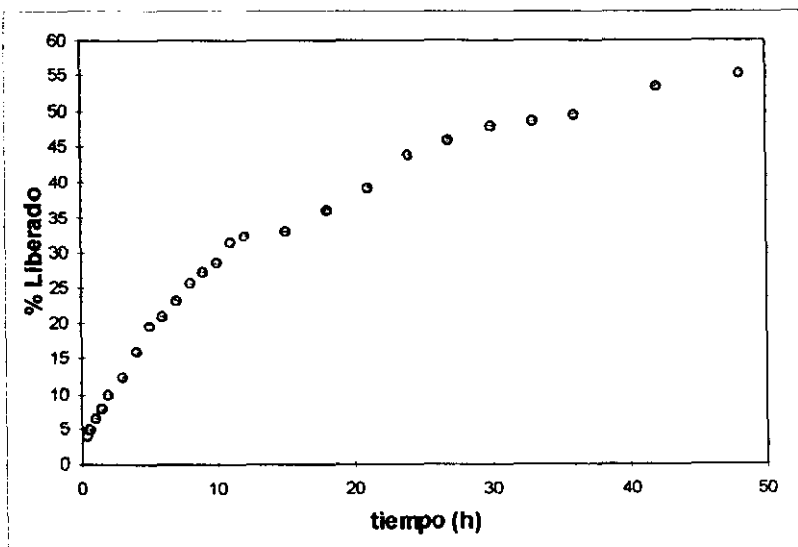


Figura 14. Perfil de liberación de furosemida de E 3, en cantidad liberada vs tiempo.

Los perfiles de liberación de los tres lotes de emulsión mostraron el mismo comportamiento, solo en el perfil de liberación de la emulsión 1 (Figura 12), se nota que las cantidades a los primeros tiempos fueron menores en comparación a las que muestran los perfiles de liberación de las emulsiones 2 y 3 (Figuras 13 y 14). En la Figura 15 esto se percibe mejor al tener juntos los tres perfiles de liberación; sin embargo, a pesar de haber liberado una menor cantidad inicial siguió un comportamiento igual al de las emulsiones 2 y 3. Un factor que pudo haber sido causa de esta variabilidad en los resultados obtenidos son los errores experimentales

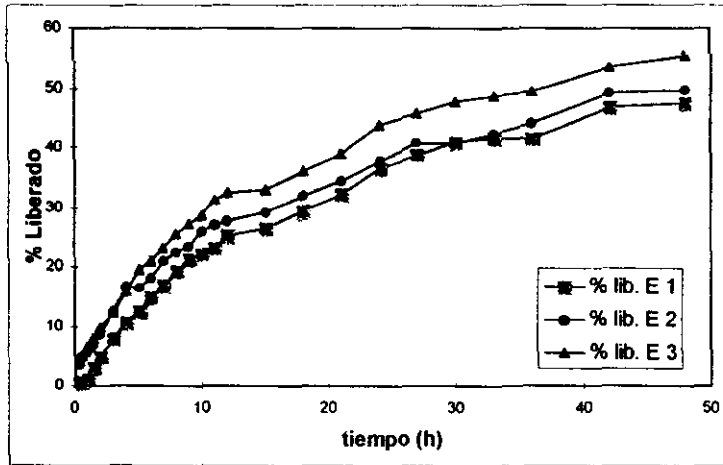


Figura 15. Perfiles de liberación comparativos de los tres lotes de emulsión

en el proceso de manufactura de las emulsiones, aunque en el proceso de manufactura se trataron de estandarizar todos los pasos los errores experimentales no deben ser ignorados, porque probablemente al adicionar la fase oleosa a la fase acuosa no haya sido de igual velocidad, lo que podría llevar a formar glóbulos de fase cúbica de monooleína que hayan incorporado la furosemida de diferente manera; es decir, como la furosemida es poco soluble en agua y un adición rápido de furosemida disuelta en monooleína a la fase acuosa y entrar el agua en la estructura de la monooleína para formar la fase cúbica, se hayan formado cristales más pequeños que al contacto con el agua son solubilizados más rápidamente, y ya en solución el fármaco pudo difundir más rápido a través de los canales de agua de la fase cúbica de la monooleína, lo que explicaría el porque las emulsiones 2 y 3 tuvieran una liberación más rápida y en la emulsión 1 esta incorporación haya sido más lenta y; por lo tanto, esto ayudaría a formar cristales más grandes de furosemida que debido a la baja solubilidad de la misma en agua tardaran más en solubilizarse; y

por lo que la entrega de fármaco es lenta ya que sólo difunde fármaco disuelto, y esto causa que la furosemida tarde en salir de la estructura cúbica de la monooleína, estas diferencias de tamaño de partícula pueden haber provocado la variabilidad observada. Esta formación de cristales se debió a que al disolver la furosemida en la monooleína fue necesario un ligero calentamiento como ya se mencionó en la parte experimental, y la fase acuosa se encontraba a una temperatura menor y al ser adicionada la fase oleosa esta sufrió un cambio drástico de temperatura, por lo que al enfriarse se pudo dar esta formación de cristales, lo anterior fue observado porque al dejar enfriar esta mezcla de furosemida y monooleína se perciben cristales blancos que probablemente sean los del fármaco debido a que difieren del color de la monooleína que es ligeramente amarilla. Lo anterior se deduce de investigaciones anteriores en que se han realizado este tipo de dispersiones donde se han logrado incorporar compuestos en la fase cúbica del sistema monooleína/agua hasta en una razón de 65/35%, donde se ha visto que los fármacos son solubilizados preferentemente en la región lipofílica más que en la región hidrofílica de la fase cristal líquido, la solubilidad de los fármacos en este sistema depende del tamaño de la molécula y de la concentración añadida, el factor limitante de ambos es la concentración del fármaco la cual no debe de interferir en la formación de la fase cúbica ya que puede modificar las propiedades del sistema, influenciando la proporción y extensión de la liberación de fármaco. No obstante las variabilidades explicadas anteriormente para los perfiles mostrados en las Figuras 12, 13 y 14, así como en la Figura 15, estos son satisfactorios ya que muestran semejanza a los presentados en experimentos anteriores, en los que se utilizaron otros fármacos pero que utilizaron a la monooleína como matriz de liberación, por lo que este tipo de comportamiento era esperado.^{11,14,25,31.}

