



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Evaluación del Efecto de Diversos Aditivos sobre la Permeabilidad de Películas de Eudragit RL-30D

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

CYNTHIA ESPÍRITU DE LA PAZ

ASESORES:

DRA. FLORA ADRIANA GANEM RONDERO
Q.F.B. LUIS MORALES PONCE
Q.F.B. ARTURO RUÍZ RODRÍGUEZ



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
 ASUNTO: VOTO APROBATORIO
 SUPERIORES CUAUTITLÁN

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Evaluación del efecto de diversos aditivos sobre la permeabilidad de películas de Eudragit
RL-30D

Que presenta la pasante: Cynthia Espíritu de la Paz
 Con número de cuenta: 404009681 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
 Cuautitlán Izcallí, Méx. a de 08 de agosto 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
VOCAL	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	
2do SUPLENTE	Q.F.B. Adriana Gil García	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
 HHA/pm

AGRADECIMIENTOS

A la empresa Helm de México S.A. por proveer los materiales para la realización de este trabajo, por su apoyo constante y por su confianza; especialmente a Luis Morales y Arturo Ruíz por su tiempo, su disponibilidad y su tan valiosa asesoría. Su trato siempre amable hizo de este proyecto una experiencia aun más grata.

Al programa PAPIIT IN 209 709 por las becas otorgadas para la terminación de mis estudios y la realización de esta tesis.

A la Secretaría de Educación Pública por su apoyo a través del Fortalecimiento al Programa de Becas en la modalidad de Titulación.

A la Dra. Ana María Velázquez por su invaluable asesoría en la interpretación de los espectros de infrarrojo incluidos en esta tesis, su apoyo fue fundamental para la culminación de la misma.

A la Profesora Guadalupe Koizumi Castro por facilitarnos el microscopio estereoscópico utilizado en este proyecto, por su asesoría en el manejo del software correspondiente y por su paciencia mientras trabajamos en su espacio.

Al Sr. Draucin Jiménez Celi del Taller de cristalería de la FES Cuautitlán por su apoyo con la fabricación de las celdas tipo Franz utilizadas en este proyecto.

Al Técnico Rodolfo Robles Gómez por su apoyo con el manejo del microscopio electrónico de barrido, por su asesoría en el tratamiento, manipulación e interpretación de las muestras observadas en ambos microscopios y por su disposición para tomar las fotografías que se incluyen en este documento. Gracias por compartirnos su experiencia.

A todos y cada uno de mis compañeros de LIPTF por hacer mis días más amenos, por compartir su experiencia con migo y por hacer de este viaje una experiencia maravillosa llena de aprendizaje. En especial a mis queridos amigos Toño, Sergio, Zaida, Irene, Pablo, Malvina (te extraño), Erick y Ángel (aunque no sean de la casa los queremos como si lo fueran). Gracias por todas las tardes juntos, los cumpleaños, las comidas, las tan amenas charlas, por todas las veces que me han escuchado y me han hecho sentir apoyada, por aguantarme cuando los regaño, por las risas, por las canciones, por los abrazos, por la confianza y hasta por molestarme (Paz mundial y ooocho). Los quiero a todos.

A mis tan queridas e irremplazables amigas que me han acompañado desde que comenzamos la carrera Rocío, Vero, Diana C., Norita, Mitzi, Vianey y Diana P., por abrirme las puertas de sus casas y sus corazones, por compartir con migo a sus familias, por ser un apoyo incondicional, por todas las veces que las necesite y estuvieron ahí, por escucharme, por dejarme escucharlas, por las veces que lloramos juntas, por las muchas más veces que reímos juntas, por las desveladas haciendo reportes (o platicando), por las veces que discutimos (con aquellas con las que discutí) y que después hicimos como que no había pasado nada, por acordarse de mí, por contestar el teléfono cada vez que me acuerdo de ustedes y por seguir siendo mis amigas aunque a veces ese teléfono suene poco, por todo lo que me han enseñado, por quererme como soy y por hacer mis días más felices. Mis recuerdos con ustedes son tesoros invaluable. Las llevo siempre en mi corazón.

A mis vecinos de laboratorio Joel y Marcos por todas las veces que me han hecho reír, gracias
Marquitos por ser tan buen amigo.

A mis amigos a larga distancia: a mi querido Chelis porque a pesar del tiempo que dejamos de vernos sé que hoy seguimos siendo tan buenos amigos como siempre y que podemos contar el uno con el otro COMO SIEMPRE; y a mi hermano postizo Pedro porque, aunque estés tan lejos, los dos sabemos que estamos ahí. A los dos les deseo lo mejor.

A mis tías por preocuparse por de mí, todas han sido en algún momento como otra mamá para mí. A mi tía Mari por el techo que me cobija, a mi tía Magos por confiar en mí, a mi tía Gume por recibirme en su casa, a mi tía Six y mi tía Sofí por siempre acordarse de Andi y de mí, a mi tía Juanis por todo el amor que siempre me demuestra y a mi tía Ruth por escucharme (por su capacidad para ver más allá de lo que se ve a simple vista).

A Isabel por ser como Henry Herbert Hoot, D.C., y a Luz María por ser como el Mago de Es.

A mi asesora, la Dra. Adriana, por estar siempre ahí, por su apoyo incondicional, por su eterna disponibilidad para ayudarme a sacar este proyecto adelante, por su paciencia, por su confianza, por su esmero y por su dedicación, por ser una guía y un ejemplo a seguir... por todo lo que me ha enseñado y por todo lo que ha hecho por mí... **GRACIAS.**

A mis papás, Bertha y Santiago, por hacerme lo que soy, por darme lo que tengo, por enseñarme lo que sé, por quererme como quieren, porque sé que siempre han estado y estarán ahí, por su apoyo incondicional...sin ustedes no habría podido seguir. Gracias por ser los papás que son, hoy sé que son los mejores papás que me pudieron tocar.

A mis hermanos, Erick y Nancy, por estar ahí para mí, por acompañarme, por apoyarme y por hacerme más fuerte. Porque estoy segura, que en este mundo, "espíritus de la paz" sólo somos tres.

LOS AMO A LOS CUATRO

DEDICATORIAS

A mí amada Andi, porque ha sacrificado mucho para que yo pueda seguir adelante, por ser la luz de mi camino y el motor de mi vida, por llenar mis días de alegría y poner fortaleza en mi corazón. Te amo, eres la mejor hija que cualquiera pudiera desear.

A mis abuelitas Anita y Aurea, aunque ya no están aquí para ver esto, las dos viven en mi corazón. Gracias por quererme como quisieron.

*Si para recobrar lo recobrado
tuve que haber perdido lo perdido,
si para conseguir lo conseguido
tuve que soportar lo soportado,*

*si para estar ahora enamorado
fue menester haber estado herido,
tengo por bien sufrido lo sufrido
tengo por bien llorado lo llorado.*

*Porque al final de todo he comprendido
que no se goza bien de lo gozado
sino después de haber padecido*

*Porque al final de todo he comprobado
que lo que tiene el árbol de florido
vive de lo que tiene sepultado.*

Sta. Teresa de Ávila.

I. ÍNDICE

	Página
I. Índice general.....	i
II. Índice de tablas.....	iv
III. Índice de figuras.....	v
IV. Índice de gráficos.....	ix
1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Generalidades.....	4
3.1. Recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas.....	4
3.1.1. Tipos y funciones del recubrimiento.....	4
3.1.2. Componentes de las películas poliméricas y sus funciones.....	9
3.1.3. Proceso de formación de películas poliméricas.....	13
3.1.4. Obtención de películas poliméricas libres.....	14
3.2. Eudragit® RL-30D.....	16
3.2.1. Propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas.....	16
3.2.2. Aplicaciones y características de las películas.....	17
3.2.3. Preparación de las dispersiones recubridoras.....	18
3.3. Promotores de permeabilidad.....	19
3.3.1. Tensoactivos.....	19
3.3.1.1. Ésteres de sorbitán.....	19
3.3.1.2. Monoestearato de glicerilo.....	21
3.3.1.3. Brij® 58.....	22
3.3.1.4. Polietilenglicol 6000.....	23
3.3.2. Desintegrantes.....	25
3.3.2.1. Polivinilpirrolidona.....	25

3.3.3. Sustancias solubles en medios acuosos.....	26
3.3.3.1. Ácido láctico.....	26
3.3.3.2. Lactosa Anhidra.....	27
3.3.3.3. Azúcar compresible.....	28
3.4. Características de los fármacos evaluados.....	29
3.4.1. Acetaminofén.....	29
3.4.2. Ofloxacino.....	30
3.4.3. Hidroclorotiazida.....	31
3.5. Técnicas para la caracterización de películas.....	32
3.5.1. Espectroscopía de Infrarrojo por Transformadas de Fourier/Reflectancia Total Atenuada (FTIR/ATR).....	32
3.5.2. Intercambio gaseoso.....	34
3.5.3. Microscopía Electrónica de Barrido.....	36
4. Metodología.....	37
4.1. Materiales.....	37
4.1.1. Reactivos.....	37
4.1.2. Equipos e Instrumentos.....	38
4.2. Procedimiento Experimental.....	39
4.2.1. Determinación de las condiciones óptimas para la obtención de películas libres preparadas con Eudragit® RL-30D.....	39
4.2.1.1. Superficie.....	40
4.2.1.2. Temperatura de secado.....	41
4.2.1.3. Tiempo de secado.....	41
4.2.1.4. Tiempo de degasificación.....	41
4.2.1.5. Cantidad de polímero.....	42
4.2.1.6. Cantidad de plastificante.....	42
4.2.1.7. Cantidad de antiadherente.....	42
4.2.1.8. Concentración de sólidos.....	43

4.2.2. Preparación de las películas de Eudragit® RL30D adicionando sustancias promotoras de permeabilidad.....	43
4.2.3. Caracterización física de las películas.....	44
4.2.3.1. Grosor.....	44
4.2.3.2. Características superficiales.....	44
4.2.4. Disolución/Desintegración de las películas.....	45
4.2.5. Intercambio gaseoso de las películas con el medio ambiente.....	46
4.2.6. Permeabilidad de los fármacos a través de las películas.....	47
4.2.6.1. Obtención de los espectros de absorción.....	48
4.2.6.2. Pruebas de no interacción y no interferencia.....	48
4.2.6.3. Curvas de Calibración.....	50
4.2.6.4. Permeaciones.....	52
4.2. 7. Obtención de Espectros de Infrarrojo de las películas.....	55
4.2.8. Caracterización de las películas por Microscopía Electrónica de Barrido.....	55
5. Resultados y Análisis de Resultados.....	56
5.1. Determinación de las condiciones óptimas para la obtención de las películas libres.....	56
5.2. Preparación de las películas libres adicionando sustancias promotoras de permeabilidad.....	60
5.3. Caracterización física de las películas.....	60
5.4. Disolución/desintegración de las películas.....	64
5.5. Intercambio gaseoso de las películas con el medio ambiente.....	73
5.6. Permeabilidad de los fármacos a través de las películas.....	80
5.6.1. Espectros de absorción.....	80
5.6.2. Pruebas de no interacción y no interferencia.....	81
5.6.3. Curvas de calibración.....	88
5.6.4. Permeaciones.....	95
5.7. Espectroscopía de Infrarrojo.....	100
5.8. Microscopía electrónica de barrido.....	110
6. Conclusiones.....	120
7. Referencias.....	122

II. ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. pH predominante en las porciones del tracto gastrointestinal.....	8
Tabla 2. Longitud de onda de absorción y número de onda de algunos grupos funcionales.....	34
Tabla 3. Resumen de las variables experimentales manipuladas para la obtención de películas adecuadas.....	40
Tabla 4. Concentración de las soluciones utilizadas para determinar los espectros de absorción de cada fármaco.....	48
Tabla 5. Parámetros y especificaciones empleados para la validación parcial de las curvas de calibración.....	53
Tabla 6. Grosor promedio de las películas.....	61
Tabla 7. Límite de cuantificación de la curva de calibración de acetaminofén en HCl pH 1.2.....	89
Tabla 8. Prueba de exactitud para curva de calibración de acetaminofén en HCl pH 1.2.....	89
Tabla 9. Límite de cuantificación de la curva de calibración de acetaminofén en buffer de fosfatos pH 6.8.....	90
Tabla 10. Prueba de exactitud para curva de calibración de acetaminofén en buffer de fosfatos pH 6.8.....	90
Tabla 11. Límite de cuantificación del ofloxacino en HCl pH 1.2.....	91
Tabla 12. Prueba de exactitud para la curva de calibración de ofloxacino en HCl pH 1.2.....	91
Tabla 13. Límite de cuantificación del ofloxacino en buffer de fosfatos pH 6.8...	92
Tabla 14. Prueba de exactitud para la curva de calibración de ofloxacino en buffer de fosfatos pH 6.8.....	92
Tabla 15. Límite de cuantificación de la curva de calibración de hidroclorotiazida en HCl pH 1.2.....	93

Tabla 16. Prueba de exactitud para curva de calibración de hidroclorotiazida en HCl pH 1.2.....	93
Tabla 17. Límite de cuantificación de la curva de calibración de hidroclorotiazida en buffer de fosfatos pH 6.8.....	94
Tabla 18. Prueba de exactitud para la curva de calibración de hidroclorotiazida en buffer de fosfatos pH 6.8.....	94
Tabla 19. Acotación de figura 42.....	101
Tabla 20. Acotación de la figura 43.....	103
Tabla 21. Acotación de la figura 44.....	105
Tabla 22. Acotación de la figura 45.....	106
Tabla 23. Acotación de la figura 46.....	108
Tabla 24. Acotación de la figura 47.....	109

III. Índice de figuras

	Página
Figura 1. Esquema de la formación de películas poliméricas.....	13
Figura 2. Estructura química del Eudragit® RL 30D.....	16
Figura 3. Estructura química del Span® 40.....	19
Figura 4. Estructura química del Span® 60.....	20
Figura 5. Estructura química del monoestearato de glicerilo.....	21
Figura 6. Estructura química del PEG 6000.....	23
Figura 7. Estructura química de la polivinilpirrolidona.....	25
Figura 8. Estructura química del ácido láctico.....	26
Figura 9. Estructura de la α -lactosa anhidra.....	27
Figura 10. Estructura de la β -lactosa anhidra.....	27

Figura 11. Estructura química del azúcar compresible.....	28
Figura 12. Estructura química de acetaminofén.....	29
Figura 13. Estructura química del ofloxacino.....	30
Figura14. Estructura química de la hidroclorotiazida.....	31
Figura 15. Esquema de la cabeza cilíndrica de la sonda del Tewameter Courage-Khazaka TM 210 [®]	36
Figura 16. Montaje de equipo para las pruebas de disolución/desintegración...	46
Figura 17. Celda vertical tipo Franz.....	47
Figura 18. Fotografía del Tewameter TM 210 [®]	47
Figura19. Brazo sensor del Tewameter [®] colocado sobre el receptor de una celda de Franz.....	47
Figura 20. Montaje de equipo para la prueba de permeabilidad a los fármacos..	54
Figura 21. Películas secas de Eudragit [®] RL-30D vistas en microscopio estereoscópico.....	62
Figura 22. Películas secas de Eudragit [®] RL-30D vistas en microscopio estereoscópico (continuación).....	63
Figura 23. Películas de Eudragit [®] RL-30D después de la prueba de disolución en HCl vistas en microscopio estereoscópico.....	65
Figura 24. Películas de Eudragit [®] RL-30D después de la prueba de disolución en HCl vistas en microscopio estereoscópico (continuación).....	66
Figura 25. Películas de Eudragit [®] RL-30D después de la prueba de disolución en buffer de fosfatos vistas en microscopio estereoscópico.....	67
Figura 26. Películas de Eudragit [®] RL-30D después de la prueba de disolución en buffer de fosfatos vistas en microscopio estereoscópico (continuación).....	68
Figura 27. Espectro de absorción del acetaminofén.....	80
Figura 28. Espectro de absorción del ofloxacino.....	80
Figura 29. Espectro de absorción de hidroclorotiazida.....	81

Figura 30. Prueba de no interacción y no interferencia entre acetaminofén y ácido sórbico en HCl pH 1.2.....	82
Figura 31. Prueba de no interacción y no interferencia entre acetaminofén y ácido sórbico en buffer de fosfatos pH 6.8.....	83
Figura 32. Prueba de no interacción y no interferencia entre acetaminofén y los promotores de permeabilidad en HCl pH 1.2.....	83
Figura 33. Prueba de no interacción y no interferencia entre acetaminofén y los promotores de permeabilidad en Buffer de fosfatos pH 6.8.....	84
Figura34. Prueba de no interacción y no interferencia entre ofloxacino y ácido sórbico en HCl pH 1.2.....	84
Figura 35. Prueba de no interacción y no interferencia entre ofloxacino y ácido sórbico en buffer de fosfatos pH 6.8.....	85
Figura 36. Prueba de no interacción y no interferencia entre ofloxacino y los promotores de permeabilidad en HCl pH 1.2.....	85
Figura 37. Prueba de no interacción y no interferencia entre ofloxacino y los promotores de permeabilidad en Buffer de fosfatos pH 6.8.....	86
Figura 38. Prueba de no interacción y no interferencia entre hidroclorotiazida y ácido sórbico en HCl pH 1.2.....	86
Figura 39. Prueba de no interacción y no interferencia entre hidroclorotiazida y ácido sórbico en buffer de fosfatos pH 6.8.....	87
Figura 40. Prueba de no interacción y no interferencia entre hidroclorotiazida y los promotores de permeabilidad en HCl pH 1.2.....	87
Figura 41. Prueba de no interacción y no interferencia entre hidroclorotiazida y los promotores de permeabilidad en Buffer de fosfatos pH 6.8.....	88
Figura 42. Espectro IR de la película control.....	101
Figura 43. Espectro IR de la película de Eudragit® RL 30D con 8 % de ácido láctico.....	103
Figura 44. Espectro IR de la película de Eudragit® RL 30D con 8 % de PVP K30	105
Figura 45. Espectro IR de la película de Eudragit® RL-30D con 8 % de Span 40	106

Figura46. Espectro IR de las películas de Eudragit® RL 30D con 8 % de lactosa	108
Figura 47. Espectro IR de las películas de Eudragit® RL 30D con 8 % de azúcar compresible.....	109
Figura 48. Películas control de Eudragit® RL 30 D vistas en microscopio electrónico de barrido.....	112
Figura 49. Películas control de Eudragit® RL 30 D después de las pruebas de disolución vistas en microscopio electrónico de barrido.....	113
Figura 50. Películas con 8 % de ácido láctico vistas en microscopio electrónico de barrido.....	114
Figura 51. Películas con 8 % de PVP K-30 vistas en microscopio electrónico de barrido.....	115
Figura 52. Películas con 8 % de PVP K-30 después de las pruebas de disolución vistas en microscopio electrónico de barrido.....	116
Figura 53. Películas con 8 % de span vistas en microscopio electrónico de barrido.....	117
Figura 54. Películas con 8 % de lactosa vistas en microscopio electrónico de barrido.....	117
Figura 55. Películas con 8 % de azúcar compresible vistas en microscopio electrónico de barrido.....	118
Figura 56. Películas con 8 % de azúcar compresible después de las pruebas de disolución vistas en microscopio electrónico de barrido.....	119

II. Índice de gráficos

	Página
Gráfico 1. Prueba de disolución: Porcentaje de peso ganado por cada película en función del tiempo, medio de disolución ácido clorhídrico pH1.2.....	69
Gráfico 2. Ganancia de peso (%) corregida con el grosor de cada película en función del tiempo, medio de disolución ácido clorhídrico pH1.2.....	70
Gráfico 3. Porcentaje de peso ganado por cada película en función del tiempo, medio de disolución buffer de fosfatos pH 6.8.....	71
Gráfico 4. Ganancia de peso (%) corregida con el grosor de cada película en función del tiempo, medio de disolución buffer de fosfatos pH 6.8.....	72
Gráfico 5. Permeabilidad de las películas al vapor de agua utilizando como medio ácido clorhídrico pH 1.2.....	74
Gráfico 6. Permeabilidad de las películas al vapor de agua utilizando como medio ácido clorhídrico pH 1.2 (datos corregidos).....	75
Gráfico 7. Permeabilidad de las películas al vapor de agua utilizando como medio buffer de fosfatos pH 6.8.....	78
Gráfico 8. Permeabilidad de las películas al vapor de agua utilizando como medio ácido clorhídrico pH 1.2 (datos corregidos).....	77
Gráfico 9. Curva de calibración de acetaminofén en HCl pH 1.2.....	89
Gráfico 10. Curva de calibración de acetaminofén en buffer de fosfatos pH 6.8.	90
Gráfico 11. Curva de calibración de ofloxacino en HCl pH 1.2.....	91
Gráfico 12. Curva de calibración de ofloxacino en buffer de fosfatos pH 6.8.....	92
Gráfico 13. Curva de calibración de hidroclorotiazida en HCl pH 1.2.....	93
Gráfico 14. Curva de calibración de hidroclorotiazida en buffer de fosfatos pH6.8.....	94
Gráfico 15. Prueba de permeabilidad con acetaminofén en HCl pH 1.2 a través de películas con 8 % de promotor.....	97

Gráfico 16. Prueba de permeabilidad con acetaminofén en buffer de fosfatos pH 6.8 a través de películas con 8 % de promotor	98
Gráfico 17. Prueba de permeabilidad con ofloxacino en HCl pH 1.2 a través de películas con 8 % de promotor	98
Gráfica 18. Prueba de permeabilidad con ofloxacino en buffer de fosfatos pH 6.8 a través de películas con 8 % de promotor	99
Gráfico19. Prueba de permeabilidad con hidroclorotiazida en HCl pH 1.2 a través de películas con 8 % de promotor	99
Gráfico 20. Prueba de permeabilidad con hidroclorotiazida en buffer de fosfatos pH 6.8 a través de películas con 8 % de promotor	100

1. INTRODUCCIÓN

Aplicar un recubrimiento sobre una forma farmacéutica sólida de administración oral tiene diferentes objetivos, fundamentalmente mejorar sus características estéticas y organolépticas, proteger al fármaco del medio ambiente y/o propiciar que este sea liberado a un tiempo o en un sitio específico del aparato digestivo.^(Nyamweka 2001, Siepman 2005)

Actualmente son muy utilizados los polímeros y copolímeros acrílicos y metacrílicos para este fin, por poseer características físicas y fisicoquímicas que le confieren buenas propiedades recubridoras. Estos polímeros presentan buena flexibilidad y características de elongación, resistencia a la ruptura, buena fijación de color y permeabilidad variable de acuerdo con el tipo de polímero y las condiciones del medio en el que se encuentren.^(Nyamweka 2001) Los copolímeros acrílicos y metacrílicos más conocidos comercialmente son los Eudragit®, por ejemplo el Eudragit® RS y RL 30D, los cuales poseen ciertas propiedades hidrofílicas debido a la presencia de grupos amonio cuaternario; son insolubles en agua pero hinchán en los fluidos digestivos y se vuelven permeables, independientemente del pH.^(Kim 2002, Ide 2007)

Un recubrimiento de película suele ser una buena alternativa para optimizar un perfil de liberación de un fármaco en una forma farmacéutica entérica o de liberación sostenida;^(Desphande 1997, Kim 2002) sin embargo, la película polimérica al ser una barrera que inevitablemente retrasa la liberación del principio activo puede resultar un inconveniente de particular importancia en las formas farmacéuticas de liberación inmediata, principalmente cuando ya se ha conseguido en estas el perfil de disolución óptimo para una buena biodisponibilidad. En estos casos, un recubrimiento de película debería proporcionar buenas características estéticas y protectoras sin modificar las propiedades de liberación del fármaco.

Los grupos amonio cuaternarios que presentan los polímeros ya mencionados son ionizables en solución, por lo que pueden presentar interacciones electrostáticas, esta característica puede aprovecharse para mejorar la permeabilidad de las películas formadas al agregar aditivos que promuevan dichas interacciones (Jenquin 1994, Ide 2007). De acuerdo con trabajos de investigación previos, se ha visto que algunos materiales son capaces de conseguir dicho objetivo, materiales tales como tensoactivos (Nimkulrat 2004, Ridgway 2004), desintegrantes y sustancias solubles (González-Rodríguez 2003) al agua, utilizados en porcentajes variables. Los diferentes autores preparan películas libres sobre diversas superficies (principalmente teflón) a fin de poder desprenderlas y evaluarlas (Omari 2004); las caracterizan por su aspecto superficial, grosor, elongación, resistencia a la ruptura, permeabilidad a los fármacos (Akhgari 2006), disolución/desintegración (Abbaspour 2007) y técnicas como Espectroscopía de Infrarrojo por Transformadas de Fourier (FTIR), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Resonancia Magnética Nuclear NMR, (Nimkulrat 2004, Omari 2004) además de recubrir núcleos y evaluar la liberación de los fármacos antes y después de recubrirlos (Özgüney 2004). De acuerdo con lo anterior, el presente trabajo propone la preparación y caracterización de películas conteniendo diversos aditivos para aminorar el impacto de la película recubridora formada con Eudragit® RL-30D sobre la liberación de fármacos contenidos en formas de liberación inmediata.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Mejorar las propiedades de permeabilidad de películas formadas con Eudragit[®] RL-30D sin perder su funcionalidad estética y protectora, mediante la adición de diversas sustancias, que actúen como promotores de permeabilidad, con la finalidad de ofrecer alternativas para la optimización de perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.

2.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar las condiciones óptimas para la obtención de películas libres preparadas con Eudragit[®] RL-30D modificando variables como su composición y condiciones de formación, a fin de obtener materiales adecuados para su manipulación y evaluación.

- Preparar películas de Eudragit[®] RL-30D que incluyan diversos aditivos a concentraciones de 5 y 8 %, utilizando las condiciones experimentales previamente determinadas con la intención de encontrar alguno o algunos que actúen como promotores de permeabilidad.

- Evaluar el comportamiento de las películas en HCl pH 1.2 y buffer de fosfatos pH 6.8 para determinar si alguna de las sustancias utilizadas promueve la desintegración o disolución de las mismas.

- Realizar pruebas de intercambio gaseoso y permeación de tres fármacos con distinto grado de lipofilia (ofloxacino, hidroclorotiazida y acetaminofén) en celdas tipo Franz, utilizando como medios ácido clorhídrico pH 1.2 y buffer de fosfatos pH 6.8, con el fin de evaluar el efecto de los aditivos sobre la permeabilidad de las películas.

- Caracterizar las películas determinando su grosor, morfología macroscópica y microscópica y posibles interacciones de los promotores de permeabilidad con el Eudragit[®] RL-30D mediante técnicas microscópicas y espectroscopía de infrarrojo, con la finalidad de encontrar diferencias representativas entre las películas.

3. GENERALIDADES

3.1. RECUBRIMIENTO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

La aplicación de materiales de recubrimiento en la superficie de comprimidos ha sido practicada desde hace 150 años. Durante este tiempo la forma en que se realiza el recubrimiento ha evolucionado desde un proceso artesanal hasta uno mucho más sofisticado y controlado. El diseño de nuevos equipos, el desarrollo de nuevos materiales de recubrimiento, los avances tecnológicos y el reconocimiento en la importancia del adecuado perfil de liberación de fármacos a partir de las formas farmacéuticas recubiertas ha contribuido a dicha evolución (Carstensen 2001, Lieberman 1998).

Estos cambios han ocurrido como reflejo de la demanda de productos de calidad consistente, que no provoquen impacto sobre la velocidad de liberación de los medicamentos y que se puedan producir a un menor costo y tiempo (Carstensen 2001, Lieberman 1998).

3.1.1. Tipos y funciones del recubrimiento

Las razones para realizar un recubrimiento son muy variadas y abarcan desde la aceptación por parte del paciente hacia el medicamento hasta las características funcionales, de estabilidad e incluso mercadológicas de este último. (Aulton 2004, Lieberman 1998, Nyamweka 2001, <http://docencia.udea.edu.co>) Algunas de las más importantes son:

- ✓ Enmascarar sabores, olores y colores desagradables
- ✓ Mejorar la apariencia (color y brillo) de los núcleos y enmascarar diferencias entre lotes por el aspecto de las materias primas
- ✓ Promover o reforzar la identificación de una marca comercial
- ✓ Facilitar la diferenciación e identificación de los productos dentro de la industria y por parte del paciente
- ✓ Mejorar la resistencia de los núcleos facilitado el uso en los equipos de llenado y envasado

- ✓ Disminuir la formación de polvos y con ello el riesgo de contaminación cruzada
- ✓ Proteger fármacos sensibles a la descomposición por oxígeno, luz o humedad
- ✓ Liberar al fármaco en un tiempo o sitio del tracto gastrointestinal específicos
- ✓ Evitar o disminuir ciertos efectos adversos como irritación gástrica o náuseas producidos por algunos fármacos

Existen diversos tipos de recubrimiento y éstos pueden clasificarse de varias maneras, en concordancia con los párrafos anteriores esta clasificación puede hacerse de dos formas: según el material que los constituye primordialmente o según su función. Así, en el primer caso podemos hablar de recubrimiento azucarado y polimérico, que a su vez puede ser orgánico u acuoso según el solvente que se necesite. Y en el segundo caso, de recubrimiento para liberación inmediata y para liberación modificada que a su vez puede ser sostenida o de tipo entérico (Banker 1990, Lieberman 1998).

Por otro lado, se puede hablar de tipos de recubrimiento según el equipo que se utiliza para obtenerlo, por ejemplo, en bombo convencional, en lecho fluidizado o por compresión directa. Sin embargo, el presente apartado se enfoca principalmente al recubrimiento polimérico de tipo acuoso por ser éste el utilizado en el desarrollo experimental de este trabajo, y se menciona de forma general el recubrimiento con azúcar por constituir un antecedente importante.

3.1.1.1. Recubrimiento con azúcar

Las funciones de este tipo de recubrimiento son principalmente organolépticas y protectoras. Consiste en la aplicación de múltiples capas de azúcar a partir de una solución o suspensión de sacarosa y la evaporación del solvente dentro de un bombo esférico con rotación continua. (Banker 1990, Lieberman 1998) Los comprimidos obtenidos son redondeados y presentan alto grado de brillo. (Aulton 2004) El proceso es de tipo artesanal, no automatizado e involucra cinco o seis etapas separadas que requieren en promedio ocho horas pero que pueden prolongarse incluso por varios días, estas etapas son: (Aulton 2004, Banker 1990, Lieberman 1998)

- ✓ **Sellado:** se realiza para evitar la entrada de agua hacia el núcleo y consiste en la aplicación de un polímero impermeable a esta como el Shellac o el acetato ftalato de celulosa.
- ✓ **Subrecubrimiento:** se aplica para conseguir una forma esférica y se consigue añadiendo, a la solución de sacarosa, materiales como talco o carbonato de calcio y una goma como la arábica.
- ✓ **Engrosamiento:** se aplica sobre la subcubierta e incrementa el tamaño de la tableta hasta dimensiones predeterminadas a través de aplicaciones consecutivas de solución de sacarosa. Esta aplicación también disminuye el aspecto rugoso que en la mayoría de los casos se obtiene después de la subcubierta.
- ✓ **Coloreado:** Al finalizar el engrosamiento se aplica una laca o un colorante soluble en agua para proporcionar un color uniforme.
- ✓ **Pulido:** proporciona brillo y apariencia elegante a las tabletas a través de la aplicación de alguna cera como la carnauba, la cera de abeja o la parafina.
- ✓ **Impresión:** puede imprimirse sobre los núcleos recubiertos algún logotipo o código del fabricante utilizando tintas comestibles.

3.1.1.2. Recubrimiento de película o polimérico

Actualmente, el uso de este tipo de recubrimiento se ha incrementado a pesar de ser más costoso ya que ofrece una opción más elegante para las formas farmacéuticas sólidas. El recubrimiento de película se ha vuelto la alternativa de elección debido a que el proceso es mucho más rápido y simple, puede automatizarse en diferentes grados, el incremento en peso de los núcleos es mucho menor (sólo del 2 al 6 %, a diferencia del recubrimiento con azúcar que provoca un incremento del 30 al 50 %) y ofrece mejores alternativas para controlar la liberación de los fármacos. (Aulton 2004, Lieberman 1998)

Los polímeros utilizados se aplican en una sola etapa, como capas múltiples sobre los núcleos en forma de dispersión fina y evaporando el disolvente en forma alternada. Inicialmente se utilizaban polímeros solubles en disolventes orgánicos; sin embargo, existían múltiples restricciones debido a la toxicidad e inflamabilidad de estos últimos y a la contaminación ambiental que se genera con los desechos. Actualmente esta alternativa está en decadencia proliferando el uso de dispersiones poliméricas acuosas que son más seguras para los trabajadores, los consumidores y el medio ambiente. (Banker 1990, Lieberman 1998)

Algunos factores influyen en la calidad del recubrimiento ya que de ellos depende la coalescencia o aglomeración de las moléculas que formarán la película, por esta razón es necesario optimizarlos. Algunos de estos factores son la naturaleza de los solventes (generalmente agua), la velocidad de evaporación de los mismos, la temperatura a la que se lleva a cabo el proceso, la viscosidad de la dispersión y el tamaño de las gotas al aplicarla, así como la cantidad y tipo de polímero utilizado. (Banker 1990, Nyamweka 2001)

A. Recubrimiento de liberación inmediata

La función primordial en estos casos es de tipo estético y organoléptico, es decir se busca mejorar el aspecto de la forma farmacéutica y enmascarar sabores y olores desagradables, facilitando así la aceptación por parte del paciente. Además, en algunos casos, es una manera de proporcionarles protección a principios activos sensibles a la humedad, la luz y el oxígeno. Se utilizan polímeros solubles al agua, altamente permeables o que hinchen fácilmente para permitir la liberación del principio activo hacia el espacio gástrico. (Aboutaleb 2003, Kim 2002).

B. Recubrimiento de liberación modificada

Un recubrimiento puede ser aplicado a una forma farmacéutica sólida para modificar el perfil o cinética de liberación del principio activo. Principalmente, se distinguen dos categorías: el recubrimiento entérico y el de liberación sostenida. (Aulton 2004, Banker 1990, <http://docencia.udea.edu.co>)

✓ **Recubrimiento entérico:** se consigue con materiales insolubles en jugos gástricos pero que permiten la liberación del fármaco en alguna porción del intestino delgado. La Tabla 1 muestra el pH de cada porción del tracto gastrointestinal (Banker 1990, Malmsten 2002).

Este tipo de recubrimiento se realiza para proteger a la mucosa estomacal de la irritación que provocan algunos fármacos, para protegerlos de la degradación causada por los jugos gástricos, evitar su dilución en el estómago mejorando así su biodisponibilidad, o bien para liberarlos en una porción específica del intestino delgado. El modo de acción más común de los recubrimientos entéricos es a través del uso de polímeros cuya solubilidad depende del pH, es decir, que son insolubles a pH gástrico a causa de sus grupos funcionales ácidos, pero susceptibles de formar polianiones polarizados solubles por encima de un determinado pH (Helman 1981, Jenquin 1994).

Existen algunos otros materiales, generalmente lipídicos, que son susceptibles a la actividad enzimática del estómago y el intestino delgado, aunque en este caso los resultados son menos predecibles debido a la variabilidad intrínseca. (Banker 1990, <http://docencia.udea.edu.co>) En el caso más simple, se utilizan los mismos polímeros que para liberación inmediata pero en cantidades mayores o con un porcentaje más alto de plastificante. (Aulton 2004, Aboutaleb 2003, Ismail 1998)

Tabla 1. pH predominante en las porciones del tracto gastrointestinal

SITIO	pH
Estómago	1.3 – 4.9
Duodeno	5.4 – 6.5
Yeyuno	5.2 – 6.6
Íleon	7.6
Colon	7.9 – 8
Recto	7.8

Modificada de Malmsten 2002.

✓ **Recubrimiento de liberación sostenida:** La liberación sostenida de un fármaco se consigue, en este caso, con el uso de polímeros con diferentes grados de permeabilidad (generalmente limitada) dependientes o no del pH que pueden usarse solos o combinados hasta conseguir un perfil determinado (Aulton 2004, Siepman 2005).

Las razones para aplicarlo están relacionadas con la efectividad terapéutica de los principios activos y la comodidad de los pacientes. Principalmente en el caso de sustancias en que es necesario mantener perfectamente controlados los niveles sanguíneos de fármaco, disminuyendo con esta estrategia la frecuencia de la administración e incrementando la efectividad del tratamiento y la uniformidad en la dosificación. Idealmente, una forma farmacéutica debería ser capaz de suministrar el principio activo a través de días o semanas de forma segura y controlada (Banker 1990).

3.1.2. Componentes de las películas poliméricas y sus funciones

El recubrimiento pelicular constituye una fina película que rodea al núcleo y cuyos componentes deben proporcionar ciertas características. Idealmente los materiales de recubrimiento deben ser inertes, atóxicos, estables al almacenamiento, fáciles de aplicar, proporcionar películas uniformes, continuas y de buena apariencia, ser de bajo costo y no requerir de procesos complejos para su aplicación (<http://docencia.udea.edu.co>). El componente principal de la película es el polímero, pues provee las características funcionales más importantes y se encuentra en mayor cantidad; sin embargo, en una dispersión para recubrimiento también pueden encontrarse una o más sustancias adicionales que complementan o modifican las propiedades de dicho polímero (Aulton 2004, Nyamweka 2001).

3.1.2.1. Polímero

Como se dijo anteriormente, el polímero es el principal componente en una dispersión para recubrimiento, es el responsable de la formación de la película, de sus características físicas macroscópicas y microscópicas, de la resistencia a la humedad, permeabilidad, protección a la luz y el oxígeno, fijación al color y características funcionales adicionales como la gastrorresistencia. El filmógeno ideal debe reunir varios requisitos, además de los mencionados en el párrafo anterior, entre ellos (Aulton 2004, Helman 1981):

- ✓ Inerte física, química y biológicamente
- ✓ Generar soluciones de baja viscosidad
- ✓ Ser solubles o dispersables en agua
- ✓ Preferentemente incoloro, de olor y sabor aceptables
- ✓ Proporcionar películas de buena resistencia mecánica
- ✓ Permitir la liberación del fármaco a condiciones gastrointestinales
- ✓ Requerir poco plastificante
- ✓ Ser compatible con todos los aditivos utilizados

Existen diversos polímeros disponibles en el mercado, todos ellos con características funcionales diferentes pero adaptables a las necesidades específicas de cada forma farmacéutica. Se identifican dos tipos principales, los derivados de celulosa y los polímeros de éster aminometacrilato (Banker 1990, Helman 1981).

Entre los primeros se encuentran éteres sustituidos de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la metilcelulosa (MC) y la hidroxipropilcelulosa (HPC); éstos son solubles en medios acuosos y forman películas transparentes que también pueden ser coloreadas con pigmentos o lacas adecuadas. (Aulton 2004, Helman 1981)

Los segundos, integrados principalmente por los Eudragits®, son polímeros insolubles al agua pero que permiten el paso de los fármacos por difusión o por hinchamiento; este grupo es muy amplio e incluye polímeros utilizados para liberación inmediata, retardada y entérica, de acuerdo con los grupos funcionales presentes en su estructura química. Pueden usarse en forma individual o combinarse entre sí o con derivados celulósicos para alcanzar el perfil de liberación deseado (Aulton 2004, Abbasapour 2008, Degussa Rohm Pharma 2008, Devrin 2006).

3.1.2.2. Plastificante

Los plastificantes son sustancias de origen químico diverso generalmente de tamaño pequeño o medio, que se adicionan a las formulaciones de recubrimiento para modificar las propiedades físicas del polímero volviendo más maleables a las películas resultantes pero sin comprometer su resistencia mecánica. Actúan a nivel molecular al intercalarse entre las cadenas del polímero facilitando su desplazamiento, pues reducen las fuerzas intermoleculares y las interacciones polímero-polímero (Aulton 2004, Gamboa 2006, Ismail 1998).

Estas sustancias no sólo modifican las propiedades mecánicas del filmógeno, también propician otros cambios, entre ellos, vuelven a las películas más opacas y disminuyen su permeabilidad al agua (Helman 1981). Disminuyen la Temperatura de transición vítrea (Tg) del polímero facilitando la formación de películas a bajas temperaturas y previniendo el agrietamiento durante el secado (Helman 1981, Ismail 1998).

Se agregan en porcentajes variables, comúnmente desde 1 hasta 30 % con respecto a la cantidad de polímero. Entre los más comunes se encuentran el trietilcitrate, los polietilenglicoles como el PEG 4000 ó 6000, algunos aceites como el de coco o el de ricino y ésteres orgánicos como el dietilenoftalato (Aulton 2004, Helman 1981, Aboutaleb 2003, Cui 1999). Su elección y la cantidad a utilizar dependen de la naturaleza del polímero y de las interacciones con otros aditivos presentes en la formulación (Ismail 1998, Lachman).

3.1.2.3. Antiadherente

Son materiales insolubles en la dispersión recubridora, vuelven a las películas menos adhesivas disminuyendo el riesgo de que los núcleos se peguen o apelmacen; adicionalmente, propician que dichas películas sean más lisas. Algunos ejemplos de antiadherentes son el talco, el estearato de magnesio y la sílica (Degussa Rohm Pharma 2008).

3.1.2.4. Colorante

Se utilizan pigmentos (colores insolubles al agua), tales como dióxido de titanio, óxido de hierro y compuestos de aluminio. Estas sustancias son químicamente estables a la luz, proporcionan buena cobertura, aumenta la opacidad y disminuyen la permeabilidad al vapor de agua (Aulton 2004, Nyamweka 2001).

El uso de colorantes hace más fácil ocultar defectos en los comprimidos y la identificación del producto terminado; la selección del pigmento puede estar definida por aspectos psicológicos enfocados a la aceptabilidad por parte del paciente; en este sentido, deben evitarse las variaciones de color lote a lote, pues el paciente podría pensar que es debida a problemas de calidad en la manufactura y desconfiar del producto (Lachman, Nyamweka 2001).

3.1.2.5. Abrillantador

Las películas formadas a partir de polímeros no poseen el brillo característico de los recubrimientos de azúcar por lo que habitualmente deben incorporarse aditivos que proporcionen esta característica. Normalmente los abrillantadores son sustancias de baja Tg o bajo punto de fusión, éstas se funden durante el proceso de recubrimiento con la fricción que existe entre los núcleos generando así el aspecto brillante. En algunas ocasiones los plastificantes pueden funcionar también como abrillantadores, tal es el caso de los polietilenglicoles (Ismail 1998, <http://www.etilfarma.com>).

3.1.2.6. Opacante

Son materiales de naturaleza inorgánica agregados a la dispersión recubridora cuando se desea que las películas no sean traslúcidas. Algunos de los opacantes más utilizados son el dióxido de silicio, silicato de aluminio, talco, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de calcio e hidróxido de aluminio (Degussa Rohm Pharma 2008, <http://www.etilfarma.com>).

3.1.3. Proceso de formación de películas poliméricas (Molina 1991, Santamaría

1998, Siepman 2005)

Cuando se aplica una película polimérica a una matriz existen tanto fuerzas de cohesión, entre las moléculas del polímero, como fuerzas de adhesión entre la película y el sustrato. En general, las partículas poliméricas se depositan desde la dispersión recubridora en la cual están presentes esferas de tamaño submicrónico, que se encuentran suspendidas y estabilizadas por repulsión electrostática y que contienen cientos de cadenas poliméricas cada una.

Conforme el agua se evapora la tensión interfacial entre el agua y las partículas depositadas de polímero dentro de un punto de contacto se ordenan en forma compacta. Una fuerza impulsora es necesaria para vencer las fuerzas repulsivas, deformar las partículas y causar la fusión de las esferas, resultando en una completa coalescencia. La capilaridad causada por la alta tensión interfacial del agua proporciona esta fuerza (ver figura 1).

