

51
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores
"Cuautitlán"

INFLUENCIA DE LA SOLUBILIDAD DE TRES
FARMACOS, EN SU VELOCIDAD DE LIBERACION DE UNA MATRIZ CEROSA "IN VITRO"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ANTONIO SANTIAGO REGALADO

Director de Tesis: M.C. Vicente Alonso Pérez

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx. 1987



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E	PAGINA.
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABLAS	viii
LISTA DE GRAFICAS	ix
I. OBJETIVOS	1
II. INTRODUCCION	2
II.1. Generalidades	2
II.2. Antecedentes	4
II.2.1. Solubilidad y disolución	4
II.2.2. Disolución Intrínseca	7
II.2.3. Factores que influyen en la velocidad de disolución de fármacos dispersos en matrices cerosas.	10
II.2.4. Otros tipos de matrices empleados en formulaciones de liberación controlada	12
III. PARTE EXPERIMENTAL	15
III.1. Materiales y Equipo	15
III.1.1. Materias primas y Fármacos utilizados	15
III.1.2. Equipo de manufactura	16
III.1.3. Equipo de evaluaciones	16
III.2. Métodos de Manufactura	16
III.2.1. Tabletas para disolución intrínseca	16
III.2.2. Tabletas de liberación controlada	17
III.3. Métodos de Evaluación	20
III.3.1. Disolución intrínseca	20
III.3.2. Disolución de las tabletas de liberación controlada	22

III.3.3. Determinación de la solubilidad de los fármacos	22
III.3.4. Determinación del contenido de fármaco en las tabletas de liberación controlada	22
III.3.5. Determinación de la densidad de los fármacos	23
III.3.6. Determinación del tamaño de partícula de los fármacos	23
III.3.7. Determinación de las características de las tabletas	24
III.3.8. Ensayos de las muestras para evaluar el contenido de fármaco	24
III.3.8.a. Aspirina	24
III.3.8.b. Clorhidrato de Papaverina	25
III.3.8.c. Clorhidrato de Efedrina	25
IV. RESULTADOS	26
IV.1. Tablas	26
IV.2. Gráficas	34
V. DISCUSION	41
V.1. Sobre las formulaciones experimentadas y los procedimientos utilizados	41
V.2. Sobre la Disolución Intrínseca de los fármacos	43
V.3. Elección del modelo matemático que describe la liberación	48
V.4. Efecto de la Solubilidad del fármaco sobre su velocidad de liberación	54
VI. CONCLUSIONES	60
VII. BIBLIOGRAFIA	61

LISTA DE FIGURAS	PAGINA.
1.- Representación del modelo de Nernst-Brunner, sobre la película de Difusión.	5
2.- Representación del aparato de Wood, para la prueba de <u>disol</u> ución intrínseca	8
3.- Método de manufactura del dispositivo de cera para la prueba de disolución intrínseca	18
4.- Representación del método de manufactura de los sistemas de liberación controlada	19
5.- Montaje del aparato usado para la prueba de disolución intrínseca	21
6.- Influencia del tamaño de partícula en la tortuosidad del sistema de liberación.	59

LISTA DE TABLAS

I. Cantidad de fármaco disuelto, con área constante para la prueba de disolución intrínseca	27
II. Características generales de las tabletas de liberación controlada	28
III. Cantidad de fármaco liberado de las matrices (en mg.)	30
IV. Cantidad de fármaco liberado de las matrices por unidad de área	31
V. Porcentaje de fármaco liberado de las matrices de cera	32
VI. Características fisicoquímicas de los fármacos	33
VII. Comparación de la difusividad de los fármacos	44
VIII. Datos de la correlación lineal de los modelos cinéticos comparados	49

IX. Características de los fármacos y de los sistemas de liberación

53

LISTA DE GRAFICAS

1a. Curva de calibración para la determinación de Aspirina	35
1b. Curva de calibración para la determinación del Clorhidrato de Papaverina	36
1c. Curva de calibración para la determinación del Clorhidrato de Efedrina	37
2. Perfiles de disolución, para la prueba de disolución intrínseca	38
3a. Descripción de la liberación de los fármacos por unidad de área	39
3b. Descripción de la liberación de los fármacos en porcentaje	40
4. Representación del modelo de Higuchi, para la liberación de los fármacos	50
5. Representación del modelo de Peppas, para la determinación del sistema como "Fickiano" o "no Fickiano"	52

I. OBJETIVOS

- I.1 Determinar la solubilidad intrínseca de cada uno de los fármacos -- en el medio de disolución.
- I.2 Elegir el modelo matemático que explique el comportamiento de la liberación.
- I.3 Analizar la influencia de la solubilidad de diferentes fármacos sobre su velocidad de liberación de una matriz cerosa "in vitro".

II. INTRODUCCION

La industria farmacéutica ha obtenido en los últimos años un gran progreso en el diseño y desarrollo de las formas farmacéuticas de liberación controlada, las cuales con una sola dosis pueden proteger al paciente por un tiempo relativamente largo, resolviendo así viejos problemas que vienen arrastrando las formas farmacéuticas clásicas. Sin embargo la investigación en éste campo continúa, con el propósito de encontrar una formulación de liberación controlada ideal, que asegure una dosis óptima y una constante de liberación semejante a la constante de eliminación del fármaco en el organismo.

II.1. Generalidades

Para lograr una forma farmacéutica sólida de liberación controlada actualmente se cuenta con cuatro métodos de manufactura:

- a. recubriendo al fármaco o al excipiente que lo contiene,
- b. embebiendo al fármaco en una matriz
- c. haciendo reaccionar al fármaco con materiales como las resinas de intercambio iónico, y
- d. incrementando el tamaño de partícula del fármaco y/o del excipiente.

Dentro de los métodos de manufactura mencionados destaca la formulación en el cual el fármaco se encuentra embebido o disperso en una matriz, por ser ésta la que ha tenido una mayor atención por parte de los investigadores.

Dependiendo del tipo de matriz que se trate, ésta se funde o se disuelve y se incorpora el fármaco; posteriormente se granula y se comprime obteniéndose así un esqueleto poroso, no digerible en los jugos gastrointestinales. Cuando esta formulación es ingerida y una vez en él:

tracto gastrointestinal, ocurre la liberación del fármaco, la cual es -- precedida por tres etapas¹.