Un factor más de variabilidad fue el tiempo que transcurrió entre la preparación de las emulsiones y el momento de análisis de las mismas, lo que sería un error sistemático, ya que las emulsiones se prepararon el mismo día pero se le realizó la prueba de liberación primero a la emulsión 1, y posteriormente se analizaron las emulsiones 2 y 3, por lo tanto la emulsión 3 tuvo un mayor tiempo de espera en ser analizada que las emulsiones 1 y 2. Las emulsiones una vez preparadas y puestas en reposo tratan de establecer un equilibrio, el fármaco inicialmente se encuentra en la fase dispersa por lo que el equilibrio que trata de establecerse es entre el fármaco que está en la fase cúbica de la monooleína y que emigra hacia la fase continua, lo que ocasiona que esta última fase vaya teniendo mayor cantidad de fármaco conforme transcurre el tiempo; por lo que probablemente si se hubiera preparado una cuarta emulsión está hubiera tenido un perfil de liberación por arriba del mostrado por la emulsión 3 así como esta lo mostró con relación a las emulsiones 1 y 2, lo anterior es debido que a mayor cantidad de fármaco en la fase

continua el flujo se da más rápido, esto se observa en la Figura 15 donde a mayor tiempo de espera en ser analizadas las emulsiones muestran perfiles de liberación arriba de los mostrados por las emulsiones que tuvieron que esperar menos.

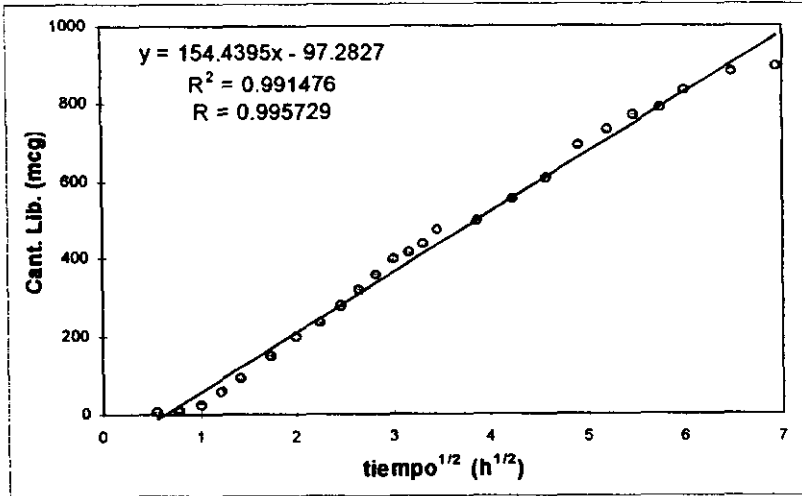


Figura 16. Perfil de liberación de furosemida de E 1, en cantidad liberada vs $t^{1/2}$.

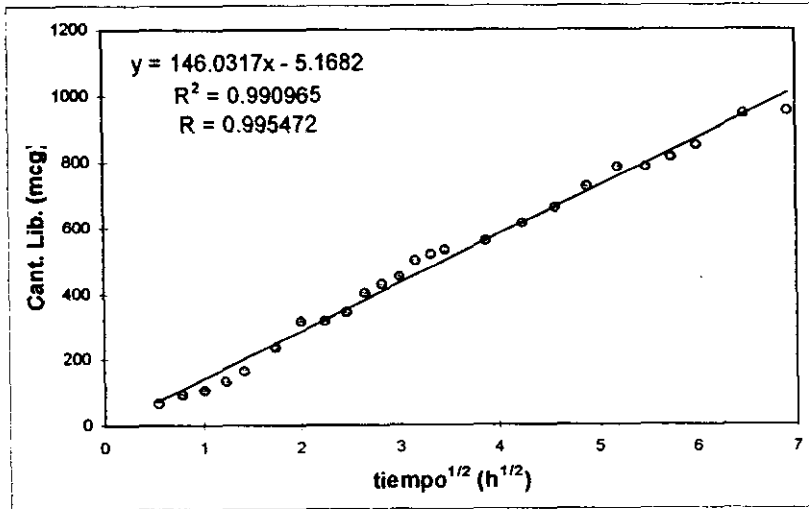


Figura 17. Perfil de liberación de furosemida de E 2, en cantidad liberada vs $t^{1/2}$.