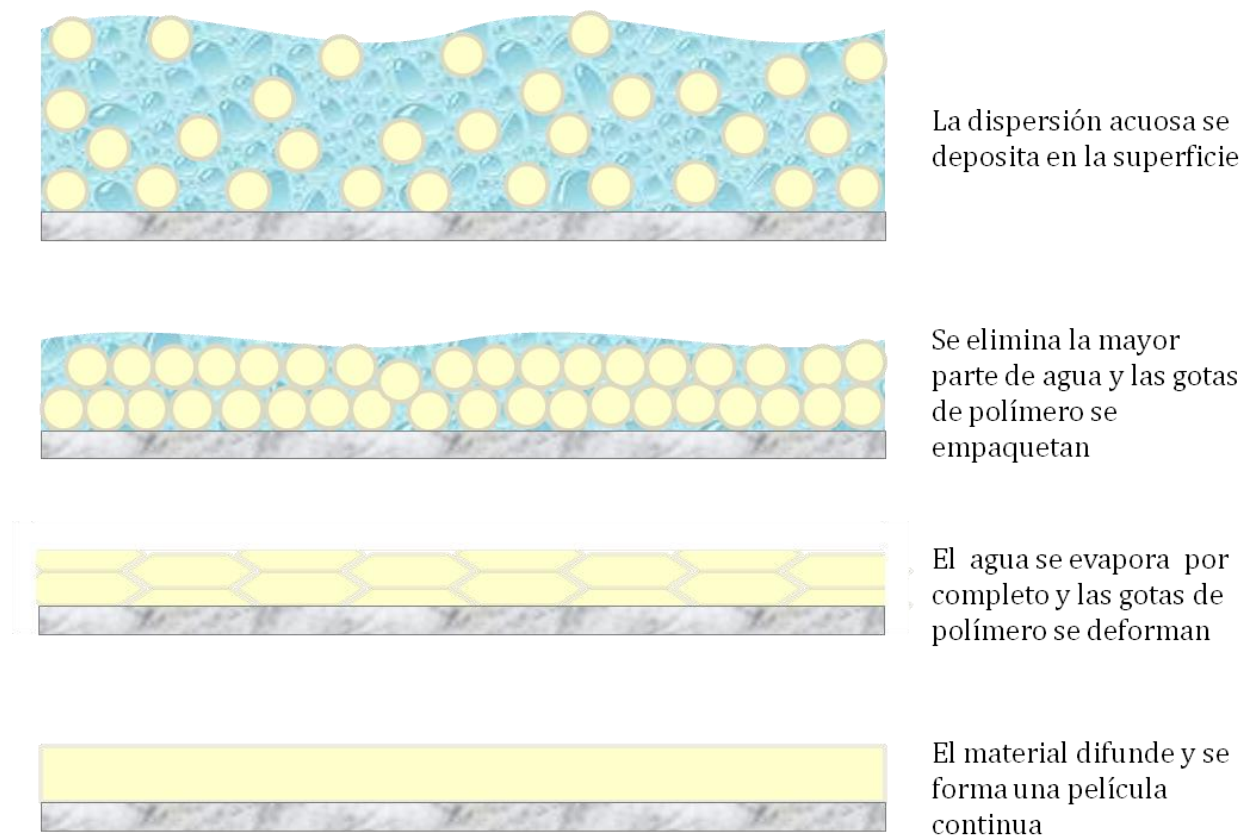


Figura 1. Esquema de la formación de películas poliméricas. Modificada de Molina 1991.

La fuerza cohesiva depende del tipo de polímero utilizado y de su capacidad para coalescer. Un incremento en las fuerzas de cohesión de un polímero a otro, o bien de un análogo de una serie homóloga a otro aumenta la densidad de la película y tiende a que esta sea más compacta, disminuyendo la porosidad y permeabilidad de la misma, así como su flexibilidad y probablemente su fragilidad.

La estructura del polímero describe la relación existente entre la posición lateral ordenada/desordenada, el desplazamiento del polímero de cadena lineal o grupos de cadenas en una estructura particular y la relación de la cristalinidad general de la estructura. El grado de desorden de las películas poliméricas depende del método de aplicación de la película, sistema de solventes utilizados, fuerzas en la película, solubilidad y propiedades mecánicas intrínsecas. La dureza y la rigidez de la película son favorecidas con un orden de cadena grande. La cristalinidad es independiente del peso molecular, pero se relaciona directamente con la rigidez, flexibilidad, permeabilidad y fragilidad de la película.

3.1.4. Obtención de películas poliméricas libres (Breitkreutz 2000, Helman 1981, Jenkin 1994, Siepman 2005)

Se definen como películas libres a aquellas que no están adheridas a un sustrato o núcleo. Para obtenerlas, la dispersión recubridora se deposita por vaciado o por aspersion sobre una superficie sólida, se permite la evaporación del solvente hasta la formación de una película seca que puede ser desprendida y evaluada de forma independiente a los núcleos. En el proceso se procura simular las condiciones dentro del bombo o lecho de recubrimiento, de esta forma es posible predecir las características del recubrimiento cuando se lleve a cabo el proceso real.

Las superficies receptoras de la dispersión pueden ser planas o curvas, según el comportamiento que se desee evaluar, y pueden ser de materiales tan diversos como el vidrio (siliconado o no), el teflón e incluso el mercurio.

La importancia de estas películas radica en la información que se puede obtener a partir de ellas, pues cuando están depositadas sobre los núcleos la caracterización se limita a unos cuantos ensayos, que si bien aportan información importante, son costosos y tardados pues deben fabricarse varios lotes de comprimidos. Por su parte las películas libres aportan información de diversa índole muy útil en la etapa de preformulación y formulación, por ejemplo:

- ✓ Orientan en la selección de métodos y materiales,
- ✓ Permiten realizar estudios de permeabilidad al vapor de agua, oxígeno y fármacos, de solubilidad en medios gástricos simulados y de integridad mecánica, pues es posible evaluar su resistencia a la ruptura y capacidad de elongación,
- ✓ Ayudan a determinar el grosor óptimo de las películas en los comprimidos finales
- ✓ Facilitan la evaluación de aspectos macroscópicos y microscópicos,
- ✓ Revelan incompatibilidades entre componentes, no sólo por la presencia de manchas, separación de componentes u otros defectos, sino que es posible caracterizarlas por calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X ó por sus espectros de infrarrojo, entre otras técnicas.

3.2. EUDRAGIT® RL 30D

3.2.1. Propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas.

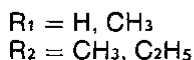
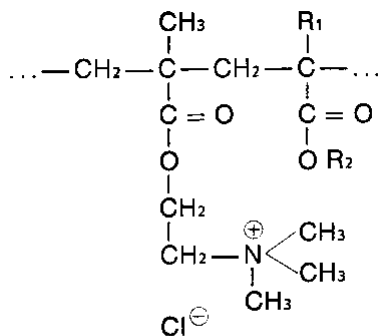


Figura 2. Estructura química del Eudragit RL 30D. Tomada de Degussa Rohm Pharma.

El Eudragit® RL 30D (figura 2) es un copolímero formado a base de etilacrilato, metilmetacrilato y sales de amonio cuaternario como grupo funcional. Estas sales de amonio cuaternario son ionizables en todo el rango de pH del tracto gastrointestinal y guardan una proporción de 1:20 con respecto a los ésteres de ácido metacrílico neutros, esta alta proporción de grupos funcionales le confiere la característica de ser altamente permeable al agua. (Siepman

2005; Rohm Pharma Polymers 2008)

Este polímero tiene un peso molecular promedio de 150,000 Da, es insoluble en agua, pero forma dispersiones de baja viscosidad en medios acuosos. Es un material inflamable, atóxico, inerte frente a las enzimas y secreciones digestivas endógenas, compatible con excipientes opacantes, antiadherentes y abrillantadores, que posee olor característico, de color blanco cuando se encuentra disperso en agua y transparente cuando forma películas, pero con alta capacidad de fijación de color (Rohm Pharma Polymers, <http://www.etilfarma.com>).

Estas dispersiones tienden a coagular cuando son sometidas a calor excesivo, campos eléctricos y magnéticos, congelamiento y fuerzas de corte altas. Este fenómeno también se puede presentar cuando se agregan ácidos o bases muy concentradas, electrolitos y sólidos finamente divididos (por ejemplo algunos pigmentos). Su Tg disminuye con el uso de plastificantes y sus propiedades reológicas y mecánicas pueden verse alteradas con el uso de algunos excipientes (Nyamweka 2004, Ismail 1998, Rohm Pharma Polymers 2008).

Comercialmente, se encuentra disponible como dispersión acuosa al 30 % con un contenido de 0.25% de ácido sórbico como conservador (Rohm Pharma Polymers 2008). Se encuentra descrito en la USP y otras farmacopeas como "Dispersión de copolímero de Aminoalquil Metacrilato, Tipo A".

3.2.2. Aplicaciones y características de las películas

El Eudragit® RL 30D forma películas transparentes, coloreables con el uso de pigmentos (sin opacamiento), brillantes, lisas, uniformes y elegantes. Son insolubles, hinchables y desintegrables en medios acuosos y fluidos digestivos, de permeabilidad pH-independiente y con una temperatura de formación entre 30 y 35° C (cuando se utiliza 20 % p/p de trietilcitrate como plastificante). Su mecanismo principal de liberación de principios activos es por difusión (Cui 1999, Kim 2002, Rohm Pharma Polymers 2008, <http://www.etilfarma.com>).

Estas películas ofrecen buena protección a la humedad, la luz y al oxígeno, mejorándola estabilidad de los principios activos durante el almacenamiento y frente a condiciones climáticas adversas y por ende ampliando la vida útil del producto, mejoran la resistencia mecánica, facilitan la manipulación, ofrecen buen aspecto y disminuyen el desgaste de los núcleos y la generación de polvos. El proceso de preparación de la dispersión recubridora y su aplicación son simples, se llevan a cabo en un tiempo corto y los resultados son reproducibles (Rohm Pharma Polymers 2008, <http://www.etilfarma.com>).

Principalmente, tienen aplicación sobre formulaciones de liberación inmediata, entre otras cosas enmascarando olores y sabores, facilitando la ingesta y la identificación y mejorando la aceptación por parte de los pacientes. Sin embargo, el Eudragit RL 30D es compatible en cualquier proporción con Eudragit RS 30D (polímero de baja permeabilidad), por lo que se puede modificar la velocidad de liberación de los principios activos y aprovechar esta propiedad para conseguir formas farmacéuticas de liberación retardada (Devrim 2006, Ismail 2007, Rohm Pharma Polymers 2008, <http://www.etilfarma.com>).

En liberación retardada, pueden utilizarse para encapsular o impregnar polvos y cristales que posteriormente se utilicen para comprimir tabletas o llenar cápsulas; para recubrir gránulos utilizados en la fabricación de comprimidos con estructuras esponjosas porosas (Devrim 2006, Rohm Pharma Polymers 2008).

Las dispersiones de Eudragit también pueden emplearse en granulación para formar estructuras matriciales o como agentes de cobertura en la peletización de sustancias activas. (Torrado 1997; Rohm Pharma Polymers 2008)

3.2.3. Preparación de las dispersiones recubridoras (Rohm Pharma Polymers 2008)

Una dispersión de recubrimiento con Eudragit tiene como componentes básicos al polímero, a un plastificante (generalmente trietilcitrato), agua como disolvente y talco como antiadherente. La cantidad de Eudragit® RL 30D depende de las características deseadas en la película, por ejemplo, si se requiere un recubrimiento estándar que prolongue la vida de anaquel y proteja de factores ambientales y de la luz se recomiendan 0.6 a 0.8 mg/cm² de área superficial, la película resultante medirá 7 a 8 µm de grosor; pero si la cantidad aumenta hasta 6 a 8 mg/cm² las películas medirán de 50 a 70 µm de grosor y serán resistentes al fluido gástrico.

El área superficial total a recubrir se determina considerando el número de núcleos por kilogramo de producto y el área superficial de cada núcleo. Por ejemplo, en un kilogramo se tendrán 5000 núcleos de 200mg cada uno, si los comprimidos son redondos y biconvexos su área superficial se calcula considerando su diámetro y altura. El área superficial de una tableta redonda biconvexa se calcula mediante la fórmula $A = \pi(d \times h + \frac{1}{2}d^2)$, donde A=área, d=diámetro, h=altura, si estos fueran 8 y 4mm, respectivamente, el área por núcleo sería 201 mm² y el área total 10,053cm². A partir de esto se determina la cantidad requerida de polímero, si esta fuera de 0.6 mg/cm² se necesitarían 20.1 g de dispersión acuosa al 30 % de Eudragit® RL 30D para recubrir 1 Kg de núcleos con las características antes mencionadas.

Las recomendaciones técnicas generales implican el uso de 20 % p/p de plastificante y 35 % p/p de antiadherente con respecto a la cantidad de polímero seco, y una concentración de sólidos totales de 20 % p/p en la dispersión de recubrimiento. En el ejemplo anterior, serían necesarios 1.2 g de trietilcitrato, 2.1 g de talco y 23.1 g de agua.

La preparación de la dispersión es simple y sólo se requiere colocar al Eudragit® RL 30D en un recipiente de capacidad adecuada, agregar el total de agua agitando hasta homogeneizar, adicionar el trietilcitrato y finalmente el talco, ambos con agitación constante. Se recomienda que la dispersión se mantenga en agitación mientras el proceso de recubrimiento se lleva a cabo.

3.3. PROMOTORES DE PERMEABILIDAD (Moffat 1986, Oselton 2004, www.quiminet.com)

3.3.1. Tensoactivos

“Son sustancias que se caracterizan por poseer dos regiones en su estructura química, una hidrófila y otra hidrófoba. Las regiones hidrófilas pueden ser aniónicas, catiónicas o no iónicas (los tensoactivos suelen clasificarse según este criterio)”. En la industria farmacéutica, se utilizan para reducir la tensión interfacial en la preparación de emulsiones, para dispersar partículas sólidas en forma de suspensiones y para facilitar la humidificación de superficies sólidas por adsorción. (Aulton 2004)

3.3.1.1. Ésteres de sorbitán

A. Span[®] 40 (Monopalmitato de sorbitán, figura 3)

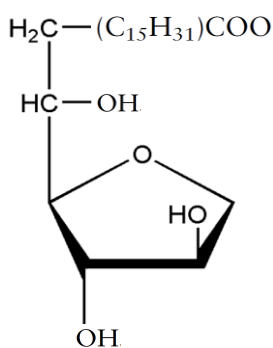


Figura 3. Estructura química del Span[®] 40.

Nombre químico: Monohexadecanoato de Sorbitán

Fórmula empírica: C₂₂H₄₂O₆

Propiedades fisicoquímicas:

- Valor de saponificación: 142-152
- Valor de HLB: 6.7
- Punto de fusión: 43-48°C
- Solubilidad: soluble o dispersable en aceites; solubles en la mayoría de los solventes orgánicos. Dispersable en agua.

B. Span[®] 60 (Monoestearato de Sorbitán, figura 4)

Nombre químico: Mono-octadecanoato de sorbitán

Fórmula empírica: C₂₄H₄₆O₆

Propiedades fisicoquímicas:

- Valor de HLB: 4.7
- Valor de saponificación: 147-157
- Punto de fusión: 53-57°C
- Solubilidad: soluble o dispersable en aceites; soluble en la mayoría de los solventes orgánicos. Dispersable en agua.

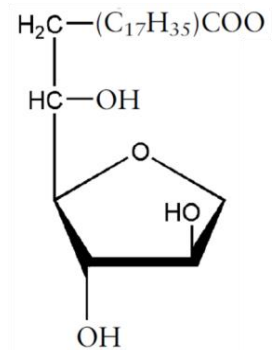


Figura 4. Estructura química del Span[®] 60.

Categoría funcional: Agente emulsificante, surfactante no iónico, solubilizante, agente de mojado y suspensor (dispersante).

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Se utiliza principalmente en formulaciones farmacéuticas como agente emulsificante en la preparación de cremas, emulsiones y pomadas de aplicación tópica. Cuando se utilizan solos, los ésteres de sorbitán producen emulsiones y microemulsiones agua/aceite estables pero son utilizados frecuentemente en combinación con proporciones variables de algún polisorbato para producir emulsiones agua/aceite o aceite/agua y cremas de diferentes consistencias.

Seguridad: Generalmente conocidos como materiales no tóxicos y no irritantes. Cuando se calientan hasta su descomposición, los ésteres de sorbitán emiten humos irritantes color ocre.

3.3.1.2. Monoestearato de glicerilo (figura 5)

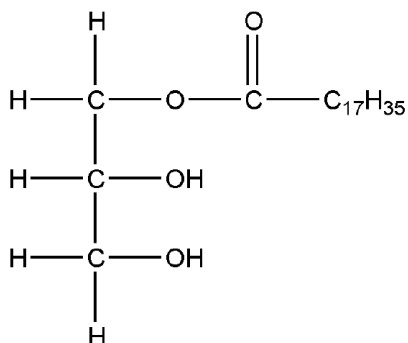


Figura 5. Estructura química del monoestearato de glicerilo.

Nombre químico: Ácido octadecanóico.

Fórmula empírica: $C_{21}H_{42}O_4$

Propiedades fisicoquímicas:

- Punto de fusión: 55-60°C
- Valor de HLB: 3.8
- Solubilidad: Soluble en etanol caliente, éter, cloroformo, acetona caliente y aceite mineral. Prácticamente insoluble en agua.

Categoría funcional: Emoliente, agente emulsificante, cosolvente, agente estabilizante, ingrediente de liberación sostenida, lubricante de cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Las diferentes variedades del monoestearato de glicerilo se utilizan como emulsificantes no-iónicos, estabilizantes, emolientes y plastificantes en una variedad de aplicaciones farmacéuticas y cosméticas. Por sus propiedades anfífilas puede formar emulsiones agua/aceite o aceite/agua. Es útil como agente dispersante de pigmentos en aceites o de sólidos en grasas. Ha sido utilizado como lubricante y en la fabricación de pellets para matrices de liberación sostenida en formas farmacéuticas sólidas.

Incompatibilidades: Con sustancias ácidas.

3.3.1.3. Brij® 58 (Polioxietilen (20) cetil éter)

Nombre químico: Polietilenglicol monocetil éter

Propiedades fisicoquímicas:

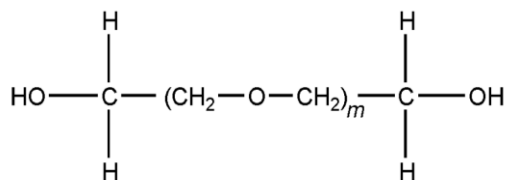
- Apariencia: Sólido blanco
- Valor de HLB: 15.7
- Densidad: 1.02g/cm³ a 25°C
- Punto de fusión: 38°C
- Solubilidad: Soluble en etanol, insoluble en aceite mineral, insoluble en propilenglicol, soluble en agua.

Categoría funcional: Agente emulsificante, solubilizante y de mojado.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Es un surfactante no iónico utilizado en formulaciones farmacéuticas tópicas y cosméticas como agente emulsificante y estabilizante de emulsiones y microemulsiones. Se utiliza como solubilizante para aceites esenciales, químicos perfumantes, aceites de vitaminas y fármacos de baja solubilidad en agua como el acetato de cortisona, la griseofulvina, la menadiona y el colesterol. Mejora la permeabilidad de fármacos en la piel y la absorción ocular de insulina a partir de gotas y de dispositivos oculares. Se ha utilizado para incrementar la liberación de fármacos desde la base de los supositorios y como solvente y agente de recubrimiento para proveer hidrofobia a nanopartículas poliméricas.

Incompatibilidades: Es incompatible con benzocaína, tretinoína y fármacos oxidables. La eficacia antimicrobiana de algunos conservadores fenólicos, como los parabenos, se reduce debido a los enlaces de hidrógeno.

3.3.1.4. Polietilenglicol 6000 (figura 6)



Nombre químico:

α -Hidro- ω -hidroxipoli (oxi-1,2-etanedil)

Fórmula estructural: HOCH₂ (CH₂OCH₂)_mCH₂OH

Figura 6. Estructura química del PEG 6000.

Propiedades fisicoquímicas:

- Punto de fusión: 55-63 °C
- Solubilidad: Soluble en agua y miscible en todas las proporciones con otros polietilenglicoles.
- pH (solución al 5% p/v): 4.5-7.5
- Punto de congelamiento: 56-61 °C
- Peso molecular promedio: 7300-9300 Da

Categoría funcional: Base de cremas, plastificante, solvente, base de supositorios, lubricante de tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas o tecnológicas: Los polietilenglicoles se utilizan ampliamente en formulaciones farmacéuticas parenterales, tópicas, oftálmicas, orales y rectales. Ha sido utilizado en matrices poliméricas biodegradables para sistemas de liberación controlada. Es estable, hidrofílico, atóxico, no irritante y no se absorbe por piel ni mucosas. Se utiliza como base de cremas y supositorios.

Las soluciones acuosas de polietilenglicol pueden ser utilizadas como agentes suspensores o como soluciones para ajustar la viscosidad y consistencia de otros vehículos suspensores. Cuando se utiliza en conjunto con otros emulsificantes, puede actuar como estabilizante de la emulsión. En formas farmacéuticas sólidas, puede mejorar la efectividad de los aglutinantes e impartir plasticidad a los gránulos, aunque puede prolongar la desintegración cuando se utiliza en concentraciones mayores al 5% p/p.

Cuando se utiliza para formulaciones termoplásticas, una mezcla de los ingredientes con 10 a 15% p/p de PEG 6000 se calienta de 70 a 75°C formándose una pasta que puede generar gránulos cuando se tamiza mientras se enfría. Esta técnica es útil para la preparación de formas de dosificación donde se requiere que la desintegración se prolongue.

En recubrimientos de película, los polietilenglicoles se pueden utilizar como agentes filmógenos, como abrillantadores hidrofílicos o como plastificantes; aunque tienden a incrementar la permeabilidad al agua y pueden reducir la protección en recubrimientos entéricos. En productos microencapsulados, eliminan la ruptura del recubrimiento pelicular cuando las microcápsulas se comprimen durante el tableteado. Puede ser utilizado como lubricante de tabletas, particularmente en aquellas que son solubles.

Incompatibilidades: Puede ser incompatible con algunos agentes colorantes. El polietilenglicol puede migrar del recubrimiento de película conduciendo a interacciones con los ingredientes de la formulación del núcleo.

3.3.2.-Desintegrantes

Los desintegrantes o disgregantes se utilizan habitualmente en la formulación de sólidos orales para garantizar que estas se romperán en fragmentos pequeños al entrar en contacto con un líquido favoreciendo la rápida disolución de los fármacos. Se espera que estas sustancias actúen de la misma forma en las películas recubridoras, fracturándolas y facilitando el paso de los fármacos a través de las mismas (Lehman 2007).

3.3.2.1. Polivinilpirrolidona (figura 7)

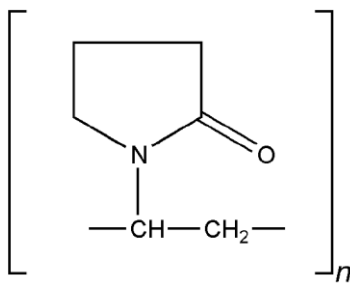


Figura 7. Estructura química de la polivinilpirrolidona

Nombre químico: Homopolímero de 1-Etenil-2-pirrolidinona

Fórmula empírica y estructural: $(C_6H_9NO)_n$

Propiedades fisicoquímicas:

- Densidad aparente: 0.29-0.39 g/cm³
 - Densidad consolidada: 0.39-0.54 g/cm³
 - Densidad verdadera: 1.18 g/cm³
 - Punto de fusión: reblandece a 150°C
 - Humedad: muy higroscópica.
- PM: PVP K-30 aproximadamente 50 000 Da; PVP XL-30 aproximadamente 10 000 Da.
 - Solubilidad: prácticamente insoluble en agua; muy soluble en ácidos, cloroformo, etanol (95%), cetonas y metanol; prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceite mineral.

Categoría funcional: Desintegrante, auxiliar de disolución, agente suspensor, aglutinante.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: La povidona es utilizada en una amplia variedad de formulaciones farmacéuticas, principalmente sólidas. En comprimidos, las soluciones de povidona son utilizadas como aglutinantes dentro de los procesos de granulación húmeda. También se agrega a mezclas de polvos en forma seca para granular *in situ* mediante la adición de agua, alcohol o soluciones hidroalcohólicas.

Es utilizada como cosolvente en formulaciones orales y parenterales, además se ha demostrado que mejora la disolución de fármacos pobremente solubles administrados en formas farmacéuticas sólidas. Adicionalmente, es utilizada como agente suspensor, estabilizador o viscosante en diferentes suspensiones y soluciones orales y tópicas.

Incompatibilidades: Forma aductos moleculares en solución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital, taninos y otros compuestos. La eficacia de algunos conservadores podría ser afectada por la formación de complejos con povidona.

3.3.3. Sustancias solubles en medios acuosos

3.3.3.1. Ácido Láctico (figura8)

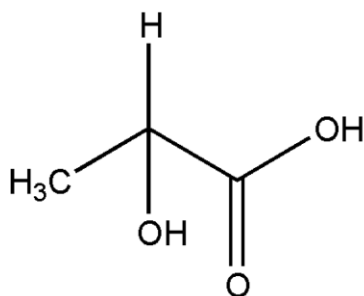


Figura 8. Estructura química del ácido láctico.

Nombre químico: Ácido 2-Hidroxiopropiónico

Fórmula empírica: C₃H₆O₃

Propiedades fisicoquímicas:

- Punto de ebullición: 122° C a 2 KPa (15 mmHg)
- Constante de disociación: pKa= 4.14 a 22.5°C
- Punto de inflamación: >110° C
- Calor de combustión: 15.13kJ/kg (3615cal/kg)
- Punto de fusión: 17°C
- Gravedad específica: 1.21

Categoría funcional: Agente acidificante; acidulante.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Se utiliza en bebidas, alimentos, cosméticos y formulaciones farmacéuticas como agente acidificante y acidulante. En formulaciones tópicas, particularmente cosméticas, por su efecto suavizante y acondicionante en la piel. En la producción de polímeros biodegradables y microesferas, como ácido poli D-láctico, empleado en sistemas de liberación de fármacos. Terapéuticamente, se utiliza en inyecciones, en la forma de lactato, como fuente de bicarbonato para el tratamiento de acidosis metabólica, como agente espermicida, en el tratamiento de leucorrea, en alimentos para niños y en formulaciones tópicas para el tratamiento de verrugas.

3.3.3.2. Lactosa Anhidra (figuras 9 y 10)

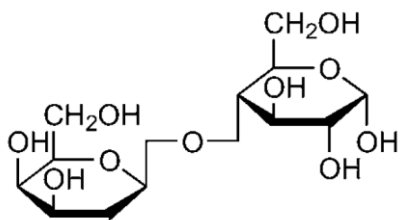


Figura 9. Estructura de la α -lactosa anhidra.

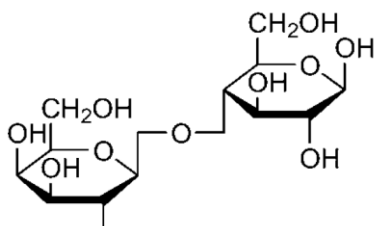


Figura 10. Estructura de la β -lactosa anhidra.

Nombre químico:

O- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-glucopiranososa

Fórmula empírica: C₁₂H₂₂O₁₁

Propiedades fisicoquímicas:

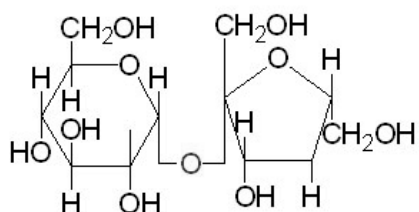
- Densidad verdadera: 1.589 g/cm³
- Densidad aparente: 0.68 g/cm³
- Densidad consolidada: 0.88 g/cm³
- Punto de fusión: 232 °C
- Solubilidad: soluble en agua, ligeramente soluble en etanol (95 %) y éter.

Categoría funcional: Agente aglutinante, excipiente de compresión directa, adyuvante en la liofilización, diluyente de tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Es ampliamente utilizada en compresión directa y como diluyente y aglutinante de comprimidos y cápsulas. Puede ser utilizada con fármacos hidrolábiles debido a su bajo contenido de humedad.

Incompatibilidades: La lactosa anhidra es incompatible con oxidantes fuertes. Acelera la hidrólisis de los grupos éster y amidina en las mezclas de acetato de roxifiban con lactosa anhidra.

3.3.3.3. Azúcar compresible (figura 11)



Nombre químico: Sacarosa (Contiene no menos de 95% y no más de 98%)

Fórmula estructural: (C₂₂H₂₂O₁₁)

Impurezas: puede contener almidón, maltodextrina, y algún lubricante.

Figura 11. Estructura química del azúcar compresible.

Propiedades fisicoquímicas:

- Contenido de humedad: 0.57 %
- Solubilidad: La porción de sacarosa es soluble en agua.
- Densidad aparente: 0.492 g/cm³
- Densidad consolidada: 0.6 g/cm³

Categoría funcional: Agente edulcorante, diluyente de tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: El azúcar compresible se utiliza principalmente en la preparación de tabletas masticables de compresión directa. Pequeños cambios en su nivel de humedad pueden influenciar sus propiedades de compresión. Entre otros usos, según la concentración en la formulación, se encuentran: aglutinante seco en formulaciones de tabletas (5-20 %), diluyente en tabletas y tabletas masticables (20-60 %), edulcorante en tabletas masticables (10-50 %).

Incompatibilidades: Incompatible con ácidos diluidos, los cuales causan hidrólisis de la sacarosa en azúcar invertida, y con hidróxidos alcalino térreos, los cuales reaccionan con la sacarosa para formar sucratos.

3.4. FÁRMACOS EVALUADOS (Oselton 2004, FE 2003, FEUM 2007, PLM 2010, www.quiminet.com)

3.4.1. Acetaminofén (figura 12)

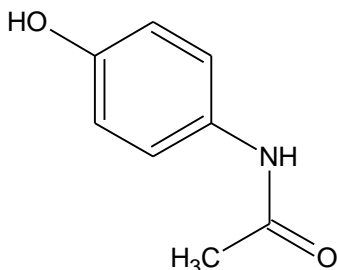


Figura 12. Estructura química de acetaminofén

Nombre químico: 4-hidroxiacetanilida

Fórmula química: C₈H₉NO₂

Propiedades fisicoquímicas:

- Cristales o polvo cristalino blanco
- Solubilidad: Soluble 1 en 70 partes de agua, 1 en 7 a 10 partes de etanol y 1 en 13 partes de acetona.
- Peso molecular: 151.2 g/mol
- pKa: 9.5 (25° C)

Identificación: en el espectro UV/VIS, la longitud de onda de máxima absorción corresponde a 245 nm ($A_1^1 = 668a$) en medio ácido, y a 257nm ($A_1^1 = 715a$) en solución alcalina.

Clasificación biofarmacéutica: Grupo I, alta solubilidad/alta permeabilidad.

Uso farmacéutico: analgésico, antipirético, leve efecto antiinflamatorio. Se indica en estados febriles y dolorosos de diversa intensidad y localización, suele ser el analgésico de elección en mujeres embarazadas y pacientes pediátricos. Se administra por vía oral como solución, jarabe, tabletas o cápsulas.

Está contraindicado en caso de enfermedad ácido-péptica activa, hemorragia gastrointestinal, enfermedad hepática y renal grave, hipersensibilidad al paracetamol, ingesta de anticoagulantes y trastornos de la coagulación. Las reacciones adversas son raras y habitualmente leves; sin embargo, en pacientes especialmente sensibles pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, ligera somnolencia, urticaria, náusea, vómito, dolor epigástrico, ictericia, daño hepático, renal y metahemoglobinemia. Ocasionalmente, se han reportado agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica.

3.4.2. Ofloxacino (figura 13)

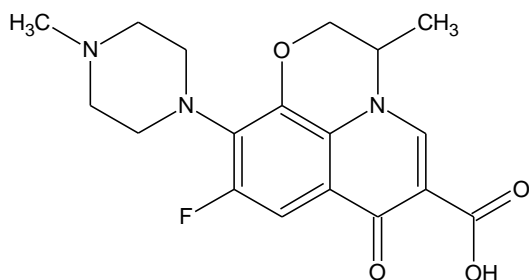


Figura 13. Estructura química del ofloxacino.

Nombre químico: Ácido (±)-9-fluoro-2, 3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido [1, 2,3-de]-1, 4-benzoxazino-6-carboxílico

Formula química: C₁₈H₂₀FN₃O₄

Propiedades fisicoquímicas:

- Polvo blanco ligeramente amarillento, al cristalizar en etanol forma agujas incoloras.
- Soluble en metanol y en soluciones ácidas
- Peso molecular: 361.4 g/mol

Identificación: en el espectro UV/VIS, las longitudes de onda de máxima absorción corresponden a 225, 226 y 236 nm en medio ácido, y a 288, 232 nm en solución alcalina.

Clasificación biofarmacéutica: Grupo III, baja solubilidad/alta permeabilidad.

Uso farmacéutico: antibiótico de amplio espectro del grupo de las quinolonas, se administra por vía oral, intravenosa, ótica y oftálmica. Por vía oral, está indicado en infecciones de vías respiratorias altas y bajas, de vías urinarias, gastrointestinales, de piel y tejidos blandos, ginecológicas y de vías biliares.

Está contraindicado en pacientes hipersensibles y se debe tener precaución en pacientes con padecimientos hepáticos o renales graves, y con los que se tengan antecedentes de crisis convulsivas, y si las padecen, deben estar bajo tratamiento anticonvulsivo. Puede ocasionar náuseas, vómito, diarrea, anorexia y cefalea que no ameritan la suspensión del tratamiento. Existen algunos reportes de problemas tendinosos y de reacciones musculo esqueléticas. No se recomienda su administración por ninguna vía en mujeres embarazadas, en periodo de lactancia ni en pacientes pediátricos.

3.4.3. Hidroclorotiazida (figura 14)

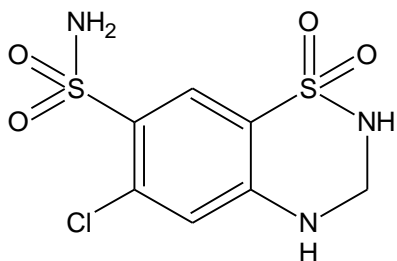


Figura 14. Estructura química de la hidroclorotiazida.

Nombre químico: 6-cloro-3,4-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dioxido

Fórmula química: $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Propiedades fisicoquímicas:

- Polvo cristalino blanco.
- Prácticamente insoluble en agua, cloroformo y éter; libremente soluble en soluciones alcalinas y dimetilformamida.
- Peso molecular: 297.7 g/mol
- pKa's: 7.0, 9.2 (25°C)

Identificación: en el espectro UV/VIS, las longitudes de onda de máxima absorción corresponden a 272 ($A_1^1 = 644a$), 324 nm en medio ácido, y a 274 ($A_1^1 = 520a$), 324 nm en solución alcalina.

Uso farmacéutico: diurético de la familia de las tiazidas, está indicado en caso de hipertensión arterial o edema asociado a insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática y en corticoterapia y estrogenoterapia. También se emplea en edema relacionado con disfunción renal, como el síndrome nefrótico, la glomerulonefritis y la insuficiencia renal crónica. Se administra por vía oral en forma de comprimidos o tabletas de liberación inmediata y controlada, con y sin recubrimiento.

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la hidroclorotiazida, con anuria y en mujeres embarazadas. Se pueden presentar casos de hiperuricemia o gota. Los diuréticos en dosis mayores pueden precipitar una azoemia en pacientes con insuficiencia renal.

3.5. TÉCNICAS PARA LA CARACTERIZACIÓN DE PELÍCULAS

Durante décadas, materiales poliméricos han sido utilizados para la administración de productos farmacéuticos, su importancia se ha incrementado debido a su uso en la fabricación de sistemas de liberación controlada y vectorización de fármacos. El uso de un polímero para la liberación de un fármaco está condicionado por sus propiedades moleculares y de hinchamiento. Entre las variables moleculares se encuentran: la naturaleza de los monómeros y sus uniones, la distribución de la secuencia de monómeros a lo largo de las cadenas, el peso molecular y la distribución del peso molecular, la conformación y la arquitectura de las moléculas. Las propiedades importantes de los polímeros a granel son: solubilidad, biocompatibilidad, biodegradabilidad y estabilidad. La no toxicidad y la biocompatibilidad son características cruciales en la selección de polímeros para aplicaciones biomédicas. Considerando las propiedades funcionales de los polímeros, su adecuada caracterización es de suma importancia para la selección correcta de los materiales (Bugay 1999, Jenquin 1993, Aulton 2004).

3.5.1. Espectroscopia de Infrarrojo por Transformadas de Fourier/Reflectancia Total Atenuada (FTIR/ATR) (Bugay 1990, Jenquin 1994, Gamboa 2006)

Una molécula puede sufrir varios modos de vibración, cada uno de ellos a menudo consiste de una compleja mezcla de estiramiento de enlaces y deformaciones. A bajas temperaturas, cada una de las moléculas puede existir en un estado vibracional basal y puede ser excitado a un estado vibracional superior si absorben energía radiante, la cual coincide con la diferencia de energía (ΔE) entre los estados basal y excitado de la molécula. El ΔE es asociado a la frecuencia de la radiación (μ) absorbida, la ecuación 1 describe esta relación.

$$\Delta E = h\mu \quad \text{Ec. 1}$$

Donde h es la constante de Planck (6.626×10^{-27} erg·s).

La detección de esta energía absorbida conforma las bases de la espectroscopía de infrarrojo (IR). En la práctica, los espectros de transición son detectados por escaneo a través de la frecuencia completa de IR mientras continuamente se monitorea la intensidad de la luz transmitida.

Tabla 2. Longitud de onda de absorción y número de onda de algunos grupos funcionales

GRUPO	λ (μm)	NÚM. DE ONDA (cm^{-1})
-OH	2.84-3.22	3520-3100
-NH	2.86-3.23	3500-3100
$\equiv\text{CH}$	3.02-3.12	3310-3200
$=\text{CH}_2$	3.25	3080
$=\text{CH}-$	3.31	3020
Ar-H	3.24-3.33	3090-3000
$-\text{CH}_3$	3.36-3.39	3960
$-\text{CH}_2-$	3.41-3.43	3920
$-\text{CH}-$ 	3.46	2890
$\text{C}\equiv\text{C}$	4.4-4.7	2250-2150
$\text{C}=\text{C}$	6.06-6.25	1650-1600
$\text{C}\equiv\text{N}$	4.17-4.76	2400-2100
$\text{C}=\text{O}$	5.4-6.3	1850-1582
$\text{C}-\text{O}-\text{C}$	7.9-8.3	1260-1200
$\text{C}-\text{F}$	7.4-8.3	1350-1200
$\text{C}-\text{Cl}$	13.7-15.9	730-630
$\text{Si}-\text{O}$	8.1-9.8	1220-1020
$\text{Si}-\text{C}$	11.63- 13.28	860-700
$\text{Si}-\text{CH}_3$	7-9.4	1260
$\text{Si}-\text{H}$	4.46	2240

La frecuencia y la intensidad de las vibraciones son sensibles a la estructura física y química, y proporcionan características cuantitativas y cualitativas a través de la caracterización de la composición y geometría de las moléculas y materiales. La caracterización a través de la espectroscopía IR permite la identificación de grupos funcionales y el modo en que estos se acoplan a la estructura de la molécula a la que pertenecen; en algunos casos los espectros de absorción constituyen una huella digital molecular. La tabla 2 muestra las bandas de absorción de algunos grupos funcionales.

3.5.2.- Intercambio gaseoso (Courage+Khazaka, Gamboa 2006)

Para medir el intercambio gaseoso o permeabilidad al vapor de agua de una membrana se utiliza un equipo llamado Tewameter[®], cuyo principio de medición se explica a continuación y está basado en la **ley de difusión** (ecuación 2) propuesta por Adölpf Fick en 1855.

$$\frac{dm}{dt} = D * A * \frac{dp}{dx} \dots\dots\dots ec. 2$$

Donde:

A= superficie (m²)

M= agua transportada (g)

t= tiempo (h)

D= constante de difusión (0,0877 g/m*h*mm Hg)

P= presión de vapor de la atmósfera (mm Hg)

X= distancia de la superficie de la membrana al punto de medición.

El flujo de difusión dm/dt indica la masa de vapor de agua por cm² que se transporta en un periodo de tiempo. Es proporcional al área A y al cambio de concentración por la distancia dc/dx. D es el coeficiente de difusión del vapor de agua en el aire. Esta ley es válida solamente dentro de una zona de difusión homogénea, que es aproximadamente la que forma un cilindro hueco. El gradiente de la densidad resultante se mide de manera indirecta con dos pares de sensores (temperatura y humedad relativa) y se analiza en un microprocesador.

Los sensores de temperatura y humedad, así como los datos electrónicos de la medición y los datos de calibración se encuentran dentro de la sonda. La cabeza de medición (figura 15) es un cilindro hueco angosto (10 mm de diámetro y 20 mm de altura), para minimizar las influencias de cualquier turbulencia dentro de ésta.

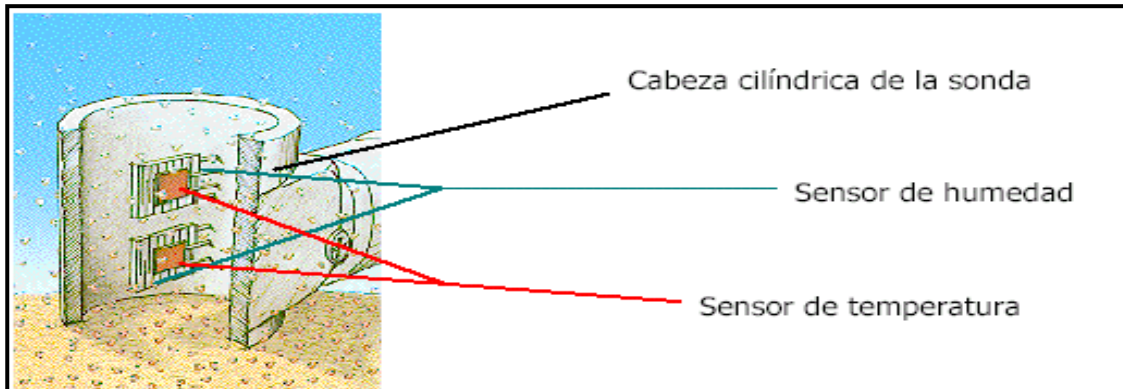


Figura 15. Esquema de la cabeza cilíndrica de la sonda del Tewameter Courage-Khazaka TM 210®. Tomada de Gamboa 2006.

Usando un microprocesador y dos pares de sensores en la sonda es posible recibir la información de la temperatura y humedad correspondientes a cada valor de TEWL (por las siglas en inglés de Perdida de Agua Transepidermal) durante la medición completa.

El TEWL mide el proceso de difusión de agua a través de la piel (u otra membrana semipermeable, natural o sintética). Se obtiene midiendo de forma cuantitativa el gradiente de presión de vapor entre la superficie de la piel y el aire ambiental (por la evaporación de agua de la superficie de la piel); en el caso de evaluaciones in vitro, el agua proviene de un reservorio o contenedor y permea a través de la membrana biológica o sintética. El TEWL se expresa generalmente en unidades de g/hm^2 .

3.5.3. Microscopia electrónica de barrido (Yacamán 1995)

Un microscopio electrónico de barrido es un instrumento diseñado para estudiar, en alta resolución, la superficie de los sólidos. Consiste fundamentalmente en cañón de electrones (lente electrostática), lentes condensadoras, objetivas, intermedias y proyectoras (lentes electromagnéticas).

Su funcionamiento está basado en el hecho de barrer la muestra con haz electrónico de sección transversal pequeña y de alta energía y generar una imagen punto a punto de ella. Los electrones emitidos en un punto son recolectados por medio de detectores apropiados y utilizados para modular la polarización de la rejilla de un tubo de rayos catódicos. De esta manera se establece una correspondencia uno a uno entre la cantidad de electrones detectada y la intensidad del punto correspondiente en la pantalla del tubo. La imagen en la pantalla del microscopio, es un mapa de las intensidades de los electrones emitidos por la superficie de la muestra en observación. La resolución del equipo dependerá directamente del tamaño del haz de electrones que se emplee para barrer.

Las señales que provienen de la interacción de los electrones con los sólidos nos permiten obtener información sobre la orientación cristalina, la composición química, la estructura magnética o el potencial eléctrico del material observado. En ciencia de materiales tiene aplicaciones en el estudio de relieve superficial de muestras principalmente en fractografía. Se puede formar la imagen de detalles profundos de la superficie de la muestra, ya que su profundidad de foco es mucho mayor que, por ejemplo, la de un microscopio óptico; razón por la que esta técnica da una impresión muy real de la tridimensionalidad.

4. METODOLOGÍA

4.1. MATERIALES

4.1.1. Reactivos

- Eudragit® RL-30D (Lote G08116018; Merck, Alemania*)
- Plasdone K 29/32 USP (Lote 05700180771, Merck, Alemania*)
- Poliplasdone XL-10 (Lote 03600152927, Merck, Alemania*)
- Polietilenglicol 6000 NF (Lote K37712407, Merck, Alemania*)
- Ácido láctico 88 % CH (Lote B-0711-046, Merck, Alemania*)
- Lactosa 200 M USP/NF (Lote 10297167, Merck, Alemania*)
- Azúcar compresible NF (Lote 46B, Merck, Alemania*)
- Span® 40
- Span® 60
- Brij® 58 (Lote 019K0032V, Sigma-Aldrich, Estados Unidos)
- Monoestearato de Glicerilo
- Trietilcitrato USP (Lote 3014672, Merck, Alemania*)
- Talco
- Acetaminofén USP (Lote 1219/08, KRISHNA PHARMACEUTICALS, India*)
- Ofloxacino USP (Lote OF0168001, Merck, Alemania*)
- Hidroclorotiazida (Lote 8010HCR11, Merck, Alemania*)
- HCl
- NaOH (Lote 0070987, Productos Químicos Monterrey, S.a. de C.V., México)
- Fosfato monobásico de potasio (Lote 303303, Fermont, México)
- Desecante (EasyDry^{MR}, Estados Unidos)

*Reactivo donado por la empresa Helm de México S.A.