- penetración del medio de disolución (jugo digestivo) en la matriz
- disolución del fármaco en el medio
- difusión del fármaco hacia el exterior.

En la actualidad existen varias teorías cinéticas que tratan de --- predecir la velocidad de liberación de fármacos dispersos en matrices -- de liberación controlada. De acuerdo a Cobby "et al"², la cinética de liberación obedece alguno de los modelos siguientes, dependiendo de -- las características particulares de cada sistema.

Cinética de orden cero $W_0 - W_t = K_0 t$ (1)

Cinética de primer orden $W_t = W_0 e^{-K_1 t}$ (2)

Ley de la Raíz Cúbica $W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K' t$ (3)

Modelo de la Raíz Cuadrada

$$Q = \frac{W_0 - W_t}{A} = \left[\frac{\epsilon}{\tau} D (2 A' - \epsilon S) S t \right]^{0.5} \dots\dots(4)$$

donde:

t = tiempo

W_0 = cantidad inicial de fármaco en la tableta

W_t = cantidad remanente de fármaco en la tableta al tiempo t

K_0 = constante de liberación de orden cero

K_1 = constante de liberación de primer orden

K' = constante de liberación de raíz cúbica

Q = cantidad de fármaco liberado por unidad de área

D = coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución

A' = concentración inicial de fármaco en la tableta

S = solubilidad del fármaco en el medio de disolución

ϵ = factor de porosidad

τ = factor de tortuosidad

A = área superficial expuesta

11.2. Antecedentes

11.2.1. Solubilidad y Disolución

Dentro de los factores fisicoquímicos que pueden afectar la biodisponibilidad de un fármaco, se encuentran entre los más importantes:

- a. Solubilidad
- b. velocidad de disolución
- c. polimorfismo
- d. estado químico (ácido, base o sal)

Estos factores tienen influencia sobre la solubilidad del fármaco--siendo ésta el parámetro más importante para optimizar la biodisponibilidad.

Cuando un fármaco es administrado como forma farmacéutica frecuentemente encontramos que la velocidad de absorción es limitado por la velocidad de liberación del fármaco (constante de absorción $K_a \gg$ constante de liberación K_l).

El proceso de disolución de sólidos puros puede ser considerado -- como un transporte de moléculas de la superficie del cristal al seno de la solución. El mecanismo de la disolución ha sido estudiado ampliamente, Noyes y Whitney desarrollaron una ecuación para estudiar la disolución de sólidos³.

$$\frac{dC}{dt} = K A (S - C) \dots\dots\dots(5)$$

Donde dC/dt es la velocidad de disolución, K es una constante, -- A es el área superficial del sólido, S es la solubilidad del fármaco en el solvente y C es la concentración del sólido en el solvente al tiempo t .

Más tarde Nernst y Brunner⁴ fundamentaron la teoría de la película, basada en la suposición de que la disolución ocurre por difusión mediante una película del solvente depositada sobre el cristal hacia el seno de la solución (Fig. 1); con lo cual si h es el grosor de la película y D es el coeficiente de difusión del soluto en la película, se

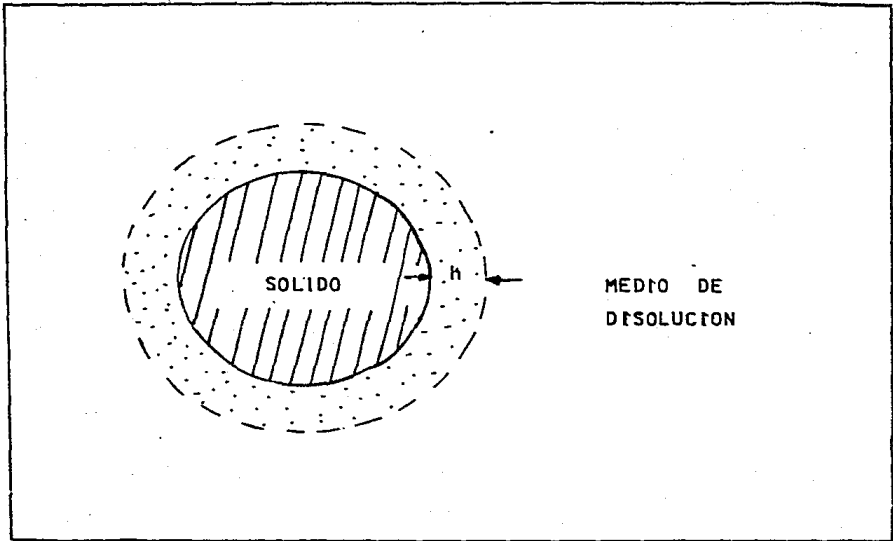


FIGURA. 1. Representación del modelo de Nernst-Brunner, sobre la película de difusión que se forma sobre la superficie del sólido durante el proceso de disolución.

h equivale al grosor de la película de difusión.

tiene que:

$$K = \frac{D}{h}$$

que al ser sustituida en la ecuación (5) produce:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{h} (S-C) \dots\dots\dots(6)$$

Esta ecuación predice que la velocidad de disolución es directamente proporcional al área expuesta, al coeficiente de difusión y a la solubilidad del fármaco e inversamente proporcional al grosor de la película de difusión.

Bajo condiciones "Sink" (S >> C); por lo que la ecuación (6) se puede reducir a:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D A S}{h} \dots\dots\dots(7)$$

La ecuación (7) predice una velocidad de disolución constante siempre y cuando la solubilidad del fármaco, el área superficial expuesta y el espesor de la película permanezcan constantes, con lo cual se tiene una cinética de orden cero.

De acuerdo a la teoría de la película de difusión, la resistencia total del soluto a ser transferido de la superficie del sólido al seno de la solución está dado por la relación D/h, un término puramente difusional. Para cuando en el proceso de disolución se considera la convección y la difusión, el flujo de masa es descrita por Levich⁵ en donde el grosor de la película de difusión está dado por:

$$h = 1.612 D^{1/3} v^{1/6} \omega^{-1/2} \dots\dots\dots(8)$$

Sustituyendo la ecuación (8) en la (7) se tiene:

$$\frac{dC}{dt} = 0.62 A D^{2/3} v^{-1/6} \omega^{1/2} S \dots\dots\dots(9)$$

donde: ν = viscosidad cinemática del medio
 ω = velocidad angular de rotación

Esta ecuación predice una relación lineal entre la velocidad de disolución y la raíz cuadrada de la velocidad angular, que ha sido comprobada experimentalmente por Grijseels "et al"⁶ para cuatro diferentes sustancias. También predice una relación directamente proporcional entre la velocidad de disolución y la solubilidad.