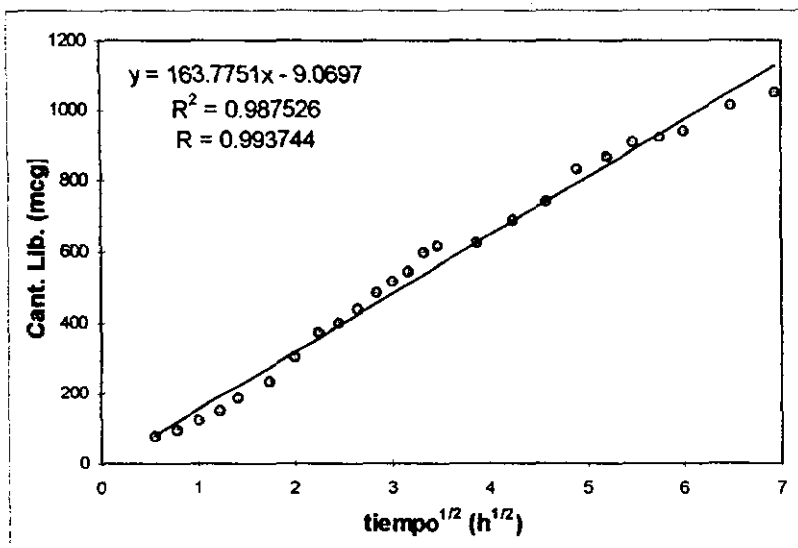


Figura 18. Perfil de liberación de furosemida de E 3, en cantidad liberada vs $t^{1/2}$.

Para poder comprobar que la estructura de la fase cúbica de la monooleína es capaz de retardar la entrega de fármaco como se menciona en la literatura, se construyeron los gráficos de los resultados obtenidos en cantidad liberada contra la raíz cuadrada del tiempo. En las Figuras 16, 17 y 18, se muestran los datos de regresión de las liberaciones de las emulsiones 1, 2 y 3 respectivamente, en donde se observa que presentaron relativamente buena linealidad, por lo que se puede decir que se ajustaron al modelo de Higuchi. Los resultados muestran cierta variabilidad que puede ser debida a errores experimentales, aunque trato de hacerse de forma uniforme no se puede descartar la posibilidad que influyan el lugar donde se toma la muestra, el tiempo en leerla, etc. No obstante, estos resultados mostraron una buena correlación y adaptación al modelo de Higuchi.^{37,38}

2.3 Pruebas de liberación de furosemida mezclada con una emulsión de monooleína/agua.

Para comprobar que la liberación de furosemida se debiera a la matriz de monooleína, a una emulsión blanco se le adicionó furosemida equivalente a la que contenían las otras emulsiones. Esta furosemida no quedó incorporada a la emulsión y se le aplicó la misma prueba de liberación, lo cual se realizó por duplicado, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 8. Resultados de la liberación del ensayo 1 de la emulsión blanco más furosemida

Tiempo (h)	Conc. (mcg/ml)	% liberado	$t^{1/2}$	Cant. Lib. (mcg)
0.3	0.667333	1.794621	0.547723	33.366652
0.6	2.107602	5.667855	0.774597	105.380113
1	5.141051	13.825535	1.000000	257.052544
1.5	5.771388	15.520665	1.224745	288.569403
2	6.430223	17.292434	1.414214	321.511173
3	6.998188	18.819829	1.732051	349.909422
4	8.751744	23.535566	2.000000	437.587182
5	10.356590	27.851387	2.236068	517.829501
6	11.731508	31.548875	2.449490	586.575383
7	12.865227	34.597722	2.645751	643.261342
8	13.931068	37.464029	2.828427	696.553424
9	14.769702	39.719317	3.000000	738.485083
10	15.523229	41.745735	3.162278	776.161441
11	16.519574	44.425148	3.316625	825.978684
12	17.285472	46.484834	3.464102	864.273584
15	18.722319	50.348866	3.872983	936.115946
18	20.603163	55.406913	4.242641	1030.158159
21	22.332778	60.058267	4.582576	1116.638899
24	23.583390	63.421467	4.898979	1179.169502
27	25.347308	68.165072	5.196152	1267.365411
30	27.446663	73.810748	5.477226	1372.333164
33	28.516909	76.688899	5.744563	1425.845459
36	29.478214	79.274082	6.000000	1473.910710
42	31.990784	86.030992	6.480741	1599.539191
48	32.759532	88.098344	6.928203	1637.976622

Tabla 9. Resultados de la liberación del ensayo 2 de la emulsión blanco más furosemida.

Tiempo (h)	Conc. (mcg/ml)	% liberado	$t^{1/2}$	Cant. Lib. (mcg)
0.3	0.377493	1.015171	0.547723	18.874666
0.6	0.784443	2.109559	0.774597	39.222170
1	1.017619	2.736625	1.000000	50.880960
1.5	1.726845	4.643905	1.224745	86.342231
2	2.108276	5.669666	1.414214	105.413793
3	3.481963	9.363844	1.732051	174.098145
4	4.899369	13.175593	2.000000	244.968440
5	8.361521	22.486162	2.236068	418.076056
6	10.068508	27.076664	2.449490	503.425384
7	10.979552	29.526684	2.645751	548.977611
8	12.061262	32.435665	2.828427	603.063108
9	13.010326	34.987928	3.000000	650.516295
10	13.930438	37.462333	3.162278	696.521903
11	14.946509	40.194795	3.316625	747.325444
12	16.249238	43.698150	3.464102	812.461898
15	16.564664	44.546407	3.872983	828.233206
18	18.479085	49.694750	4.242641	923.954244
21	20.239576	54.429140	4.582576	1011.978823
24	22.465742	60.415840	4.898979	1123.287106
27	23.885933	64.235079	5.196152	1194.296653
30	24.669383	66.341967	5.477226	1233.469168
33	26.122153	70.248818	5.744563	1306.107646
36	26.889800	72.313206	6.000000	1344.489983
42	30.069995	80.865525	6.480741	1503.499765
48	30.627543	82.364905	6.928203	1531.377131