4.1.2. Equipos e instrumentos

- Balanza Analítica (BBC 32 Boeco, Alemania)
- pH metro (Corning 430, UK Canadá)
- Vernier Digimatic® con una resolución de 0.001mm (Mitutoyo, USA)
- Tewameter TM 210® (Courage+Khazaka, Alemania)
- Espectrofotómetro de Infrarrojo por Transformadas de Fourier, con celdas de ATR, FTIR-8300. Cristal ATR de forma trapezoidal de 80 x 10 x 4 mm, con ángulo de corte de 45°, una resolución de 4 y sensibilidad de 0.1 unidades (Shimadzu, Japón)
- Espectrofotómetro UV/VIS, (Cary 50Conc, Varian)
- Termostato(Erweka IM, Alemania)
- Termostato (PolyScience 7306A11B, Estados Unidos)
- Agitador multiplaza (Multistirrer 15, VelpScientifica, Italia)
- Agitador multiplaza (PMC, Barnstead Universal, Estados Unidos)
- Ultraturrax (T25 basic, IKA Labortechnik, Estados Unidos)
- Estufa de vacío (napco 5851, vacuum oven, Estados unidos)
- Ultrasonido (Branson 5210, Estados Unidos)
- Higrómetro (HYGR0thermometer 444731, Extech Instruments, China)
- Microscopio Estereoscópico (Leica ZOOM 2000, 45X ϕ 24, Alemania)
- Cámara digital (Moticam 1000, Estados Unidos)
- Microscopio electrónico de barrido (JEOL JMS-25sll Japón)
- Celdas de difusión vertical tipo Franz
- Placas de teflón (Área superficial=208.8 cm²)
- Placas de vidrio (Área superficial=9.6 cm²)
- Acero inoxidable recubierto de teflón (Área superficial=126.7cm²)
- Naylamid® (Área superficial=38.5 cm²)

4.2. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

4.2.1. Determinación de las condiciones óptimas para la obtención de películas libres preparadas con Eudragit® RL-30D

En esta fase se probaron y manipularon diversas variables hasta obtener películas de Eudragit® RL-30D adecuadas para su manejo y evaluación, es decir, que fueran lo suficientemente resistentes, flexibles, gruesas y uniformes como para poder desprenderlas, cortarlas, medirlas y someterlas a las condiciones experimentales necesarias para su caracterización. Las variables antes mencionadas fueron temperatura y tiempo de secado, superficie sobre la que se formó la película, cantidad de polímero (Eudragit® RL-30D) por centímetro cuadrado, cantidad de plastificante (Citrato de trietilo) y de antiadherente (talco) con respecto al polímero seco, concentración de sólidos totales de los componentes de la película (ver tabla 3). Se seleccionaron estos factores por ser aquellos que influyen en la obtención de un recubrimiento con características deseables sobre formas farmacéuticas.

Para obtener las películas se llevó a cabo el siguiente procedimiento general:

1. Dentro de un vaso de precipitados, se pesaron los diversos componentes de las películas (Eudragit® RL-30D, trietilcitrato, talco y agua) en balanza analítica,
2. Se mezclaron con ayuda de un agitador magnético para formar una dispersión,
3. La mezcla así obtenida, se vertió sobre una superficie previamente nivelada en el interior de una estufa a temperatura controlada,
4. Se dejó secar la dispersión por aproximadamente 24 horas hasta la formación de una película sólida,
5. Las películas se desprendieron y guardaron dentro de bolsas con cierre hermético a temperatura ambiente dentro de un desecador a humedad relativa de 57 %.

Tabla 3. Resumen de las variables experimentales manipuladas para la obtención de películas adecuadas

VARIABLE	NIVELES EVALUADOS			
SUPERFICIE	Vidrio	Acero inoxidable recubierto de teflón	Nylamid®	Teflón
TEMPERATURA (°C)	60, 50	60, 50	60, 50	30-34, 35-38
TIEMPO DE SECADO (h)	4, 8, 24	4, 8, 24	24, 48	24, 48
TIEMPO DE AGITACIÓN (min)	10	10	10	10
DEGASIFICACIÓN (min)	---	---	---	30, 60, 120
POLÍMERO (mg/cm ²)	0.6, 6, 10,20	0.6, 6, 10, 20	6, 10, 20	20
PLASTIFICANTE (% p/p)	10	10,14	10,14,	5, 8, 10, 12, 14, 16
ANTIADHERENTE (% p/p)	0	0, 10	0, 10, 15	0, 8, 10
SÓLIDOS (% p/p)	10, 20	10, 20	10, 20	8, 10, 15, 20

--- En estos casos no se degasificó antes de vaciar las dispersiones.

4.2.1.1. Superficie

Se probaron placas de cuatro materiales diferentes para ser utilizadas como superficie de formación de las películas, estos materiales fueron vidrio, teflón, acero inoxidable recubierto de teflón y nylamid®. En cada caso, antes de vaciar las dispersiones, se verificó que dichas superficies se encontraran niveladas, dentro de una estufa con temperatura controlada, utilizando un nivel de burbuja igual a los empleados en ingeniería civil y midiendo en al menos cinco puntos de las placas.

Se utilizaron estas superficies por ser los materiales con los cuales se disponía, y se seleccionó al más adecuado considerando la facilidad con que se desprendían las películas y la uniformidad de las mismas.

4.2.1.2. Temperatura de secado

Se seleccionaron las temperaturas a evaluar en base a aquellas recomendadas y frecuentemente utilizadas en dos casos; primero, a la empleada dentro del bombo (30-40°C) (Degussa Rohm Pharma 2008) durante el proceso de recubrimiento de las tabletas y otras formas farmacéuticas sólidas, y segundo, a la utilizada durante el tiempo de curado (reposo) posterior al recubrimiento (Omari 2004). De aquí se desprendieron las cuatro opciones valoradas: 30°C, 30-34°C, 35-38°C, 50°C y 60°C. Cabe mencionar que en algunos casos se consideran intervalos y no temperaturas únicas por las limitaciones de la estufa utilizada.

4.2.1.3. Tiempo de secado

Una vez vaciadas las dispersiones sobre las placas correspondientes, se les observó periódicamente (aproximadamente a las 4, 8, 24 y 48h) a fin de determinar el tiempo requerido para la formación de las películas. Dicho tiempo se consideró adecuado una vez que toda el agua se hubiera evaporado, obteniéndose una película sólida, transparente y de consistencia firme para poder desprenderse.

Cabe señalar que para facilitar el proceso de secado fue necesario introducir a la estufa un material desecante (EasyDry^{MR}) que facilitara la remoción del agua liberada por la dispersión puesto que se utilizó una estufa de vacío hermética.

4.2.1.4. Tiempo de degasificación

El polímero metacrílico constituyente del Eudragit[®] RL30D forma emulsiones fácilmente al ser agitado, es por esto que se requiere eliminar el aire que queda atrapado en las dispersiones para evitar que se formen burbujas en la superficie de las películas. Las dispersiones se degasificaron sometiendo a ultrasonido por 30, 60 y 120 minutos en un equipo BRANSON 5210; se seleccionó como tiempo adecuado aquel al que ya no se observaron burbujas a simple vista ni sobre la dispersión ni en las películas ya formadas.

4.2.1.5. Cantidad de Polímero

Para seleccionar la cantidad de polímero adecuada para obtener las películas se partió de la recomendación de Helm de México, S.A. (empresa comercializadora de Eudragit® RL 30D) para recubrir sólidos orales (0.6 mg polímero/cm² de superficie) y se fue modificando hasta obtener películas del grosor suficiente como para desprenderlas sin romperlas. Los niveles probados fueron 0.6, 6.0, 10 y 20 mg/cm².

4.2.1.6. Cantidad de Plastificante

El trietilcitrate o citrate de trietilo es uno de los plastificantes más utilizados en el recubrimiento de sólidos orales, su función, en este caso en particular, es proporcionar la flexibilidad necesaria para que las películas puedan ser desprendidas de las placas fácilmente y manipuladas sin romperse. Las cantidades de plastificante evaluadas fueron 5, 8, 10, 12, 14 y 16 % p/p de trietilcitrate con respecto al polímero seco (considerando que la presentación comercial del Eudragit® RL 30D es una dispersión acuosa al 30 %).

4.2.1.7. Cantidad de Antiadherente

Los niveles de antiadherente evaluados fueron 0, 8, 10 y 15 % p/p con respecto al polímero seco, se utilizó talco por ser uno de los antiadherentes más utilizados y componente del Eudracolor® (mezcla de excipientes vendida por la empresa Helm de México, S.A. como dispersión lista para mezclarse con los polímeros recubridores que comercializan). Se eligió como cantidad adecuada de talco aquella que facilitó la separación de la película de la superficie sobre la cual se formó.

Las cantidades de plastificante y antiadherente se evaluaron de manera simultánea preparando dispersiones con todas las combinaciones posibles entre los porcentajes ya mencionados de cada uno y manteniendo fija la cantidad de polímero (20 mg/cm²), temperatura de secado y concentración de sólidos.

4.2.1.8. Concentración de sólidos

Se evaluaron un total de cuatro concentraciones diferentes de sólidos totales (8, 10, 15 y 20% p/p) a fin de determinar aquella que proporcionara un volumen adecuado para cubrir toda la superficie de la placa receptora y que además permitiera el secado de las películas en un tiempo razonable. Es importante mencionar que se consideran como sólidos a todos aquellos componentes diferentes al agua, independientemente de su estado físico.

4.2.2. Preparación de las películas de Eudragit® RL-30D adicionando sustancias promotoras de permeabilidad

Una vez seleccionadas las condiciones óptimas, se prepararon películas que incluían, individualmente, a los diez aditivos evaluados en dos porcentajes diferentes, así como una que no contenía ningún promotor de permeabilidad para ser utilizada como control. Dichos aditivos fueron Lactosa, Ácido Láctico, Polietilenglicol 6000 (PEG 6000), Monoestearato de glicerilo, Poliplasdone (PVP XL-10), Plasdone (PVP K-30), Azúcar compresible, Span® 40, Span® 60 y Brij® 58; en todos los casos al 5 y al 8% p/p con respecto al polímero seco. Se emplearon estas sustancias por saberse que aumentan la permeabilidad de las películas recubridoras, y eligiéndose en base a la experiencia del personal de Helm de México S.A. y a la literatura consultada.

El procedimiento de preparación de las películas fue el siguiente:

1. Dentro de un vaso de precipitados de 100 ml, se pesaron en balanza analítica 0.504 g de plastificante, 0.21 ó 0.336 g de aditivo (según el porcentaje correspondiente) y 18 g de agua.
2. Se mezclaron con agitador Ultraturrax® a 13000 rpm durante diez minutos.
3. Se pesaron y agregaron al mismo vaso, 14 g de Eudragit® RL-30D y se mezclaron con ayuda de un agitador magnético durante minuto y medio.
4. La mezcla así obtenida, se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 250 ml y se sometió a ultrasonido por dos horas.

5. Posteriormente, la dispersión se vertió sobre una placa de teflón previamente nivelada en el interior de una estufa a temperatura de 35 a 38° C,
6. La dispersión se secó por 24 horas hasta la formación de la película,
7. Finalmente, las películas se desprendieron, cortaron y guardaron dentro de bolsas con cierre hermético a temperatura ambiente.

Es importante señalar que se utilizó el agitador Ultraturrax® para facilitar y mejorar la incorporación de los aditivos empleados, principalmente de aquellos que son poco solubles (tales como los Span®, el poliplasdone, el PEG 6000 y el monoestearato de glicerilo, que incluso requiere de agua caliente para mejorar su solubilidad) y que el Eudragit® RL-30D se agrega y mezcla posteriormente para evitar una emulsificación excesiva que no fuera posible corregir a pesar de la sonicación.

4.2.3. Caracterización física de las películas

4.2.3.1. Grosor

Se midió utilizando un micrómetro digital Digitrix II de operación manual. Se tomaron al menos cinco puntos de cada fragmento de película y se calculó el promedio.

Los resultados se reportan en mm para el fragmento de película utilizado en cada experimento de manera independiente por considerarse al grosor como un factor condicional en su permeabilidad.

4.2.3.2. Características superficiales

Las películas obtenidas, se observaron a simple vista en busca de características distintivas y/o defectos y se observaron y fotografiaron utilizando un microscopio estereoscópico Leica ZOOM 2000 a 15 aumentos y una cámara digital *moticom*1000 de 1.3 mega pixeles.

Esto se realizó con las películas tal cual fueron obtenidas, así como después de haber sido sometidas a pruebas de disolución/desintegración en dos medios diferentes (ver apartado 4.2.3.3).

4.2.4. Disolución/Desintegración de las películas

Esta prueba se llevó a cabo con la finalidad de determinar si alguno o algunos de los aditivos empleados lograban la desintegración o disolución de la película en HCl pH=1.2 o en buffer de fosfatos pH 6.8, y de ser así, en que tiempo lo conseguían. Se emplearon los medios de disolución antes mencionados por ser dos de los comúnmente utilizados en pruebas farmacopéicas de biodisponibilidad y por ser representativos de las condiciones del tracto gastrointestinal.

Se procedió de la siguiente manera:

1. De cada película, se cortaron fragmentos con dimensiones de 3 x 3 cm y se midió el grosor en cada caso,
2. Las películas una vez cortadas, se colocaron dentro de un desecador que contenía una solución de hidróxido de sodio al 30% p/v (responsable de mantener la humedad relativa al 57%) permaneciendo ahí por al menos 24horas,
3. Se determinó en una balanza analítica y registró el peso de cada fragmento de película,
4. Las películas se colocaron en vasos de precipitados con 200 ml de medio de disolución con agitación magnética constante. Los vasos de precipitados se mantuvieron siempre dentro de un baño de agua regulando la temperatura a 37° C con un termostato PolyScience 7306A11B.(Ver figura 16)
5. Las películas se retiraron del medio de disolución, se secaron con papel absorbente y se volvieron a pesar a los 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 y 300 minutos,
6. Finalizado el experimento, las películas fueron retiradas de los medios y guardadas para ser fotografiadas (ver apartado 4.2.3.2).

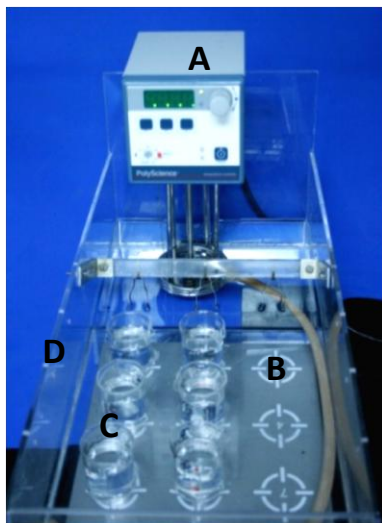


Figura 16. Montaje de equipo para las pruebas de disolución/desintegración. A, termostato con manguera para recirculación; B, agitador magnético multiplaza; C, vasos de precipitados con medio de disolución; D, contenedor para baño María.

4.2.5. Intercambio gaseoso de las películas con el medio ambiente

Se determinó la permeabilidad de las películas al vapor de agua por considerarse un parámetro representativo de que tan permeables podrían ser éstas a los fármacos. Para esto se utilizó un Tewameter Courage Kazaka TM210[®] que midió el paso de vapor de agua a través de dichas películas desde un medio de disolución hacia el exterior, esto en unidades de g/hm^2 .

El procedimiento para realizar la medición fue el siguiente:

1. Las películas fueron cortadas en fragmentos de 3 x 3 cm, se les midió el grosor y se colocaron en un desecador con una humedad relativa del 57 % por al menos 24 horas,
2. Se colocaron y fijaron sobre el compartimento receptor de celdas verticales tipo Franz (ver figura 17), para ello se utilizó papel *parafilm*[®],
3. Las celdas se llenaron con los mismos medios utilizados en la prueba de disolución/desintegración (apartado 4.2.3.3), en este caso a temperatura ambiente,
4. Inmediatamente, el brazo sensor del Tewameter[®] (figura 18) se colocó y fijó sobre la porción de película expuesta en la celda tipo Franz (figura 19),
5. Se indicó al equipo que realizara la medición, misma que se siguió durante 30 minutos.

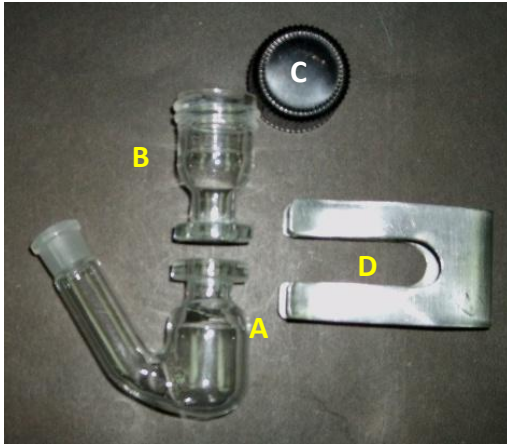


Figura 17. Celda vertical tipo Franz: A, compartimento receptor; B, compartimento donador; C, tapón del donador; D, pinza para sujetar compartimentos.



Figura 18. Fotografía del Tewameter TM 210®.



Figura 19. Brazo sensor del Tewameter® (A) colocado sobre el receptor de una celda de Franz (B).

A partir de los resultados obtenidos hasta este punto, se seleccionaron a cinco de los diez promotores utilizados por lo que el resto de la experimentación se continuó solamente con las películas que contenían a estos.

4.2.6. Permeabilidad de los fármacos a través de las películas

Este experimento se realizó como una prueba contundente para elegir a aquellos aditivos que aumentan en forma más significativa la permeabilidad de las películas formadas con Eudragit® RL-30D. Se determinó la cantidad fármaco que fue capaz de permear a través de cada película en presencia de dos medios de disolución (Buffer de fosfatos pH 6.8 y HCl pH 1.2). Para ello se realizaron permeaciones en celdas tipo Franz utilizando tres fármacos modelo. Dichos fármacos fueron acetaminofén, ofloxacino e hidroclorotiazida.

4.2.6.1. Obtención de los espectros de absorción

Se prepararon soluciones de los tres fármacos en ambos medios de disolución, las concentraciones de cada una se muestran en la tabla 4. Se obtuvieron los espectros de absorción en el rango de longitud de onda de 200 a 400nm. Finalmente, se seleccionaron las longitudes de onda de máxima absorción y se calcularon los coeficientes de absorptividad específicos en unidades de $\text{cm}^2/\mu\text{g}$.

Tabla 4. Concentración de las soluciones utilizadas para determinar los espectros de absorción de cada fármaco.

FÁRMACO	MEDIO	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
		HCl pH 1.2	Buffer de fosfatos pH 6.8
ACETAMINOFÉN		10.08	10.08
OFLOXACINO*		9.68	9.68
HIDROCLOROTIAZIDA**		9.6	9.6

*Se debe disolver en unas gotas de HCl 0.1N antes de llevar a volumen con buffer de fosfatos.

**Se requieren 5ml de NaOH 0.5N para disolver al fármaco.

4.2.6.2. Pruebas de no interacción y no interferencia

El Eudragit® RL-30D contiene una sal de ácido sórbico como conservador, esta sustancia es muy soluble en agua y de alto coeficiente de absorptividad por lo que fue necesario realizar éstas pruebas a fin de garantizar que se podría eliminar la respuesta producida por dicha sustancia. Esto mismo se realizó con los promotores de permeabilidad evaluados. En ambos casos se utilizaron los dos medios de disolución antes mencionados.

A. Para ácido sórbico

1. Se preparó una solución de ácido sórbico con concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$ (solución “*a*”), para disolver el ácido fue necesario utilizar 5ml de una solución de NaOH 0.5 M antes de llevar a volumen.
2. Se prepararon soluciones de cada fármaco con concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$ (solución “*b*”).
3. Se prepararon mezclas de ácido sórbico y fármaco con concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$ cada uno (solución “*c*”).
4. Se leyeron las soluciones en el espectrofotómetro en el intervalo de 200 a 400 nm y se obtuvieron para su comparación los espectros de absorción de:
 - i. El ácido sórbico (“*a*”) utilizando como blanco medio de disolución
 - ii. Cada fármaco (“*b*”) utilizando como blanco medio de disolución
 - iii. La mezcla (“*c*”). utilizando como blanco medio de disolución
 - iv. La mezcla (“*c*”). utilizando como blanco la solución de ácido sórbico (“*a*”)
 - v. La mezcla (“*c*”). utilizando como blanco la solución de cada fármaco (“*b*”)
5. Para cada fármaco, se seleccionó una longitud de onda (λ) en la cual se tuviera un buen coeficiente de absorción y no se observara ninguna interferencia o interacción.

B. Para promotores de solubilidad

1. Se preparó una solución que contenía una mezcla de partes iguales de los promotores de permeabilidad con concentración final de 10 $\mu\text{g/ml}$ (solución “*d*”), para ello se agitó en ultraturrax a 11000 rpm durante 10 min y se sometió a ultrasonido por dos horas.
2. Se prepararon soluciones de cada fármaco con concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$ (solución “*b*”).
3. Se prepararon mezclas de la solución de promotores (“*d*”) y fármaco con concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$ cada uno (solución “*e*”).
4. Se leyeron las soluciones en el espectrofotómetro en el intervalo de 200 a 400 nm y se obtuvieron para su comparación los espectros de absorción de:

- i. La solución de promotores (“d”) utilizando como blanco medio de disolución
 - ii. Cada fármaco (“b”) utilizando como blanco medio de disolución
 - iii. La mezcla (“e”). utilizando como blanco medio de disolución
 - iv. La mezcla (“e”). utilizando como blanco la solución de promotores (“d”)
 - v. La mezcla (“e”). utilizando como blanco la solución de cada fármaco (“b”)
5. Para cada fármaco, se seleccionó una longitud de onda (λ) en la cual se tuviera un buen coeficiente de absorptividad y no se observara ninguna interferencia o interacción.

4.2.6.3. Curvas de calibración

A. Para Acetaminofén en ácido clorhídrico

1. Se preparó una solución stock con concentración de 129.2 $\mu\text{g/ml}$.
2. A partir del stock se prepararon por triplicado 11 soluciones en el intervalo de concentración de 0.521 a 36.176 $\mu\text{g/ml}$.
3. A partir del mismo stock se preparó por sextuplicado una solución con concentración de 15.504 $\mu\text{g/ml}$.
4. Las soluciones se leyeron aleatoriamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 245nm.

B. Para Acetaminofén en buffer de fosfatos

1. Se preparó una solución stock con concentración de 130.4 $\mu\text{g/ml}$.
2. A partir del stock se obtuvieron 11 soluciones en el rango de concentración de 0.522 a 36.512 $\mu\text{g/ml}$, cada una se preparó por triplicado.
3. A partir del mismo stock se preparó por sextuplicado una solución con concentración de 15.648 $\mu\text{g/ml}$.
4. Las soluciones se leyeron aleatoriamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 245nm.

C. Para Ofloxacino en ácido clorhídrico

1. Se preparó una solución stock con concentración de 116.8 µg/ml.
2. A partir del stock se prepararon por triplicado 9 soluciones en el intervalo de concentración de 1.4016 a 28.032 µg/ml.
3. A partir del mismo stock se preparó por sextuplicado una solución con concentración de 18.668 µg/ml.
4. Las soluciones se leyeron aleatoriamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 295 nm.

D. Para Ofloxacino en buffer de fosfatos

1. Se preparó una solución stock con concentración de 101.6 µg/ml.
2. A partir del stock se prepararon por triplicado 7 soluciones en el intervalo de concentración de 2.032 a 28.448 µg/ml.
3. A partir del mismo stock se preparó por sextuplicado una solución con concentración de 16.256 µg/ml.
4. Las soluciones se leyeron aleatoriamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

E. Para Hidroclorotiazida en ácido clorhídrico

1. Se preparó una solución stock con concentración de 51.6 µg/ml.
2. A partir del stock se prepararon por triplicado 9 soluciones en el intervalo de concentración de 2.064 a 18.576 µg/ml.
3. A partir del mismo stock se preparó por sextuplicado una solución con concentración de 10.32 µg/ml.
4. Las soluciones se leyeron aleatoriamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 225 nm.

F. Para Hidroclorotiazida en buffer de fosfatos

1. Se preparó una solución stock con concentración de 53.6 µg/ml.
2. A partir del stock se prepararon por triplicado 8 soluciones en el intervalo de concentración de 4.288 a 19.296 µg/ml.
3. A partir del mismo stock se preparó por sextuplicado una solución con concentración de 15.008 µg/ml.
4. Las soluciones se leyeron aleatoriamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 225 nm.

G. Parámetros de evaluación de las curvas de calibración

Para cada curva de calibración se realizó una validación parcial determinándose linealidad, precisión, exactitud y límite de cuantificación (ver tabla 5). Las especificaciones se basan en la guía de validación de la ICH y en Anderson 1987.

4.2.6.4. Permeaciones

A. Obtención de soluciones saturadas

1. En un vaso de precipitados se vertieron aproximadamente 20 ml de medio de disolución y se colocaron en agitación constante dentro de un baño de agua a 37° C,
2. Se agregó fármaco poco a poco hasta observar que el mismo ya no se disolvía,
3. La solución se dejó agitando durante doce horas para verificar que no podía disolverse más soluto,
4. Finalmente se agregó un exceso de sólido de aproximadamente 0.5 g para garantizar que la solución siempre estuviera saturada.

Tabla 5. Parámetros y especificaciones empleados para la validación parcial de las curvas de calibración.

PARÁMETRO	DEFINICIÓN	PROCEDIMIENTO	ESPECIFICACIÓN
Linealidad	Capacidad de un procedimiento analítico (dentro de un rango determinado) para obtener de las pruebas resultados que son directamente proporcionales a la concentración (cantidad) de analito en la muestra.	Se utilizaron las soluciones señaladas en el punto “ii” de la metodología para la obtención de cada curva de calibración.	$r^2 \geq 0.98$ $CV \leq 2$
Precisión (Repetibilidad intermedia)	Expresa el grado de concordancia entre una serie de medidas obtenidas de los muestreos múltiples de la misma muestra homogénea en las mismas condiciones de funcionamiento durante un corto intervalo de tiempo.	Se utilizaron las mismas soluciones que para la determinación de linealidad (señaladas en el punto “ii”).	$CV \leq 2$.
Exactitud	Expresa la proximidad en la concordancia entre el resultado obtenido al cuantificar un analito y el valor verdadero.	Se utilizaron las soluciones señaladas en el punto “iii” de la metodología para la obtención de las curvas de calibración.	$CV \leq 2$
Límite de cuantificación	Es la cantidad más baja de analito, en una muestra, que puede determinarse cuantitativamente con precisión y exactitud adecuadas	Se prepararon diluciones a partir de cada stock, el límite de cuantificación se reporta junto a la curva de calibración correspondiente	$r^2 \geq 0.98$ $CV \leq 2$

B. Montaje de las películas y obtención de las muestras

1. Las películas fueron cortadas en fragmentos de 3 x 3 cm, se les midió el grosor y se colocaron en un desecador con una humedad relativa del 57 % por al menos 24 horas,
2. Se colocaron y fijaron entre los dos compartimentos (donador y receptor) de celdas verticales tipo Franz, utilizando para fijarlas papel *Parafilm*[®] y pinzas de acero inoxidable (ver figura 17),

3. Los receptores de las celdas se llenaron con 10 ml de medio de disolución (calentado previamente en baño de agua a 37° C), y se colocó una barra magnética en su interior,
4. En los donadores se depositó 1 ml de solución saturada de fármaco (calentado previamente en baño de agua a 37° C y medido con micropipeta semiautomática), cerrándolos posteriormente,
5. Los dispositivos completos se colocaron en agitación constante dentro de un baño de agua (previamente calentada a 37° C) con soportes adecuados para sostener a las celdas de Franz (ver figura 20),
6. Se retiró, con micropipeta semiautomática, 1ml de la solución del receptor a los 8, 12, 18, 24, 30 y 40 minutos después de haber depositado la solución de fármaco en el donador,
7. Inmediatamente después de cada muestreo se repuso el volumen retirado agregando al receptor 1 ml de medio de disolución (a 37° C) de tal forma que no se formaran burbujas,
8. Las muestras obtenidas se leyeron en el espectrofotómetro a la longitud de onda previamente determinada para cada fármaco y medio de disolución,
9. Se determinó la cantidad de fármaco que fue capaz de pasar a través de las películas a lo largo del muestreo en unidades de (microgramos) μg .

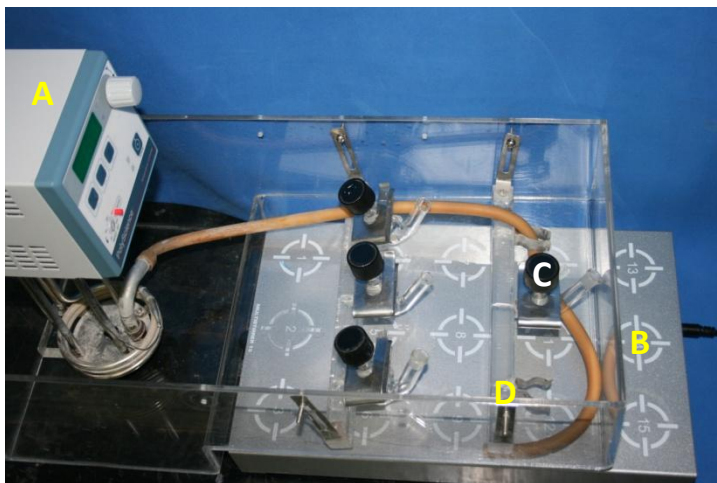


Figura 20. Montaje de equipo para la prueba de permeabilidad a los fármacos. A, termostato con recirculador de agua, B, agitador magnético multiplaza, C, celdas tipo Franz, D, baño de agua con soportes para celdas de Franz.

5.2.7. Obtención de Espectros de Infrarrojo (FTIR / ATR) de las películas

1. Se cortaron porciones de la película control y de las que contenían 8 % de los aditivos seleccionados y se colocaron en celdas adecuadas del Espectrofotómetro de IR,
2. Se determinaron los espectros de infrarrojo en el intervalo de 1500 a 4000 nm, en modo de medición “transmitancia”, con una resolución de 1.0 y 100 repeticiones.
3. Se analizaron los espectros en busca de interacciones entre el Eudragit® RL 30D y los aditivos.

5.2.8. Caracterización de las películas por Microscopía Electrónica de Barrido

Pequeñas porciones de la película control y de aquellas que presentaron mejores resultados en la prueba de disolución se observaron con un microscopio electrónico de barrido JEOL JMS-25sII en busca de características superficiales distintivas, y se fotografiaron. Las observaciones se realizaron en las películas secas antes y después de llevarse a cabo las pruebas de disolución (apartado 4.2.4) con acercamientos de 450, 7000 y 10 000 aumentos en varias porciones de su superficie y en cortes transversales.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1. DETERMINACIÓN DE LAS CONDICIONES ÓPTIMAS PARA LA OBTENCIÓN DE LAS PELÍCULAS LIBRES

De los materiales evaluados para ser utilizados como superficie formadora de las películas, se descartó al vidrio por ser prácticamente imposible desprender las películas independientemente de las cantidades utilizadas de cada componente; a las placas de acero inoxidable recubiertas de teflón porque provocan que las películas se manchen y sean poco uniformes en su grosor al rayarse y oxidarse fácilmente y al presentar una superficie ligeramente hundida en el centro. Las placas de teflón y de Nylamid® tienen tornillos que permiten nivelarlas adecuadamente para obtener películas de grosor más uniformes, sin embargo, en todos los casos resultó más sencillo desprenderlas del teflón, por lo que éste fue el material de elección.

Independientemente del material utilizado como superficie receptora de las dispersiones, todas las películas que se prepararon con 0.6, 6.0, y 10 mg de polímero/cm², fueron demasiado delgadas como para desprenderse sin romperse, aun utilizando cantidades altas de plastificante; el grosor de aquellas que se prepararon con 20mg/cm² fue adecuado para poder obtener las películas siempre que las placas hayan sido niveladas correctamente, pues es importante mencionar que de no ser así y quedar alguna porción de la película más delgada, aunque sea ligeramente, esta se fracturará en esa zona.

Otro factor importante para la uniformidad de las películas es la concentración de sólidos totales en las dispersiones. Cuando estas se vertieron sobre vidrio, Nylamid® y acero inoxidable recubierto de teflón se observó que era necesario que dichas dispersiones se prepararan con una concentración de sólidos del 10 %, pues cuando se hacía con aquellas que contenían 20 % de sólidos, el volumen resultaba insuficiente para cubrir la totalidad de la placa (recordando que la cantidad de sólidos permanece constante y quien determina la concentración y por ende el volumen final es la cantidad de agua adicionada), esto resulta un

problema puesto que la cantidad de polímero (y con ello el resto de los materiales) pesada está en función del área superficial que se pretende recubrir; por su parte, las placas de teflón pudieron ser cubiertas adecuadamente con todas las concentraciones de sólidos probadas obteniéndose en todos los casos películas completas.

La concentración adecuada de sólidos depende, en este caso, del volumen necesario para cubrir la placa completamente, y este a su vez de las características de viscosidad de la dispersión y de la adhesión de la misma al material de la superficie; estos factores desde luego están condicionados en por la composición de la mezcla (Helman 1981, Molina 1991).

Ligada a la concentración de sólidos se encuentra la temperatura de secado, pues en conjunto ambas variables determinan el tiempo óptimo de formación de las películas. Como es de esperarse cuando las dispersiones contienen una mayor cantidad de agua y cuando la temperatura utilizada es baja, se requiere mayor tiempo para obtener películas sólidas; entre menor sea el contenido de agua y mayor la temperatura, menor será el tiempo de secado requerido. Para identificar las condiciones óptimas fue necesario observar periódicamente las películas hasta determinar el tiempo que se necesitaba en cada caso y las condiciones en que se obtenían las películas una vez concluido el secado. En los casos en los que se emplearon temperaturas más elevadas, las películas resultantes fueron más frágiles y se pudo observar en ellas una gran cantidad de burbujas; lo primero es atribuible a que una película se forma como un conjunto de capas de polímero que se unen entre ellas como una red uniforme (Molina 1991, Siepman 2005), si el secado es demasiado rápido no se cuenta con el tiempo suficiente para que las moléculas de dicho polímero se acomoden ordenadamente unas con otras; además, si la temperatura es muy elevada la dispersión puede ebulir provocando la formación de las burbujas que se observan al final. Por otro lado, el polímero posee una temperatura de transición vítrea (T_g) o temperatura de termoplasticidad cercana a los 60°C misma que disminuye con el uso de plastificantes tales como el trietilcitrate, en este caso desciende hasta aproximadamente 40°C (Carstensen 2001, Degussa Rohm Pharma 2008); si durante el secado se alcanzan temperaturas mayores a las de la T_g es posible que el material al calentarse y volver a enfriarse sufra modificaciones en el acomodo de sus cadenas provocando con ello que sus propiedades fisicoquímicas tales como la flexibilidad y elasticidad se vean modificadas alterando por tanto las características de las películas (Uchegbu 2006).

Por lo anterior, se decidió que la temperatura utilizada no debía exceder los 40°C. Como el material a utilizar serían las placas de teflón y en este caso las concentraciones de sólidos podían ser altas, se decidió evaluar el tiempo de secado a dos intervalos de temperatura entre los 30 y 40°C (ver tabla 3) con una concentración de sólidos de 20 %. Las películas obtenidas en ambos casos presentaron buenas características de elasticidad y pudieron ser desprendidas sin romperse; sin embargo, aquellas que se formaban entre 30 y 34°C requerían de 48 hrs o más para secarse por completo, mientras que aquellas que lo hacían entre los 35 y 38°C solo requerían de 24 hrs para estar completamente secas y poder ser desprendidas.

Cabe señalar tres puntos importantes, primero, que es fundamental que el secado se realice durante el tiempo correcto pues si este es menor al necesario las películas pueden estirarse y deformarse al ser desprendidas, si por el contrario el tiempo es muy prolongado estas se deshidratan en exceso y se rompen fácilmente; segundo, que es recomendable desprender las películas comenzando por los bordes e inmediatamente después de que las placas son retiradas de la estufa y aun están tibias, pues de esta forma se facilita la separación entre la película y la placa disminuyendo el riesgo de que la primera se rompa; y tercero, que la ausencia de burbujas es una característica importante para considerar que una película es uniforme (puesto que las diferencias de grosor y la presencia de aire puede modificar las características de permeabilidad y resistencia en esa zona) por lo que debe evitarse su formación en la medida de lo posible, no sólo mediante el control de la temperatura (que genera consecuencias mayores que la formación de burbujas), sino eliminando el aire que queda atrapado durante la agitación de la mezcla. En este sentido, se observó que dos horas de degasificación con ultrasonido fueron suficientes para eliminar las burbujas de aire visibles en las dispersiones, y en la mayoría de los casos se obtuvieron películas uniformes. La película que contenía lactosa sí presentaba burbujas visibles por lo que se utilizaron para la experimentación sólo las porciones de película que se obtuvieron libres de ellas; y en casos excepcionales como el del azúcar compresible y el Span® 60 se utilizaron algunas porciones que si presentaban burbujas ya que estas eran tan pequeñas que sólo pudieron apreciarse al observarlas al microscopio (ver figuras 21 B, 24 K, 25 B, de la sección 5.3, y 26 K de la sección 5.4).

Finalmente, optimizar las cantidades de plastificante y antiadherente utilizadas permite, por una parte obtener películas íntegras y fáciles de desprender y por la otra disminuir la cantidad de polímero necesaria para formar películas más delgadas de lo que sería posible si no se utilizara ningún plastificante (Carstensen 2001). Los resultados de los porcentajes evaluados fueron los siguientes: las películas que contenían 5, 8 y 10 % de plastificante no pudieron ser desprendidas de la placa independientemente de la cantidad de talco utilizada; aquellas que se prepararon con 12, 14 y 16 % de plastificante y 10 % de talco pudieron desprenderse de la placa de teflón pero no completas, sólo se obtuvieron pequeños fragmentos; con los mismos porcentajes de plastificante pero con 15 % de talco fue posible obtener películas completas pero no íntegras, pues éstas se fracturan al desprenderlas incluso más que cuando se utiliza sólo trietilcitrato sin antiadherente. Cuando las concentraciones de talco son altas facilita el desprendimiento y se obtienen películas más completas con respecto a las concentraciones bajas, sin embargo, independientemente de que tan alto sea el porcentaje de antiadherente siempre se obtiene mejores resultados cuando éste no está presente. Las películas que contiene talco son opacas y de color blanco, a diferencia de las que no lo contienen y que son incoloras y brillantes. La fragilidad de las películas que contiene talco puede deberse a que éste precipita fácilmente dificultando su incorporación en la dispersión y acumulándose sobre la superficie de la placa antes de que la película se seque, por lo que cuando ésta ya se ha formado completamente se observa que todo el talco se acumula en la parte inferior de la película de forma no homogénea. Por lo anterior, se optó por preparar las películas sin antiadherente y con 12 % de plastificante (por ser la concentración más baja con la cual las películas se obtenían íntegras). No es conveniente utilizar películas muy plastificadas pues es sabido que la temperatura de transición vítrea desciende aun más y que las películas se vuelven menos permeables, para el presente trabajo ambos efectos son indeseables (Aboutaleb 2003, Carstensen 2001, Ismail 1998).

5.2. PREPARACIÓN DE LAS PELÍCULAS LIBRES ADICIONANDO SUSTANCIAS PROMOTORAS DE PERMEABILIDAD

Se obtuvieron películas adecuadas para la experimentación con todos los promotores de permeabilidad utilizados (a ambos porcentajes), todas ellas se obtuvieron completas e integra y fue posible cortarlas en fragmentos más pequeños, siempre y cuando esto se hiciera con el cuidado suficiente.

5.3. CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LAS PELÍCULAS

Todas las películas son translúcidas y brillantes, aunque ligeramente más opacas que la utilizada como control, algunas como las que contenían Span[®] 40, Span[®] 60 y Monoestearato de glicerilo presentan superficies de color no uniforme, las preparadas con Brij 58, PEG 6000, Span[®] 40 y Span[®] 60 son más flexibles que el control y se rompen menos al cortarlas.

El monoestearato de glicerilo y el poliplasdone (PVP XL-10) son poco solubles en agua y no se incorporan completamente a la dispersión, las películas que incluyen a estos aditivos presentan grumos en cantidades y tamaño considerables (ver figuras 22 (A, B, C), 24 (A, B) y 26 (A, B, G, H)). Si fuera necesario preparar películas con estos componentes, se requiere buscar un método diferente que asegure su disolución.

Se midió el grosor de cada fragmento de película antes de realizar cada experimento, sin embargo, no se reporta un valor único por haber diferencias razonables entre cada porción a pesar de los cuidados que se tuvieron al nivelar las placa. En general, las orillas son más gruesas que la parte central debido que la dispersión tiende a adherirse a los bordes de la placa. La tabla 6 muestra el grosor promedio de los fragmentos de película utilizados en las primeras evaluaciones, los valores reportados corresponden al promedio de al menos cinco mediciones de cada uno de esos fragmentos; los coeficientes de variación (C.V.) en cada ensayo fluctuaron entre 2 y 20 %, no obstante, es importante recalcar que el grosor de cada segmento se midió una vez que este había sido cortado al tamaño necesario para las

determinaciones a fin de obtener una medida que correspondiera específicamente a ese segmento de película, y que se realizaron las correcciones pertinentes en las pruebas de disolución, intercambio gaseoso y permeabilidad con la intención de minimizar el error inherente a la variación antes mencionada (ver secciones 5.4, 5.5 y 5.6.).

Tabla 6. Grosor promedio de las películas, se indican los valores promedio obtenidos de al menos cinco mediciones de las porciones utilizadas en las diferentes evaluaciones

PELÍCULA	GROSOR (mm)			
	Disolución/Desintegración		Permeabilidad al vapor	
	HCl pH 1.2	Buffer fosfatos pH 6.8	HCl pH 1.2	Buffer fosfatos pH 6.8
Control	0.2426	0.1980	0.1904	0.1649
Ác. Láctico 5 %	0.2020	0.1720	0.2602	0.2093
Ác. Láctico 8 %	0.1818	0.1984	0.1925	0.2178
Az. Comp. 5 %	0.2554	0.1392	0.1685	0.1867
Az. Comp. 8 %	0.3108	0.1616	0.2840	0.2003
Brij 58 5%	0.1634	0.2766	0.1690	0.2362
Brij 58 8%	0.2164	0.2574	0.2012	0.1993
Lactosa 5%	0.2404	0.2736	0.1685	0.1297
Lactosa 8%	0.2084	0.2892	0.1463	0.1513
MG 5%	0.1460	0.2606	0.1542	0.1350
MG 8%	0.1920	0.2652	0.1663	0.2387
PEG 6000 5%	0.1580	0.2006	0.1420	0.1468
PEG 6000 8%	0.1965	0.1926	0.1795	0.1822
PVP K-30 5%	0.2694	0.1948	0.1215	0.1215
PVP K-30 8%	0.3250	0.3434	0.1740	0.1712
PVP XL-10 8%	0.1488	0.1300	0.2712	0.1157
PVP XL-10 5%	0.1756	0.2182	0.206	0.1542
Span 40 5%	0.2328	0.1528	0.2442	0.1493
Span 40 8%	0.2044	0.1718	0.1318	0.1338
Span 60 5%	0.2272	0.2402	0.2933	0.1167
Span 60 8%	0.2408	0.1784	0.1508	0.1439

Se presentan las fotografías tomadas a cada película, aumentado 15 veces la imagen y utilizando un fondo negro como contraste. Las estrías que se observan se deben a que la superficie de la placa de teflón no es completamente lisa. A simple vista es notorio que las películas poseen un lado superior liso y brillante y uno inferior áspero y algo opaco, lamentablemente esto no puede apreciarse en las fotografías.