Hixson y Crowell⁷ desarrollaron una expresión general conocida como la ley de la Raíz Cúbica (ec. 3), bajo las siguientes consideraciones⁸.

- a. la disolución se lleva a cabo en la superficie del sólido
- b. los efectos de la agitación es igual en toda la superficie del sólido.
- c. no hay estancamiento del solvente
- d. la forma del sólido permanece constante a través de la disolución.

Este modelo es particularmente útil para analizar la influencia de varios factores sobre la velocidad de disolución, como podrían ser; el área superficial y el grosor de la película.

11.2.2. Disolución Intrínseca

Como se mencionó anteriormente, la constante de velocidad de disolución del fármaco es el paso limitante al proceso de absorción, cuando un fármaco es introducido al organismo. Grijseels "et al"⁹ y Kaplan¹⁰, encontraron que fármacos con constantes de velocidad de disolución menores a $60 \text{ mg cm}^{-2} \text{ seg}^{-1}$ muy probablemente presentan dificultades en su biodisponibilidad

El método que se utiliza con mayor frecuencia para determinar la constante de velocidad de disolución es el método del disco rotatorio. Wood "et al"¹¹ diseñaron un aparato (Fig.2) que permite mantener el área de exposición del fármaco constante, con lo cual el estudio de la --

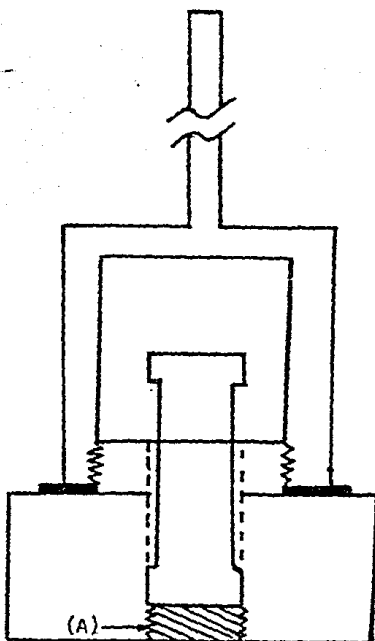


FIGURA. 2. Representación del aparato diseñado por Wood y colaboradores para la prueba de disolución intrínseca, en donde (A) es el fármaco

disolución se simplifica. Con ayuda de la ecuación (5) y bajo condiciones "Sink" se tiene:

$$\frac{dC}{dt} = K A S \dots\dots\dots(10)$$

que al ser integrada produce:

$$C = K A S t \dots\dots\dots(11)$$

donde C es la cantidad de fármaco disuelto al tiempo t y K es la constante de disolución intrínseca dado en cm seg^{-1} .

Si se grafica C vs t se obtiene una línea recta con pendiente $m = K A S$ y si se conoce al área superficial expuesta y la solubilidad del fármaco se puede conocer el valor de la constante de disolución intrínseca.

Serajudin y Jarowski¹² estudiaron la velocidad de disolución del ácido salicílico y de la teofilina, y encontraron que la constante de disolución intrínseca es aproximadamente igual para las formas ácidas y sus sales sódicas a varios valores de pH. Proponen una ecuación para predecir el valor de la constante de disolución intrínseca para ácidos y sus sales a varios valores de pH. Encontraron también que la velocidad de disolución aumenta considerablemente al aumentar el pH, esto debido a la ionización de las formas ácidas lo que provoca un incremento en la solubilidad, por lo cual se obtienen valores de velocidad de disolución mayores para las sales sódicas que trabajaron.

11.2.3. Factores que influyen en la velocidad de disolución de fármacos dispersos en matrices cerosas

Las matrices cerosas han sido usadas ampliamente en el estudio de formulaciones de liberación controlada. Se ha encontrado que en una formulación fármaco-cera, existen varios factores que influyen de una u otra forma en la velocidad de liberación del fármaco de la matriz. La influencia puede deberse a las características propias del fármaco o de la matriz, al medio de disolución o a la técnica de manufactura de la matriz.

Dakkuri "et al"¹³ sugirieron que la liberación del fármaco de la matriz depende esencialmente de la solubilidad del fármaco, tamaño de partícula, dureza y composición de la matriz. Al estudiar el efecto de varios surfactantes en la velocidad de liberación del clorhidrato de Tripelénamina (CTA), encontraron que el agente no iónico polioxietilén-23 lauril éter muestra un profundo efecto en la velocidad de liberación del CTA, alrededor del 80% del fármaco es liberado en las primeras 4 horas, mientras que en el curso de las 4 horas siguientes libera otro 10% atribuyéndose éste efecto a la actividad superficial del agente y su mejor carácter hidrofílico, mientras que con el monoestearato de glicerilo se observa un ligero descenso en la liberación del CTA que se atribuye al carácter hidrofóbico del agente.

Posteriormente Dakkuri "et al"¹⁴ estudiaron el efecto de la povidona sobre la velocidad de liberación del CTA en la matriz cerosa, encontrándose que la povidona incrementa la velocidad de liberación del CTA en la matriz. Entre 0.5 - 8.0 horas el fármaco es liberado por una cinética de orden cero. Estos autores concluyen que el efecto de la povidona y de los surfactantes es debido a la formación de canales en la matriz lo que facilita la liberación del fármaco y proponen que es posible obtener una liberación de aproximadamente del 90% usando un "agente canalizante" al 10%.

Recientemente, Lechuga y Alvarez¹⁵ estudiaron la influencia de surfactantes hidrofílicos sobre la velocidad de liberación del clorhidrato de papaverina de una matriz cerosa, determinándose que la naturaleza del surfactante influye en la velocidad de liberación del clorhidrato de papaverina, ya que los surfactantes de tipo iónico no ejercen ningún efecto en la liberación en contraste con los surfactantes no-iónicos. Al igual que Dakkuri¹³ proponen que la liberación del fármaco se hace a través de canales formados en la matriz, siendo éste el paso limitante de la velocidad de liberación del fármaco por difusión, además comparan varios modelos cinéticos de liberación (raíz cúbica, orden cero, primer orden y difusión controlada), y encontraron que el modelo de difusión controlada propuesto por T. Higuchi¹⁶ es el que se ajusta más a la cinética de liberación del clorhidrato de papaverina.