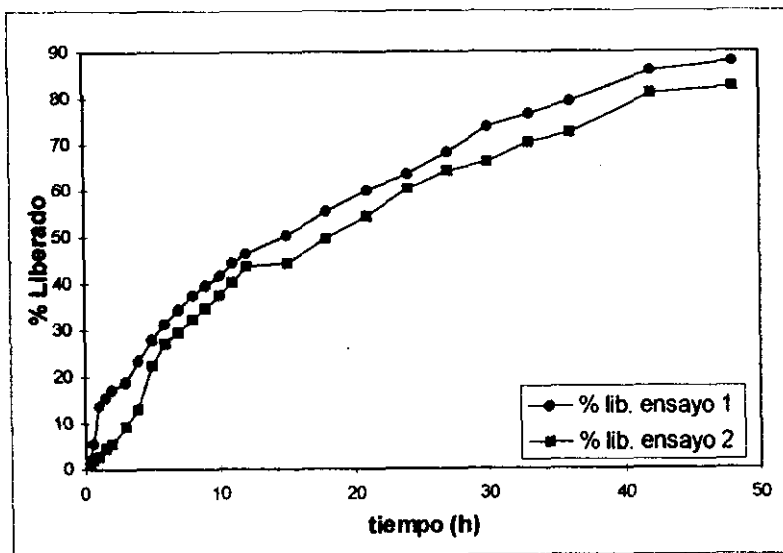


Figura 19. Perfiles de liberación de furosemida no emulsificada incorporada a una emulsión blanca

En la Figura 20 se muestran los perfiles de liberación de furosemida no emulsificada se observa que el porcentaje de cantidad liberada fue notablemente mayor (88.1 y 82.4 % para los ensayos 1 y 2 respectivamente), en comparación a lo liberado por las emulsiones 1, 2 y 3 (47.5, 49.5 y 55.3 % respectivamente), lo que comprueba que la estructura de la monooleína en su fase cúbica es capaz de retardar la liberación de furosemida que quedó atrapada dentro de la misma, ya que se presentó un aumento de un 40 % aproximadamente, en la liberación cuando no se encontraba emulsificada, lo que hace comprobar que al quedar atrapada la furosemida en la fase cúbica de la monooleína, hace que su liberación quede dependiente de su difusividad fuera de la estructura de fase cúbica de la monooleína. Para comprobar lo anteriormente mencionado hace falta realizar una investigación más a fondo con otro tipo de análisis como Rayos X o una Calorimetría, y no solo este tipo de análisis también seguir investigando sobre la cantidad máxima de fármaco que se puede incorporar a la monooleína y estudios in vivo.

Tabla No. 10. Constantes de Liberación y Tiempos de Latencia de las liberaciones realizadas

Emulsión	K (mcg/h^{1/2})	T lag (min.)
E1	154.4395	23.81
E2	146.0317	0.075
E3	163.7751	0.184
ensayo 1	253.1487	1.785
ensayo 2	258.9454	27.30

Así mismo en la Figura 20 se observa que tanto las tres emulsiones como los dos ensayos, independientemente del porciento liberado tienen el mismo comportamiento en sus perfiles de liberación, así que se puede decir que los ensayos con una menor cantidad de fármaco sus perfiles podrían estar igual a los mostrados por las emulsiones, sin embargo; al observar la tabla No. 10 donde se muestran las constantes de liberación se nota que los valores de estas constantes son muy similares entre si en cuanto a emulsiones se refiere, igualmente sucede con los valores mostrados por los ensayos, también se percibe que los valores de las constantes de las emulsiones son mucho más pequeñas a las de los ensayos, lo que indica que en estos últimos era más rápidamente liberada la furosemida y que la velocidad con que se liberaba esta desde las emulsiones era mucho menor, lo que viene a confirmar lo anteriormente dicho, que la estructura cúbica de la monooleína es capaz de retardar la entrega de fármaco y que a pesar de mostrar perfiles de liberación similares no son iguales ya que la furosemida muestra diferentes velocidades de liberación.

De igual manera gráficamente en las figuras 16, 17 y 18 se observa que si se realiza una prolongación de la línea de tendencia ésta no parte del origen, obteniéndose valores de ordenadas al origen de -97.28, -5.17 y -9.07 mcg de las emulsiones 1, 2 y 3 respectivamente; lo cual no se explicable ya que no es posible obtener valores de concentraciones negativos, lo que indica que para empezar a obtener concentraciones reales en el compartimento receptor es necesario esperar el tiempo en que el fármaco tenga que pasar desde la superficie interna de la membrana hacia la superficie externa de la misma hacia el compartimento receptor, ya que si se revisa la parte experimental en el punto 4.4.2 se describe que el aparato de liberación

tenía una membrana Millipore entre los compartimentos donador y receptor, por lo que el fármaco tuvo que atravesar esta barrera para llegar al medio de disolución, esta es la causa por la que se retrasa la entrega del fármaco, por lo que a tiempo cero no se percibe la presencia de fármaco en el compartimento receptor y el perfil de liberación no parte del origen, esto es considerado como un t lag o tiempo de latencia los cuales se muestran en la tabla No. 10. Estos tiempos de latencia en teoría tendrían que haber sido iguales para todas las emulsiones y en los ensayos ya que los proporcionaría la membrana; sin embargo, como ya se mencionó anteriormente existió un error sistemático, esto probablemente ocasionó la variabilidad mostrada en los valores de los tiempos de latencia; es decir, como la emulsión 1 fue analizada casi después de su preparación la furosemida no tuvo el tiempo suficiente para salir de la fase discontinua a la fase continua mostrando así un tiempo de latencia mayor. Debido a que la difusión es directamente proporcional al gradiente de concentración, a mayor tiempo entre la preparación de las emulsiones y el análisis de cada una de ellas habrá mayor cantidad de furosemida en la fase continua, como consecuencia el tiempo de latencia será menor, así para la emulsión 1 que tuvo poco tiempo para establecer su equilibrio tuvo un tiempo de latencia mayor al mostrado por las emulsiones 2 y 3.