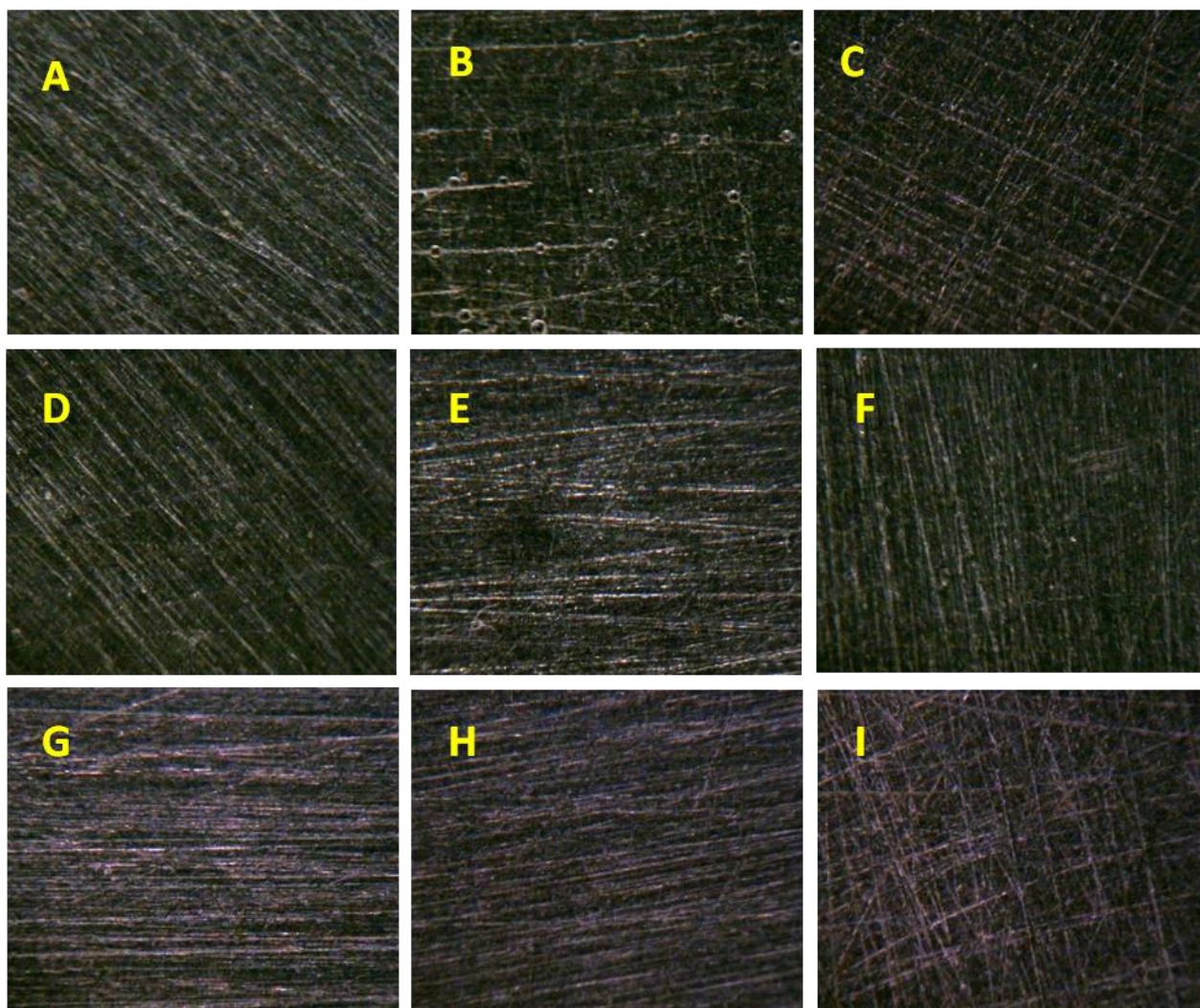


Figura 21. Películas secas de Eudragit® RL-30D vistas en microscopio estereoscópico a 15 aumentos. A, control; B, azúcar compresible 5 %; C, azúcar compresible 8 %; D, ácido láctico 5 %; E, ácido láctico 8 %; F, Brij® 58 5 %; G, Brij® 58 8 %; H, Lactosa 5 %, I, Lactosa 8 %. Fotografías tomadas por Rodolfo Robles Gómez.

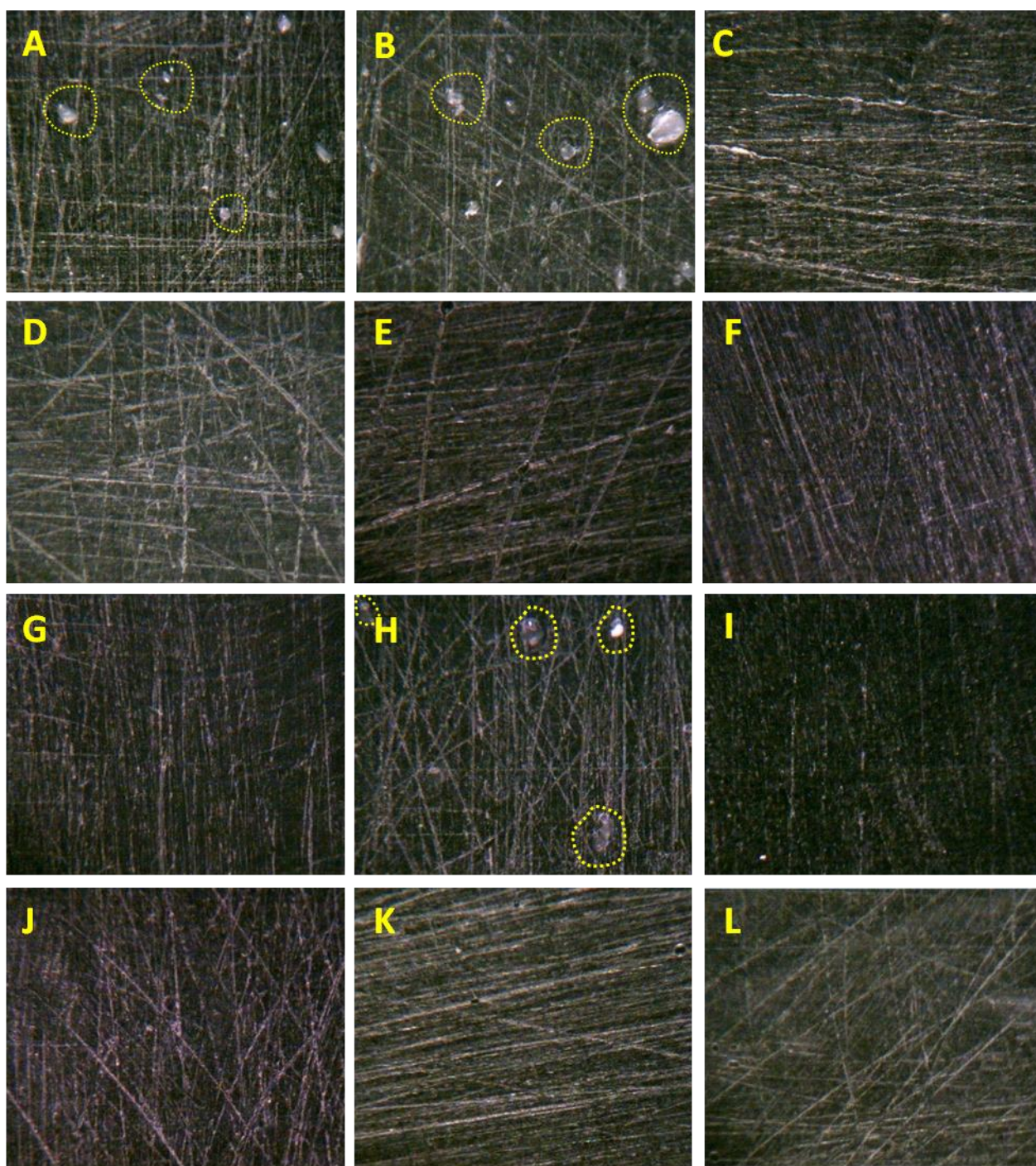


Figura 22. Películas secas de Eudragit® RL-30D vistas en microscopio estereoscópico a 15 aumentos (continuación). A, monoestearato de glicerilo 5 %; B, monoestearato de glicerilo 8 %; C, PEG 6000 5 %; D, PEG 6000 8 %; E, PVP K-30 5 %; F, PVP K-30 8 %, G, PVP XL 5 %; H, PVP XL 8 %; I, Span® 40 5 %; J, Span® 40 8 %; K, Span® 60 5 %; L, Span® 60 8 %. Entre líneas punteadas se indica la presencia de gránulos de aditivo. Fotografías tomadas por Rodolfo Robles Gómez.

5.4. DISOLUCIÓN/DESINTEGRACIÓN DE LAS PELÍCULAS DE EUDRAGIT® RL 30D

Ninguna de las películas presentó disolución ni desintegración evidente, independientemente del aditivo, porcentaje y medio de disolución utilizados. Sin embargo los datos obtenidos se interpretaron como ganancia y/o pérdida de peso con respecto a la masa inicial y a la película control.

Con estos resultados se construyeron dos diferentes gráficos a fin de facilitar su interpretación. El primero de ellos muestra el peso ganado en términos de porcentaje con respecto al tiempo de muestreo, tomando como 100% la masa de las películas antes de ser colocadas en el medio de disolución (tiempo cero). Esta ganancia de peso con respecto al control se atribuye a la capacidad de absorción de agua de las películas. Como se considera que el grosor de las películas es un factor determinante en la permeabilidad (Jeong-Sook 2007) y capacidad de absorción de agua de las mismas (siendo menor la permeabilidad entre mayor es el grosor de la película, pero mayor la cantidad de agua que pueden absorber), se construyó un gráfico más con la intención de minimizar su efecto en los resultados: se dividió el peso ganado en términos de porcentaje entre el grosor de las películas, en este caso también se graficó en función del tiempo de muestreo. Puede observarse que, entre gráfico y gráfico, se presentan algunas diferencias en la posición que guarda cada aditivo con respecto al control. Las gráficas 1, y 2 hacen referencia a la evaluación en ácido clorhídrico, y las gráficas 3 y 4 a la realizada en buffer de fosfatos, es evidente que el comportamiento de los promotores no es el mismo en cada medio, las cantidades de agua absorbidas son diferentes en cada caso. Las figuras 23 a 26 muestran a las películas después de haber sido sometidas a las prueba de disolución.

Como estos resultados son difíciles de interpretar por sí mismos, se requiere de su correlación con los datos de permeabilidad al vapor de agua presentados en el siguiente apartado para establecer criterios que permitan la selección de los materiales más adecuados.

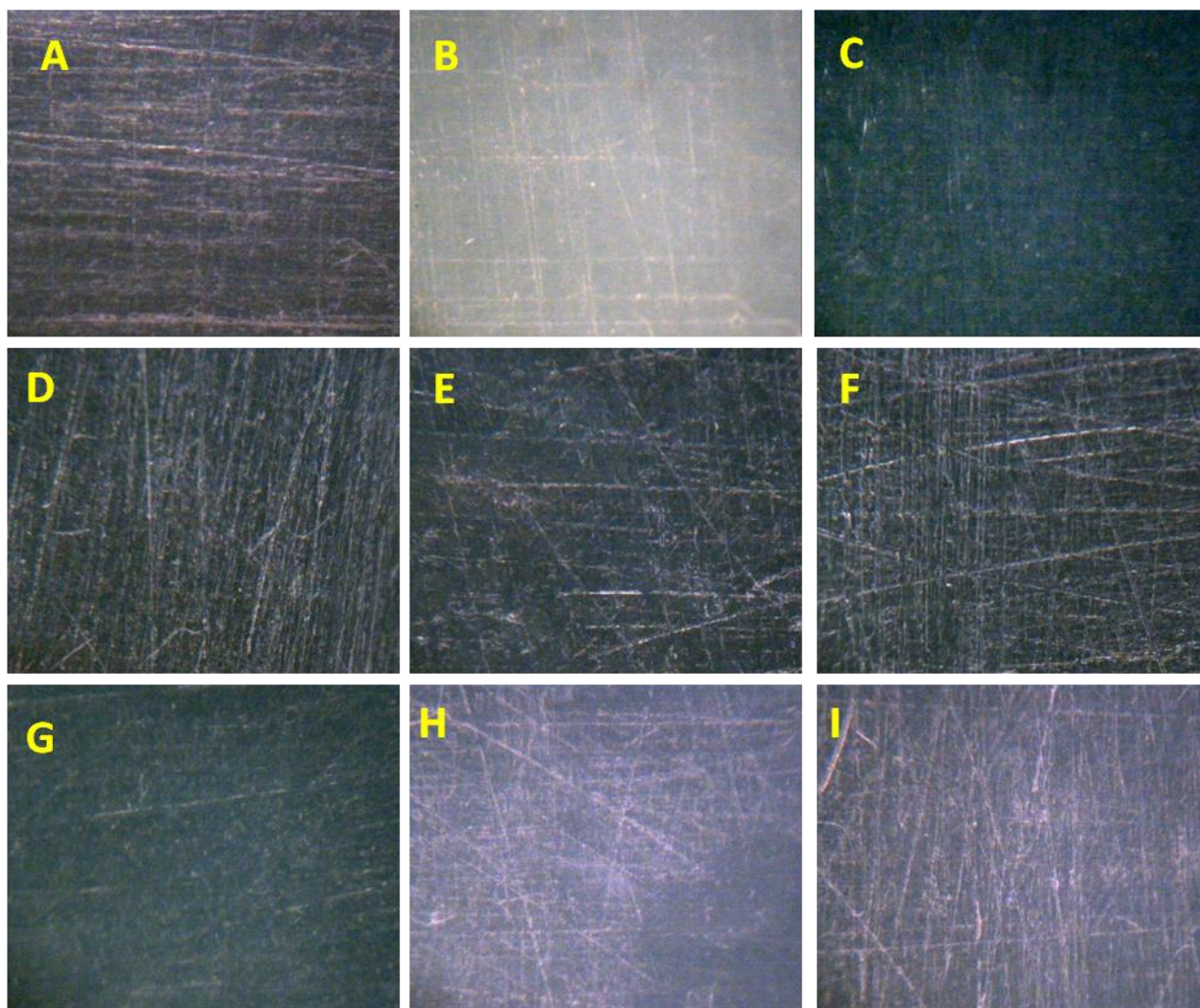


Figura 23. Películas de Eudragit® RL-30D después de la prueba de disolución en HCl vistas en microscopio estereoscópico a 15 aumentos. A, control; B, azúcar compresible 5 %; C, azúcar compresible 8 %; D, ácido láctico 5 %; E, ácido láctico 8 %; F, Brij® 58 5 %; G, Brij® 58 8 %; H, Lactosa 5 %; I, lactosa 8 %. Fotografías tomadas por Rodolfo Robles Gómez

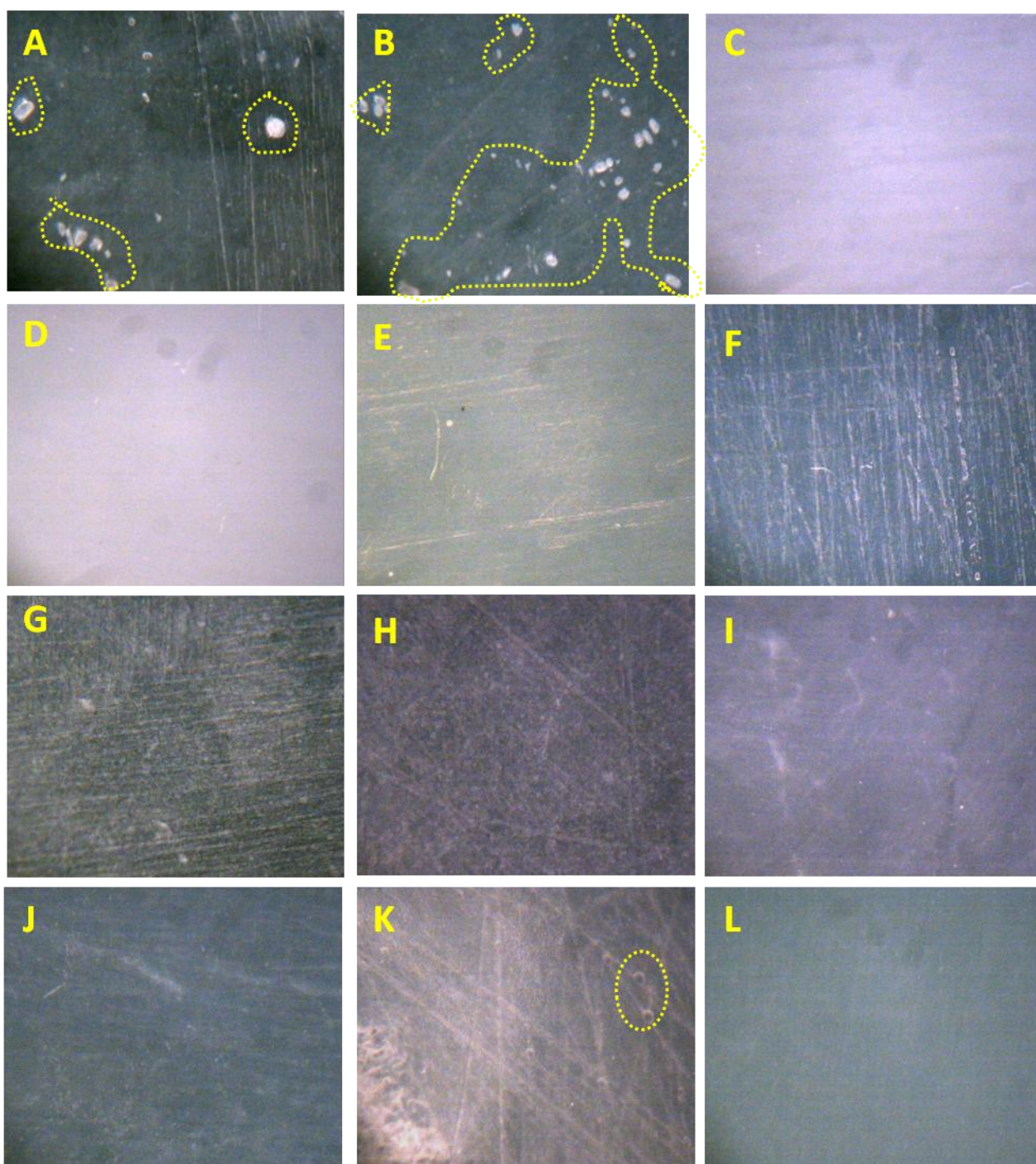


Figura 24. Películas de Eudragit® RL-30D después de la prueba de disolución en HCl vistas en microscopio estereoscópico a 15 aumentos (continuación). A, monoestearato de glicerilo 5 %; B, monoestearato de glicerilo 8 %; C, PEG 6000 5 %, D, PEG 6000 8 %; E, PVP K-30 5 %; F, PVP K-30 8 %; G, PVP XL 5 %; H, PVP XL 8 %; I, Span® 40 5 %; J, Span® 40 8 %; K, Span® 60 5 %; L, Span® 60 8 %. Las líneas punteadas muestran la presencia de gránulos de aditivo y burbujas. Fotografía tomada por Rodolfo Robles Gómez.

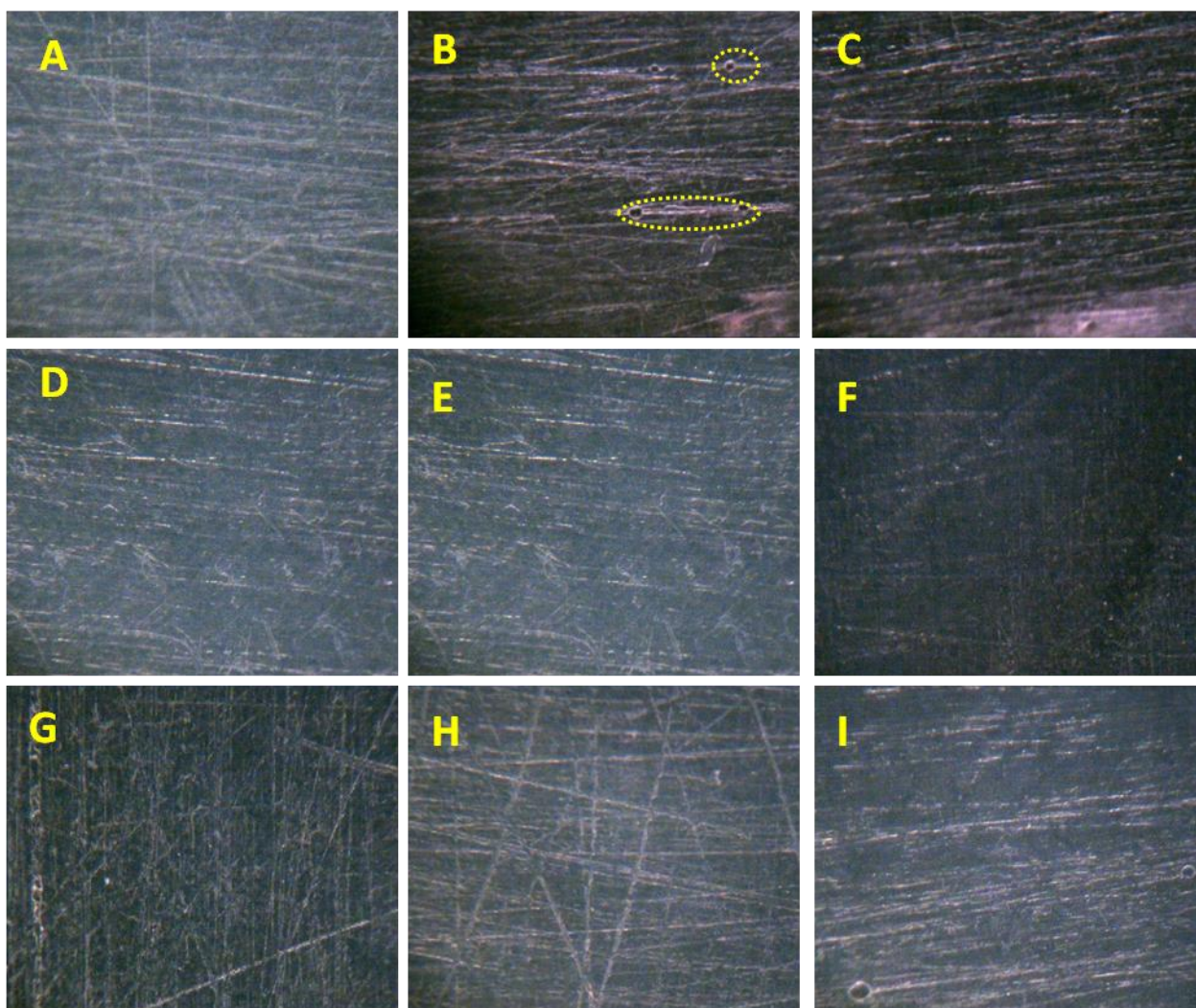


Figura 25. Películas de Eudragit® RL-30D después de la prueba de disolución en buffer de fosfatos vistas en microscopio estereoscópico a 15 aumentos. A, control; B, azúcar compresible 5 %; C, azúcar compresible 8 %; D, ácido láctico 5 %; E, ácido láctico 8 %; F, Brij® 58 5 %; G, Brij® 58 8 %; H, Lactosa 5 %; I, lactosa 8 %. Entre líneas punteadas se indica la presencia de burbujas. Fotografías tomadas por Rodolfo Robles Gómez.

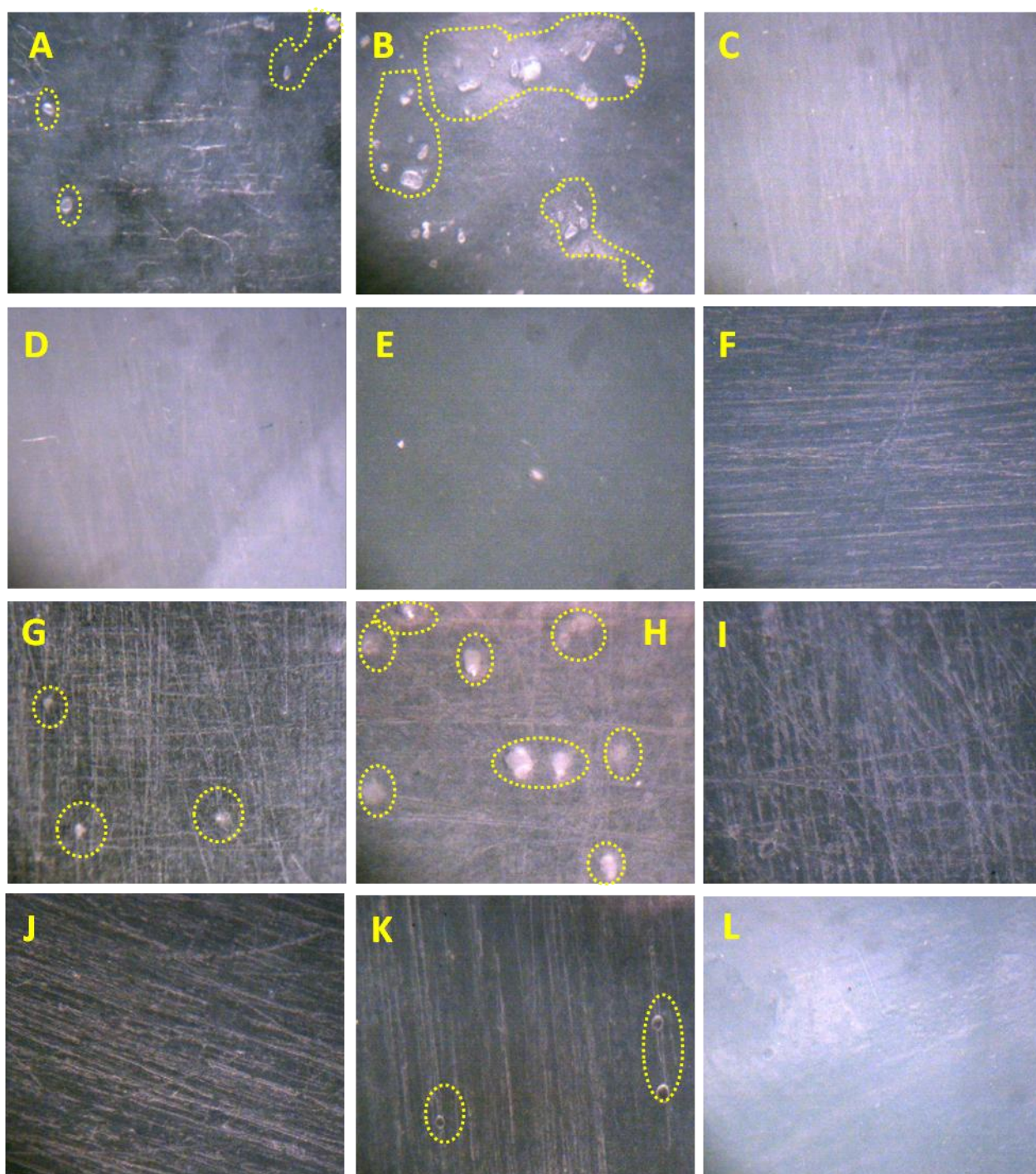


Figura 26. Películas de Eudragit® RL-30D después de la prueba de disolución en buffer de fosfatos vistas en microscopio estereoscópico a 15 aumentos (continuación). A, monoestearato de glicerilo 5 %; B, monoestearato de glicerilo 8 %; C, PEG 6000 5 %; D, PEG 6000 8 %; E, PVP K-30 5 %; F, PVP K-30 8 %; G, PVP XL 5 %; H, PVP XL 8 %; I, span 40 5 %; J, span 40 8 %; K, span 60 5 %; L, span 60 8 %. Las líneas punteadas muestran la presencia de gránulos de aditivo y burbujas. Fotografía tomada por Rodolfo Robles Gómez.

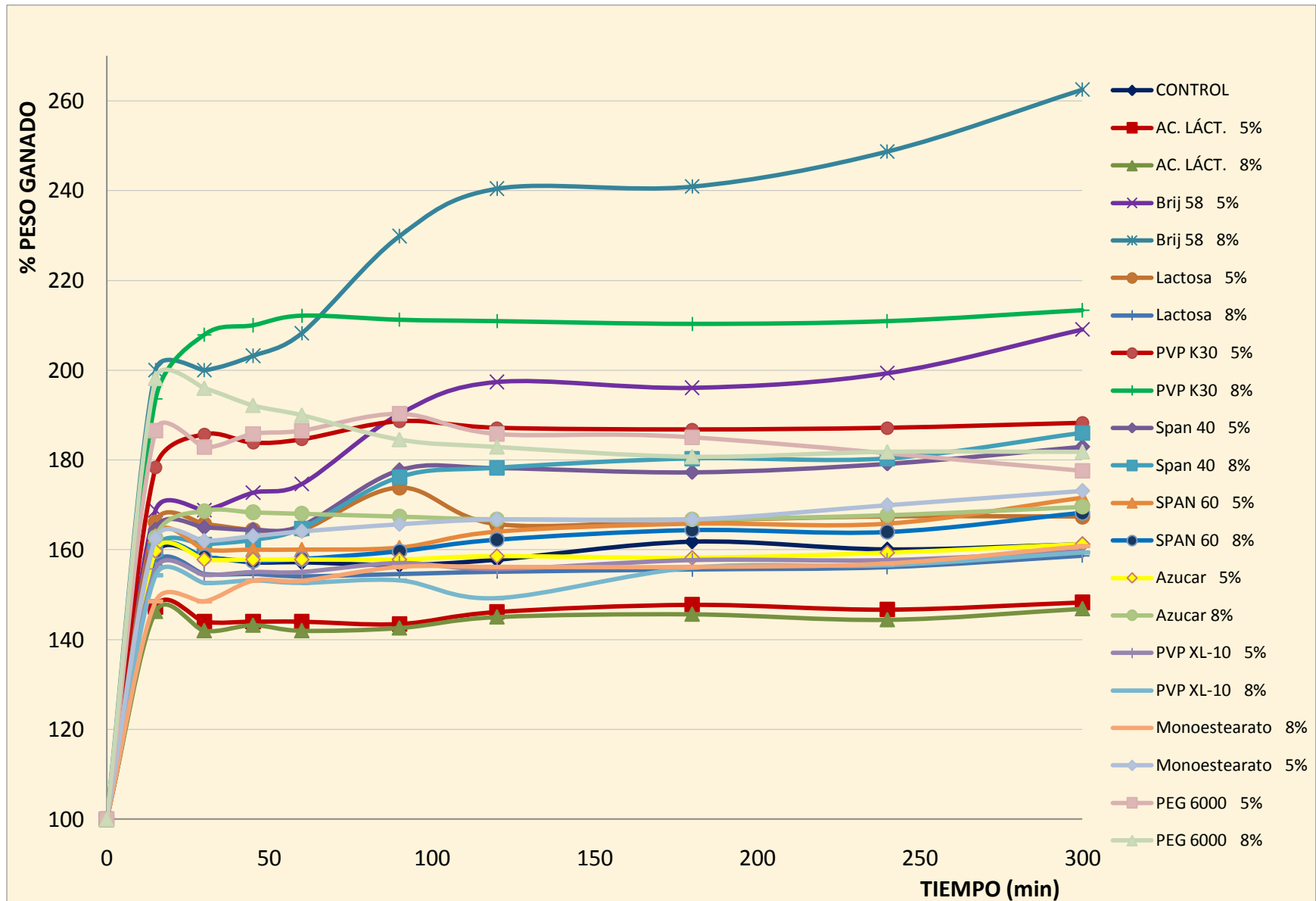


Gráfico 1. Prueba de disolución: Porcentaje de peso ganado por cada película en función del tiempo, medio de disolución ácido clorhídrico pH 1.2.

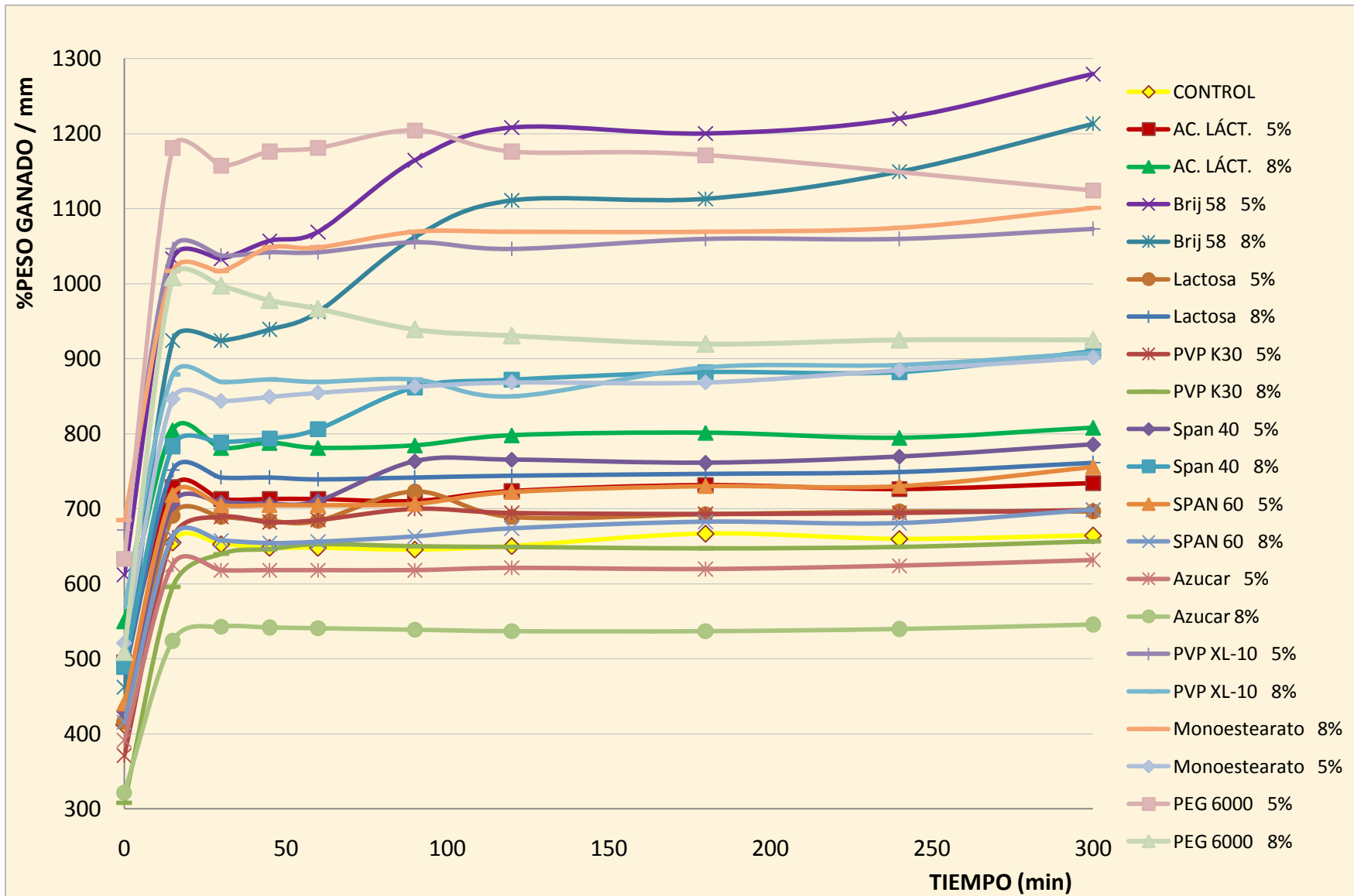


Gráfico 2. Ganancia de peso (%) corregida con el grosor de cada película en función del tiempo, medio de disolución ácido clorhídrico pH1.2.

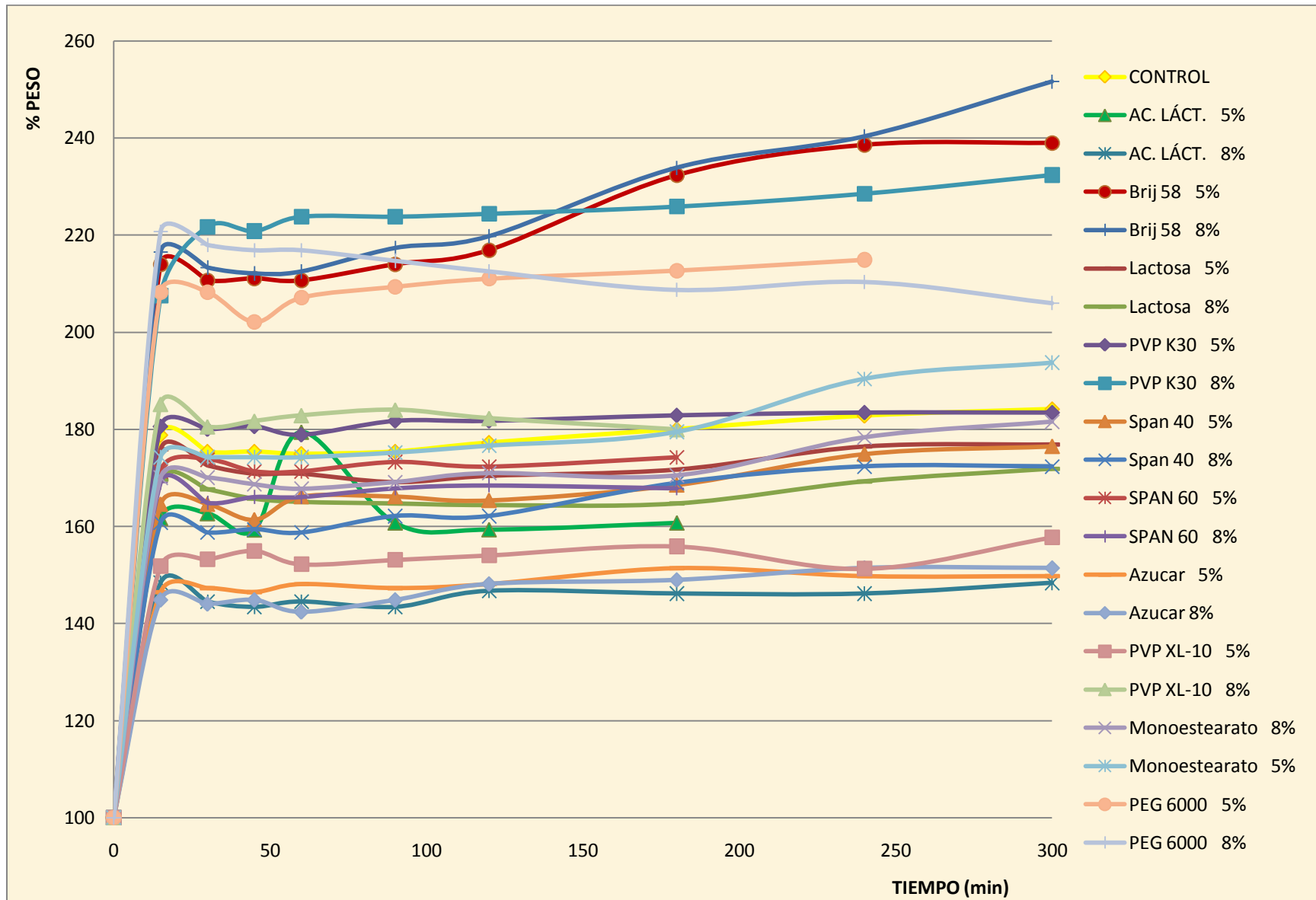


Gráfico 3. Porcentaje de peso ganado por cada película en función del tiempo, medio de disolución buffer de fosfatos pH 6.8.

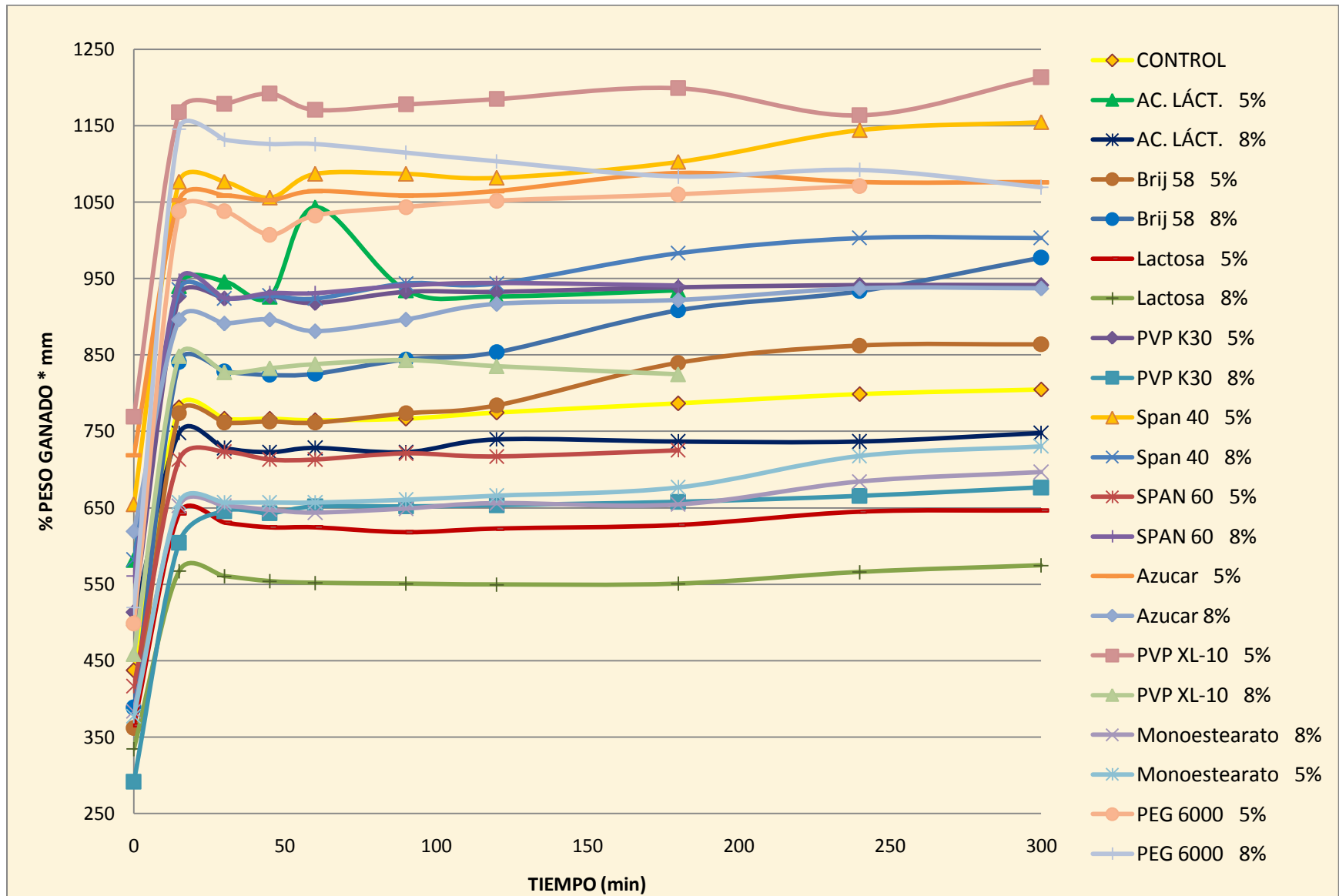


Gráfico 4. Ganancia de peso (%) corregida con el grosor de cada película en función del tiempo, medio de disolución buffer de fosfatos pH 6.8.

5.5. INTERCAMBIO GASEOSO DE LAS PELÍCULAS DE EUDRAGIT® RL 30D CON EL MEDIO AMBIENTE

Los resultados de esta evaluación se presentan en cuatro gráficos diferentes, las gráficas 5 y 7 muestran los g/hm^2 de vapor de agua que pasan a través de la película a medida que transcurre el tiempo en un intervalo de 30 minutos utilizando como medio ácido clorhídrico y buffer de fosfatos, respectivamente. Como en este caso el grosor de las películas también es un factor condicional y se requirió eliminar su influencia, se multiplicó la permeabilidad de las películas por el grosor de la mismas expresándose los resultados como $\text{g}/\text{h}\cdot\text{m}$ y graficándose en función del tiempo (ver gráficos 6 y 8).

Nuevamente, el comportamiento de cada aditivo es diferente en cada medio de disolución. En general, en ácido clorhídrico fueron pocos los aditivos que lograron mejorar la permeabilidad al vapor, mientras que en buffer de fosfatos esto se consiguió con la mayoría de ellos, aunque no necesariamente con ambos porcentajes. El análisis de resultados se realiza con los datos corregidos (multiplicando la permeabilidad por el grosor).

Puede observarse que, cuando las películas se encuentran en presencia de ácido clorhídrico las sustancias que mejoran considerablemente su permeabilidad son el ácido láctico al 5 %, Span® 60 al 5 % y el azúcar compresible al 8 %; por su parte el ácido láctico al 8%, el azúcar compresible al 5 % y la lactosa al 5 % también mejoraron la permeabilidad pero en forma menos significativa; mientras que el PVP XL10 al 5 y al 8 % mejoran la permeabilidad pero después de un tiempo considerable. El resto de las sustancias limitan y retardan el intercambio gaseoso (ver gráfica 6).