Al-Shora "et al"¹⁷ siguiendo con el estudio de los agentes canalizantes estudiaron la influencia del polietilenglicol sobre la liberación de teofilina de una matriz de cera de carnauba, observando que independientemente de la técnica de preparación de las tabletas (fusión de la cera o evaporación del solvente) existe un efecto muy profundo del PEG. Aproximadamente en 12 horas se libera el 90% del fármaco en presencia de PEG al 20% y al aumentar la concentración del PEG la velocidad de liberación es mayor. También compararon el efecto del peso molecular promedio del PEG, encontrando que al 25% de PEG con pesos de, 1500, 4000 y 6000 - existe un 97.5, 94.5 y 93.2% de liberación respectivamente en 9 horas, - debiéndose estas diferencias al menor punto de fusión que presentan los PEGs de menor peso, lo que favorece la formación de un mayor número de canales en la matriz.

Los efectos de la porosidad en la matriz fueron estudiados por Fessi "et al"¹⁸ quienes encontraron que ésta produce un cambio menor al 4% en la pendiente de Q vs $t^{1/2}$, un efecto muy pequeño comparado al efecto que ejerce la solubilidad del fármaco sobre la pendiente.

Higuchi¹⁶ en su modelo de difusión controlada (ec. 4) propone que la porosidad y el factor de tortuosidad en los sistemas capilares de li-

beración influyen en la velocidad de liberación. Cuando la cantidad de fármaco por unidad de volumen de la matriz decrece con el tiempo, debido al proceso de disolución, la porosidad se incrementa y el grado de tortuosidad decrece, lo que permite mantener constante la velocidad de liberación.

En resumen, la liberación de fármacos dispersos en matrices insolubles depende de:

- solubilidad del fármaco
- tamaño de partícula del fármaco y/o el granulado
- proporción fármaco-matriz
- presencia y naturaleza de aditivos
- naturaleza de la matriz
- porosidad y tortuosidad de la matriz
- fuerza de compresión de las tabletas
- superficie total de la matriz
- características del fluido de disolución (pH, temperatura, viscosidad etc).
- tipo de flujo del medio de disolución.

11.2.4. Otros tipos de matrices empleados en formulaciones de liberación controlada.

En el diseño de formulaciones de liberación controlada con fármacos dispersos homogéneamente en matrices, además de las ceras se emplean otros materiales.

Los polímeros han sido ampliamente utilizados y se ha encontrado muy buena liberación a partir de ellos, Borodkin y Tucker¹⁹ compararon la velocidad de liberación del ácido salicílico en una combinación de dos polímeros; hidroxipropilcelulosa-acetato de polivinilo, observando que la mayor velocidad de liberación se obtiene cuando la razón es de 10-0 y la menor de 0-10 respectivamente. Estas diferencias en las velocidades de liberación se debieron a que la hidroxipropil celulosa al --

presentar un mayor grado de hidratación provoca un incremento en la porosidad de la matriz, acompañado de una disminución de la tortuosidad.

Desai "et al"²⁰ compararon la liberación de fármacos dispersos en matrices plásticas de cloruro de polivinilo y polietileno encontrando algunas diferencias en la cinética de liberación. Al graficar Q vs $t^{1/2}$ -- obtuvieron curvas en forma de "S" a partir de las matrices de PVC atribuyéndose las diferencias observadas a la mayor densidad del PVC, lo cual provoca una tableta más compacta. También investigaron la influencia de la solubilidad del fármaco sobre su velocidad de liberación proponiendo que, cuando la solubilidad es pequeña la entrada del medio de disolución es lenta, lo que permite la salida del aire atrapada en los poros de la matriz. En cambio, si la solubilidad del fármaco es alta, -- la entrada del medio de disolución tiende a ser alto, lo que provoca -- que el aire atrapado en la matriz no pueda salir, a este factor atribuyen las curvas en forma de "S" en la liberación del fármaco, en otras -- palabras la velocidad de liberación del fármaco es dependiente de la -- velocidad con la cual el aire atrapado en la matriz es liberado. Desai -- "et al"²⁰ también compararon la liberación de fármacos en matrices -- cerosas y plásticas encontrando que las matrices plásticas observan una mejor liberación, e incluso esta liberación se ajusta con más precisión al modelo de difusión controlada.

Se han reportado otros tipos de matrices empleados en formulaciones de liberación controlada.²¹⁻²⁴ Nakano y Ogata²¹ reportaron el uso de gomas naturales como matriz para evaluar la liberación de teofilina -- (goma guar, goma de langosta, goma de tragacanto, alginato sódico y -- carragenina). La liberación de teofilina en la matriz de alginato sódico presenta una curva en forma de "S" al graficar Q vs $t^{1/2}$, dado que es -- tos autores trabajaron la disolución en dos medios, atribuyeron el comportamiento de la liberación al incremento del pH del medio, lo que provoca un incremento en la solubilidad del polímero. En forma general sugieren que estas gomas son adecuadas como matrices para formulaciones -- de liberación controlada, ya que en 8 horas de disolución se libera a -- proximadamente el 100% de fármaco.

Por otra parte Matsumoto "et al" ^{23,24} usaron un glucán insoluble en agua como matriz para tabletas de liberación controlada. El glucán es producido por una cepa de *Streptococcus mutans*. Obtuvieron los perfiles de liberación del maleato de clorfeniramina al graficar Q vs $t^{1/2}$ obteniendo buena correlación y aproximadamente en 8 horas se libera el 70% del total de fármaco en la matriz.

Se han usado también matrices hidrofílicas (hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa), ²¹ y ²⁵ estas matrices tienen como característica la hidratación. Hubber ²² al estudiar la liberación del sulfato de quinidina en matrices de CMC e hidroxipropilmetil celulosa encontró una liberación típica de tipo controlado, observándose un cambio en el volumen de la matriz debido a la hidratación de ésta, lo que provoca una disminución de la matriz con el tiempo por la erosión que sufre.