Inversamente a lo ocurrido por las emulsiones, en los ensayos 1 y 2 el fármaco emigró de la fase continua a la discontinua, por lo que a mayor tiempo entre la preparación de los ensayos y el análisis de cada uno el tiempo de latencia será menor, como para el ensayo 1 transcurrió poco tiempo entre su preparación y su respectivo análisis tuvo mayor cantidad de fármaco en la fase continua dando un menor tiempo de latencia al mostrado por el ensayo 2 donde transcurrió más tiempo en ser analizado. No obstante lo mencionado anteriormente los tiempos mostrados por la emulsión 1 y el ensayo 2 son muy grandes y no concuerdan con lo obtenido experimentalmente, ya que a los veinte minutos en que se tomó la primer muestra ambos mostraron contener furosemida, y de acuerdo al tiempo de latencia debería encontrarse furosemida después de los 23 y 27 minutos; hay que recordar que estos tiempos se obtienen de la mejor recta que nos proporciona el análisis de regresión a los valores de las concentraciones, por lo que no son reales lo que explicaría el porque no coincide lo teórico con lo experimental.

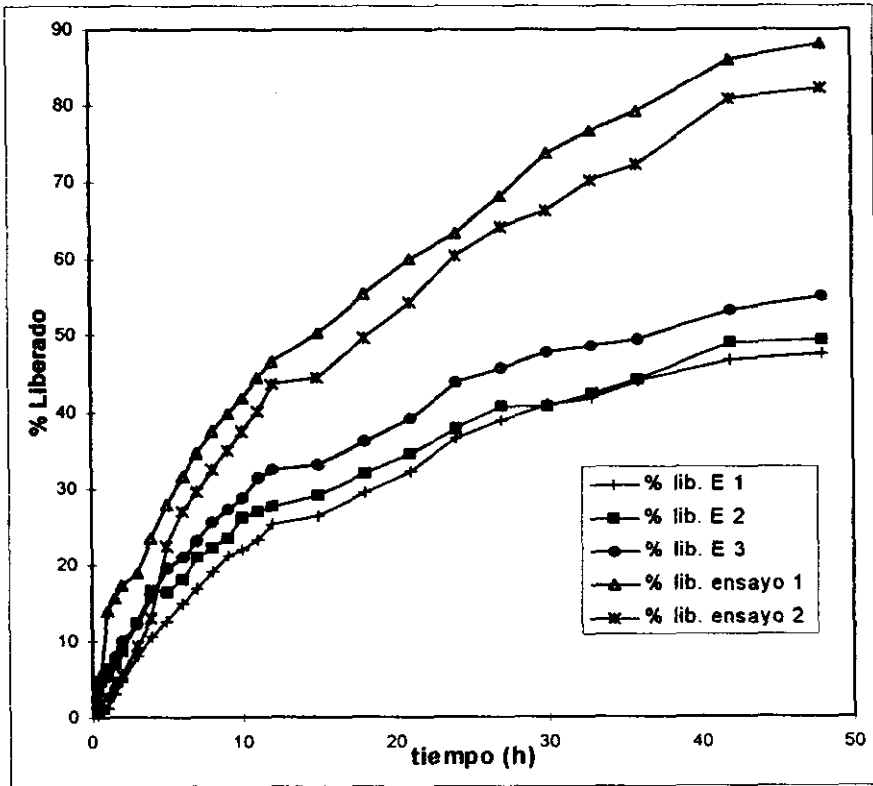


Figura 20. Perfiles de liberación de furosemida emulsificada (E1, E2, E3), y no emulsificada (Ensayos 1 y 2).

CONCLUSIONES

- Mediante el proceso de emulsificación se logró incorporar la furosemida a la fase de cristal líquido de monooleína/agua, para obtener el sistema furosemida/monooleína/agua en emulsión estable aceite agua.

- Los perfiles de liberación de la furosemida se ajustan satisfactoriamente al modelo de Higuchi; por lo tanto, el mecanismo de liberación de la furosemida explica que la velocidad de liberación está gobernada por la velocidad de difusión del fármaco al medio de disolución.

- El sistema monooleína/agua en su fase cúbica es capaz de retardar la entrega de furosemida, por lo que puede comportarse como una plataforma de liberación prolongada en las condiciones de estudio utilizadas.

- Por último, el presente estudio queda abierto para posteriores investigaciones con respecto al uso del sistema monooleína/agua como una plataforma de liberación prolongada.