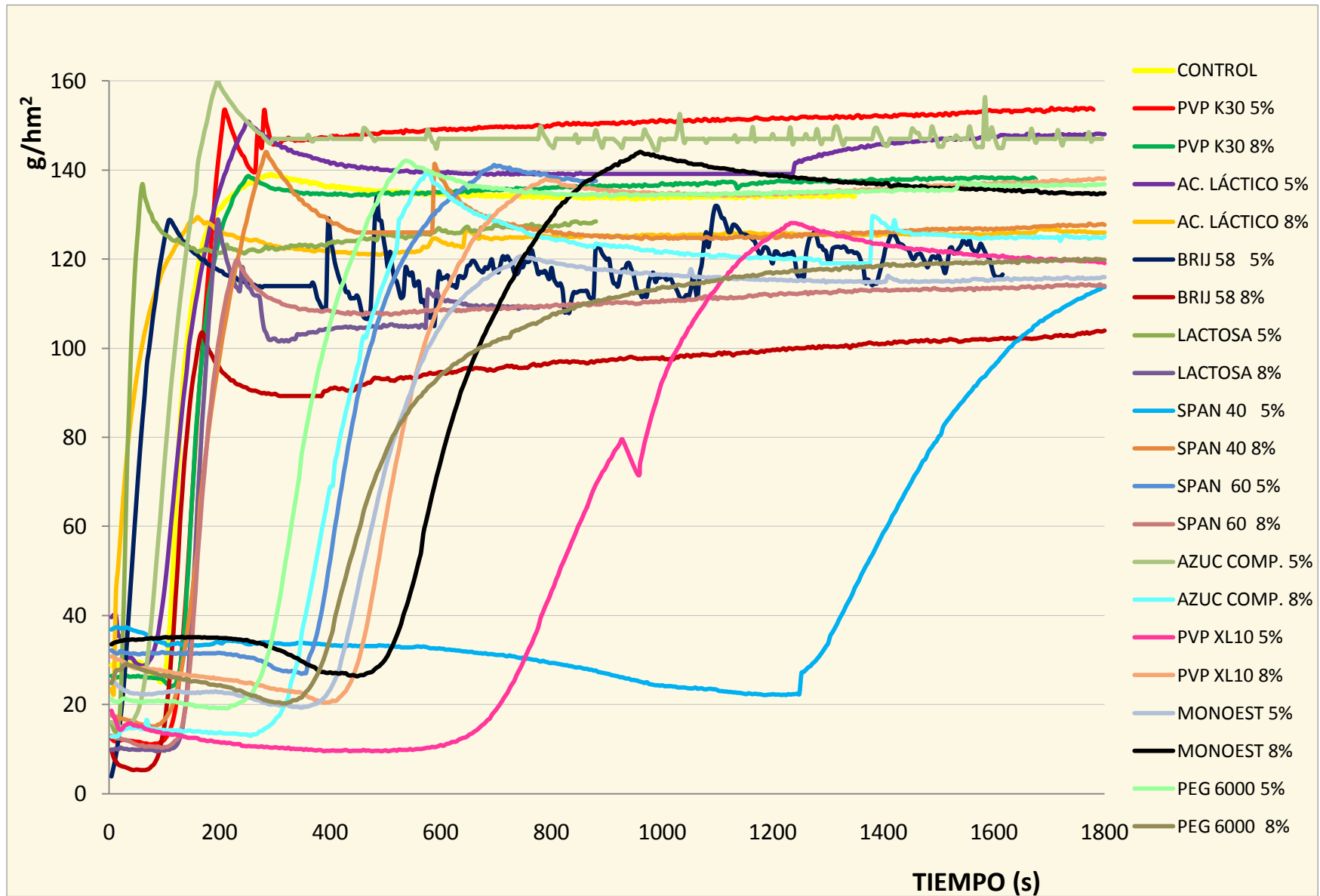


Gráfico 5. Permeabilidad de las películas al vapor de agua utilizando como medio ácido clorhídrico 0.1 N.

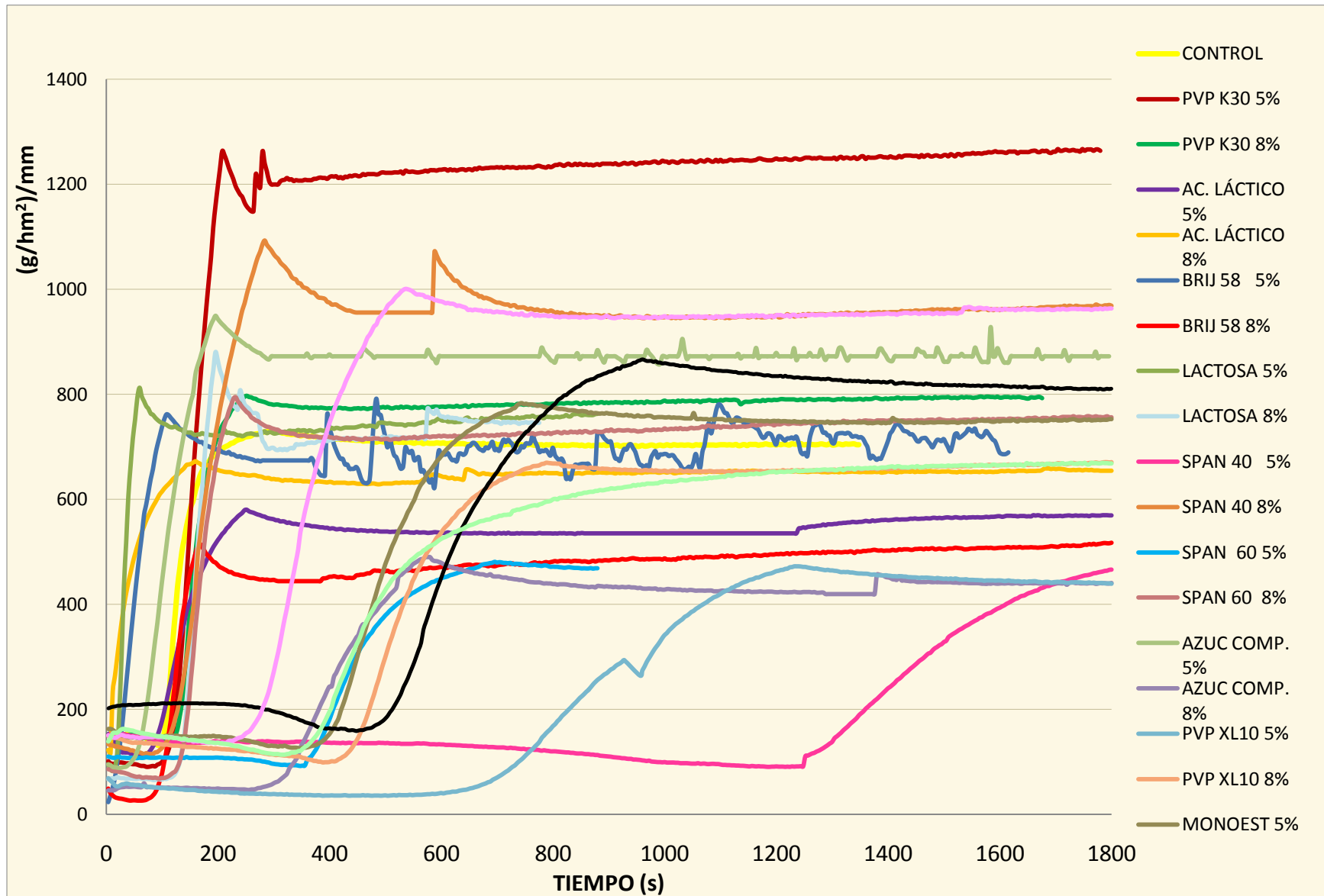


Gráfico 6. Permeabilidad de las películas al vapor de agua utilizando como medio ácido clorhídrico pH 1.2 (datos corregidos).

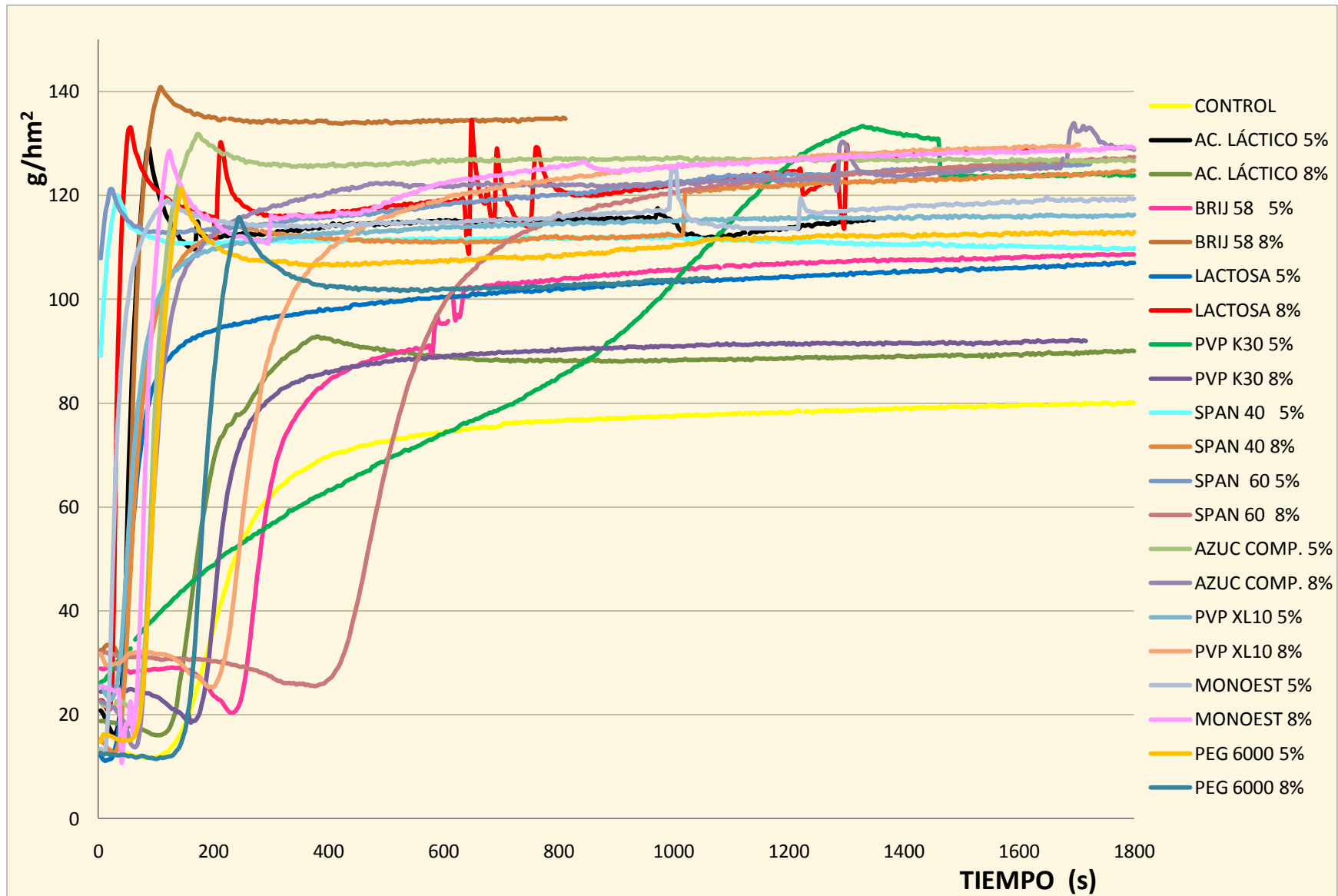


Gráfico 7. Permeabilidad de las películas al vapor de agua utilizando como medio buffer de fosfatos pH 6.8.

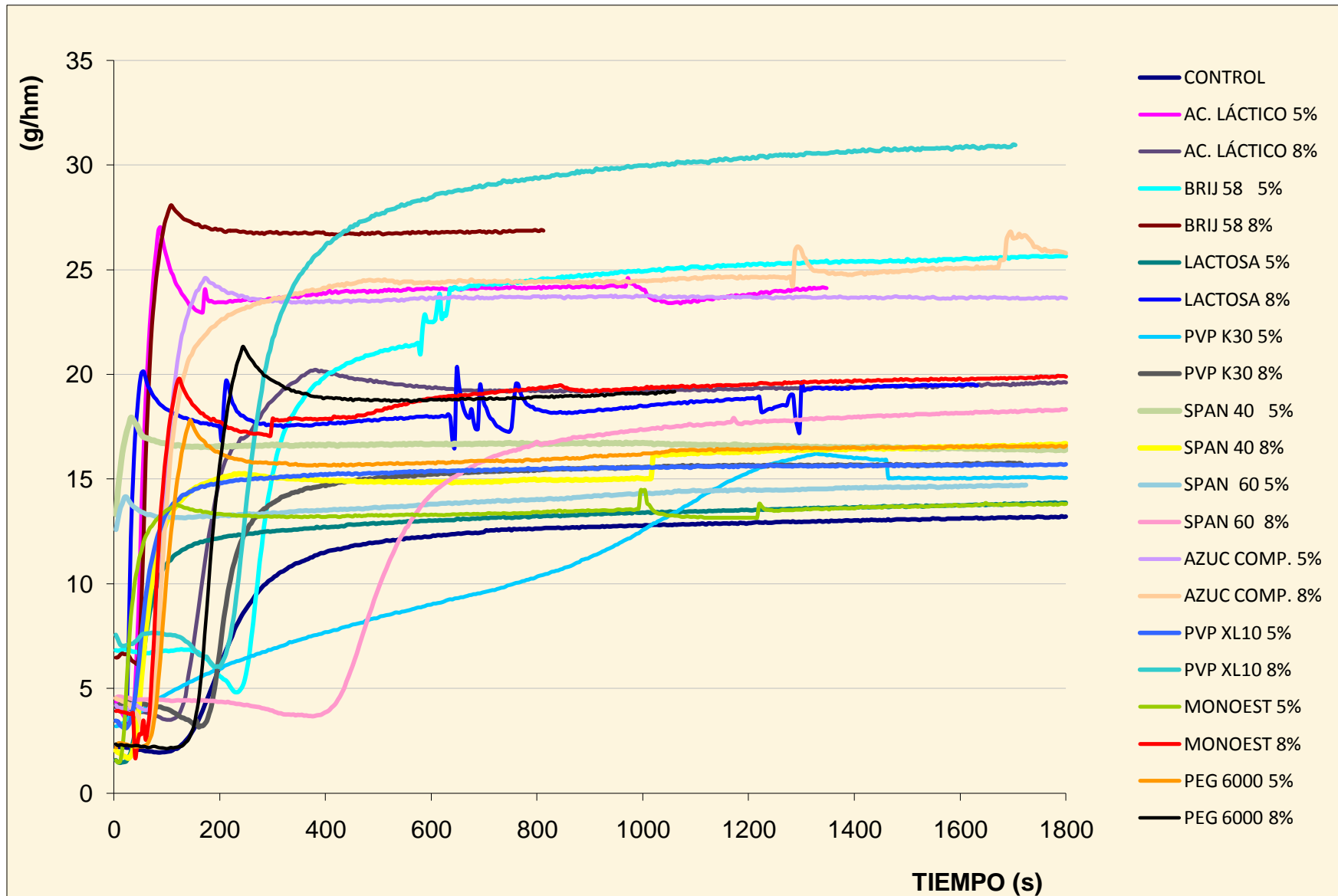


Gráfico 8. Permeabilidad de las películas al vapor de agua utilizando como medio buffer de fosfatos pH 6.8 (datos corregidos).

Al compararse los resultados anteriores con las gráficas de ganancia de peso puede verse que, sustancias como el ácido láctico, la lactosa, el PVP K 30 al 5 % y el Span® 60 tiene pequeñas ganancias de peso con respecto al control, otras como el azúcar compresible y el PVP K 30 al 8% pierden peso en forma moderada; mientras que el resto absorben agua de manera considerable, principalmente el Brij® 58, PEG 6000, monoestearato de glicerilo y PVP XL 10 (ver gráficos 1 y 2).

Por otro lado, cuando el medio utilizado es buffer de fosfatos, en apariencia, todas las películas con aditivos son más permeables al vapor que el control (ver gráficos 7 y 8), la diferencia radica en el tiempo en el que se da el intercambio gaseoso y que tan significativa es la mejora de dicho intercambio. Así, los materiales con mejor repuesta son el PVP XL 10 al 8 %, el ácido láctico al 5 %, el azúcar compresible y el Brij® 58; por su parte el Span® 60 al 8%, y el PVP K 30 retardan el tiempo en que la película comienza a permear.

El resto de los materiales tiene ventajas moderadas o poco significativas con respecto al control (ver gráfica 8). Al comparar con los resultados de ganancia de peso (gráficas 3 y 4) puede observarse que aquellos materiales que tiene una mayor ganancia son el PVP XL 10 al 5 %, el PEG 6000 y el Span® 40 al 8 %; aquellos que retiene una baja cantidad de agua son la lactosa, el monoestearato de glicerilo, el Span® 60 al 5 % y el ácido láctico al 8 %. En general, las películas con mejor permeabilidad presentan ganancias de peso moderadas con respecto al control.

Como se dijo anteriormente, la ganancia de peso de las películas puede interpretarse como la capacidad de las mismas para absorber agua, por lo que aquellas que tienen ganancias de peso considerables retienen grandes cantidades de agua; es decir los materiales con los que están formadas las películas son afines al agua pero no permiten su paso a través de ellas. Por el contrario, aquellas películas que son más permeables con respecto al control ganan poco peso, probablemente porque los aditivos utilizados se disuelven formando canales de permeabilidad o promueven la desintegración de las mismas que, aunque no es evidente a simple vista, se puede reflejar como una pérdida de masa.

Con base en lo anterior, se seleccionaron cinco sustancias para realizar su evaluación final como promotores de permeabilidad, a continuación se explica el criterio de selección. Se eligieron al ácido láctico y al azúcar compresible por presentar mejoras significativas en ambos medios de disolución, tanto en la cantidad de agua que permeó a través de la película como en el tiempo en que inician el proceso. En este sentido, el PVP XL-10 y el Span[®] 60 se descartaron debido a que la mejora en la permeabilidad parece significativa pero después de un tiempo considerable; mientras que el Brij[®] 58 mejoró las propiedades de permeabilidad sólo en presencia de buffer de fosfatos, como se pretende utilizar al promotor en un recubrimiento para tabletas de liberación inmediata, el efecto antes mencionado no es útil para los fines del presente trabajo. La lactosa mejora ligeramente la permeabilidad de la película cuando se encuentra en HCl, el Span[®] 40 se comporta en forma muy semejante al control en ambos medios de disolución y el PVP K-30 aparentemente retarda el efecto de permeabilidad, se eligieron a éstas tres sustancias para ser utilizadas como parámetros comparativos con respecto a aquellas que mostraron los mejores resultados. En resumen, los materiales seleccionados son Ácido Láctico, Lactosa, PVP K30, Span[®] 40 y Azúcar compresible.

5.6. PERMEABILIDAD DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE LAS PELÍCULAS

5.6.1. Espectros de absorción

A. Acetaminofén

Longitud de onda de máxima absorción: 245 nm en HCl, 245 nm en buffer de fosfatos

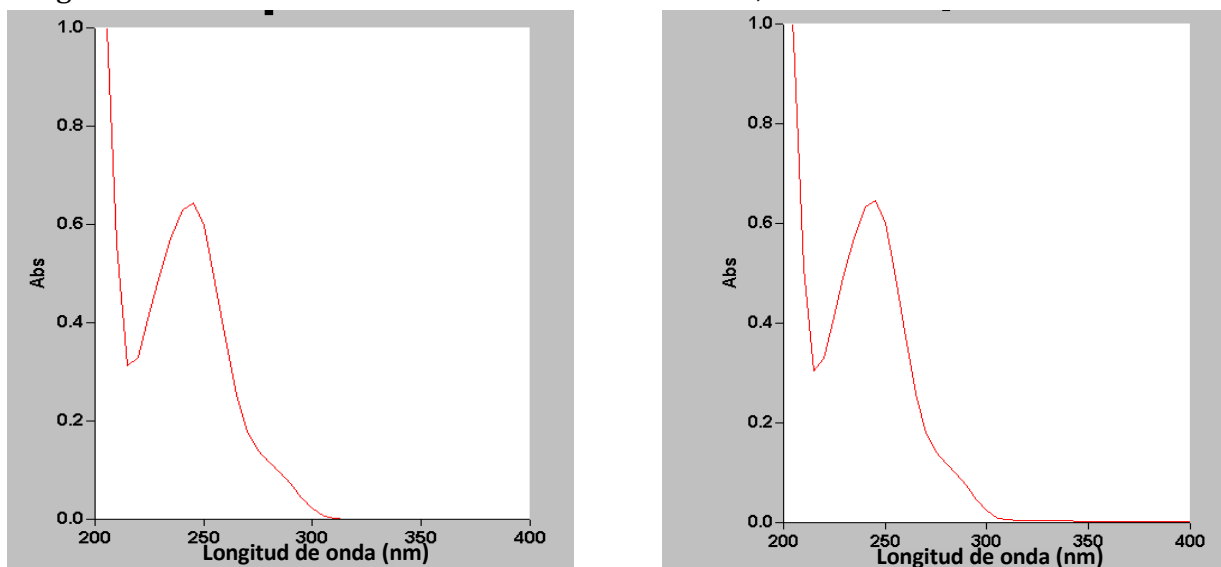


Figura 27. Espectros de absorción del acetaminofén. Izquierda, en HCl pH 1.2; derecha, en buffer de fosfatos pH 6.8.

B. Ofloxacino

Longitud de onda de máxima absorción: 295 nm en HCl, 290nm en buffer de fosfatos.

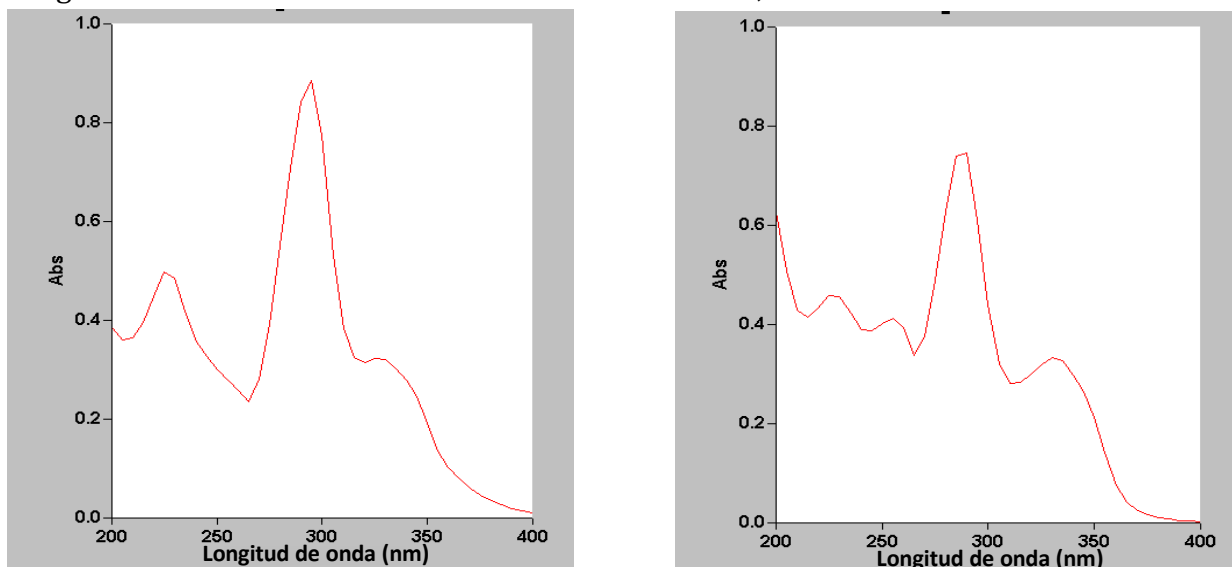


Figura 28. Espectros de absorción del ofloxacino. Izquierda, en HCl pH 1.2; derecha, en buffer de fosfatos pH 6.8.

C. Hidroclorotiazida

Longitud de onda de máxima absorción: 255 y 270 nm en HCl, 225 y 270 nm en buffer de fosfatos.

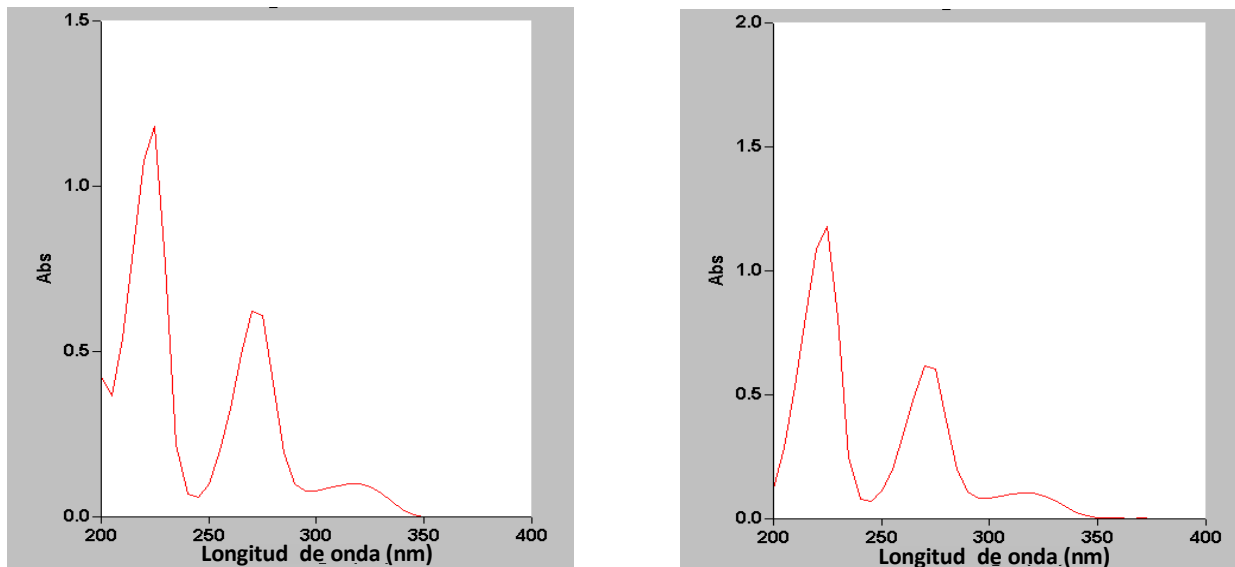


Figura 29. Espectro de absorción de hidroclorotiazida. Izquierda, en HCl pH 1.2; derecha, en buffer de fosfatos pH 6.8.

5.6.2. Pruebas de no interacción y no interferencia

Las figuras 27 a 29 muestran los espectros de absorción de los fármacos modelo utilizados en ambos medios de disolución, mientras que en las figuras 30 a 41 se presentan los resultados de las pruebas de no interacción y no interferencia entre dichos fármacos y los promotores de permeabilidad evaluados, así como entre los primeros y el ácido sórbico (conservador presente en el Eudragit® RL-30D). Estas pruebas fueron necesarias debido a que algunos de los promotores son solubles en agua y era necesario garantizar que a las concentraciones presentes en las películas no interferirían en la cuantificación de los fármacos evaluados; por su parte, al ácido sórbico se encuentra en el Eudragit® RL-30D en cantidades de 0.25 %, sin embargo su coeficiente de absorción es de mucho mayor que el de cualquiera de los fármacos, por lo que, aunque su concentración en las muestras analizadas fue muy baja, la absorbancia que presenta es importante.

En cada figura se señala a que sustancia corresponde cada espectro, así como la longitud de onda de máxima absorción de cada fármaco, haciéndose explícito que en ninguno de los casos existen ni interacciones ni interferencias. Es decir, ninguno de los promotores de permeabilidad, a la concentración utilizada, produce una señal analítica capaz de modificar la forma de los espectros, las longitudes de onda de máxima absorción ni la magnitud de las absorbancias de los fármacos. Por otro lado, la señal analítica del ácido sórbico puede eliminarse de la mezcla fármaco-ácido sórbico cuando se utiliza como blanco una solución de dicha sustancia, preservándose así todos los parámetros mencionados para los promotores de permeabilidad. La única excepción se presenta con la hidroclorotiazida pues hay pequeñas diferencias en la absorbancia obtenida a 270 nm (ver figura 29), por lo que la longitud de onda elegida para realizar la cuantificación fue 225 nm.

Con base en todo lo anterior, al realizar las pruebas de permeabilidad se procesó una muestra libre de fármaco para que la solución obtenida pudiera ser utilizada como blanco al leer en el espectrofotómetro.

A. Acetaminofén

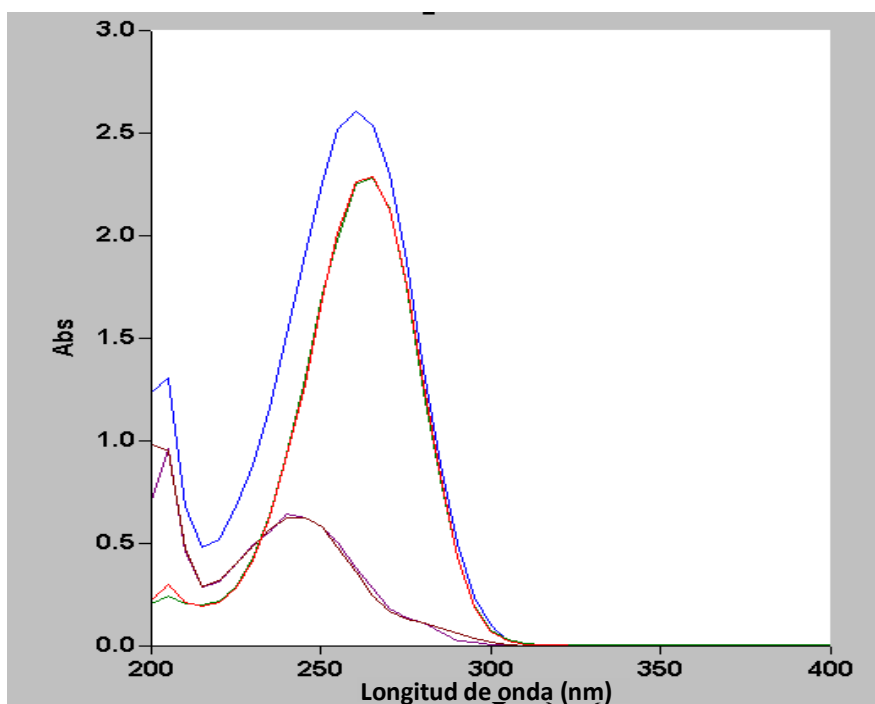


Figura 30. Prueba de no interacción y no interferencia entre acetaminofén y ácido sórbico en HCl pH 1.2. Azul, mezcla con blanco de HCl; rojo, ácido sórbico; verde, mezcla con blanco de acetaminofén; violeta, mezcla con blanco de ácido sórbico (245 nm); marrón, acetaminofén (245 nm).

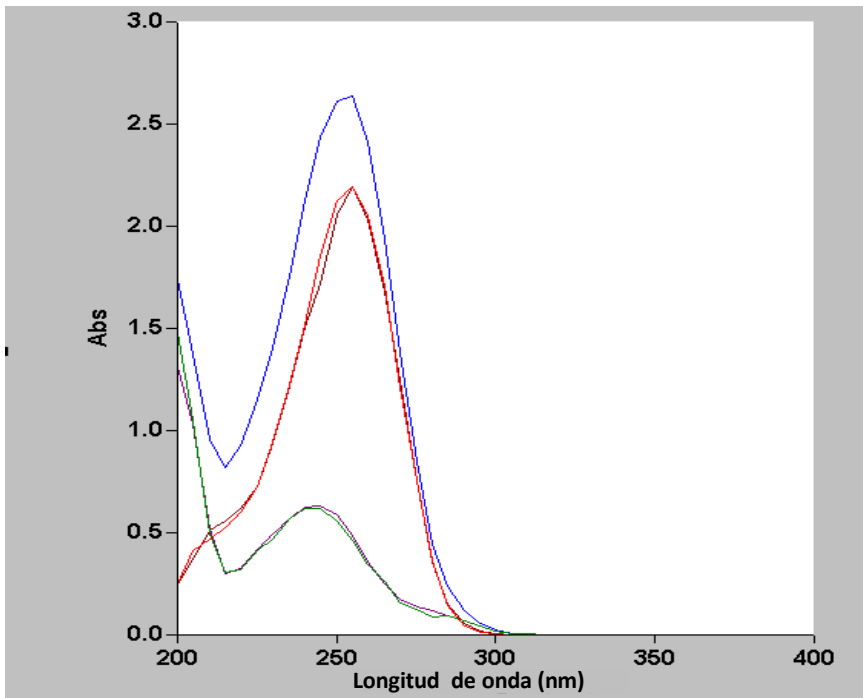


Figura 31. Prueba de no interacción y no interferencia entre acetaminofén y ácido sórbico en buffer de fosfatos pH 6.8. Azul, mezcla con blanco de buffer; rojo, ácido sórbico; verde, acetaminofén (245 nm); violeta, mezcla con blanco de ácido sórbico (245 nm); marrón, mezcla con línea blanco de acetaminofén.

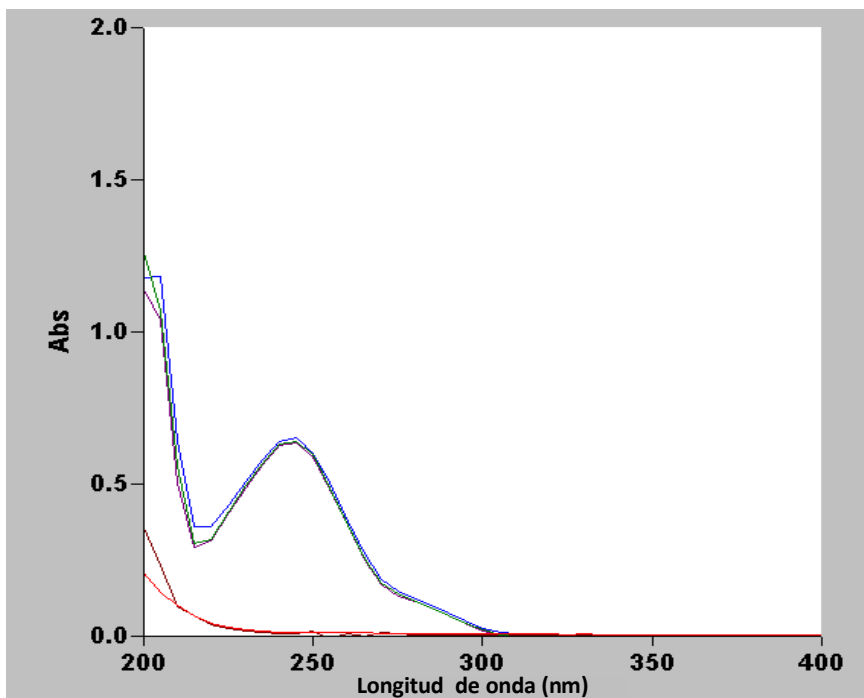


Figura 32. Prueba de no interacción y no interferencia entre acetaminofén y los promotores de permeabilidad en HCl pH 1.2. Azul, mezcla con blanco de HCl; rojo, promotores; verde, acetaminofén (245 nm); violeta, mezcla con blanco de promotores (245 nm); marrón, mezcla con blanco de acetaminofén.

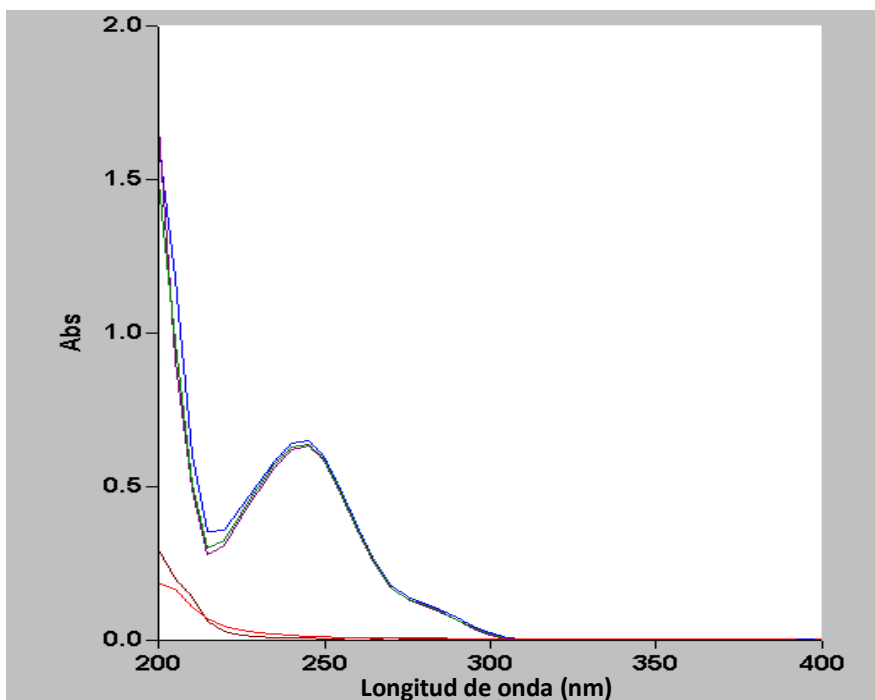


Figura 33. Prueba de no interacción y no interferencia entre acetaminofén y los promotores de permeabilidad en Buffer de fosfatos pH 6.8. Azul, mezcla con línea blanco de buffer; rojo, promotores; verde, acetaminofén; violeta, mezcla con blanco de promotores (245 nm); marrón, mezcla con blanco de acetaminofén (245 nm).

B. Ofloxacino

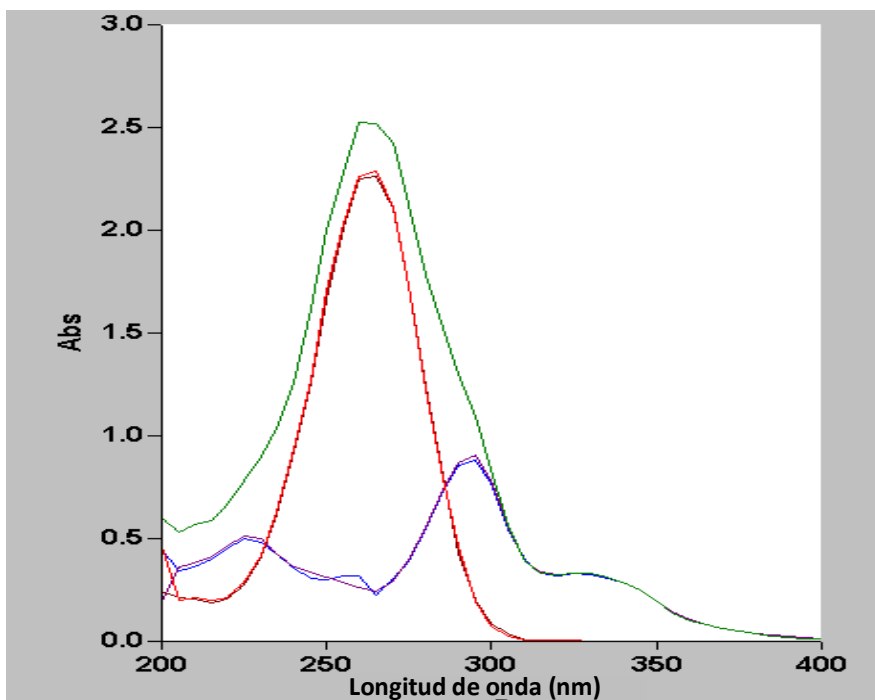


Figura 34. Prueba de no interacción y no interferencia entre ofloxacino y ácido sórbico en HCl pH 1.2. Azul, mezcla con blanco de ác. Sórbico (295 nm); rojo, ácido sórbico; verde, mezcla con blanco de HCl; violeta, ofloxacino (295 nm); marrón, mezcla con blanco de ofloxacino.

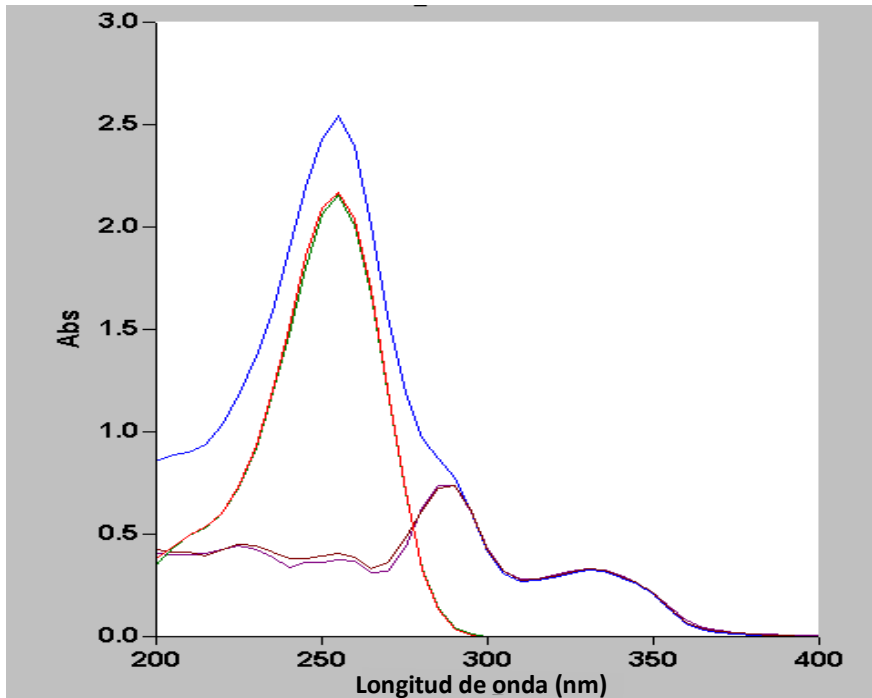


Figura 35. Prueba de no interacción y no interferencia entre ofloxacino y ácido sórbico en buffer de fosfatos pH 6.8. Azul, mezcla con blanco de buffer; rojo, ácido sórbico; verde, mezcla con blanco de ofloxacino; violeta, mezcla con blanco de ácido sórbico (290 nm); marrón, ofloxacino (290nm).

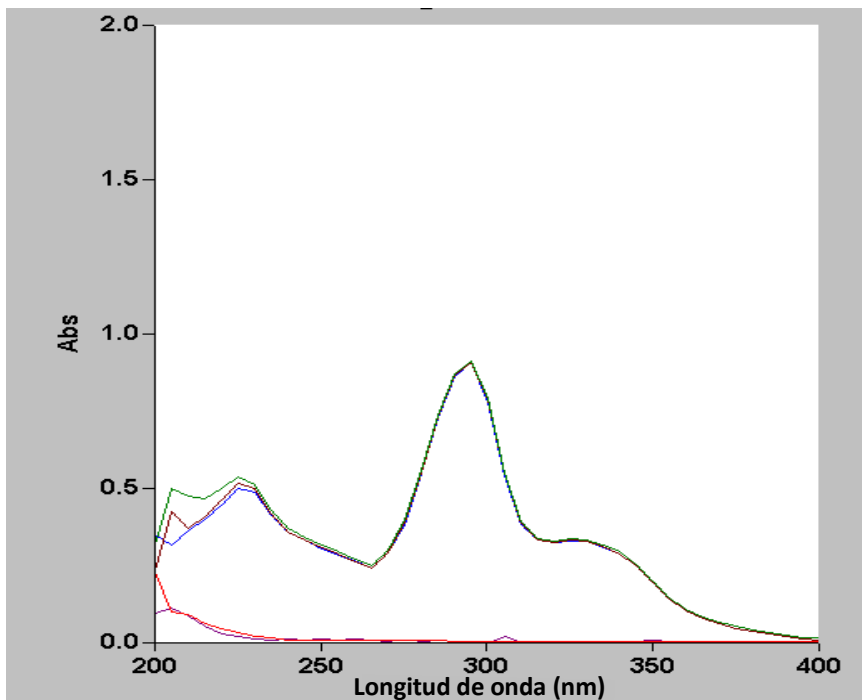


Figura 36. Prueba de no interacción y no interferencia entre ofloxacino y los promotores de permeabilidad en HCl pH 1.2. Azul, mezcla con blanco de promotores (245 nm); rojo, promotores; verde, mezcla con blanco de HCl; violeta, mezcla con blanco de ofloxacino; marrón, ofloxacino (295 nm).

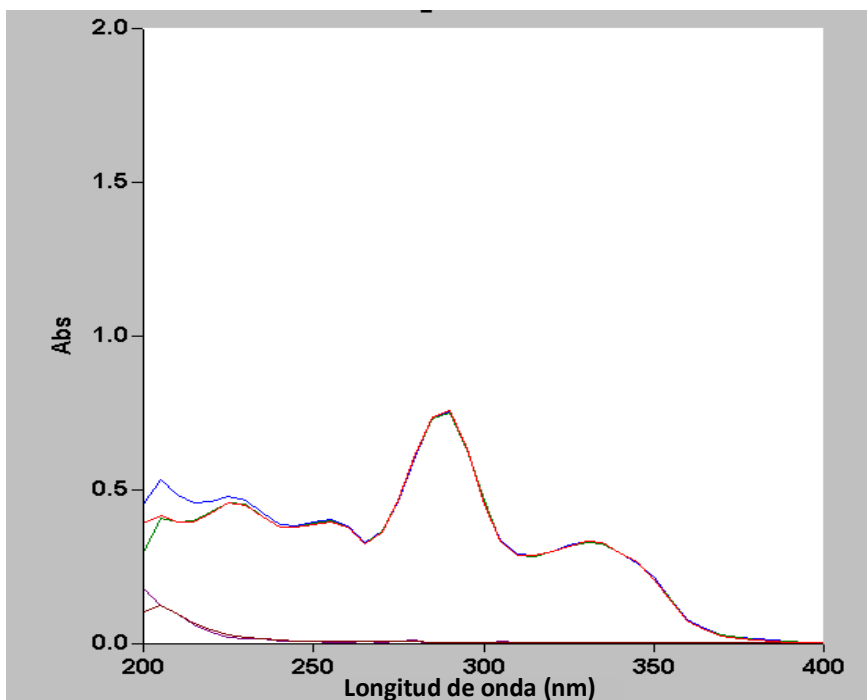


Figura 37. Prueba de no interacción y no interferencia entre ofloxacino y los promotores de permeabilidad en Buffer de fosfatos pH 6.8. Azul, mezcla con blanco de buffer; rojo, ofloxacino (290nm); verde, mezcla con blanco de promotores (290 nm); violeta, mezcla con blanco de ofloxacino; marrón, promotores.