III. PARTE EXPERIMENTAL

La elección de los fármacos se hizo de acuerdo a sus solubilidades, tomando de ésta manera un fármaco poco soluble (ácido acetyl salicílico) un fármaco soluble (clorhidrato de papaverina) y un fármaco muy soluble (clorhidrato de efedrina), para alcanzar los objetivos de éste trabajo.

Los constituyentes de la matriz (cera de carnauba y alcohol estearílico) se eligieron considerando facilidad de manejo y la facilidad de conseguir las materias primas.

Cabe destacar que no se pretende con este trabajo, diseñar una forma farmacéutica comercializable, sino estudiar el comportamiento de la liberación.

III.1. Materiales y Equipo

III.1.1. Materias Primas y Fármacos utilizados

- A). Cera de carnauba
- B). Alcohol estearílico
- C). Acido acetyl salicílico (Aspirina)
- D). Clorhidrato de papaverina
- E). Clorhidrato de efedrina
- F). Hidróxido de sodio
- G). Acido clorhídrico

A y B, Droguería Cosmopolita

C y D, cortesía del Laboratorio Liomont S.A.

E, cortesía del Laboratorio Columbia S.A.

F, Productos Químicos de Monterrey

G, Baker Chemical Co.

III.1.2. Equipo de Manufactura

- A). Agitador con propela, Caframo, tipo RZR 2-64
- B). Granuladora en seco, Erweka tipo TG 2S
- C). Granuladora para húmedos, Erweka tipo FGS
- D). Vibrador con tamíz, Erweka tipo VT/VS
- E). Tableteadora Chuang Yung CO LTD (11 punzones)
- F). Prensa hidráulica de laboratorio (ENCB, IPN)

III.1.3. Equipo de evaluaciones

- A). Durómetro Erweka tipo B24
- B). Aparato de disolución Erweka, tipo USP II
- C). Espectrofotómetro Espectronic 20 Bausch & Lomb
- D). Microscopio óptico, modelo Rossbach
- E). Tamices marca Mont-Inox.

III.2. Métodos de Manufactura

III.2.1. Tabletas para disolución intrínseca

Se pesan 400mg. de cada uno de los fármacos seleccionados que se comprimen en una prensa hidráulica, para formar tabletas con diámetros de 0.9cm., bajo las siguientes condiciones de presión y tiempo.

Fármaco	Presión (Kg/cm ²)	Tiempo (seg.)
Aspirina	250	10
Clorhidrato de papaverina	200	20
Clorhidrato de efedrina	250	20

El comprimido así obtenido se recubre con una mezcla fundida de -- cera de carnauba y alcohol estearílico (1:1), dejando libre una cara de la tableta (Fig. 3) con área de 0.636 cm^2 , con la ayuda de un tubo de -- ensaye como molde. Una vez que ha solidificado la mezcla cera de carnauba-alcohol estearílico se saca del molde y se incrusta en la parte superior una varilla de vidrio.

III.2.2. Tabletas de Liberación Controlada

El método empleado para la manufactura de estas tabletas es el que reporta Dakkuri²⁶ con las modificaciones hechas por Lechuga y Alvarez¹⁵ el cual se esquematiza en la Fig. 4.

Los granulados se preparan fundiendo la cera de carnauba a 90°C --- con ayuda de un agitador mecánico, una vez que se ha fundido la cera, se agrega poco a poco hasta su completa fusión manteniendo la agitación --- constante para formar una mezcla homogénea. Entonces se agrega poco a -- poco el fármaco con agitación constante, hasta que se dispersa totalmen- te.

La mezcla así formada se deja enfriar lentamente con agitación --- constante, hasta llegar aproximadamente a 70°C . En éste momento se sus- pende la agitación y se transfiere el recipiente que contiene la mezcla a un baño de hielo hasta solidificación de la misma.

La masa sólida que se obtiene de esta operación se rompe en un --- mortero y se pasa a un granulador en seco. El granulado obtenido se ta- miza por malla #12.

Para obtener un granulado con distribución del tamaño de partículas constante, el granulado se separa en diferentes tamaños de partícula con ayuda de una serie de tamices y un vibrador. Las fracciones obtenidas -- se mezclaron en las siguientes proporciones, para obtener el granulado - que se utilizó en la compresión.

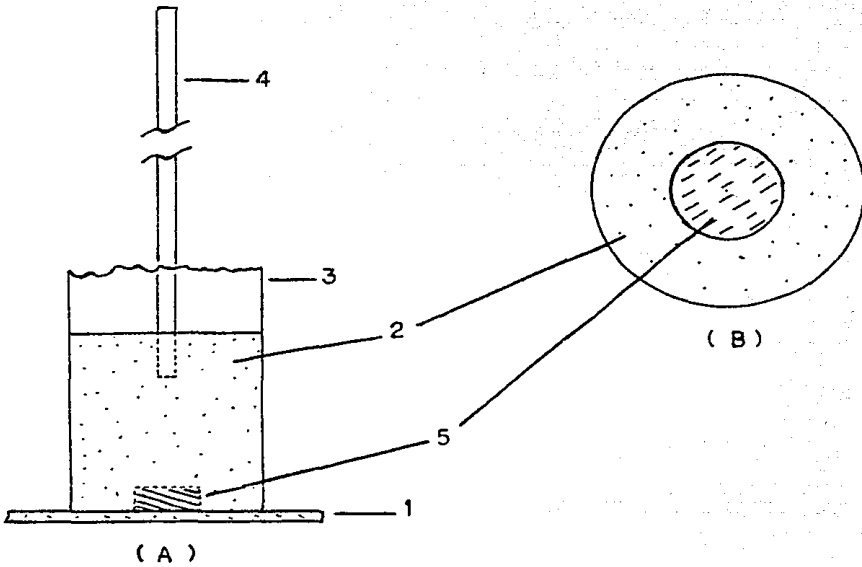


FIGURA. 3. Método de manufactura del dispositivo de cera para la prueba de disolución intrínseca: (A) vista lateral, (B) vista frontal

1. Material de vidrio
2. Mezcla de cera de carnauba-alcohol estearílico
3. Tubo de ensaye
4. Varilla de vidrio
5. Fármaco