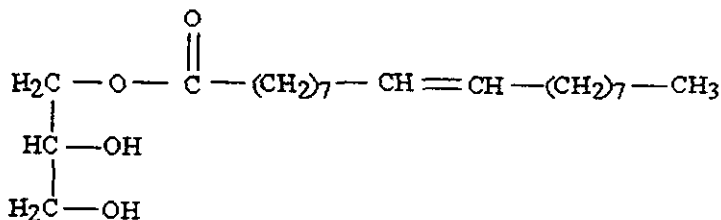
APENDICES

APENDICE A

MONOLEINA

La gliceril monooleína utilizada para el presente estudio fue Eastman GMOrphic-80. Este es un monoglicérido con un alto contenido de monooleína, se produce por la transesterificación del glicerol con un aceite vegetal especial seguido por un riguroso procedimiento de destilación molecular. La molécula de gliceril monooleína forma fases únicas de cristales líquidos en la presencia de agua, estas fases hacen de este monoglicérido una matriz ideal para nuevos sistemas de entrega de fármaco.^{23,26,27.}

Fórmula química de la monooleína



Propiedades de la gliceril monooleína (EASTMAN)

Contenido de monoglicérido	≥ 94.0 %
Contenido de C 18:1	min. 75 %
Índice de Peróxido	≤ 2.5 %
C 18:2 + C 18:3	≤ 15.0 %
C 16:0 + C 18:0 + C 20:0	≤ 10.0 %
Agua	≤ 2.0 %
Índice de acidez	≤ 3.0 %
Índice de yodo	65-75
Índice de saponificación	155-165
Glicéridos libres	≤ 1.0 %
Metales pesados	≤ 0.001 %
Residuos de ignición	≤ 0.1 %
Arsénico	≤ 3 ppm
Índice de hidroxilo	300-330

- Requeridos por la USP XXII/NF XVII para monoglicéridos y diglicéridos.³⁹

La composición de ácidos grasos (% p/p) de la gliceril monooleína determinada por cromatografía de gases, manufacturada por Eastman Chemicals, tiene el siguiente contenido:

ACIDO GRASO	EASTMAN
Palmitico C _{16:0}	3.2
Estearico C _{18:0}	5.0
Oleico C _{18:1}	77.1
Linoleico C _{18:2}	10.6
Linolenico C _{18:3}	trazas
Araquidónico C _{20:4}	0.6

EASTMAN DRUG MASTER FILE No. 8256 WITH THE U.S.
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.⁴⁰

APENDICE B

FUROSEMIDA

El objetivo de los diuréticos es aumentar la excreción urinaria de agua y sodio, esto previene o corrige la retención excesiva de líquidos en los diversos tejidos (edema), lo cual puede ser una manifestación de muchos padecimientos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, embarazo, tensión premenstrual).^{41,42}

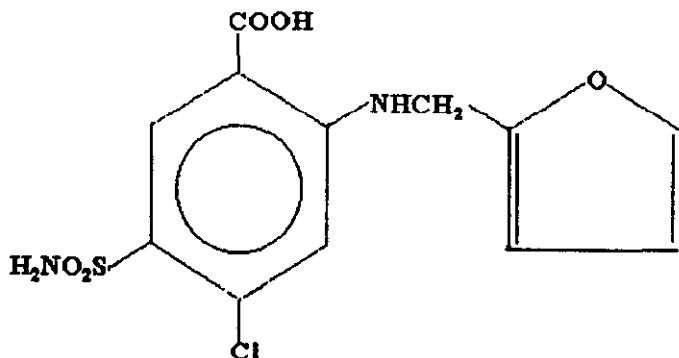
Los diuréticos pueden afectar uno o varios de los productos que intervienen en el flujo urinario. Los efectos más importantes son:

1. Aumentar la velocidad de filtración glomerular
2. Disminuir la velocidad de reabsorción de sodio del filtrado glomerular por parte de los túbulos renales.
3. Favorecer la excreción de sodio por el riñón.

La furosemida es un diurético que inhibe la reabsorción de sodio y cloruro en el asa ascendente de Henle, dando por resultado la excreción de sodio, cloruro y en menor grado de iones potasio y bicarbonato. La orina resultante es más ácida.^{41,42}

La furosemida tiene sinónimos como: Frusemida y Fursemida. Se trata de un derivado del ácido antranílico cuyo nombre químico es ácido 4-cloro-N-sulfamoilantranílico, su fórmula química condensada es: $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ y su peso molecular es 330.7. Es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo; su punto de fusión es alrededor de 206 °C con descomposición; es prácticamente insoluble en agua y cloroformo, soluble 1 en 75 de etanol, 1 en 15 de acetona, y 1 en 850 de éter, soluble en dimetilformamida y soluciones alcalinas. Su pKa es de 3.9. El espectro de absorción ultravioleta de la furosemida en soluciones ácidas muestra tres picos de absorción máxima a 235, 274, y 342 nm; y en soluciones alcalinas muestra dos picos de absorción máxima a 271 y 333 nm.^{39,43,44}

Fórmula química de la furosemida



La furosemida es rápida pero incompletamente absorbible después de la administración oral; su biodisponibilidad es de alrededor del 65%. Hasta un 90% de una dosis intravenosa es excretada en la orina, principalmente como fármaco inalterado, con hasta un 14% de una dosis como un conjugado glucurónico. En personas normales, alrededor del 6 al 18% de una dosis es eliminada en las heces después de la administración intravenosa, este valor se puede incrementar alrededor del 60% en enfermedades renales.^{41,43.}

En estudios realizados se demostró que siguiendo una dosis oral de 80 mg a 8 individuos en ayuno, se alcanzaron las máximas concentraciones séricas de 1.8 a 4.9 $\mu\text{g/ml}$ (media 2.3) realizado en 60 a 70 minutos. Las concentraciones plasmáticas promedio de 7.5 $\mu\text{g/ml}$ se reportaron a 10 minutos después de una dosis intravenosa de 40 mg a 9 individuos. La vida media plasmática es de alrededor de 1 a 3 horas, se incrementa en enfermedades renales, congestión cardiaca, enfermedades del hígado y en neonatos (hasta alrededor de 20 horas). El volumen de distribución es de 0.1 a 0.2 L/Kg., se incrementa en individuos con enfermedades del hígado, síndrome nefrótico y en neonatos. La depuración plasmática es de 1 a 3 ml/min. Kg., disminuye en uremia, enfermedades cardiacas y neonatos. La furosemida es capaz de unirse a proteínas alrededor del 97%, disminuye en pacientes con cirrosis y uremia. La dosis es usualmente de 20 a 80 mg diariamente, en oliguria, la dosis simple máxima es de 2g.^{41,42.}