C. Hidroclorotiazida

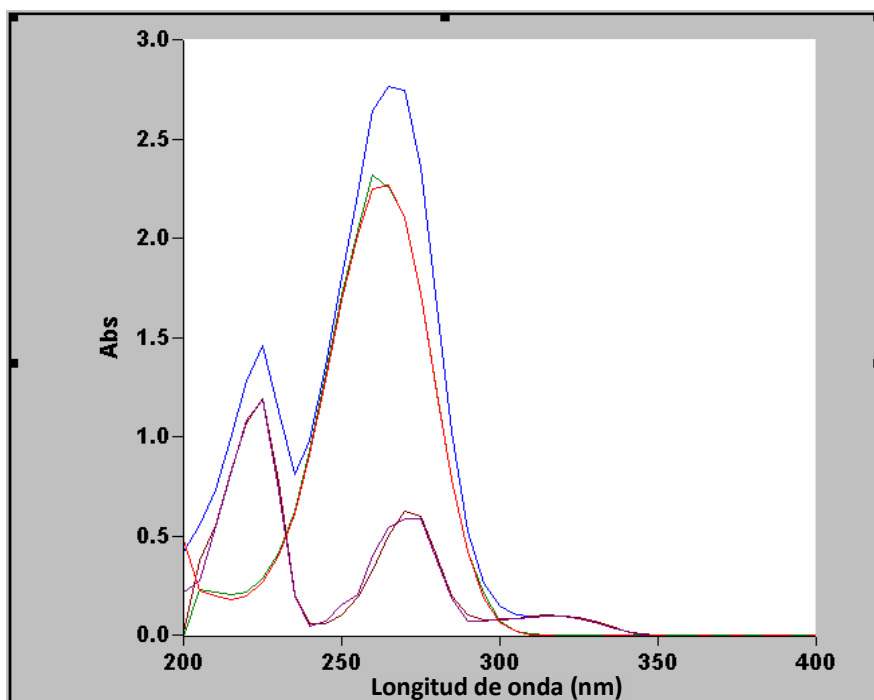


Figura 38. Prueba de no interacción y no interferencia entre hidroclorotiazida y ácido sórbico en HCl pH 1.2. Azul, mezcla con blanco de HCl; rojo, ácido sórbico; verde, mezcla con blanco de hidroclorotiazida; violeta, mezcla con blanco de ácido sórbico (225, 270nm); marrón, hidroclorotiazida (225, 270nm).

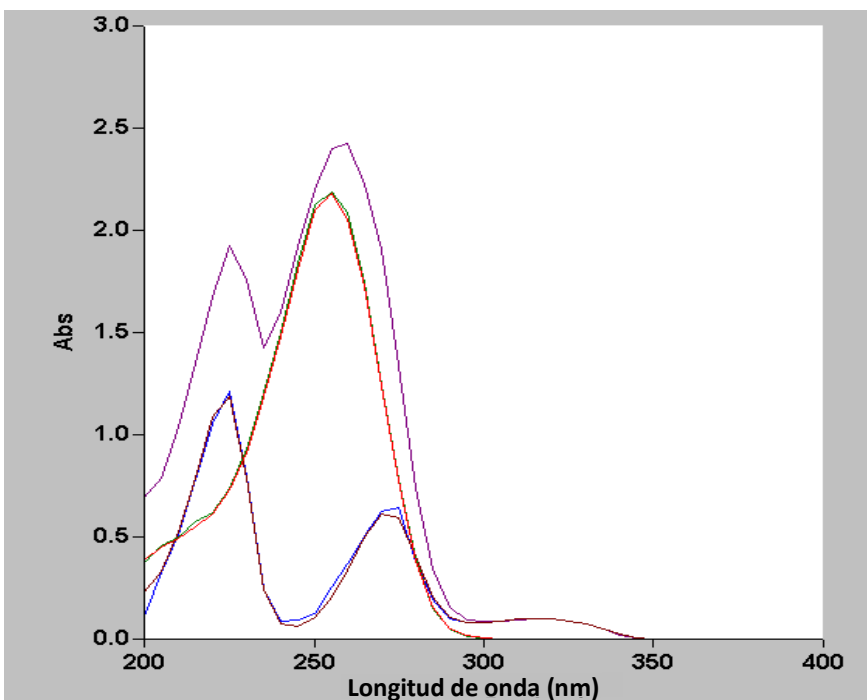


Figura 39. Prueba de no interacción y no interferencia entre hidrocortiazida y ácido sórbico en buffer de fosfatos pH 6.8. Azul, mezcla con blanco de ác. Sórbico (225, 275 nm); rojo, ácido sórbico; verde, mezcla con blanco de hidrocortiazida; violeta, mezcla con blanco de buffer; marrón, hidrocortiazida (225, 270 nm).

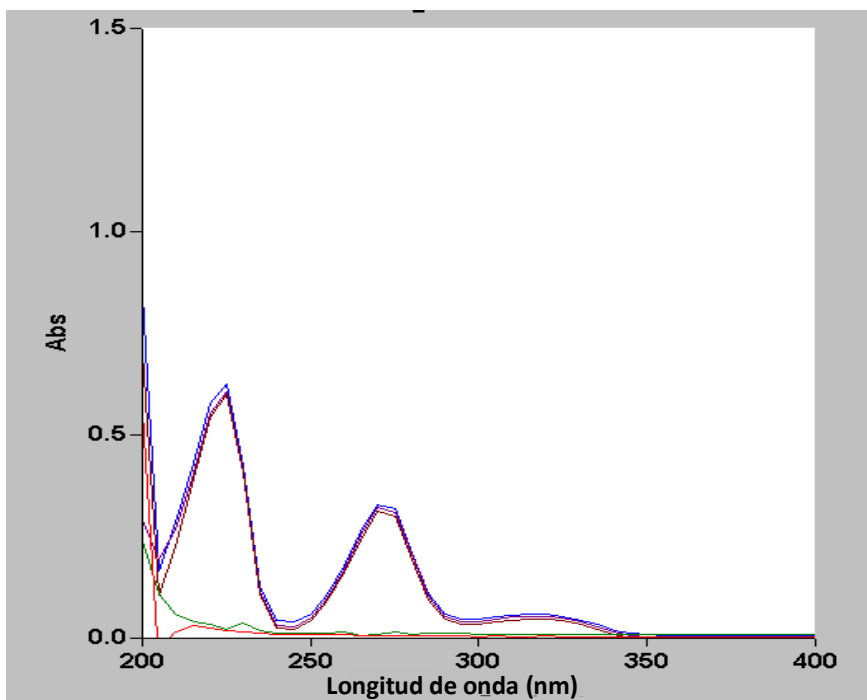


Figura 40. Prueba de no interacción y no interferencia entre hidrocortiazida y los promotores de permeabilidad en HCl pH 1.2. Azul, mezcla con blanco de HCl; rojo, promotores; verde, mezcla con blanco de hidrocortiazida; violeta, mezcla con blanco de promotores (225, 270 nm); marrón, hidrocortiazida (225, 270nm).

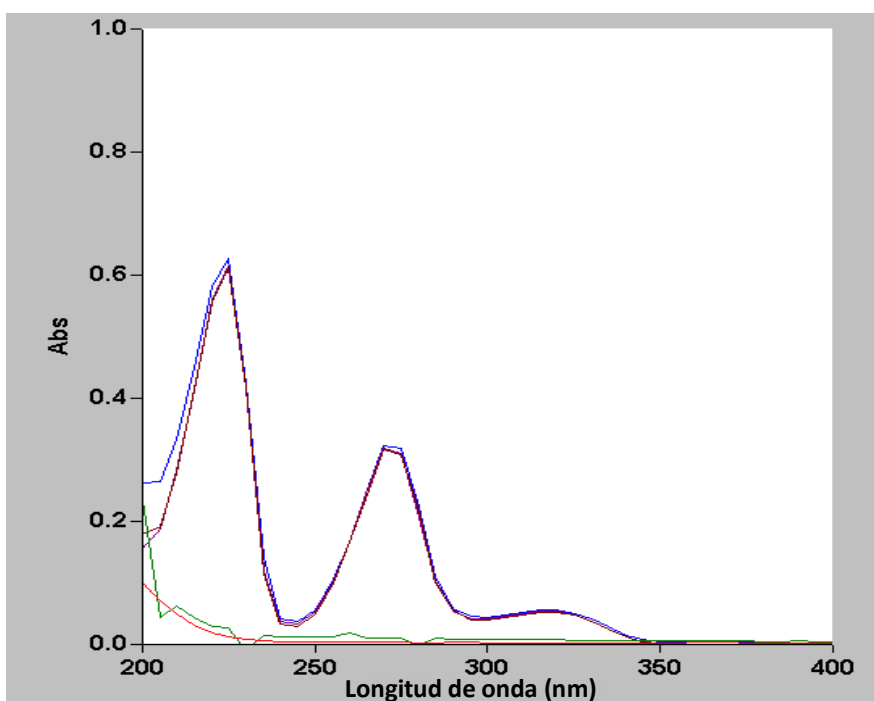


Figura 41. Prueba de no interacción y no interferencia entre hidroclorotiazida y los promotores de permeabilidad en Buffer de fosfatos pH 6.8. Azul, mezcla con blanco de buffer; rojo, promotores; verde, mezcla con blanco de hidroclorotiazida; violeta, mezcla con blanco de promotores (225, 270 nm); marrón, hidroclorotiazida (225, 270nm).

5.6.3. Curvas de calibración

Se reportan las curvas de calibración obtenidas (ver gráficas 9 a 14) y los valores de los parámetros de su validación parcial. En cada gráfica se muestran los puntos de las siete concentraciones utilizadas, la ecuación de la recta correspondiente (la ordenada al origen “b” y la pendiente “m”), el coeficiente de correlación lineal y el coeficiente de variación, con estos valores y en base a los parámetros señalados en tabla 5 puede considerarse que las curvas son lineales y precisas. Enseguida de cada gráfica, se muestran una tabla con los resultados obtenidos en la prueba de exactitud y el coeficiente de variación correspondiente (ver tablas 7 a 18), puede observarse que las curvas son exactas en todos los casos. Finalmente, se reporta el límite de cuantificación, este corresponde a la concentración más baja que pudo cuantificarse con precisión y exactitud bajo las condiciones de trabajo, para demostrarlo se incluyen los valores de la ecuación de la recta, el coeficiente de correlación lineal y el coeficiente de variación.

A. Acetaminofén

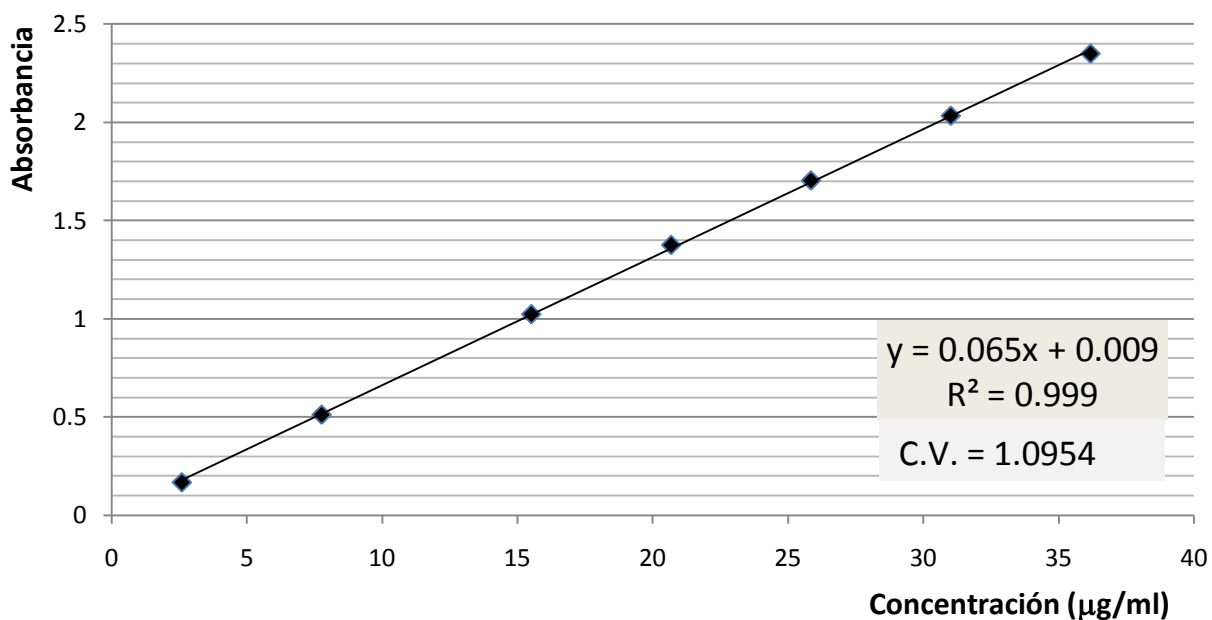


Gráfico 9. Curva de calibración de acetaminofén en HCl pH 1.2.

Tabla 7. Límite de cuantificación de la curva de calibración de acetaminofén en HCl pH 1.2.

Límite de cuantificación (µg/ml)	Ecuación de la recta	r ²	C.V.
0.5216	y = 0.065x + 0.002	0.999	1.467

Tabla 8. Prueba de exactitud para curva de calibración de acetaminofén en HCl pH 1.2.

CONCENTRACIÓN (µg/ml)	A exp	b (µg/ml) ⁻¹ cm ⁻¹
15.504	1.0305	0.06646672
15.504	1.0205	0.06582172
15.504	1.0193	0.06574432
15.504	1.0315	0.06653122
15.504	1.0282	0.06631837
15.504	1.0343	0.06671182
PROMEDIO		0.06626569
DESV. EST.		0.00036094
C.V.		0.54468042

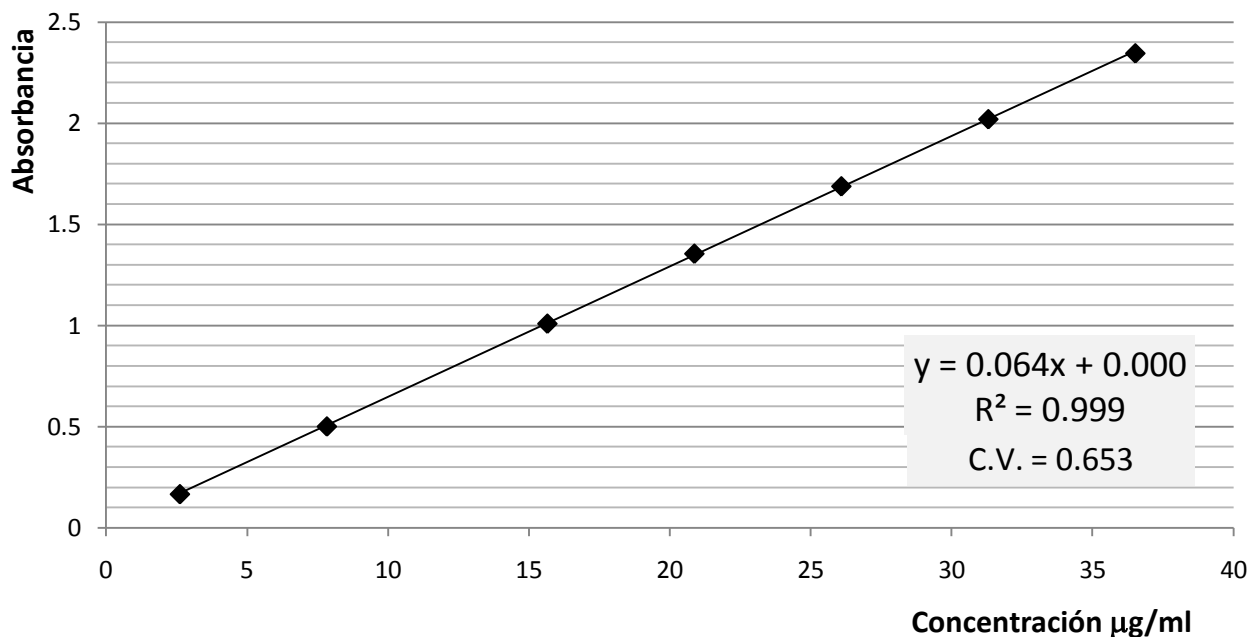


Gráfico 10. Curva de calibración de acetaminofén en buffer de fosfatos pH 6.8.

Tabla 9. Límite de cuantificación de la curva de calibración de acetaminofén en buffer de fosfatos pH 6.8.

Límite de cuantificación (µg/ml)	Ecuación de la recta	r ²	C.V.
0.5216	y = 0.064x + 0.000	1.0	0.649

Tabla 10. Prueba de exactitud para curva de calibración de acetaminofén en buffer de fosfatos pH 6.8.

CONCENTRACIÓN (µg/ml)	A exp	b (µg/ml) ⁻¹ cm ⁻¹
15.648	1.008	0.06441718
15.648	1.0097	0.06452582
15.648	1.0103	0.06456416
15.648	1.0226	0.0653502
15.648	1.0238	0.06542689
15.648	1.0215	0.06527991
	PROMEDIO	0.06492736
	DESV. EST.	0.00042935
	C.V.	0.66127917

B. Ofloxacino

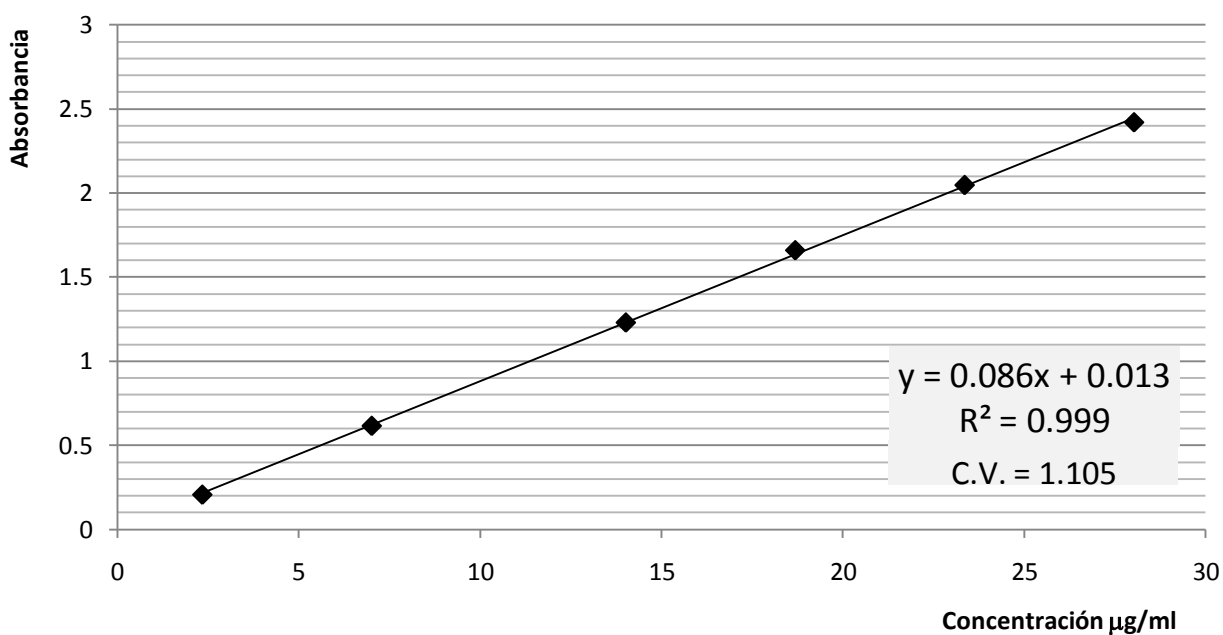


Gráfico 11. Curva de calibración de ofloxacino en HCl pH 1.2.

Tabla 11. Límite de cuantificación de la curva de calibración de ofloxacino en HCl pH 1.2.

Límite de cuantificación (µg/ml)	Ecuación de la recta	r ²	C.V.
1.4016	$y = 0.087x + 0.005$	0.999	1.220

Tabla 12. Prueba de exactitud para la curva de calibración de ofloxacino en HCl pH 1.2.

CONCENTRACIÓN (µg/ml)	A	b (µg/ml) ⁻¹ cm ⁻¹
18.688	1.662	0.08893408
18.688	1.6565	0.08863977
18.688	1.658	0.08872003
18.688	1.6595	0.0888003
18.688	1.6568	0.08865582
18.688	1.6611	0.08888592
	PROMEDIO	0.08877265
	DESV. EST.	0.00011085
	C.V.	0.12486966

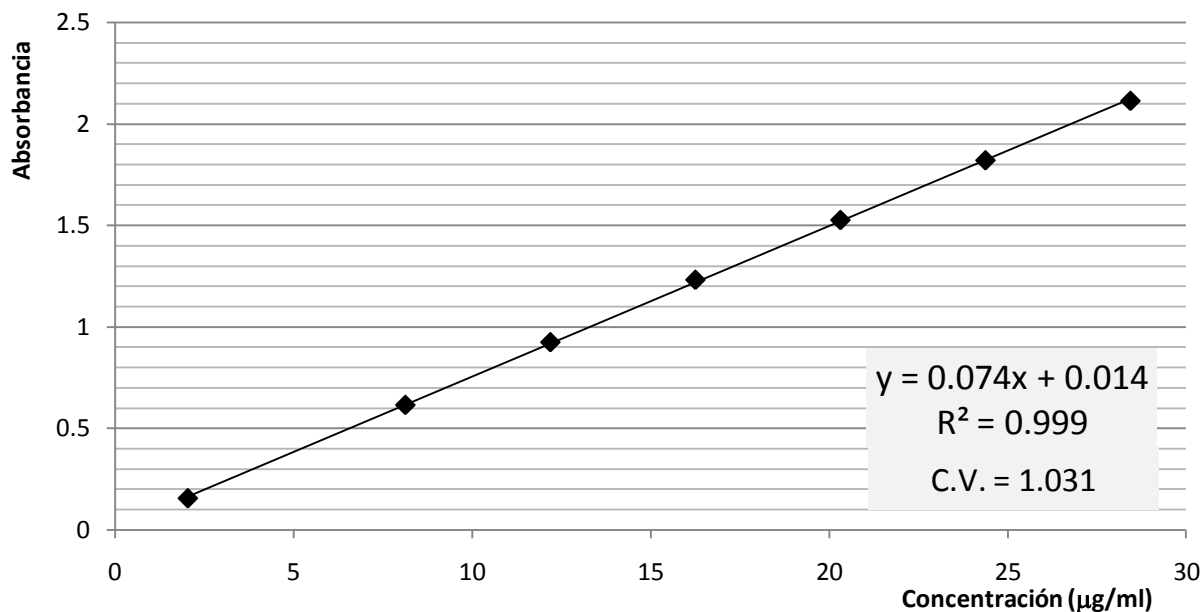


Gráfico 12. Curva de calibración de ofloxacino en buffer de fosfatos pH 6.8.

Tabla 13. Límite de cuantificación del ofloxacino en buffer de fosfatos pH 6.8.

Límite de cuantificación (µg/ml)	Ecuación de la recta	r ²	C.V.
1.625	y = 0.0743x + 0.0114	0.999	2.001

Tabla 14. Prueba de exactitud para la curva de calibración de ofloxacino en buffer de fosfatos pH 6.8.

CONCENTRACIÓN (µg/ml)	A	b (µg/ml) ⁻¹ cm ⁻¹
16.256	1.2278	0.07552904
16.256	1.2195	0.07501845
16.256	1.2303	0.07568282
16.256	1.2327	0.07583046
16.256	1.2339	0.07590428
16.256	1.2526	0.07705463
PROMEDIO		0.07583661
DESV. EST.		0.00061587
C.V.		0.81210739

C. Hidroclorotiazida

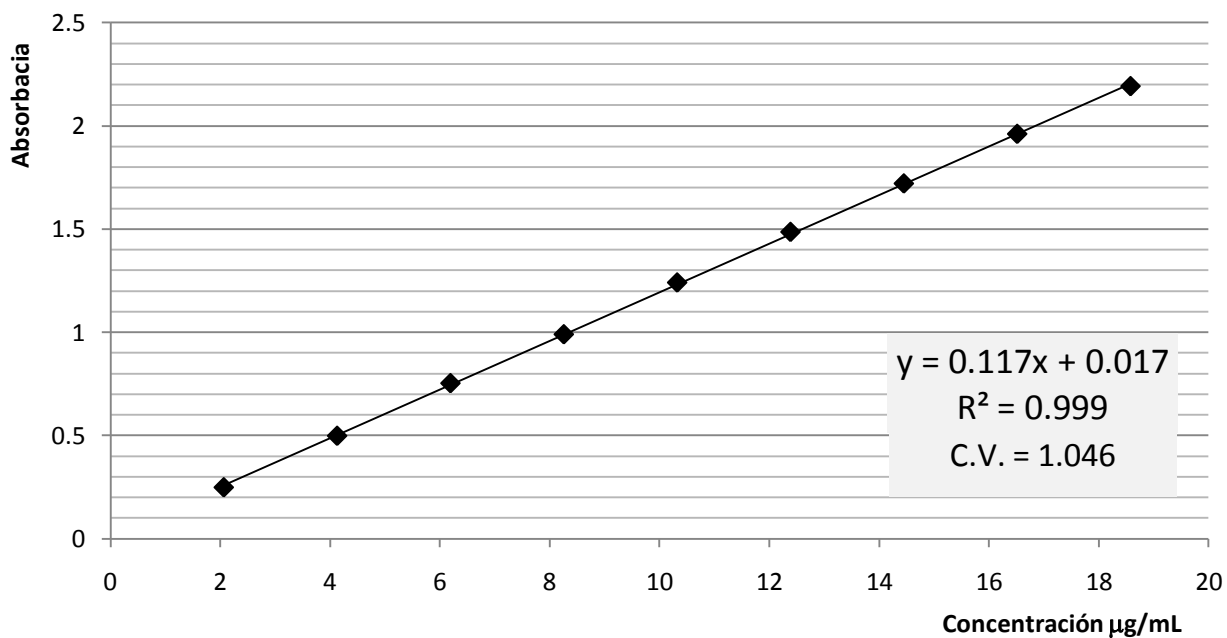


Gráfico 13. Curva de calibración de hidroclorotiazida en HCl pH 1.2.

Tabla 15. Límite de cuantificación de la curva de calibración de hidroclorotiazida en HCl pH 1.2.

Límite de cuantificación (µg/ml)	Ecuación de la recta	r ²	C.V.
2.064	$y = 0.117x + 0.017$	0.999	1.046

Tabla 16. Prueba de exactitud para curva de calibración de hidroclorotiazida en HCl pH 1.2.

CONCENTRACIÓN (µg/ml)	A	b (µg/ml) ⁻¹ cm ⁻¹
15.008	1.8337	0.1221815
15.008	1.8356	0.1223081
15.008	1.8343	0.12222148
15.008	1.8382	0.12248134
15.008	1.8281	0.12180837
15.008	1.8244	0.12156183
	PROMEDIO	0.12209377
	DESV. EST.	0.00031213
	C.V.	0.25565172

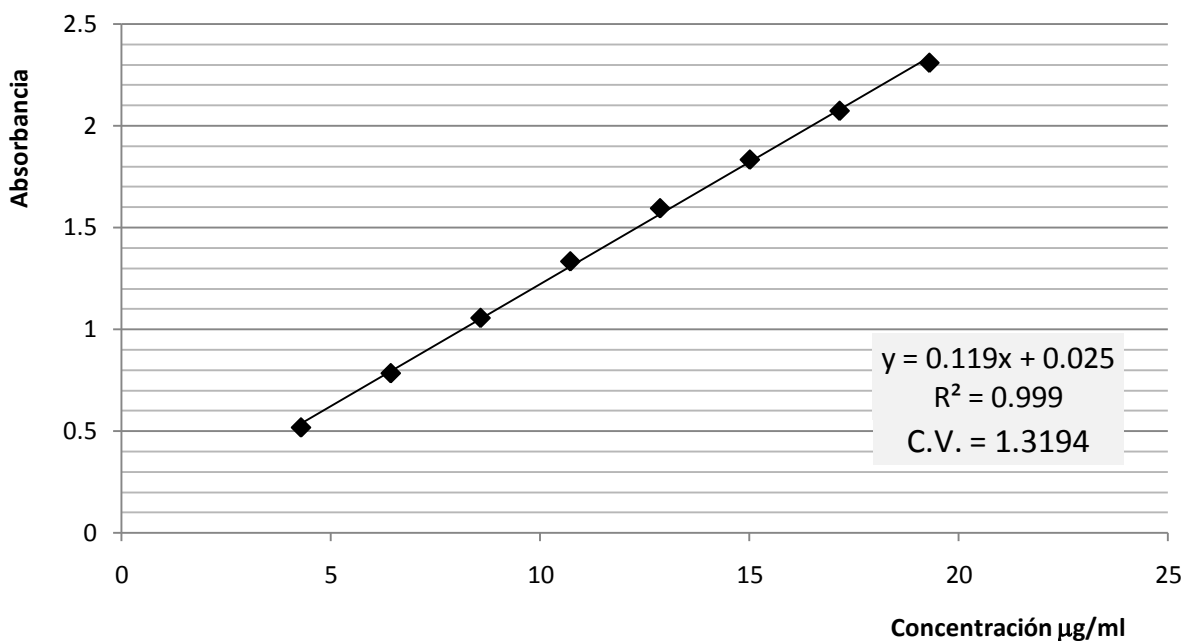


Gráfico 14. Curva de calibración de hidroclorotiazida en buffer de fosfatos pH 6.8.

Tabla 17. Límite de cuantificación de la curva de calibración de hidroclorotiazida en buffer de fosfatos pH 6.8.

Límite de cuantificación (µg/ml)	Ecuación de la recta	r^2	C.V.
4.288	$y = 0.119x + 0.025$	0.999	1.3194

Tabla 18. Prueba de exactitud para la curva de calibración de hidroclorotiazida en buffer de fosfatos pH 6.8.

CONCENTRACIÓN (µg/ml)	A	b (µg/ml) ⁻¹ cm ⁻¹
15.008	1.8337	0.1221815
15.008	1.8356	0.1223081
15.008	1.8343	0.12222148
15.008	1.8382	0.12248134
15.008	1.8281	0.12180837
15.008	1.8244	0.12156183
	PROMEDIO	0.12209377
	DESV. EST.	0.00031213
	C.V.	0.25565172

5.6.4. Permeaciones

Cómo se explicó en el apartado referente al intercambio gaseoso, el grosor de la película condiciona su permeabilidad y por esta razón se requiere hacer una corrección para que los datos obtenidos correspondan únicamente al efecto del promotor evaluado. Así los gráficos que se presentan a continuación (gráficas 15 a 20) corresponden a la cantidad de fármaco permeado por milímetro de película con respecto al tiempo.

Es evidente que existen drásticas diferencias en la permeabilidad de cada película dependiendo del fármaco modelo y del medio de disolución en cuestión. Así, la cantidad permeada de acetaminofén ($\text{mg} \cdot \text{mm}/\text{min}$) es mucho mayor que la de ofloxacino, y ésta, a su vez, es mayor que la de hidroclorotiazida; así mismo, la permeabilidad de las películas frente a acetaminofén (gráficas 15 y 16) e hidroclorotiazida (gráficas 19 y 20) es considerablemente mayor en buffer de fosfatos que en ácido clorhídrico. Lo anterior se explica al considerar que los fármacos en cuestión son más solubles al pH del buffer que al de la solución de HCl, es decir, la concentración de fármaco en las soluciones de buffer de fosfatos es más alta que en las de ácido clorhídrico; no así en el caso del ofloxacino, cuya solubilidad y permeabilidad son semejantes en ambos medios (gráficas 17 y 18). Como el mecanismo de liberación de fármacos a partir de las películas de Eudragits® principalmente es por difusión (Kim 2002), la permeabilidad depende en gran medida del gradiente osmótico generado por las soluciones y evidentemente del grado de lipofilia del principio activo, a mayor concentración y/o menor lipofiliencia mayor cantidad de fármaco permeado.

Como se menciona en el párrafo anterior, la permeabilidad de las películas frente al acetaminofén es, en general, mayor cuando se utiliza buffer de fosfatos como medio de disolución. Sin embargo, al analizarse de manera particular pueden hacerse una serie de importantes observaciones adicionales: primero, que la permeabilidad de la película control en buffer de fosfatos es significativamente menor que en ácido clorhídrico; segundo, en ácido clorhídrico el PVP K-30 y el Span® 40 mejoran ligeramente la permeabilidad y mientras que el azúcar compresible lo hace sólo al principio de la prueba; tercero, en buffer de fosfatos la única sustancia que no aumenta la permeabilidad es el Span® 40, el resto presenta una mejoría evidente y significativa con respecto al control.

También se mencionó previamente que el comportamiento de los promotores frente al ofloxacino es semejante en los dos medios utilizados; en ambos casos, todas las sustancias incrementan la permeabilidad de las películas en proporciones semejantes, siendo el PVP K-30 el que presenta la mejoría más significativa.

Finalmente, cuando se evalúa la permeabilidad utilizando hidrocortizida, se observa que en ácido clorhídrico el PVP K-30 y el ácido láctico son las únicas sustancias que promueven la permeabilidad en proporciones importantes, por el contrario, el resto de las sustancias la retarda. Por otro lado, en buffer de fosfatos la mayoría de los promotores (excepto la lactosa) permite el paso de una mayor cantidad de fármaco, siendo el PVP el caso más destacado.

Después de lo mencionado en los párrafos anteriores, es fácil notar que la povidona (PVP K-30) es la única sustancia que promueve considerablemente la permeabilidad de las películas independientemente del fármaco en cuestión y del medio de disolución utilizado, seguramente porque propicia la desintegración de las mismas provocando que las moléculas de principio activo puedan franquear la barrera con mayor facilidad (Lehman 1994).

Por su parte, la lactosa y el azúcar compresible se comportan de manera semejante (aunque en la mayoría de los casos las películas de azúcar compresibles son más permeables que las de lactosa), en general, incrementan la permeabilidad pero lo hacen en proporciones variables, mismas que dependen del grado de lipofilia del principio activo; el incremento es más evidente y significativo cuando los fármacos son menos lipófilos. Como ambas sustancias son solubles al agua, se espera que al estar en contacto con los medios de disolución se solvaten y liberen de las películas dejando en ellas poros o canales por los que el principio activo pueda difundir (Torrado 1997); sin embargo, como se dijo antes, la difusión depende de las características de permeabilidad propias del fármaco en cuestión. Las excepciones a la tendencia antes mencionada, se observan en presencia de hidrocortizida, pues el azúcar compresible retrasa la permeabilidad cuando se emplea ácido clorhídrico, y la lactosa con ambos medios de disolución.

El ácido láctico retrasa la permeabilidad de las películas frente al acetaminofén en HCl, mientras que en el resto de los casos la incrementa, pero dicho incremento sólo se da en proporción importante cuando la prueba se realiza con acetaminofén en buffer de fosfatos e hidroclorotiazida en HCl.

Finalmente, el Span® 40 mejora la permeabilidad en la mayoría de los casos (excepto para la hidroclorotiazida en HCl) pero esta mejoría es poco significativa. El comportamiento de estas sustancias puede explicarse al considerar que ambas actúan como tensoactivos, promoviendo el mojado de las películas y favoreciendo el contacto de éstas con los fármacos; sin embargo, este efecto es limitado debido en parte a las características propias de los materiales, y por otro lado, a que se comportan también como plastificantes, ocupando espacio entre las cadenas de polímero y limitando el paso de los fármacos (Aboutaleb 2003, Carstensen 2001, Lachman).

A. Acetaminofén

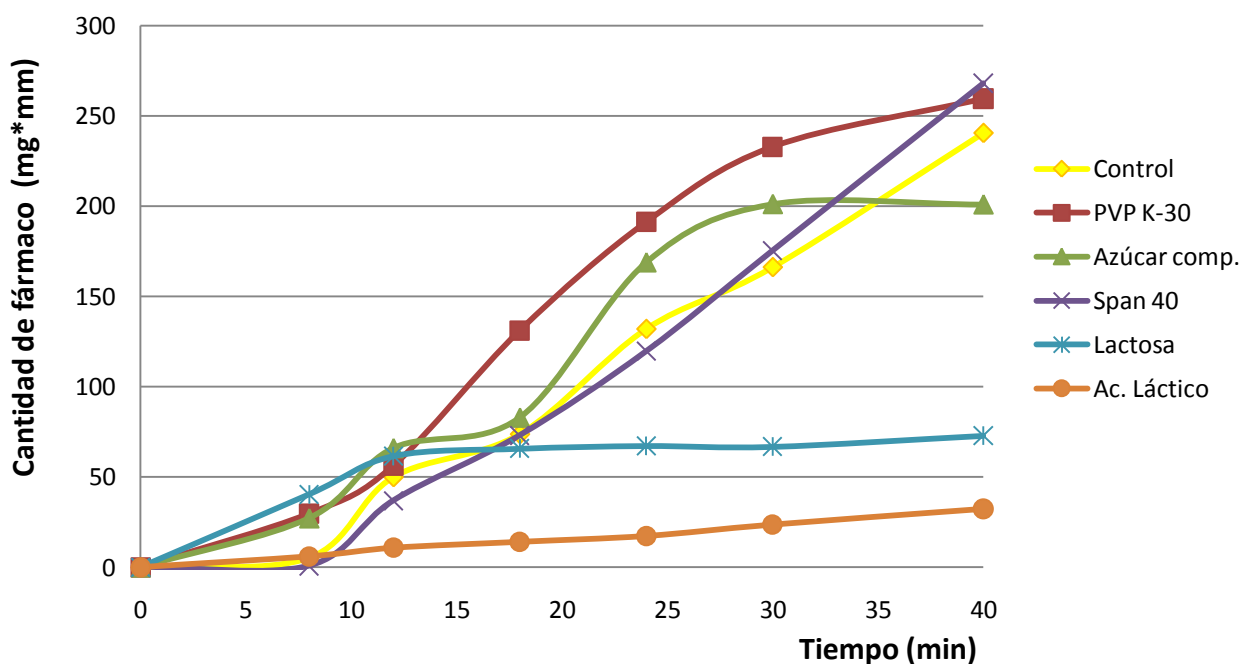


Gráfico 15. Prueba de permeabilidad con acetaminofén en HCl pH 1.2 a través de películas con 8 % de promotor.

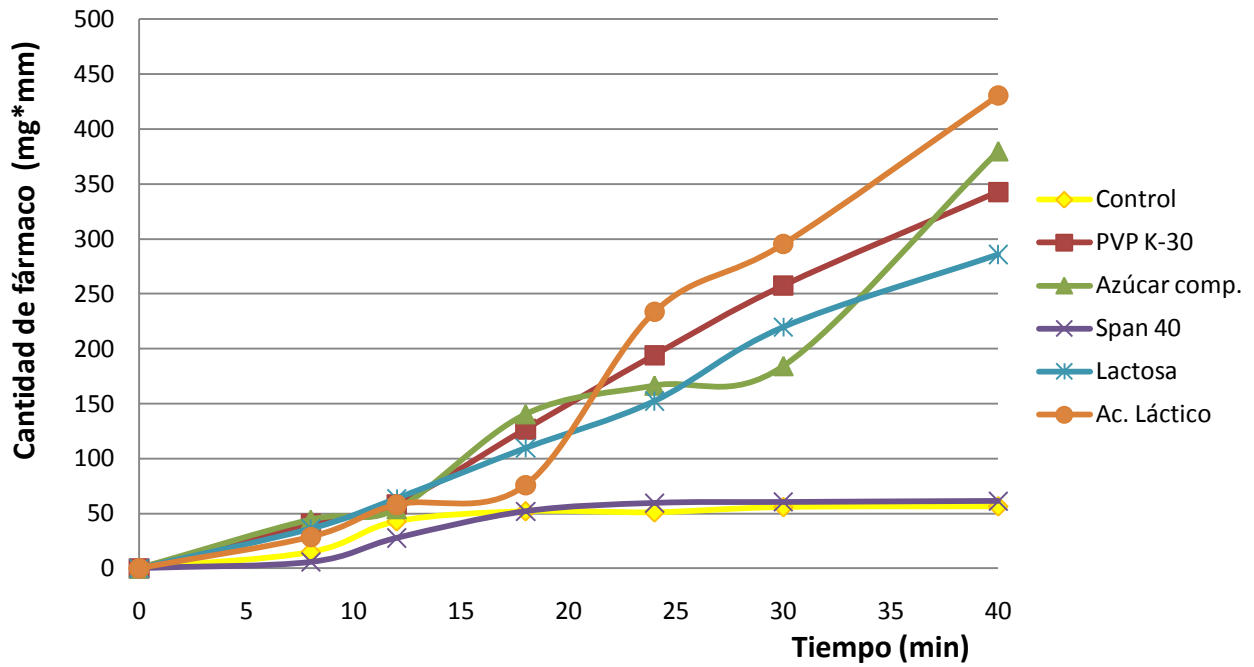


Gráfico 16. Prueba de permeabilidad con acetaminofén en buffer de fosfatos pH 6.8 a través de películas con 8 % de promotor.

B. Ofloxacino

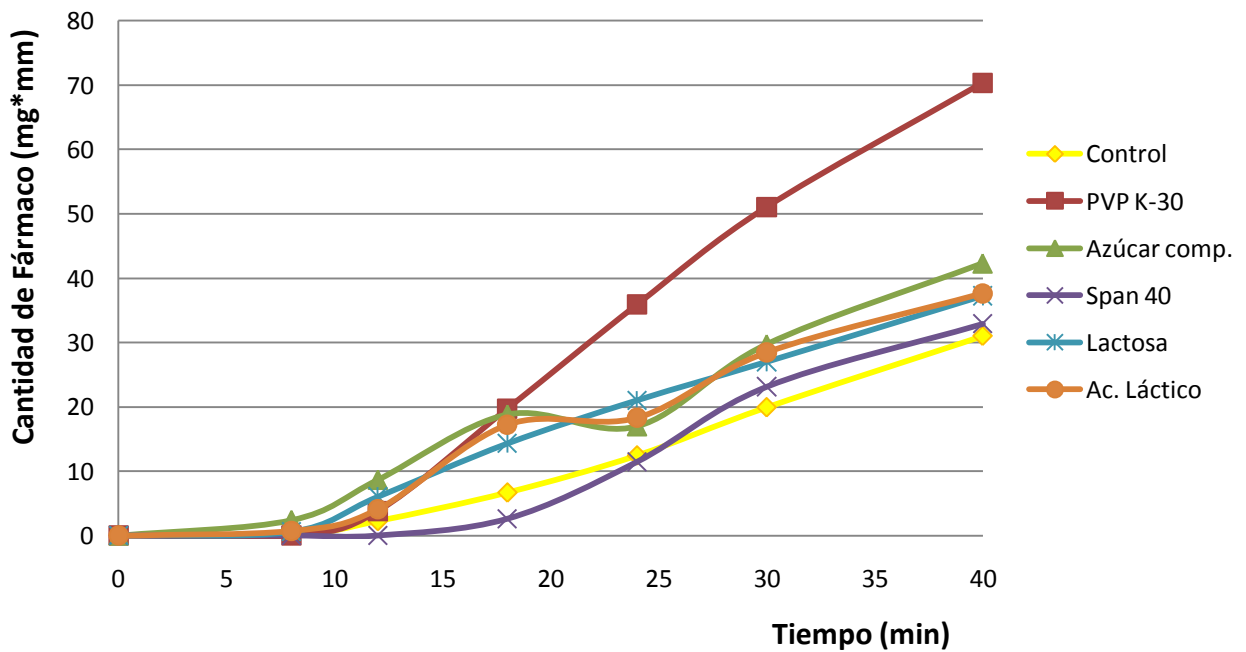
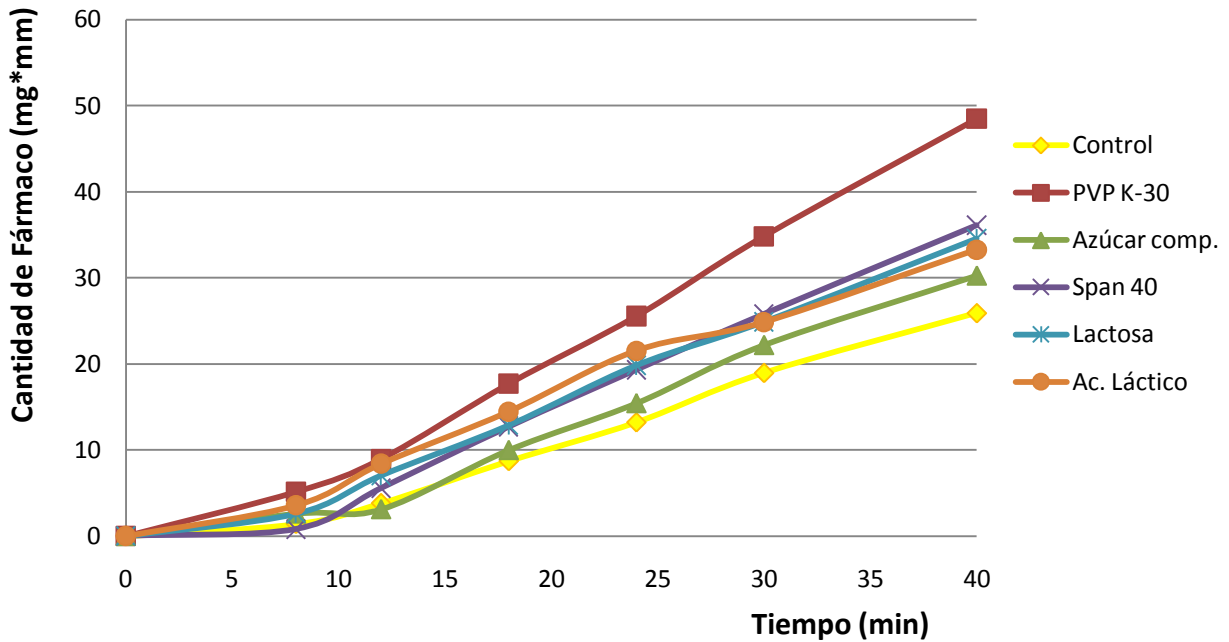


Gráfico 17. Prueba de permeabilidad con ofloxacino en HCl pH 1.2 a través de películas con 8 % de promotor



Gráfica 18. Prueba de permeabilidad con ofloxacino en buffer de fosfatos pH 6.8 a través de películas con 8 % de promotor.