DIAGRAMA DE PROCESO

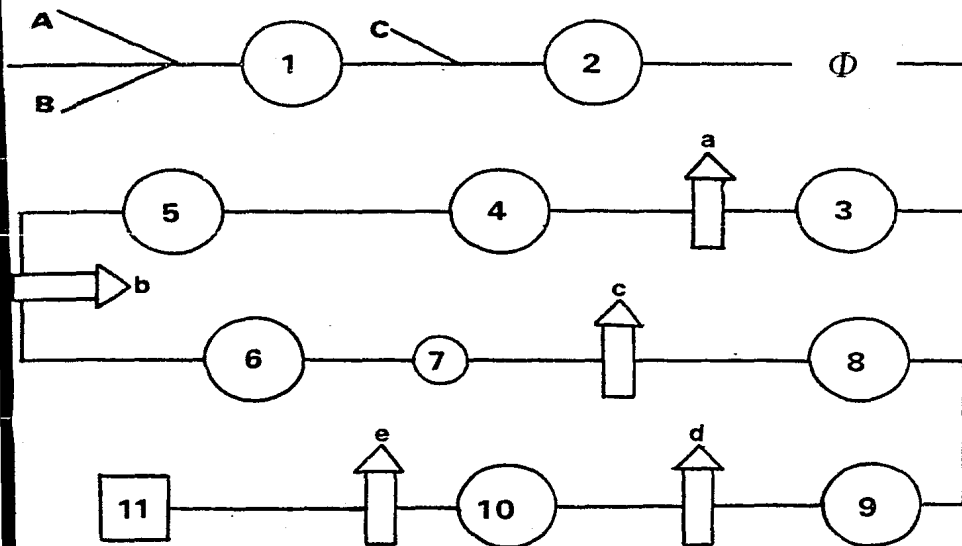


FIGURA 4. Representación esquemática del método de manufactura de los sistemas de liberación controlada.

SUSTANCIAS

- A. Cera de carnauba
- B. Alcohol estearílico
- C. Fármaco

PROCESO

- a). Enfriamiento en baño de hielo
- b). Granulación en seco
- c). Vibración en tamices
- d). Tableteado
- e). Evaluación de peso, dureza y dimensiones

OPERACION

- 1. Recipiente metálico con parrilla de calentamiento. Fusión a 90 °C
- 2. Además de (1), agitación mecánica.
- Φ Dispersión homogénea
- 3. Recipiente metálico con agitación mecánica. Bajar temperatura a 60 °C.
- 4. Congelamiento
- 5. Trituración
- 6. Granulación
- 7. Cernido por malla 12
- 8. Tamizado
- 9. Distribución de tamaño de partículas
- 10. Compresión
- 11. Evaluación

- 30% (p/p) de la fracción entre 800 y 1680 μm
- 30% (p/p) de la fracción entre 590 y 800 μm
- 20% (p/p) de la fracción entre 250 y 590 μm
- 20% (p/p) de la fracción menor de 250 μm

La fórmula porcentual del granulado que se utilizó en la preparación de las tabletas es:

	% (p/p)
Fármaco	35.00
Cera de carnauba	25.00
Alcohol estearílico.	40.00

III.3. Métodos de Evaluación

III.3.1. Disolución Intrínseca

El método que se utilizó para evaluar la velocidad de disolución intrínseca de los fármacos es el método del disco rotatorio, mostrado en la Fig. 5.

El dispositivo de cera conteniendo el fármaco comprimido fué sumergido en 1000ml. de agua desmineralizada (para ASA y para el clorhidrato de papaverina el volumen empleado para clorhidrato de efedrina fué de 500 ml.), para mantener condiciones "Sink" durante todo el proceso de disolución. La velocidad de rotación del disco fué de 100 rpm y la temperatura de operación fué de $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$.

A diferentes intervalos de tiempo, se extrajeron muestras de 3 ml. c/u (cada 4 min. para el clorhidrato de efedrina, cada 10 min para el clorhidrato de papaverina y cada 15 min. para la aspirina), que fueron ensayadas para determinar la cantidad de fármaco disuelto.

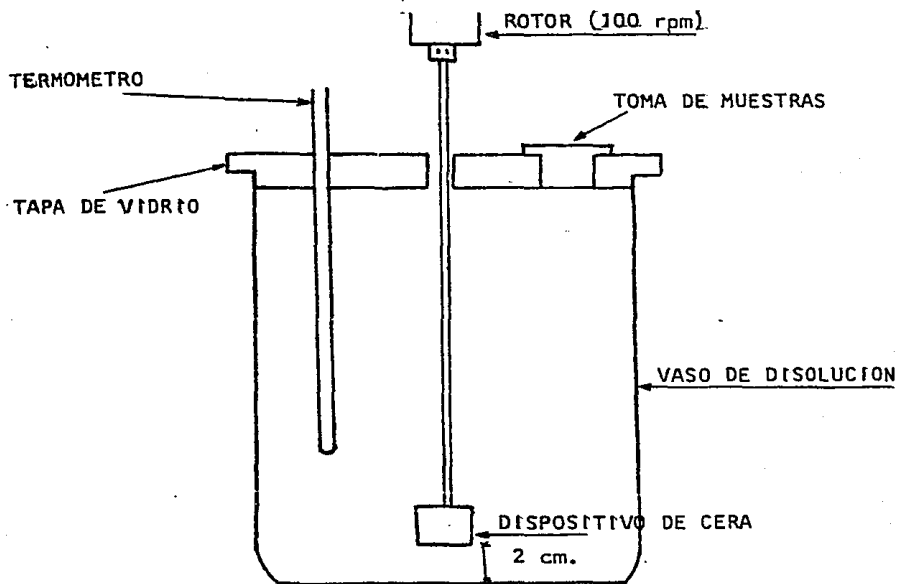


FIGURA 5. Montaje del aparato usado para la prueba de disolución intrínseca, por el método del disco rotatorio.

III.3.2. Disolución de las tabletas de liberación controlada

El procedimiento seguido para evaluar la liberación de los fármacos de las matrices de cera de carnauba y alcohol estearílico, es el reportado en la monografía de la USP XX ²⁷ / de canasta rotatoria.

Se colocan dos tabletas en la canasta, las cuales se sumergen en 1000 ml de agua desmineralizada (para el clorhidrato de efedrina el volumen fué de 300 ml.). La velocidad de rotación de la canasta fué de 100 rpm y la temperatura de operación de $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante 8 horas.