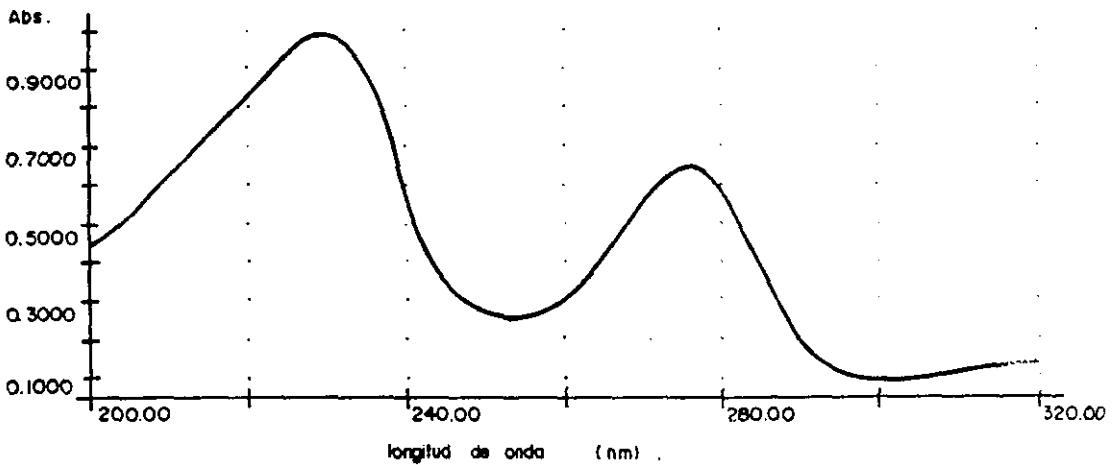
Especificaciones del principio activo empleado

Evaluación	Especificación USP	Furosemida (Camen Química)
Pérdida al secado	No más del 1%	0.117%
Residuos de ignición	No más del 0.01%	0.006%
Metales pesados	No más del 0.002%	Cumple
Valoración	No menos del 98% y no más del 101%	99.20%

Ficha técnica de furosemida de Camen Química S.A. de C.V.³³

APENDICE C

Para la realización del espectro de absorción que se muestra se preparó un sistema de furosemida en FIS* a una concentración de 10.2 $\mu\text{g/ml}$, y se leyó de 200 a 300 nm.



REFERENCIAS

1. **Howard, C. Ansel., Nicholas, G. Popovich.** *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.* 5th ed. Lea and Febiger Philadelphia. U.S.A., 53-60, 183-186, 240-244 (1990).
2. **Theodore J. Roseman., Mansdorf. S. Z.** *Controlled Release Delivery Systems.* Marcel Dekker Inc. U.S.A., 1, 23-24 (1983).
3. **George, M. Gross IV., Joseph, R. Robinson.** "Sustained- and Controlled-Released Drug Delivery Systems" in *Drugs and the Pharmaceutical Sciences.* Vol. 40. 2th ed. Marcel Dekker Inc. U.S.A., 347-351, 653, 635-638 (1990)
4. **Salsa, T., Veiga, F., Pina, M. E.** *Oral controlled-release dosage forms. I. Cellulose ether polymers in hydrophilic matrices.* *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 23 (9), 929-938 (1997).
5. **Swarbrick, J.** "Controlled Drug Delivery. Fundamentals and Applications", in *Drugs and the Pharmaceutical Sciences.* Vol. 29. 2th ed. Marcel Dekker Inc. U.S.A., 4-43, 373-421 (1987).
6. **Yie. W. Chien.** "Novel Drug Delivery Systems. Fundamentals. Development Concepts" in *Drugs and the Pharmaceutical Sciences.* Vol. 14. Marcel Dekker Inc. U.S.A., 1-11 (1982).
7. **Dangi, J. S., Vyas S. P., Dixit, V. K.** *Effect of various lipid-bile salt mixed micelles on transfer of amphotericin-B across the everted rat intestine.* *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 22 (7), 2021-2027 (1995).
8. **Gennaro, A. R., et all.** *Remington "Farmacia". Fenómenos de las partículas y dispersiones groseras.* 17^a ed. Editorial Medica Panamericana. Argentina., 445-460 (1987).
9. **Lachman, L., Lieberman, H. A., Kaning, J. L.** *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.* 2th ed. Lea and Febiger Philadelphia. U.S.A., 184-214 (1976).