C. Hidroclorotiazida

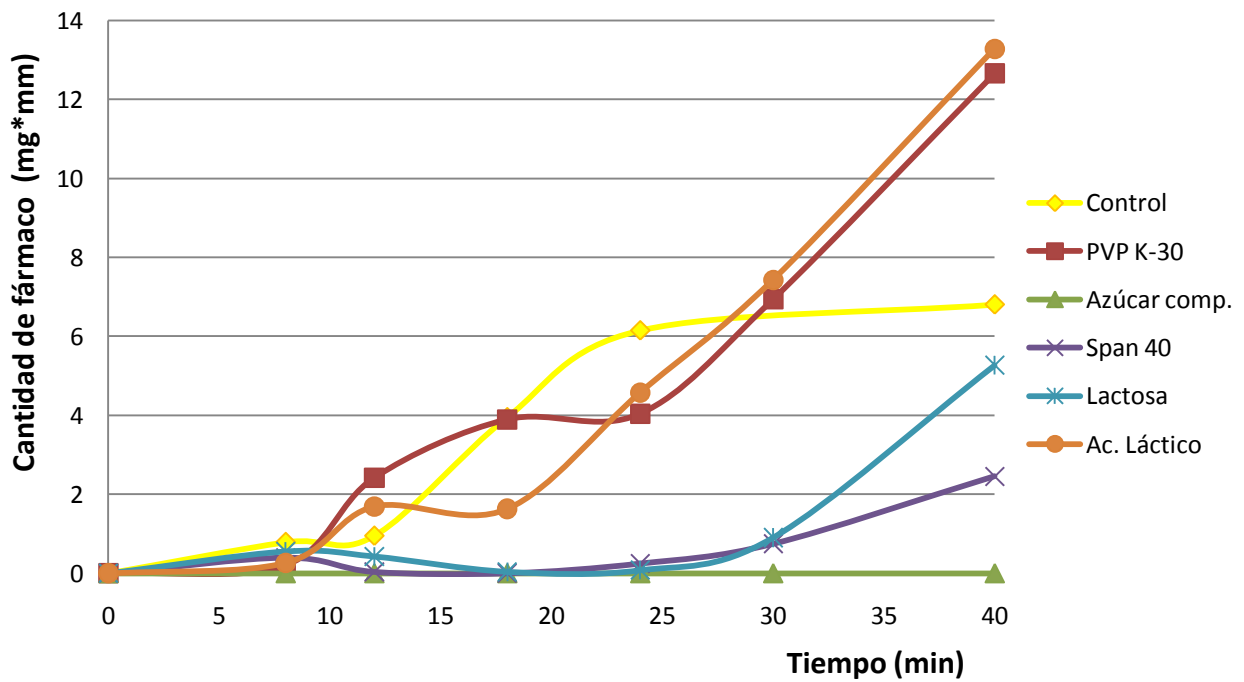


Gráfico 19. Prueba de permeabilidad con hidroclorotiazida en HCl pH 1.2 a través de películas con 8 % de promotor

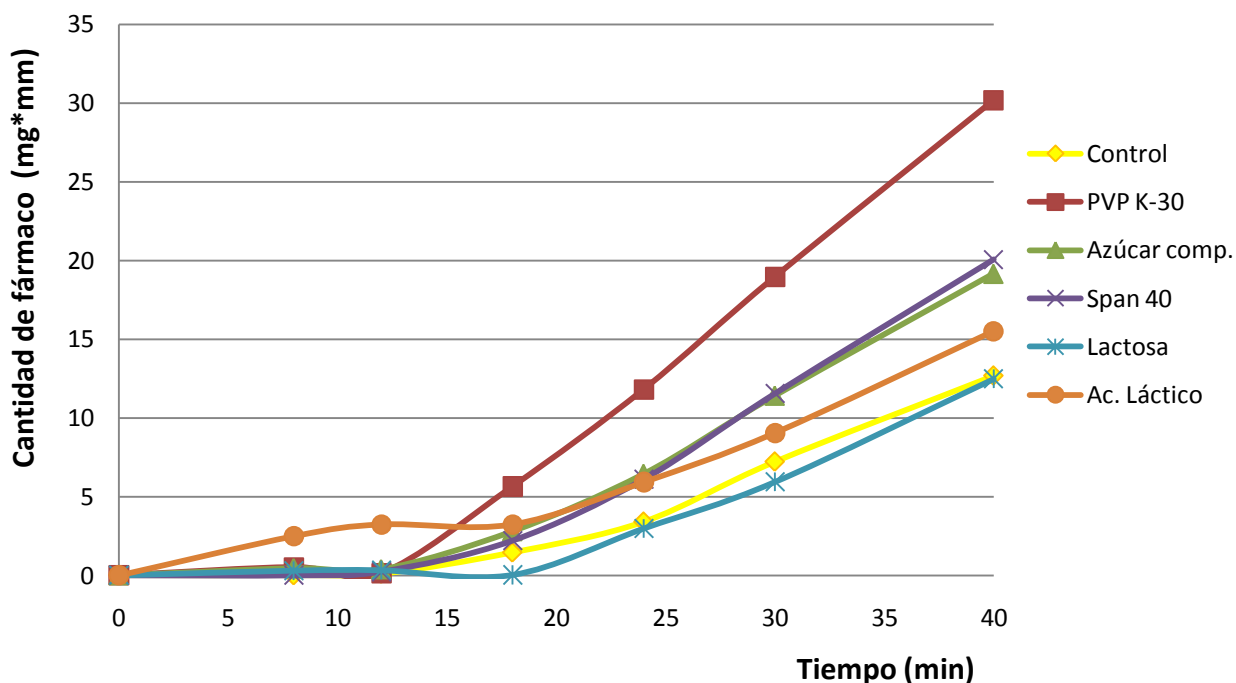


Gráfico 20. Prueba de permeabilidad con hidroclorotiazida en buffer de fosfatos pH 6.8 a través de películas con 8 % de promotor

5.7. Espectroscopía de Infrarrojo (Bugay 1990, Jenquin 1994, Uchegbú 2006)

El análisis de resultados de los espectros de infrarrojo, en este caso, se realiza de forma general y tomando en cuenta sólo aquellas bandas de mayor intensidad y área. La figura 42 corresponde al espectro de la película control (Eudragit® RL-30D, trietilcitrate y agua) y en ella se indican seis bandas sobresalientes, sus áreas e intensidades, mismas que se utilizan como referencia para identificar desplazamientos, ensanchamientos, estrechamientos o cambios en la intensidad para poder identificar interacciones entre los componentes de la película control y los promotores de permeabilidad evaluados.

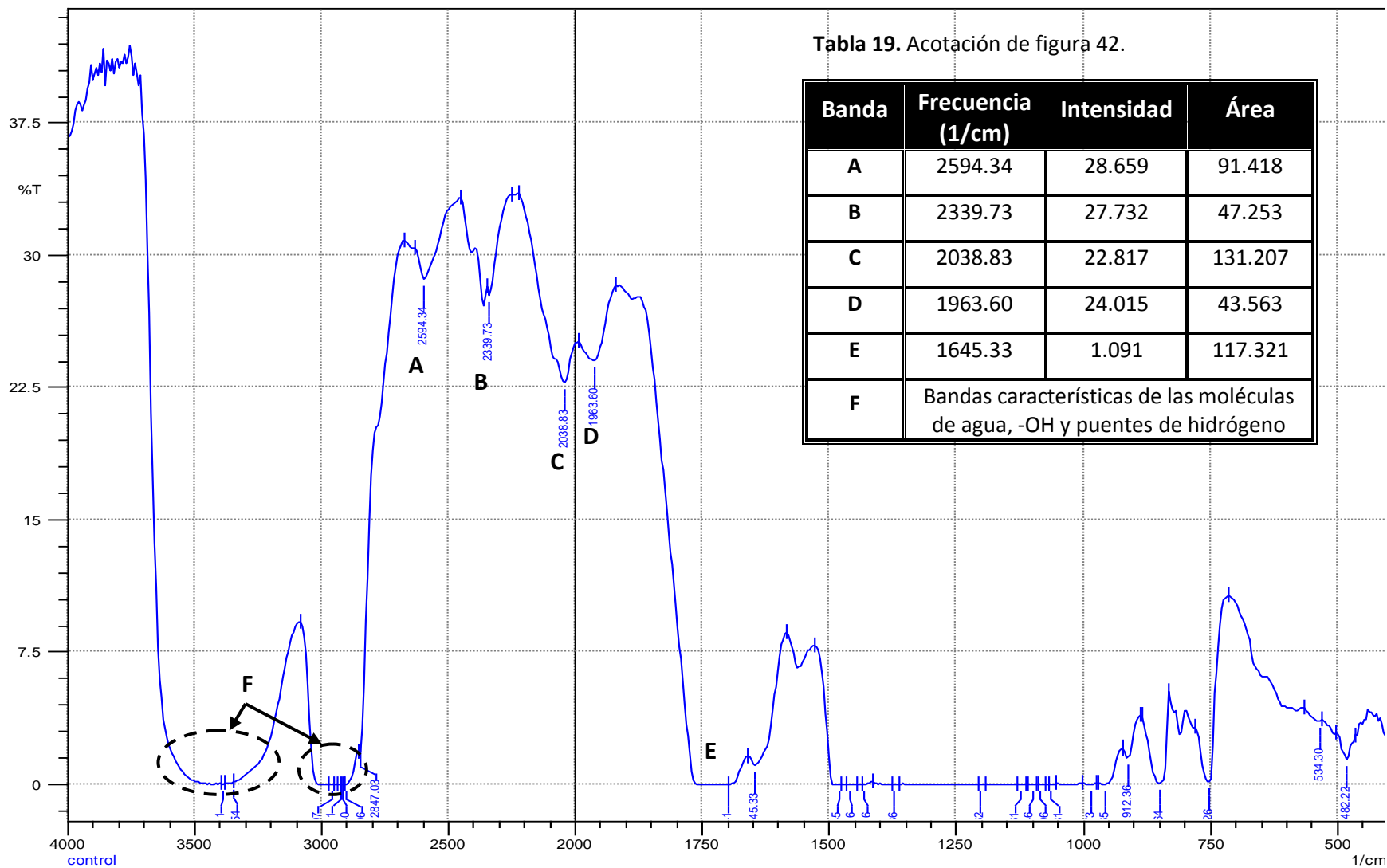


Figura 42. Espectro IR de la película control

En el espectro IR del ácido láctico (ver figura 43) puede observarse que sólo una de las bandas de referencia se mantiene exactamente a la misma frecuencia que en la película control (1963.76 cm^{-1}), pero con un pequeño estrechamiento; las bandas señaladas con las letras C y E muestran corrimiento a la derecha y disminución en su área e intensidad, mientras que las marcadas como A y B se desplazan a la izquierda; también puede apreciarse un ensanchamiento en las bandas F seguramente debido a la presencia de los grupos -OH del ácido láctico. El desplazamiento de las bandas hacia la derecha se considera un indicativo de ordenamiento en la estructura molecular, mientras que un desplazamiento a la izquierda señala desordenamiento de la misma (Ayala-Bravo 2003). En este caso, el desordenamiento en la estructura puede explicarse fácilmente con la simple presencia de la molécula de ácido láctico, pues ésta se intercala entre las cadenas de polímero con las que además puede formar puentes de hidrógeno, lo que por otro lado, también puede contribuir al ensanchamiento de las bandas que se encuentran entre 2850 y 3600 cm^{-1} (señaladas como F). Sin embargo, el ácido láctico puede interactuar no sólo con el polímero sino con el citrato de trietilo, formando también puentes de hidrógeno y otras interacciones débiles, mismas que ya no se llevan a cabo entre el Eudragit® y el trietilcitrato, es probable entonces que esto permita que ciertas zonas de la red de polímero puedan ordenarse (Jenquin 1994).

La inserción de la molécula de ácido láctico entre las cadenas de Eudragit® y sus interacciones con ellas, explican el efecto plastificante que este promotor causa sobre las películas; dicha inserción también crea espacio entre las cadenas a través del cual pueden difundir las moléculas de fármaco. Sin embargo, el paso del principio activo (como se comentó en el apartado correspondiente a las permeaciones) depende en parte de sus características de lipofilia y de la naturaleza de los poros, esto puede explicar el hecho de que, al usar ácido láctico (material oleoso), la permeabilidad de las películas se haya visto mejorada en casi todos los casos, excepto para el acetaminofén en HCl (gráfico 15), fármaco que además de presentar una baja lipofilia también podría formar puentes de hidrógeno con el aditivo; este fenómeno no se presenta en buffer de fosfatos probablemente porque a pH 6.8 el promotor en cuestión se encuentra ionizado, lo que facilita su solvatación y por ende su remoción de la película.

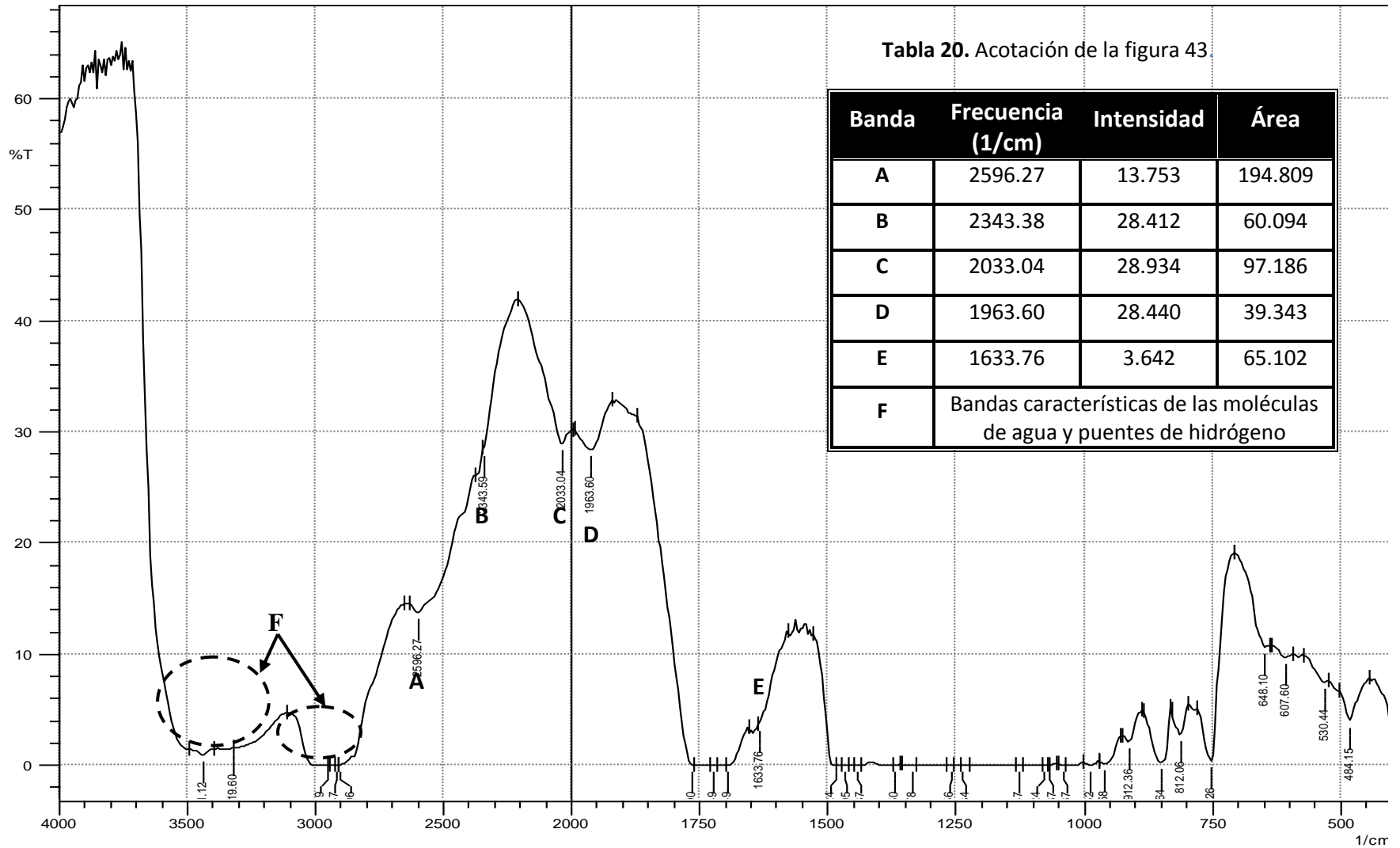


Figura 43. Espectro IR de la película de Eudragit® RL 30D con 8 % de ácido láctico

De las bandas que se observan en el espectro de la película con PVP K-30 (figura 44), las señaladas como A y C se presentan en la misma frecuencia que en la película control (figura 42), mientras que las D y E se desplazan hacia la izquierda (todos ellos con disminución de su área), y se aprecia una nueva a 2044.66 cm^{-1} (banda C). Son evidentes los ensanchamientos de las bandas entre 2800 y 3600 cm^{-1} , pero en este caso el ensanchamiento no sólo corresponde a la presencia de oxidrilos ni a la formación de puentes de hidrógeno sino a la señal producida por los grupos $-\text{CH}$ y los N presentes en los monómeros de la povidona. Otro cambio atribuible a los grupos funcionales de la PVP, es un marcado incremento en la señal de la banda E (1645.331 cm^{-1}) observado en la película control, este incremento provoca un ensanchamiento tal que ya no es posible distinguirla de las bandas que lo rodean; considerando la frecuencia a la que se presenta, la señal debe corresponder a la unión $\text{C}=\text{O}$ presente en el anillo de la PVP (equivalente al de una amida). Los cambios en el espectro no son contundentes para señalar interacción entre el polímero y el promotor, pero sí indican un desordenamiento en la red formada por el Eudragit® a causa de la inserción de la povidona entre las moléculas de polímero; esta inserción crea grandes espacios entre las cadenas de polímero debido al gran tamaño molecular del promotor, lo que sumado al efecto desintegrante del mismo facilita el paso de los fármacos a través de las películas evaluadas.

La figura 45 representa al espectro IR de la película con Span® 40, en este caso se observa un ligero ensanchamiento en la banda señalada como G (3200 a 3600 cm^{-1}) y el corrimiento de la banda B hacia la izquierda, el primero de estos cambios puede ser indicio de la formación de algunos puentes de hidrógeno y de la presencia de los grupos $-\text{OH}$ del span, mientras que el segundo indica un pequeño desordenamiento en el arreglo del polímero. También se aprecia una señal a 2850.88 cm^{-1} (banda A) que, al igual que en el espectro de la película de PVP, corresponde a los grupos $-\text{CH}$ del span, y una señal más a 2407.24 cm^{-1} (banda C) probablemente resultado de la presencia del grupo $-\text{COOH}$ del promotor o de interacciones electrostáticas entre su cadena hidrocarbonada y los grupos amonio del polímero. La banda F (1643.41 cm^{-1}) presenta un pequeño desplazamiento a la derecha, mientras que las bandas D y E se presentan a la misma frecuencia que en la película control. En este caso, el espectro IR muestra que el comportamiento del Span® 40 es semejante al observado con ácido láctico, aunque con un efecto menos significativo pues las interacciones entre el aditivo y los componentes de la película control son mínimas.

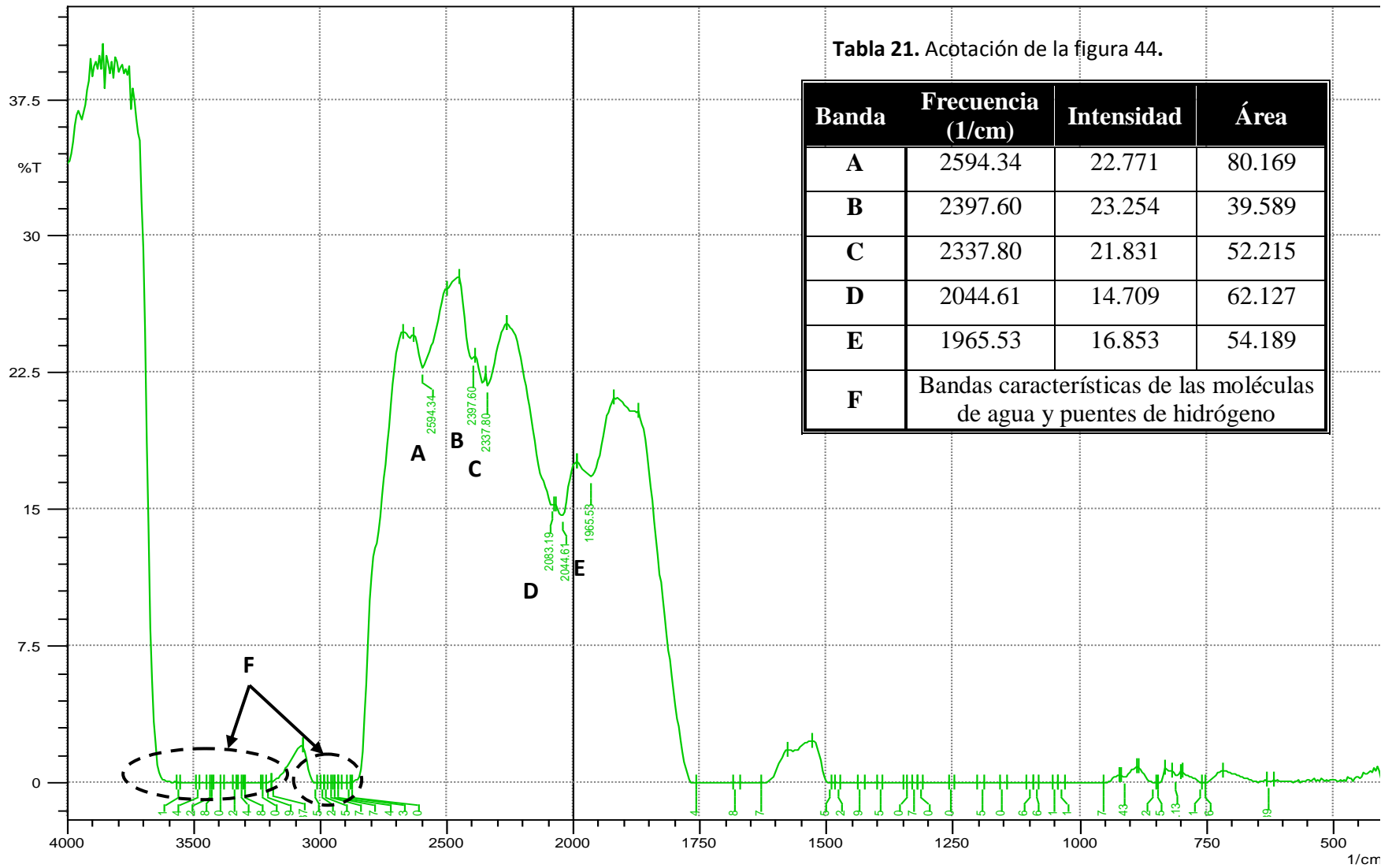


Figura 44. Espectro IR de la película de Eudragit® RL 30D con 8 % de PVP K-30.

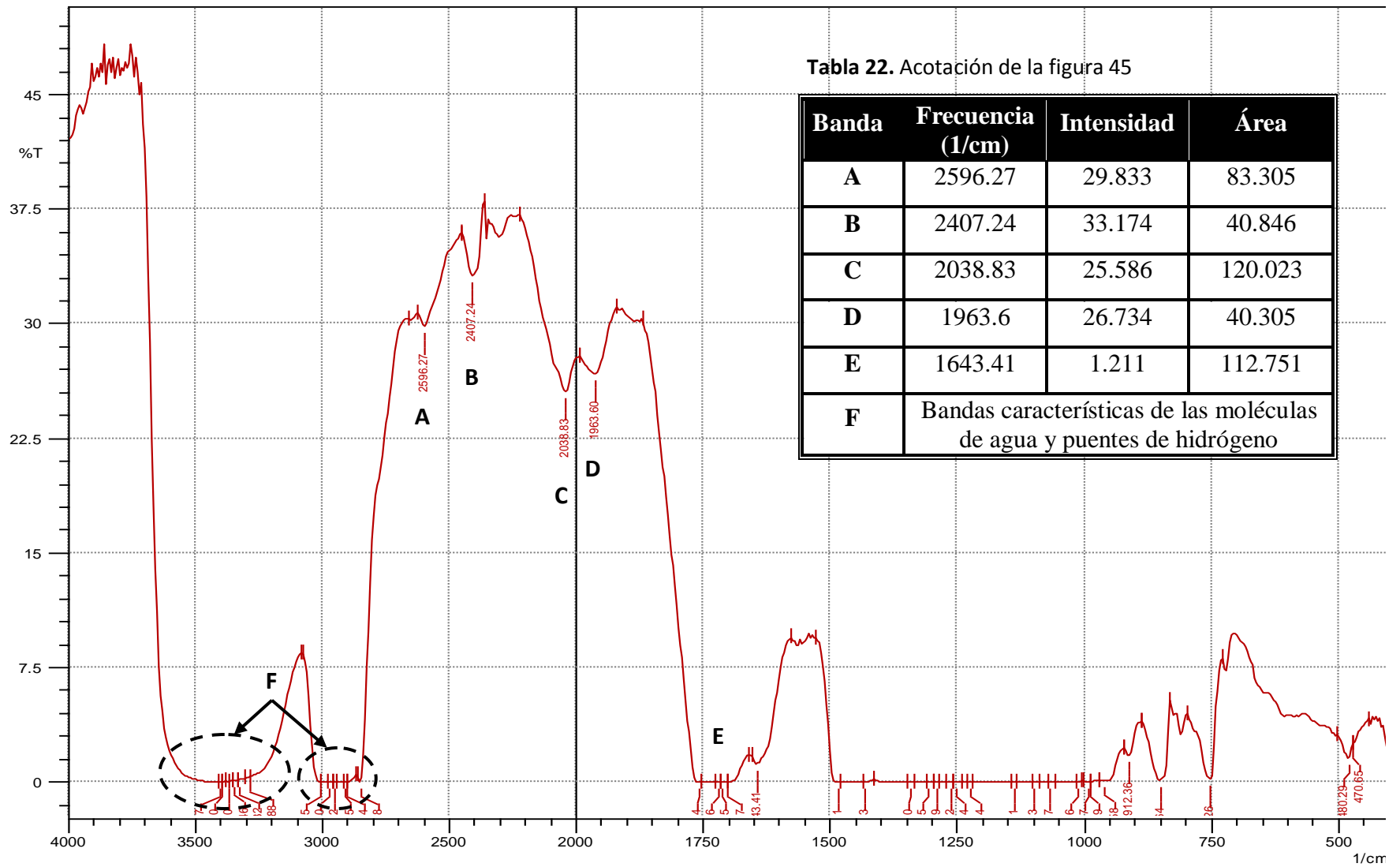


Figura 45. Espectro IR de la película de Eudragit® RL-30D con 8 % de Span® 40.

Las figuras 46 y 47 muestran los espectros de las películas con lactosa y azúcar compresible, respectivamente. En ambos, se observa ensanchamiento de las bandas que se encuentran entre 2800 a 3050 y 3150 a 3600 cm^{-1} , al igual que en los casos anteriores, estos ensanchamientos se deben a la formación de puentes de hidrógeno, a la presencia de grupos -OH y grupos -CH de los aditivos. También se aprecia, en ambos casos, un ensanchamiento aproximadamente a 1750 y 1760 cm^{-1} correspondiente a uniones C=O, así como corrimiento a la izquierda de las bandas A (en ambos casos), B, C y E (para el azúcar compresible), y la aparición de otras nuevas a 2407 y 2405 cm^{-1} , en el azúcar compresible y la lactosa, respectivamente. El resto de las bandas en la película de lactosa aparecen a la misma longitud de onda que en la película control pero con disminución de su intensidad. La similitud de los espectros, al igual que el comportamiento semejante en las pruebas de permeabilidad, se atribuye a la naturaleza química de los materiales, pues ambos son disacáridos con sólo pequeñas variaciones en su estructura química. Dichos espectros, muestran que las interacciones entre los promotores y el resto de los componentes de las películas son poco significativas (aunque el desorden provocado por el azúcar compresible es mayor), por lo que su efecto sobre la funcionalidad de las mismas es mínimo, siendo la formación de canales su principal mecanismo de promoción de permeabilidad.

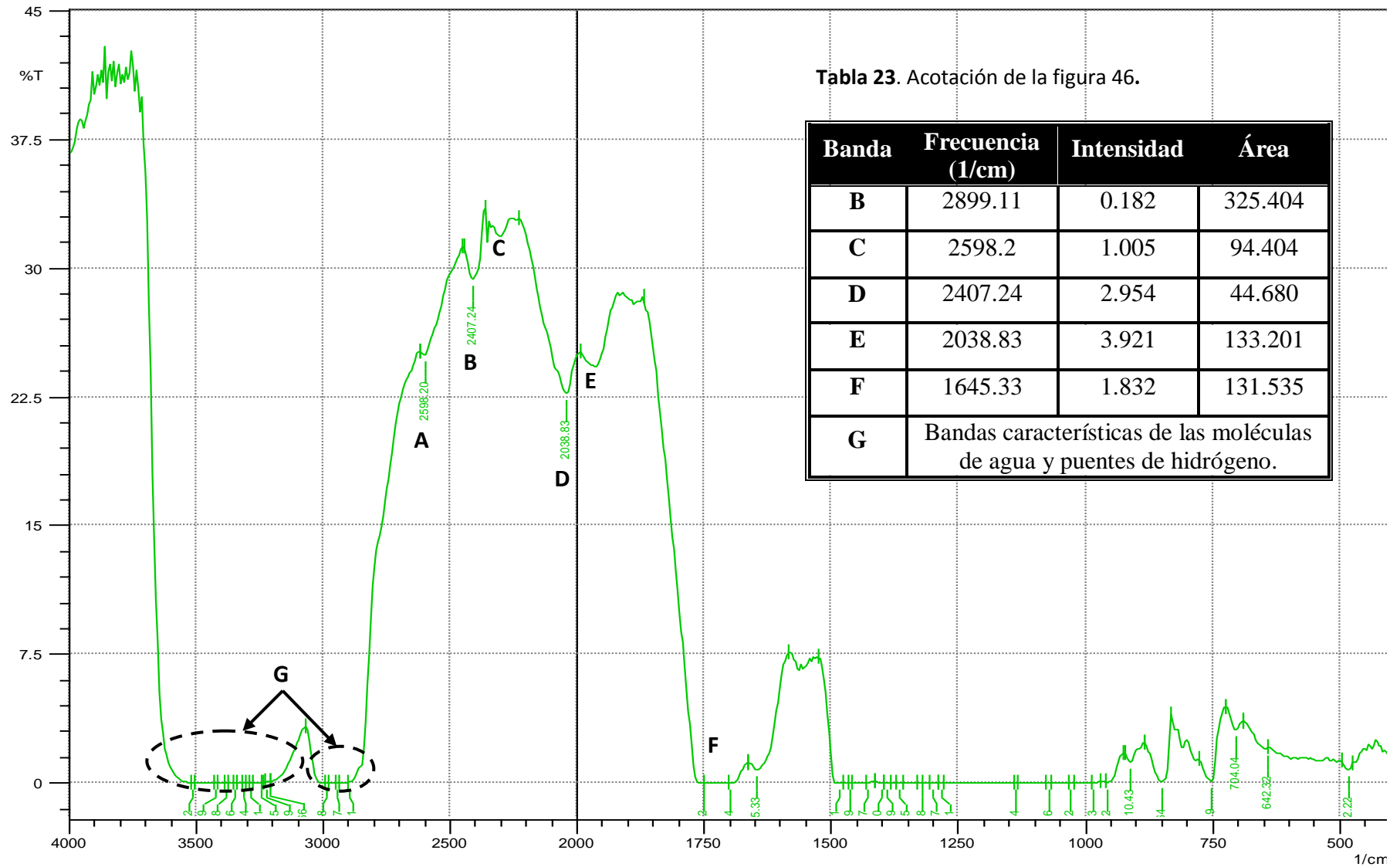


Figura 46. Espectro IR de las películas de Eudragit® RL 30D con 8 % de lactosa.

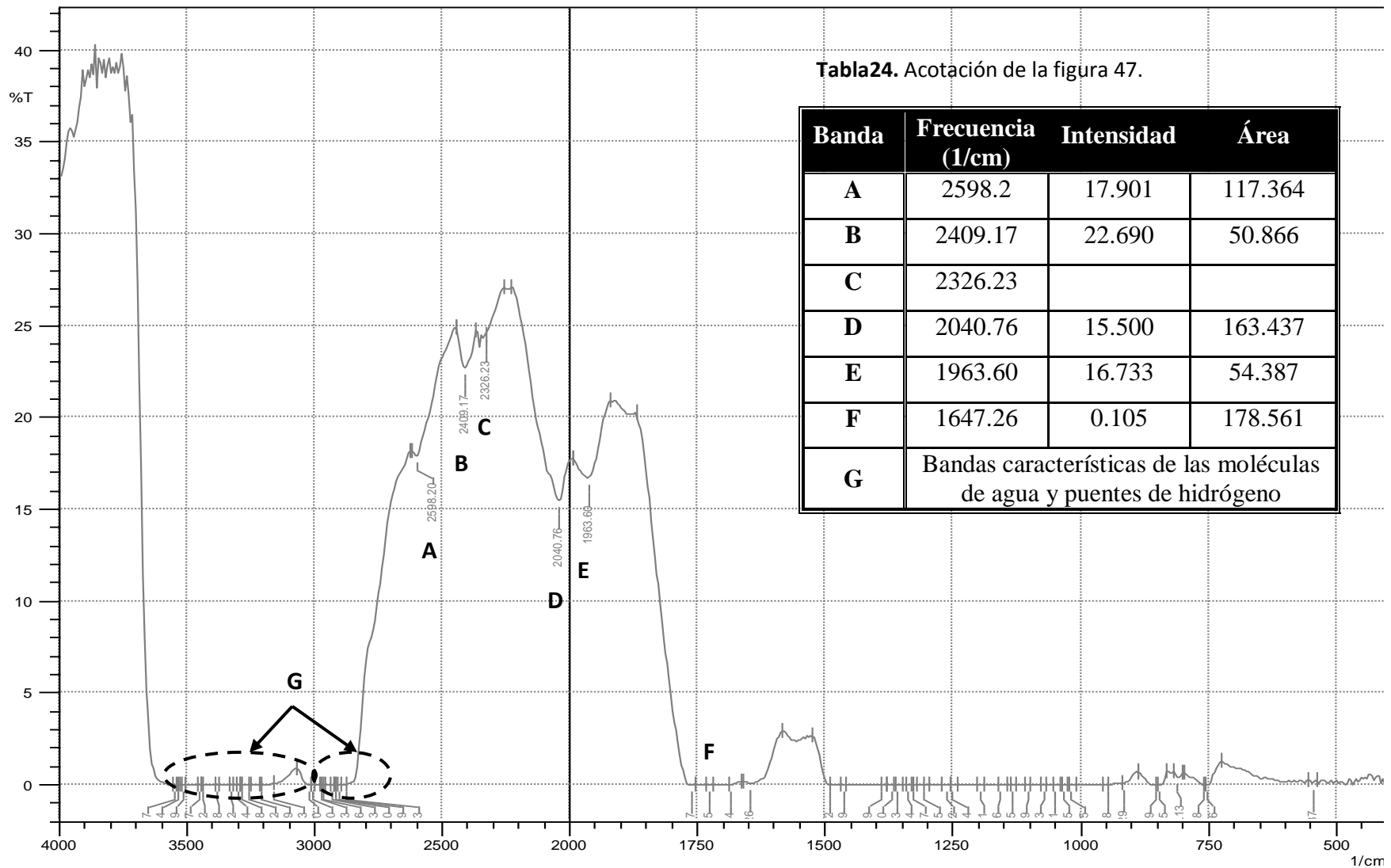


Figura 47. Espectro IR de las películas de Eudragit® RL 30D con 8 % de azúcar comprimible.

5.8. Microscopía electrónica de barrido

Las fotografías tomadas corresponden a diferentes regiones de una misma película antes y después de ser sometidas a las pruebas de disolución, las páginas siguientes muestran las imágenes más representativas.

En general, la superficie de las películas secas es lisa (ver figuras 48 A, 50 D, 51 A, 53 A, 54 A, y 55 A) y uniforme, aunque en algunas porciones se aprecian poros de tamaños variables atribuibles a la presencia de burbujas de aire que no fueron eliminadas en el proceso de sonicación y que se rompieron en la superficie dejando expuesto lo que parecen ser grumos del polímero que no solidificó adecuadamente, estos poros se observan tanto en las películas secas (figuras 48 B, 48 D, 50 D, 51 B, 53 C, 54 B, 54 C y 55 C) como en aquellas que han sido sometidas a las pruebas de disolución (figuras 49 B, 49 E, 52 B, 52 E, 56 B, 56 E y 56 F). Aunque en el segundo caso, este material que no se integró correctamente a la película se presenta en menor cantidad.

Por otro lado, las fotografías de los cortes transversales (figuras 48 C, 49 C, 50 C, 51 D, 53 D, 54 D, 55 D, 56 C, 56 D y 56 G) permiten apreciar que las películas son esponjosas, propiedad que facilita el paso del agua y los fármacos a través de ellas. Al respecto, una peculiaridad importante se aprecia al comparar las fotografías de la película control seca (figura 48 C) y la que resulta de la prueba de la prueba de disolución en HCl (figura 49 C), dónde puede observarse que la porosidad antes mencionada disminuye después de la prueba de disolución. Esto último (y lo comentado en el párrafo anterior) puede explicarse si consideramos que la prueba se realiza a 37° C y con un gran volumen de medio; bajo estas condiciones las películas absorben gran cantidad de agua y se vuelven más flexibles y elásticas, incluso aumentan su volumen de manera considerable (apreciable a simple vista), lo cual nos indica que las cadenas de polímero que las conforman también se han vuelto más fluidas y que hay un mayor espacio entre ellas, pero al secarse tienen la posibilidad de reacomodarse (Carstensen 2001, Uchegbú 2006), este reordenamiento sumado a la evidente pérdida del material plastificante (las películas se vuelven más delgadas y extremadamente rígidas y quebradizas) justifica la formación de una nueva red más ordenada y compacta.

Otra característica común es la presencia de pequeños cuerpos esféricos o semiesféricos de tamaño nanométrico variable (aproximadamente de 100 a 500 nm); estos pueden apreciarse en la superficie o incorporados a las películas, y se hacen más evidentes en aquellas que sufrieron la prueba de disolución (figuras 49 A, 49 B, 49 E, 51 C, 51 D, 52 D, 52 F, 53 B, 54 C, 54 F, 55 B, 56 B, 56 F y 56 G). Estos cuerpos pueden ser pequeños grumos formados durante la preparación o secado de las dispersiones recubridoras debido a las condiciones inherentes al método pues, como se dijo en el marco teórico, los polímeros acrílicos y metacrílicos pueden sufrir coagulación bajo estrés químico y/o físico (Rhom Pharma Polymers 2008); en este caso particular, dicho estrés puede atribuirse a la agitación, sonicación, temperatura de secado o la combinación de ellos

Así mismo, algunos poros de gran tamaño, muestran grumos irregulares de composición heterogénea (48 D, 49 B, 51 B, 52 A, 52 B, 52, C, 53 C, 55 A y 55 C) y que se desprenden de la película, estos grumos son muy parecidos en las diferentes películas pero se aprecian diferencias en su morfología. Suponemos que se formaron aglomerados entre el aditivo, el polímero y el trietilcitrate durante el mezclado de los mismos. Aunque la agitación es vigorosa y se realiza por un tiempo considerable, es probable que por el orden de adición, las propiedades de los materiales e incluso la presencia de burbujas de aire, se formen dichos aglomerados y que estos no puedan integrarse a la dispersión posteriormente, por lo que pueden formar irregularidades e inconsistencias en las películas.

La presencia de dichas irregularidades en cantidades importantes puede comprometer de forma variable las características funcionales de las películas, por lo que deben tomarse las precauciones debidas a modo de garantizar la uniformidad de las mismas mediante la optimización y control del método de preparación; y/o realizar las evaluaciones pertinentes para confirmar o descartar que estos aglomerados afecten a dichas características.

En la parte del análisis de resultados concerniente a la primera caracterización física de las películas se menciona que algunas de ellas presentan irregularidades en su superficie que dan el aspecto de ser pequeñas gotas de material oleoso. En algunas de las siguientes imágenes se pueden apreciar estas mismas irregularidades en la superficie pero a nivel microscópico, tal es el caso de algunas porciones de la película control y la que contiene Span® 40 (figuras 49 F, 53 B y 53 C). Este material debe ser el trietilcitrate y/o el aditivo utilizado (cuando se trata de aditivos lipofílicos) que no se dispersaron adecuadamente o que coalescieron durante el periodo de secado.

5.8.1. Película control

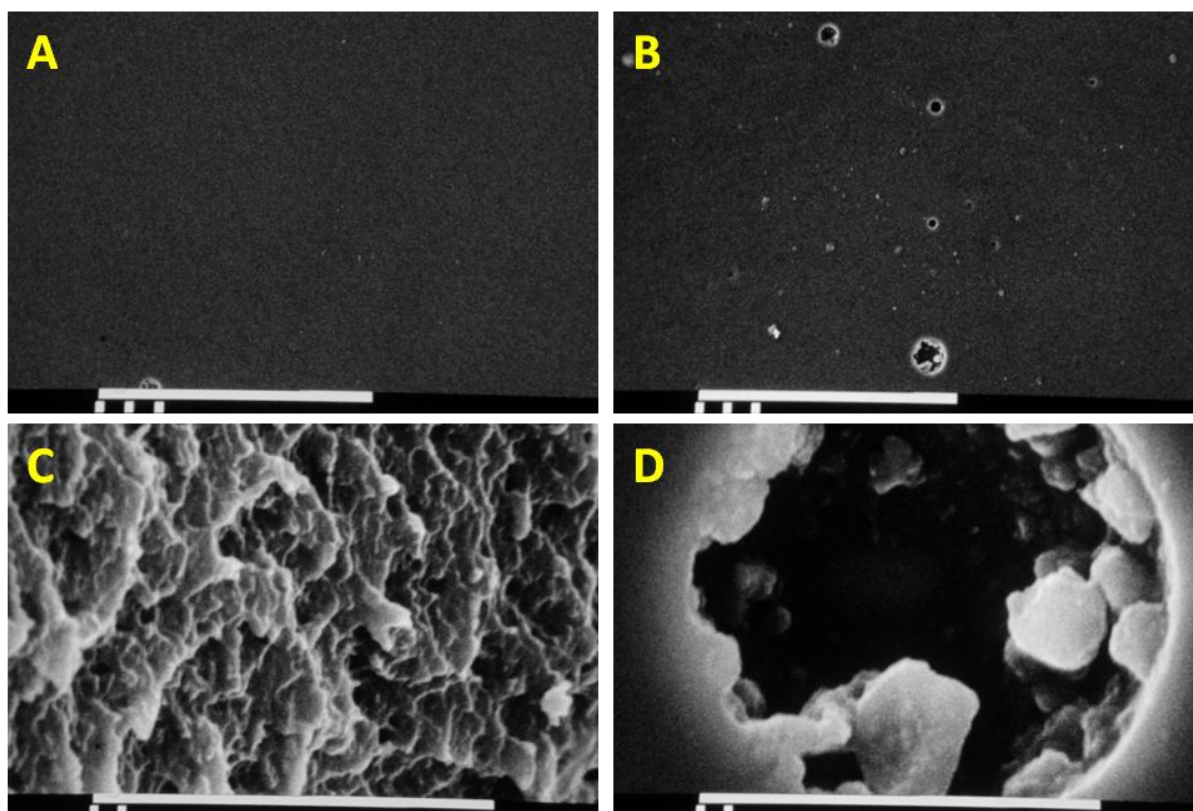


Figura 48. Películas control de Eudragit® RL-30D vistas en microscopio electrónico de barrido. A, B superficie (450 aumentos); C, corte transversal (7000 aumentos); D, poro superficial (7000 aumentos, acercamiento de B). Fotografías tomadas por Rodolfo Robles Gómez.