A intervalos de una hora se extrajeron muestras de 3 ml. que fueron analizados para determinar la cantidad de fármaco liberado.

III.3.3. Determinación de la solubilidad de los fármacos

La solubilidad de cada uno de los fármacos en el medio de disolución se determinó de la siguiente manera.

En dos matraces Erlenmeyer de 125 ml. se ponen 50 ml. de agua desmineralizada, que se satura con un exceso de aspirina y clorhidrato de papaverina respectivamente. Para el clorhidrato de efedrina se toman frascos viales de 4 ml., se ponen 2 ml. de agua desmineralizada que se satura con un exceso de fármaco. Estos recipientes se colocan en un baño maría de temperatura controlada a $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ en donde se dejan durante 48 horas, con agitación periódica. Transcurrido este tiempo se toman muestras de la solución saturada y se determina el contenido de fármaco en cada una.

III.3.4. Determinación del contenido de fármaco en las tabletas de Liberación Controlada

El contenido de fármaco en las tabletas se realiza pulverizando la muestra correspondiente, la que se coloca en un recipiente que contiene agua desmineralizada y se agita fuertemente para extraer todo el fármaco contenido. Esta solución se filtra y se afora adecuadamente. De la solu-

ción obtenida se toman muestras que se tratan para determinar el contenido de fármaco.

III.3.5. Determinación de la densidad de los fármacos

Para cada uno de los fármacos, se toman aproximadamente 50 cm^3 de los polvos, que se introducen en una probeta graduada del mismo volumen, enseguida se deja caer la probeta sobre una superficie dura en forma consecutiva desde una altura de 10 cm. hasta que el volumen de la muestra no sufra ninguna variación. Se mide el volumen que ocupa la muestra y se pesa. La densidad de la muestra será igual al peso dividido por el volumen.

III.3.6. Determinación del tamaño de partícula de los fármacos

El método que se utilizó para determinar el tamaño de partícula de la aspirina y del clorhidrato de papaverina, fué el método de Microscopía Óptica.²⁸

Se colocan 3 a 5 gotas de aceite mineral en un vidrio de reloj, se añade una pequeña cantidad del fármaco a examinar y se homogeniza con la punta de una espátula. Una vez homogenizado (y se tiene una suspensión lo suficientemente diluída), se transfieren unas gotitas de la suspensión a un Hemocitómetro y se tapa con un cubreobjetos.

Con la ayuda de un Microscopio Óptico con objetivos 10X y 43X, se visualiza la muestra que se ha colocado previamente en la platina. Primero con el objetivo 10X se cuentan las partículas con un rango de 50 a 200 μm ., después con el objetivo de 43X se cuentan las partículas menores a 50 μm .

Para el clorhidrato de efedrina se utilizó el método de tamizado. Se colocan aproximadamente 12 g. del fármaco en una serie de tamices, las --

cuales se someten a vibración durante 10 min., transcurrido este tiempo se recogen las muestras retenidas en cada tamiz y se pesan. Con los datos obtenidos se hace el análisis matemático necesario para determinar el tamaño de las partículas.

III.3.7. Determinación de las características de las tabletas

El peso promedio de las tabletas para cada fármaco se determinó en una muestra de 15 tabletas.

La dureza de las tabletas para cada fármaco se determinó en una muestra de 9 tabletas, en un Durómetro automático Erweka.

El espesor de las tabletas para cada fármaco se determinó en una muestra de 15 tabletas con ayuda de un medidor tipo Vernier.

El diámetro de las tabletas se considera igual al diámetro de las matrices de la Tableteadora (1 cm.)

III.3.8. Ensayo de las muestras para evaluar el contenido de fármaco

Para evaluar el contenido de fármaco en las muestras fué necesario elaborar una curva de calibración en un medio adecuado.

III.3.8.a. Aspirina

La curva de calibración se prepara pesando con exactitud una muestra de aspirina, que se afora adecuadamente con agua desmineralizada, de aquí se toman muestras ≤ 3 ml., que se diluyen con NaOH 1.6N, para llevar a un pH de 14, necesario para una rápida y completa hidrólisis de la aspirina. Se midieron las absorbancias en U.V. a una longitud de onda de 302 nm obteniéndose el coeficiente de absortividad.

Las muestras que se tomaron de las pruebas de Solubilidad, Contenido de fármaco en las tabletas y de las Disoluciones, se ensayaron tomando -- una alícuota de 3 ml. que se diluyen con NaOH 1.6N para llevarlos a un -- pH de 14. Las absorbancias de estas muestras se leen a 302 nm., con un -- Blanco de NaOH 1.6N.

III.3.8.b. Clorhidrato de papaverina

La curva de calibración se prepara pesando con exactitud una muestra del clorhidrato de papaverina, que se afora adecuadamente con agua desmineralizada, de aquí se toman muestras ≤ 3 ml. que se diluyen con HCl -- 0.16N hasta un volumen de 10 ml. Se leen las absorbancias de estas mues-- tras a una longitud de onda de 251 nm.

Las muestras que se tomaron de las pruebas de Solubilidad, Contenido de fármaco en las tabletas y de las Disoluciones se ensayaron tomando a-- lícuotas de 3 ml. que se diluyen con HCl 0.16N y se leen sus absorbancias a 251 nm. con el mismo ácido como blanco.

III.3.8.c. Clorhidrato de efedrina

La curva de calibración para el clorhidrato de efedrina se prepara -- pesando una muestra del fármaco, la cual se afora con agua desmineraliza-- da y se leen sus absorbancias a una longitud de onda de 251 nm.

Las muestras que se tomaron de las pruebas de Solubilidad, Contenido de fármaco en las tabletas y de las Disoluciones se ensayaron tomando a-- lícuotas diluidas adecuadamente y se leen sus absorbancias a 251 nm. con blancos de agua desmineralizada.

IV. RESULTADOS

IV.1. Tablas

En la tabla I se reportan los resultados obtenidos para la prueba de disolución intrínseca, para cada uno de los fármacos, que corresponden a la cantidad de fármaco disuelto en función del tiempo, con área constante de 0.636 cm^2 . Los valores representan el promedio de tres determinaciones y los datos entre paréntesis corresponden a una desviación estándar de la muestra.