10. **Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A.** "Interfacial Phenomena", in *Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. 3th ed. Lea and Febiger Philadelphia. U.S.A., 445-468 (1983).
11. **Engström, S., Larsson, K., Lindman, B.** *Liquid cristalline phases as delivery systems for drugs. I. Basic Principles*. Proceed. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. Controlled Released Society Inc., 15(62), 105-106 (1988).
12. **Engström, S., Lindahl, L., Wallin R., Engblom, J.** *A study of polar lipid drug carrier systems undergoing a thermoreversible lamellar-to-cubic phase transition*. Int. J. Pharm., 86, 137-145 (1992).
13. **Lindblom, G., Rilfors, L.** *Cubic phases and isotropic structures formed by membrane lipids-possible biological relevance*. Biochimica Byophysica Acta., 988, 221-256 (1989).
14. **Löfroth, J.E., Andreasson, A., Rehmborg.** *Liquid cristalline phases as delivery systems for drugs. II. In vitro*. Proceed. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. Controlled Released Society Inc., 15 (218), 380-381 (1988).
15. **Chang, C. M., Bodmeier, R.** *Monoglyceride-based liquid crystalline injectable drug delivery systems*. Pharm. Research., 12 (9), s-228 (1995).
16. **Chang, C. M., Bodmeier, R.** *Solvent-or drug-induced monoglyceride based drug delivery systems transforming in-situ into a highly viscous cubic phase*. European J. of Pharm. and Biopharm.. Suplement., 42, 32S (1996).
17. **Ericsson, B., Leander, S., Ohlin, M.** *liquid cristalline phases as delivery systems for drugs. III: In vivo*. Proceed. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. Controlled Released Society Inc., 219, 382-383 (1988).
18. **Nilsson, A., Holmgren, A., Lindblom G.** *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy study of dioleoylphosphatidylcholine and monooleoylglycerol in lamellar and cubic liquid crystals*. Biochemistry., 30 (8), 2126-2133 (1991).

19. **Perzon, I., Perzon, E., Claesson, P. M., Bergenstahl, B. A.** *Monoglyceride surface films: Stability and Interlayer Interactions.* J. of Colloid and Interface Sci., 144 (2), 449-457 (1991).
20. **Wallin, R., Arnebrant, T.** *The activity of Lipase at the cubic liquid-cristalline phase/water interface.* J. of Colloid and Interface Sci., 164, 16-20 (1994).
21. **Engström, S.** *Drug delivery from cubic and other lipid-water phases.* Lipid Tech., 2, 42-45 (1990).
22. **Ericsson, B., Larsson, K.** *Cubic lipid-water phases: Structures and biomembrane aspects.* J. Phys. Chem., 93, 7304-7314 (1989).
23. **Engblom, J., Engstöm, S.** *Azone[®] and the formation of reversed mono- and bicontinuous lipid-water phases.* Int. J. Pharm., 98, 173-179 (1993).
24. **Rilfors, L., Eriksson, P., Arvidson, G., Lindblom, G.** *Relationship between three-dimensional arrays of "lipid particles" and bicontinuous cubic lipid phases.* Biochemistry., 25 (23), 7702-7711 (1986).
25. **Burrows, R., Collet, J. H., Attwood, D.** *The release of drugs from monoglyceride-water cristalline phases.* Int. J. Pharm., 111, 283-293 (1994).
26. **Eastman.** *Glyceril monoolein GMorphic-80.* Pharmaceutical Ingredients.
27. **Engström, S., Engström, L.** *Phase behavior of the lidocaine-monoolein-water system.* Int. J. Pharm., 79, 113-122 (1992).
28. **Longer, M., Tyle, P., Mauger, J. W.** *A cubic-phase oral drug delivery system for controlled release of AG337.* Drug Develop. Ind. Pharm., 22 (7), 603-608 (1996).
29. **Engström, S., Ljusberg, H., Gustafsson, A.** *Bioadhesive properties of the monoolein-water system.* Pharm. Tech. Europe., 95 (14), 14-17 (1995).

30. **Rodríguez, P. J. M., Martín, M. R. M.** *Spreading of acylglycerols on aqueous surfaces at equilibrium.* J. of Colloid and Interface Sci., 167, 150-158 (1994).
31. **Chang, C. M., Bodmeier, R.** *Effect of dissolution media and additives on the drug release from cubic phase delivery systems.* J. Cont. Rel., 46 (3), 215-222 (1997).
32. **Wyatt, D.M., Dorschel, D.** *A cubic-phase delivery system composed of glyceril monooleato and water for sustained released of water-soluble drugs.* Pharm. Tech., 16 (10), 116-130 (1992).
33. **Sandoval, E. M. C.** *Desarrollo de un sistema de liberación prolongada para fármacos a partir de una emulsión monooleína en fase cúbica.* Tesis de Licenciatura. Universidad Simón Bolívar. 1997.
34. **Bárbara, A. B.** *"Técnicas de Laboratorio en Hematología".* Editorial ELICIEN. España., 73-81 (1976).
35. **Camem Química S.A de C.V.** Ficha Técnica Furosemida USP XXIII. (1996).
36. **Guía Oficial de Validación para Métodos Analíticos** de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, S.S.A.6-50.
37. **Koizumi, T., Higuchi, W. I.** *Analysis of data on drug release from emulsions II.* J. Pharm. Sci., 57 (1), 87-92 (1968).
38. **Koizumi, T., Higuchi, W. I.** *Analysis of data on drug release from emulsions III.* J. Pharm. Sci., 57 (1), 93-97 (1968).
39. **The United States Pharmacopeia.** *The National Formulary.* 6th de. United States Pharmacopeia Convention Inc. U.S.A. 452-453 (1984).
40. **Eastman Drug Master File No. 8256** with the U.S. Food and Drug Administration.

41. **Goodman, G. A., Goodman, S. L., Rall, T. W.** *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 7ª ed. Editorial Médica Panamericana. Argentina., 856 (1986).
42. **Loebl S., Spratto G., Heckheimer E.** *Manual de Farmacología*. Vol.3. Grupo Noriega Editores. México., 661-663, 667, 679-680 (1991).
43. **Moffat, A. C., Jackson, J. V., Moss, M. S., Widdop, B.** "*Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material*". 2th ed. The Pharmaceutical Press. England., 634-635 (1986).
44. **Susan, Budavari, et all.** *The Merck Index an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 20thed. Merck Research Laboratories. U.S.A. 730 (1996).