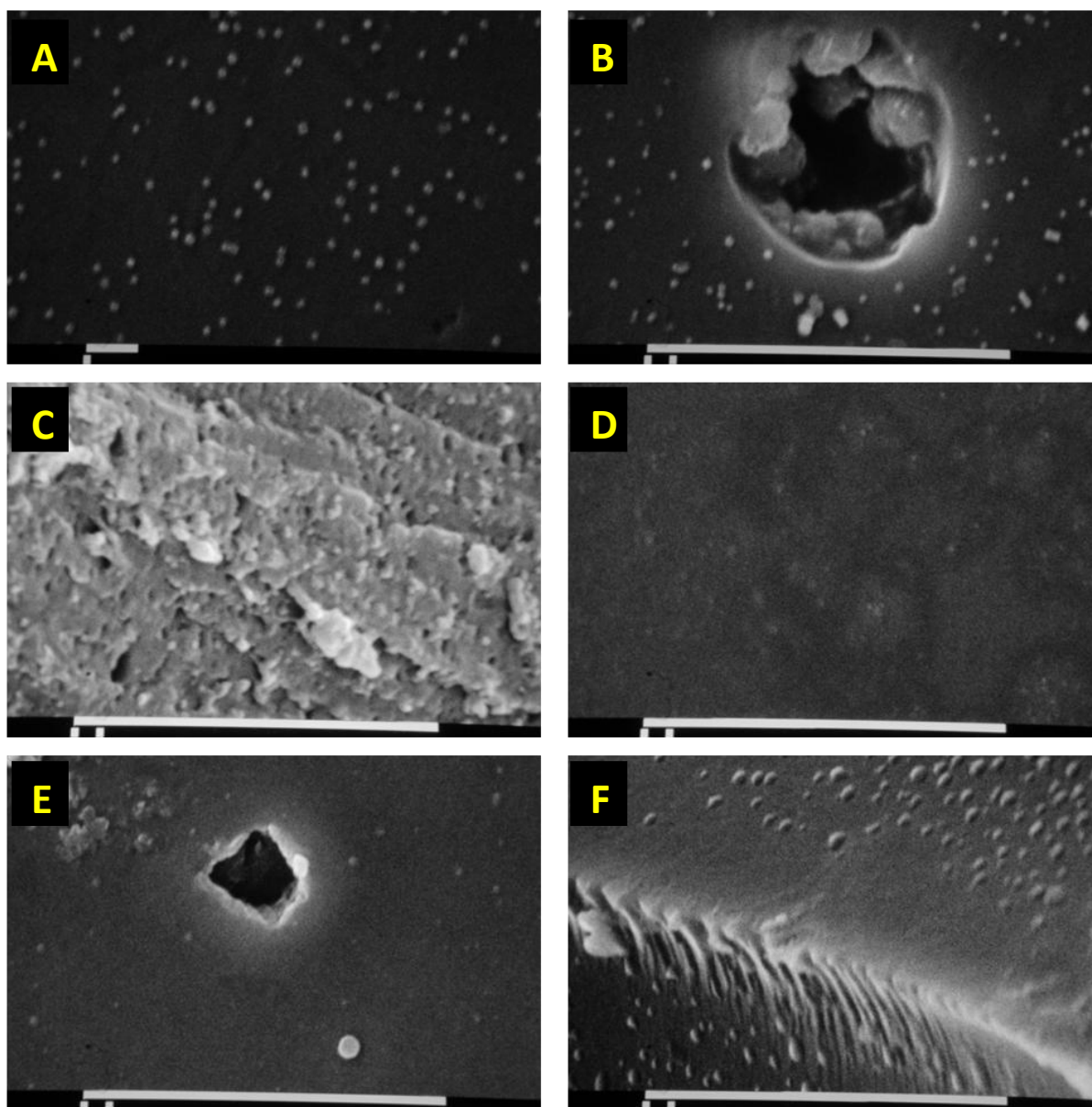


Figura 49. Película control de Eudragit® RL-30D después de las pruebas de disolución vista en microscopio electrónico de barrido. A, B y C en HCl: A, superficie (10 000 aumentos); B, poro superficial (10 000 aumentos); C, corte transversal (7 000 aumentos). D, E y F en buffer de fosfatos: D, superficie (7000 aumentos), E, poro superficial (7000 aumentos); F, superficie y orilla (10 000 aumentos). Fotografías tomadas por Rodolfo Robles Gómez.

5.8.2. Ácido láctico

Según lo explicado en el apartado 5.8 del análisis de resultados, el ácido láctico es uno de los materiales menos recomendables para ser utilizados como aditivo en películas de Eudragit® a pesar de que promueve la permeabilidad en algunos de los casos, por esta razón (al igual que en el caso del Span® y la lactosa) se tomaron fotografías sólo de las películas secas al no considerarse prioritario continuar con una caracterización tan detallada.

Sumado a las observaciones sobre la higroscopicidad de las películas, su alta plasticidad y el cambio en su aspecto después de un periodo de almacenamiento se encuentra lo evidenciado en las siguientes fotografías (figura 50), mismas que muestran la formación de abundantes cristales de ácido láctico de tamaño y morfología homogéneos en la superficie de la película; estos cristales distribuidos uniformemente en largos “caminos” a través de la película, terminan por desprenderse de ella dejando huecos en su superficie (50 A y 50 B). Probablemente, al absorber agua del medio ambiente el ácido láctico encuentra las condiciones adecuadas para difundir y formar gotas en la superficie de la película que finalmente terminan por cristalizar.

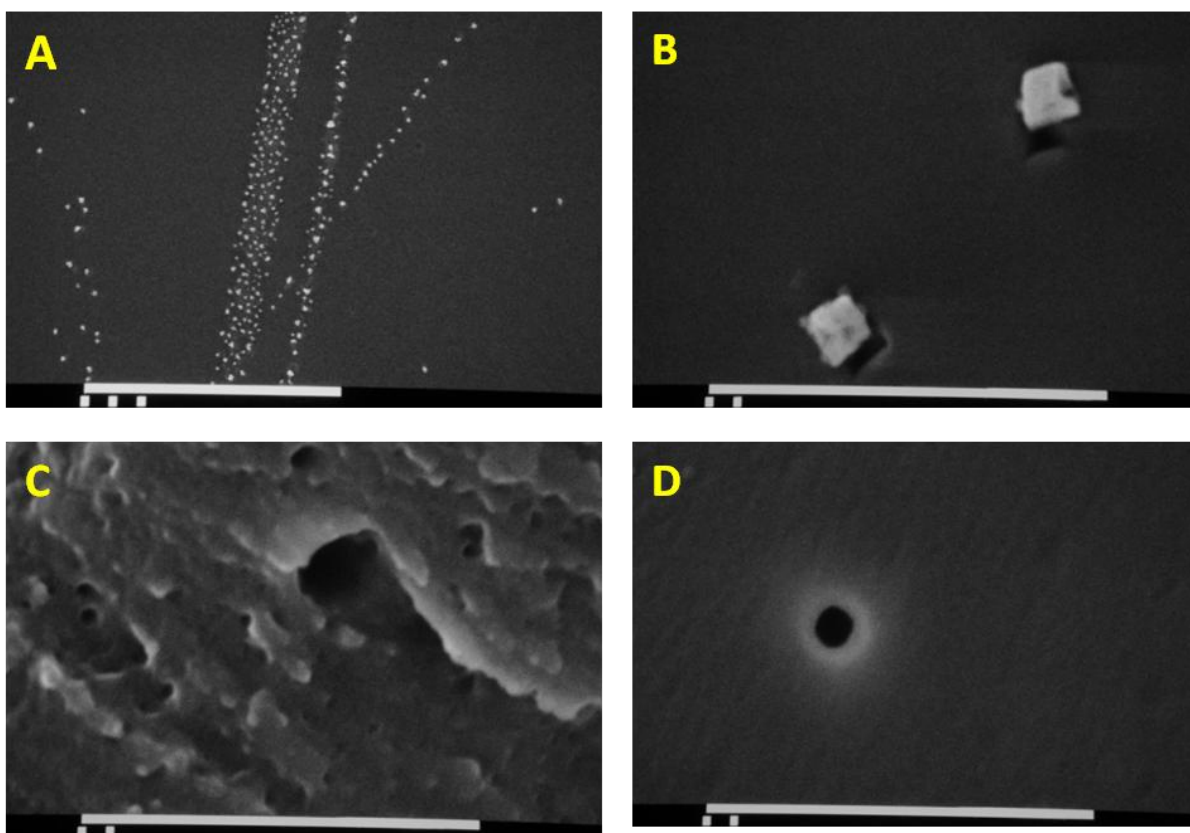


Figura 50. Película con 8 % de ácido láctico vista en microscopio electrónico de barrido. A, superficie (450 aumentos); B, acercamiento de “A” (7000 aumentos); C, corte transversal (7000 aumentos); D, poro (7000 aumentos). Fotografías tomadas por Rodolfo Robles Gómez.

Finalmente, cabe mencionar que los poros observados en el corte transversal de esta película (figura 50 C) son menos abundantes y de tamaño más irregular que los de la película control (figura 48 C). Lo que concuerda con la teoría de que las pequeñas moléculas de ácido láctico llenan los espacios entre las cadenas de polímero plastificando a las mismas.

5.8.3. PVP K-30

Las figuras 30 y 31 corresponde a fotografías de las películas con PVP K-30 en las que se pueden apreciar tanto porciones de superficie lisa (30 A, 31 A y 31 C), como otras con abundantes coágulos de polímero y poros de tamaño variable (30 B, 30 C y 30 D, 31 B, 31 D, 31 E y 31 F). Las películas elaboradas con povidona presentan coágulos particularmente abundantes (imágenes 17 y 18), lo que sugiere que su formación es diferente a los otros coágulos en algún aspecto. Por lo que resulta factible suponer que estos pequeños agregados están formados no sólo por Eudragit® RL 30D sino también por el polímero PVP K-30.

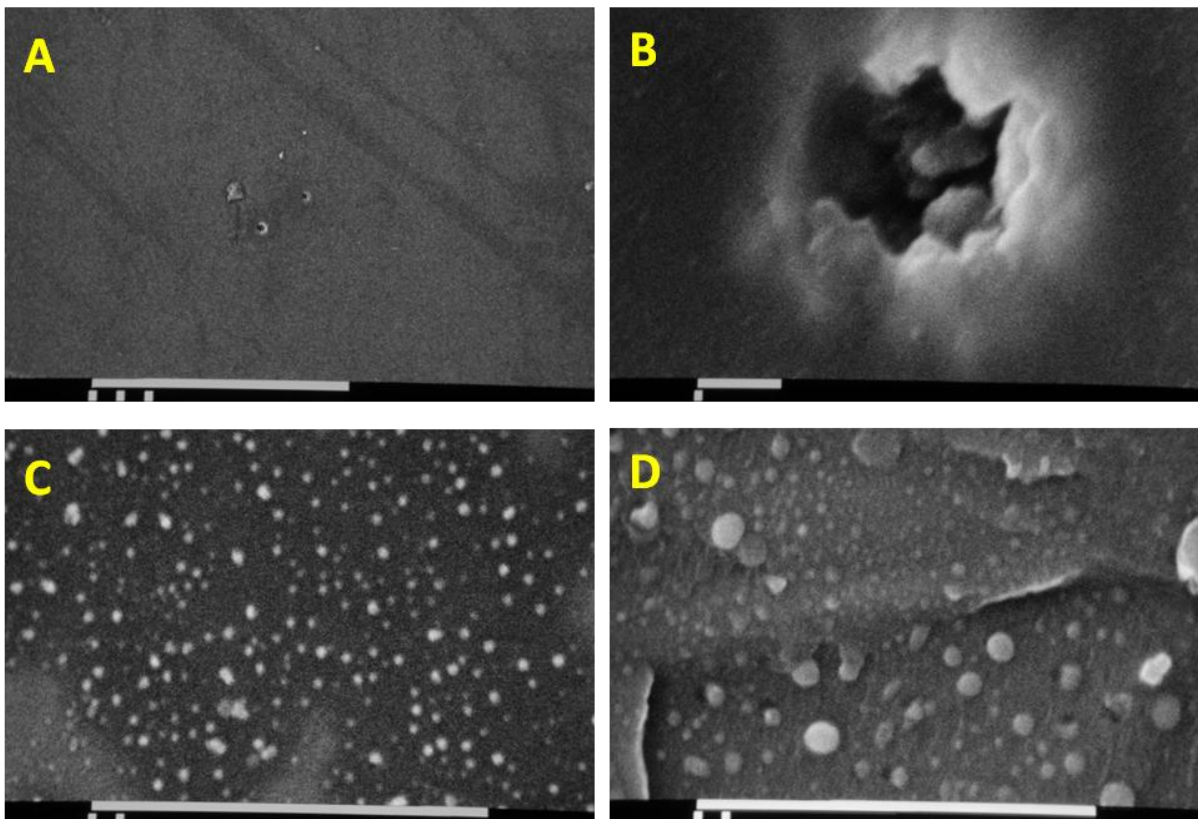


Figura 51. Película con 8 % de PVP K-30 vista en microscopio electrónico de barrido. A, superficie (450 aumentos); B, poro (15 000 aumentos); C, superficie (7000 aumentos); D, corte transversal (7000 aumentos). Fotografías tomadas por Rodolfo Robles Gómez.

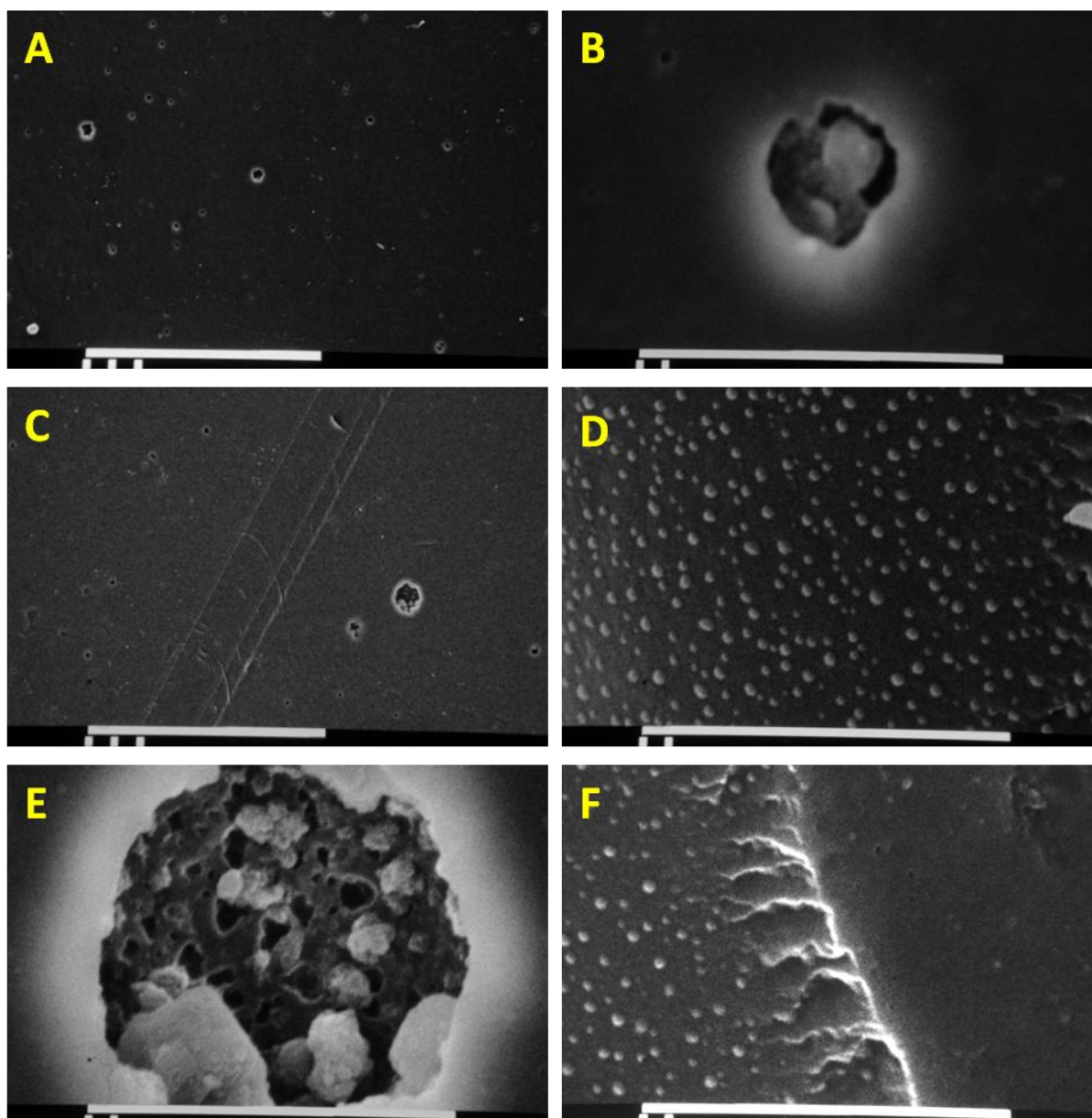


Figura 52. Película con 8 % de PVP K-30 después de las pruebas de disolución vista en microscopio electrónico de barrido. A y B en HCl: A, superficie (450 aumentos); B, poro (7000 aumentos). C, D, E y F en buffer de fosfatos: C, superficie (450 aumentos); D, E y F, superficie, poro y borde, respectivamente (7000 aumentos).

5.8.4. Span[®] 40 y lactosa

Las películas preparadas con Span[®] (figura 53) y lactosa (figura 54) presentan una superficie más lisa (53 A, 53 B, 54 A y 54 B) que las que contienen otros materiales y en sus cortes transversales (53 D y 54 D) se aprecian menos poros incluso que en la película control. Esta observación concuerda con el hecho de que dichos materiales no sean promotores de permeabilidad eficientes (pues se espera que películas más compactas sean menos permeables) y con el análisis de los espectros IR (apartado 5.7).

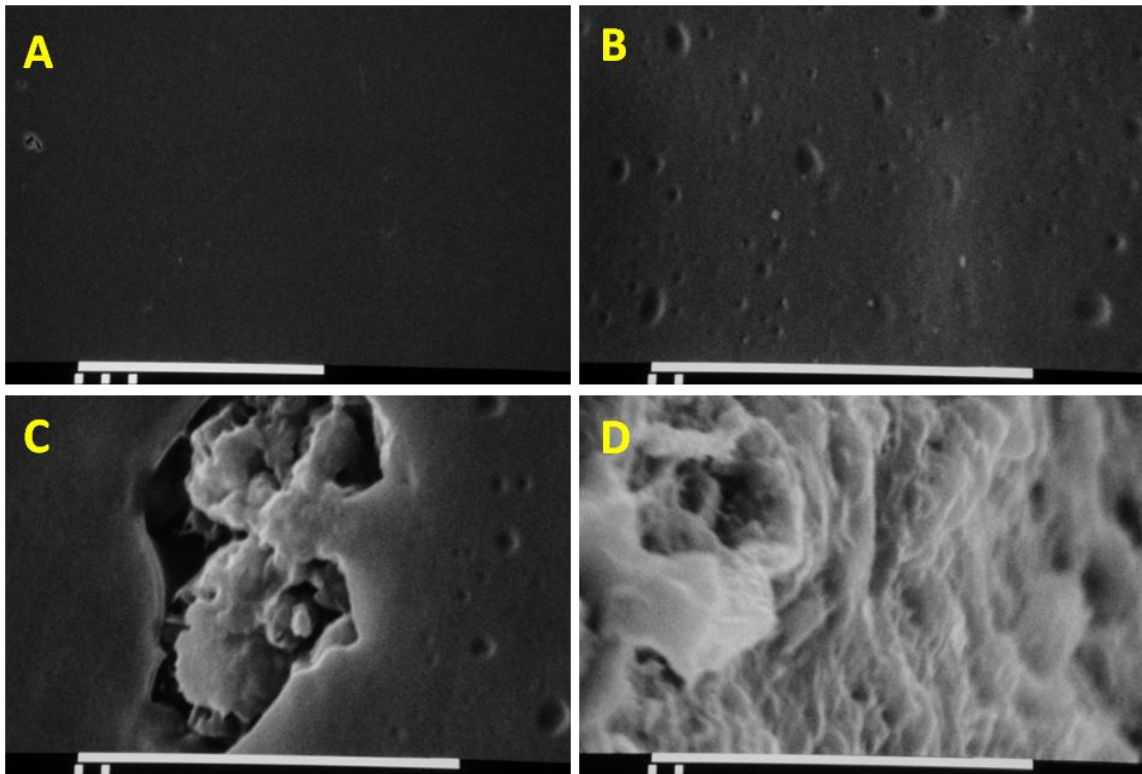


Figura 53. Película con 8 % de Span[®] 40 vista en microscopio electrónico de barrido. A, superficie (450 aumentos); B, C y D, superficie, poro y corte transversal, respectivamente (7000 aumentos).

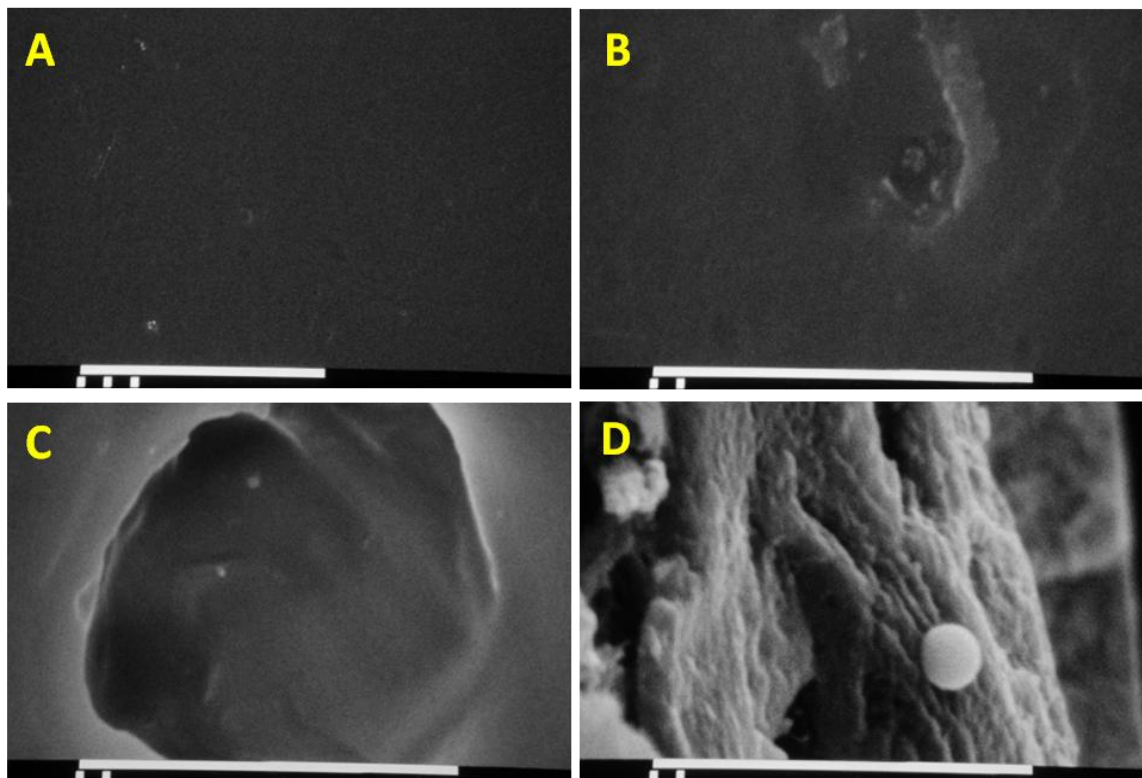


Figura 54. Película con 8 % de lactosa vista en microscopio electrónico de barrido. A, superficie (450 aumentos); B, C y D, superficie, poro y corte transversal, respectivamente (7000 aumentos).

5.8.5. Azúcar compresible

En el apartado 5.7 se hace referencia a las interacciones químicas de los aditivos lactosa y azúcar compresibles con los componentes de las películas, mencionando que dichas interacciones se manifiestan de forma muy semejante en sus espectros IR, aunque en mayor magnitud para el azúcar compresible. Esas pequeñas diferencias se ven reflejadas en la porosidad de las películas, pues aquellas formadas con azúcar compresible (Figuras 55 y 56) son notoriamente menos compactas que las que contienen lactosa (figura 54) explicando así el hecho de que las primeras sean más permeables que las segundas (ver sección 5.6.4).

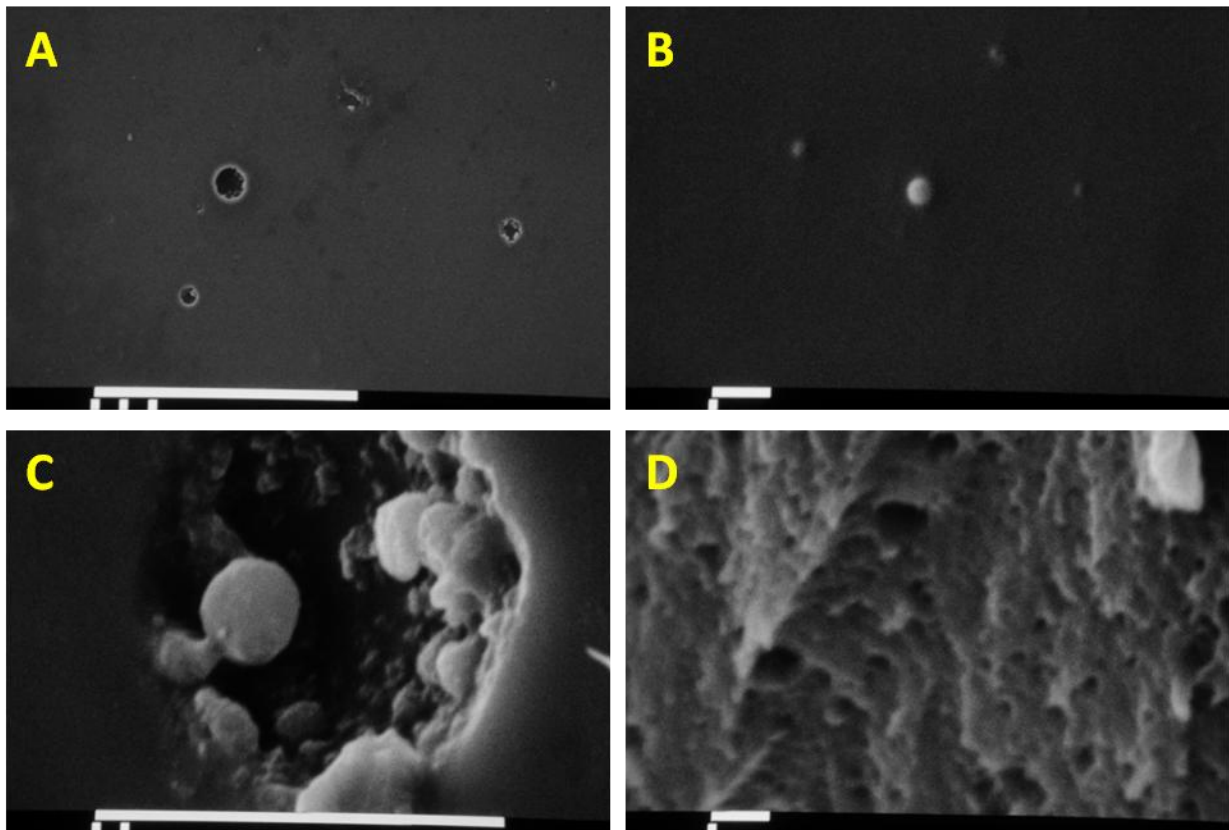


Figura 55. Película con 8 % de azúcar compresible. A y B, superficie (450 y 7000 aumentos, respectivamente); C, poro (7000 aumentos); D, corte transversal (10 000 aumentos). Fotografía tomada por Rodolfo Robles Gómez.

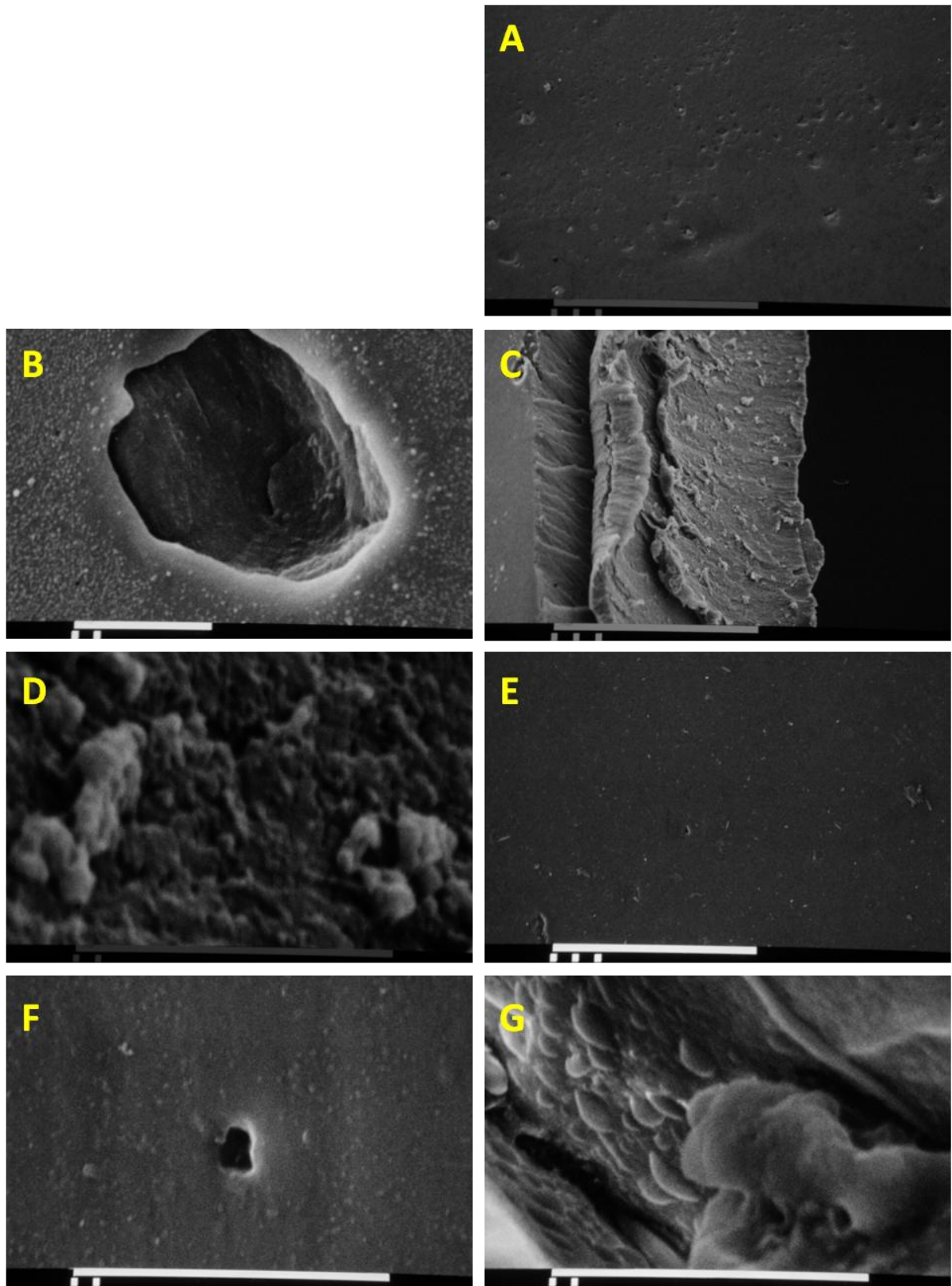


Figura 56. Película con 8 % de azúcar compresible después de las pruebas de disolución. A, B, C y D en HCl: A, superficie (450 aumentos); B, poro (3000 aumentos); C y D, corte transversal (450 y 7000 aumentos). E, F y G en buffer de fosfatos: E, superficie (450 aumentos); F y G, poro y corte transversal, respectivamente (7000 aumentos). Fotografía tomada por Rodolfo Robles Gómez.

6. CONCLUSIONES

Se logró obtener películas libres de Eudragit® RL-30D con buenas características de flexibilidad y resistencia, con grosor y aspecto visual aceptablemente homogéneos. Dichas condiciones fueron: concentración de sólidos del 20 % p/p, contenido de Eudragit de 20 mg/cm² de la superficie a recubrir, 12 % de plastificante (trietilcitrate) con respecto al polímero seco, 0 % de antiadherente (talco), tiempo de degasificación de 2 horas, la superficie formadora fue teflón y secado a temperatura de 35 a 38° C durante 24 h, en estufa de vacío.

Las mismas condiciones de preparación fueron utilizadas al incluir los aditivos, pero en este caso con agitación de los materiales (excepto el Eudragit®) a 13 000 rpm durante 20 min en Ultraturax®. En general, estas películas fueron transparentes, ligeramente opacas, lisas, brillantes, con mínimas irregularidades perceptibles a simple vista y de flexibilidad variable dependiendo del aditivo utilizado.

Se determinó que ninguno de los aditivos provoca la disolución o desintegración total de las películas. Tampoco se pudieron apreciar pequeñas pérdidas de masa por disolución o desintegración parcial. Sin embargo, los resultados posteriores sugieren que estos fenómenos sí se llevan a cabo en diferentes grados dependiendo del aditivo utilizado.

Se determinó que aquellas películas con baja permeabilidad al vapor de agua en general absorben menores cantidades de agua, y viceversa, y se eligió a cinco aditivos con efectos variables sobre dicha permeabilidad para continuar con las evaluaciones. Estos aditivos fueron: PVP K-30 con baja permeabilidad; lactosa y Span® 40 con permeabilidad semejante al control; y ácido láctico y azúcar compresible con permeabilidad alta. Se propone que estos valores ofrecen una medida tentativa de la protección que proporcionan las películas a condiciones ambientales como la humedad y el oxígeno.

Sólo el PVP K-30 aumentó significativamente la permeabilidad de las películas en ambos medios de disolución. Las sustancias hidrofílicas (azúcar compresible y lactosa) favorecen la permeabilidad debido a que al solubilizarse inducen la formación de poros en las películas. El Span® 40 y el ácido láctico funcionan mejor con los fármacos liposolubles; primordialmente actúan favoreciendo el mojado de la película y formando canales hidrofóbicos. En todos los casos, la difusión de los fármacos depende de la naturaleza de los poros y de las características de los principios activos (peso molecular, pKa, solubilidad en el medio).

Aquellos aditivos que presentan mayores interacciones con el Eudragit® tienen mejor efecto como promotores. La excepción es el PVP K-30, que presenta interacciones mínimas pero propicia la “ruptura” de las películas cuando están en contacto con medios acuosos, de esta forma se crean grandes discontinuidades que permiten el paso de los fármacos aun cuando sean moléculas de gran tamaño.

De los diez aditivos evaluados, el PVP K-30 resultó ser una excelente alternativa para optimizar perfiles de disolución de formas farmacéuticas de liberación inmediata, pues incrementa la permeabilidad de las películas de Eudragit® RL-30. En todos los casos evaluados, lo que permitirá disminuir el retraso en la liberación de principios activos, y al parecer conserva su función de protección a la humedad, además de permitir la formación de películas que conservan el aspecto estético deseado en un recubrimiento polimérico.

7. REFERENCIAS

1. Abbaspapur M.R., Sadeghi F., Garekani H.A., Design and study of ibuprofen disintegrating sustained-release tablets comprising coated pellets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 68 (2008) 747-759.
2. Abbaspapur M.R., Sadeghi F., Garekani H.A., Thermal treating as a tool to produce plastic pellets based on Eudragit RS PO and RL PO aimed for tableting, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67 (2007) 260-267.
3. Aboutaleb, A. E.; Samy, E. M.; Ismail, A.; Amin, M. Formulation and evaluation of tetracaina hydrochloride polymeric films for topical application, *Bulletin of pharmaceutical science*, Assiut University, Egypt 26 (2) (2003), 109-117.
4. Akhgari A., Farahmand F., Garekani H. A., Sadeghi F., Vandamme T. F., Permeability and swelling studies on free films for topical application, *Bulletin of pharmaceutical science*, Assiut University, Egypt 26 (2) (2003), 109-117.
5. Anderson. Practical statics for analytical chemists, U.S.A. 1987, pp 124-136.
6. Aulton, M.E. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, Editorial Elsevier, España, 2004, pp 397-446.
7. Ayala-Bravo. Effects of sucrose oleate and sucrose laureate on in vivo human stratum corneum permeability, *Pharmaceutical Research* 20 (2003) 1267-1273.
8. Banker and Rhodes. Encyclopedia Drugs and the pharmaceutical sciences, Vol. 7 (Modern Pharmaceutics), University of north Carolina Chapel Hill, USA., 2ª ed, 1990, pp387-394
9. Bugay, Findlay. Drugs and pharmaceutical science, vol. 94 (Pharmaceutical excipients characterization by IR, RAMAN and NMR Spectroscopy); Editorial Marcel Dekker, Inc. USA, 1990, pp 1-9.
10. Breitzkreutz, Jörg. Leake of enteric (Eudragit L)-coated dosage forms in simulated gastric juice in the presence of poly (ethylene glycol). *Journal of Controlled Release* 67(2000) 79-88.
11. Carstensen, J. (2001). Advanced Pharmaceutical Solids, Marcel Dekker, Inc., USA. pp 427-466.
12. Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española. Farmacopea Española, 2ª ed., 1ª reimpresión. Ministerio de Sanidad y Consumo, España, 2003.
13. Courage + Khazaka. Manual de operación del Tewameter TM 210®. Alemania.
14. Cui, F.; Chuandao, J.; Zhang, R. Preparation of fast-release and sustained-release solid dispersion micropill in liquid phase. China Patent (1999)
15. Degussa, Rohm Pharma Polymers. Monografías técnicas de Eudragit®, Helm S.A. 2008.

16. Devrim, B.; Canefe, K. Preparation and evaluation of modified release ibuprofen microspheres with acrylic polymers (Eudragit) by quasi-emulsion solvent diffusion method: effect of variables. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 63 (6) (2006), 521-534.
17. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM), 53^a ed. Editorial Thompson, México, 2007, pág. 219, 463, 524.
18. Deshpande A.A., Shah N.H., Rhodes Ch.T., Malick W., Evaluation of films used un development of a novel controlled-release system for gastric retention, *International Journal of Pharmaceutics* 159 (1997) 255-258.
19. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Secretaría de Salud, México 2007.
20. Gamboa Álvarez, E. M. Influencia del peso molecular y la solubilidad en la eficiencia de atrapamiento de tres principios activos hidrosolubles en vesículas lipídicas ultraflexibles (transfersomas). (2006). Tesis de Licenciatura, FES Cuautitlán-UNAM. Pp 30-40
21. González-Rodríguez M.L., Maestrelli F., Mura P., Tabasco A.M., In Vitro release of sodium diclofenac from a central core matrix tablet aimed for colonic drug delivery, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 20 (2003) 125-131.
22. Helman, José. Farmacotecnia: Teoría y práctica, Vol. 6, editorial CECSA, México, 1981, pp 1763-1788.
23. Ide J., Abmus M., Gryczke A., News Pharma Polymers, *Degussa creating essentials* 14 (02) (2007) 1-4.
24. Ismail, A.; El-Mohsen, M.; El-Ghamry, H. Formulation and evaluation of salicylic acid-keratolytic topical films. *Zagazig Journal of Pharmaceutical Science* 7(1) (1998), 111-120.
25. Jeang-Sook, et al. In vitro dissolution of felodipine from extend-release pellets. *Yakche Hakhoechi* (2007), 37 (3), 193-196.
26. Jenquin, M.R., Mc Ginity, J. Characterization of acrylic resin matrix films and mechanisms of drug-polymer interactions. *International Journal of Pharmaceutics*, 101 (1994) 23-34.
27. Kim, B.K., et al. Preparation and characterization of drug-loaded polymethacrylate microspheres by an emulsion solvent evaporation method. *Journal Microencapsulation*, 19 (6), (2002) 811-822.
28. Lachman. The theory and practice of industrial pharmacy (2a ed.), Editorial Lea & Febiger, U.S.A. 1976, pp. 359-386.
29. Lehman, K.; Peterreit, H.; Dreher, D. Fast disintegrating controlled release tablets from coated particles. *Drugs made in Germany* 37 (2), (1994) 53-60.
30. Lieberman, H.A. Pharmaceutical dosage forms: Tablets, vol. 3, Editorial Marcel Dekker, U.S.A. 1998, pp 73-115.

31. Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Editorial Marcel Dekker, U.S.A. 2002, pp65-70.
32. Moffat, A.C. Clarke's Isolation and Identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material, The Pharmaceutical Press, England, 2^a ed, 1986.
33. Molina Trinidad, E. M. Revisión bibliográfica de recubrimiento de película en la industria farmacéutica, (1991). Tesis de Licenciatura, FES Cuautitlán-UNAM. pp 20-63.
34. Nimkulrat S., Suchiva K., Phinyocheep P., Puttipipatkachorn S., Influence of selected surfactants on the tackiness of acrylic polymer films, *International Journal of Pharmaceutics* 287 (2004) 27-37.
35. Nyamweka N, Mehta K., Hoag S.W., Characterization of the Interactions Between Polymethacrylate-Based Aqueous Polymeric Dispersions and Aluminum Lakes, *Journal of Pharmaceutical Science* 90 (2001) 1937-1947.
36. Nyamweka N, Mehta K., Hoag S.W., Film Coating with Aqueous Latex Dispersions, General Considerations for Formulating Pigments, *Pharmaceutical Tecnolgy*1 (2001) 8-14.
37. Omari D.M., Sallam A., Abd-Elbary A., El-Samaligy M., Lactic acid-induced modifications in films of Eudragit RL and RS aqueous dispersions, *International Journal of Pharmaceutics* 274 (2004) 85-96.
38. Osselton. Clarke's Analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and post mortem material, 3^a ed. Pharmaceutical Press, Great Britain, 2004.
39. Özgüney I., Ertan Gökhan, Güneri T., Dissolution characteristics of megaloporous tablets prepared with two kinds of matrix granules, *Il Farmaco* 59 (2004) 549-555.
40. Ridgway C.J., Gane P.A.C., Schoelkopf J., Modified calcium carbonate coatings with rapid absorption and extensive liquid uptake capacity, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 236 (2004) 91-102.
41. Santamaría Sandoval, Tita. Desarrollo y formulación de recubrimiento entérico de tipo acuoso utilizando un derivado del ácido metacrílico mediante un diseño central compuesto, (1998). Tesis de Licenciatura, FES Cuautitlán-UNAM. pp 4-13
42. Siepman, F. et al. Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: Importance of the particle size. *Journal of Controlled Release* 105 (2005) 226-239.
43. Torrado, J. J.; Illum, L.; Cadorniga, R.; Davis, S. S. Egg albumin microspheres containing paracetamol for oral administration. I. In vitro characterization. *Journal of microencapsulation* 7 (4), (1997) 463-470.
44. Uchegbú, I. F.; Schätzlein, A. G. Polymers in Drug Delivery; Editorial CRC Press, U.S.A. 2006, pp 16, 17, 28, 59, 51-57.

45. Yacaman, M.J. Microscopía electrónica: una visión del microcosmos. Fondo de cultura económica, México, 1995, 13-39.
46. <http://www.etilfarma.com/index.asp?p=detalle&stack=3&seccion=1&idFamilia=1&id>; ETILFARMA S.A. Buenos Aires. Argentina. Copyright 2006. Fecha de consulta: marzo de 2010.
47. http://www.quiminet.com/ar5/ar_vcolaasdaAss_elacacrilicoysusesteres_usos_y_aplicaciones.htm; Fecha de consulta: septiembre de 2010.
48. <http://www.docencia.udea.edu.co>; España. Fecha de consulta: febrero de 2009.