En la tabla II se reportan las características generales de las tabletas de liberación controlada, para cada una de las formulaciones.

El peso y el espesor de las tabletas, es un promedio de 15 determinaciones, el diámetro fué constante (de 1 cm.).

Los datos de dureza son un promedio de 9 determinaciones para cada una de las formulaciones. Las unidades de la dureza corresponden a las del Durómetro empleado en la determinación ($1 \text{ U} = 0.25 \text{ Kg/cm}^2$).²⁹

Los valores de las áreas, se obtienen considerando las tabletas como pequeños cilindros en que, el área total de exposición está dado por:

$$A = 2 \pi r h + 2 \pi r^2 \dots\dots\dots(12)$$

Donde: r = radio de la base circular
 h = altura (espesor de las tabletas)

Es conveniente destacar que el área superficial de exposición de las tabletas no presentó ninguna variación cuantitativa durante el proceso de disolución.

Los datos del porcentaje de fármaco por tableta, corresponden a un promedio de 4 determinaciones para cada una de las formulaciones.

TABLA I

Cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, con área constante de 0.636 cm^2

FARMACO	4	8	12	16	20 † (min)	
EFEDRINA HCl	69.55 (14.2)	133.45 (6.93)	198.60 (29.36)	269.80 (35.42)	325.53 (mg) (35.65)	
	10	20	30	40	50	60 † (min)
PAPAVERINA HCl	23.55 (2.75)	53.11 (5.31)	76.54 (2.4)	101.49 (3.8)	127.89 (6.73)	150.44 (mg) (9.09)
	15	30	45	60	75	90 † (min)
ASPIRINA	5.56 (0.82)	10.62 (0.9)	17.83 (0.54)	24.53 (1.35)	34.74 (3.66)	39.38 (mg) (2.36)

† todos los datos son la media de 3 determinaciones

() ± una desviación estándar

TABLA II

Características de las tabletas de liberación controlada
para cada uno de los fármacos

FARMACO	PESO(mg) (a)	ESPESOR (cm) (a)	DUREZA (Uds) (b)	AREA(cm ²)	%de FARMACO (p/p) (c)
ASPIRINA	496.1 (0.003)	0.5966 (0.005)	8.01 (1.10)	3.445	29.42 (2.30)
PAPAVERINA HCl	497.8 (0.004)	0.6246 (0.005)	12.51 (0.53)	3.533	30.90 (1.11)
EFEDRINA HCl	484.9 (0.007)	0.6073 (0.009)	14.15 (0.78)	3.480	30.75 (0.97)

(a) promedio de 15 determinaciones

(b) promedio de 9 determinaciones

(c) promedio de 4 determinaciones

() ± una desviación estándar

Todos los datos presentados entre paréntesis corresponden a una desviación estándar de las muestras.

Las tablas III, IV y V, resumen el curso de la liberación de los fármacos en el medio de disolución para cada una de las formulaciones.

En la tabla III se reporta la cantidad de fármaco liberado (Q') - en función del tiempo. La tabla IV corresponde a la cantidad de fármaco liberado por unidad de área (Q en mg/cm^2), y la tabla V corresponde al porcentaje de fármaco liberado para cada una de las formulaciones. Los datos entre paréntesis corresponden a una desviación estándar de las muestras.

En la tabla VI se presentan los resultados obtenidos, para el diámetro medio de superficie (d_s), que fué calculado a partir de la siguiente expresión.²⁸

$$d_s = \left| \frac{\sum nd^2}{\sum n} \right|^{1/2} \dots\dots\dots (13)$$

Los datos de la densidad aparente son el promedio de 6 determinaciones para cada uno de los fármacos.

Los datos de la solubilidad de los fármacos corresponden a un promedio de 4 determinaciones en agua desmineralizada a $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Todos los datos entre paréntesis para estos resultados representan una desviación estándar de la muestra.

TABLA III

Cantidad de fármaco liberado de las matrices de cera por tableta								
Q'(mg) ^a								
FARMACO	1	2	3	4	5	6	7	8 f (Hrs.)
ASPIRINA	6.32 (0.10)	8.74 (0.47)	9.66 (0.02)	10.75 (0.31)	11.75 (0.77)	12.80 (0.74)	13.30 (0.36)	14.22 (0.42)
PAPAVERINA HCl	14.05 (1.85)	17.14 (1.05)	20.00 (1.13)	22.10 (2.31)	23.76 (2.10)	25.25 (0.13)	26.58 (1.53)	28.46 (1.35)
EFEDRINA HCl	33.97 (0.26)	48.56 (0.80)	58.17 (1.13)	67.23 (1.83)	73.68 (2.34)	81.36 (1.73)	85.51 (2.65)	89.97 (4.80)

^a promedio de 3 determinaciones

() ± una desviación estándar

TABLA IV

Cantidad de fármaco liberado de las matrices de cera por unidad de área
 Q ($\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2}$)^a

FARMACO	1	2	3	4	5	6	7	8 (Hrs.)
ASPIRINA	1.83 (0.03)	2.54 (0.14)	2.80 (0.01)	3.12 (0.09)	3.41 (0.22)	3.71 (0.21)	3.86 (0.10)	4.13 (0.12)
PAPAVERINA HCl	3.98 (0.26)	4.85 (0.15)	5.66 (0.16)	6.26 (0.33)	6.72 (0.30)	7.15 (0.02)	7.52 (0.22)	8.05 (0.19)
EFEDRINA HCl	9.77 (0.08)	13.96 (0.23)	16.72 (0.33)	19.33 (0.52)	21.18 (0.67)	23.39 (0.50)	24.58 (0.76)	25.86 (1.40)

^a promedio de 3 determinaciones

() \pm una desviación estándar

TABLA V

Porcentaje de fármaco liberado de las matrices de cera por tableta
(% p/p)^a

FARMACO	1	2	3	4	5	6	7	8 f (Hrs.)
ASPIRINA	4.33 (0.07)	5.99 (0.32)	6.63 (0.01)	7.36 (0.21)	8.05 (0.53)	8.77 (0.51)	9.11 (0.25)	9.74 (0.29)
PAPAVÉRINA HCL	9.14 (1.20)	11.14 (0.68)	13.00 (0.73)	14.37 (1.50)	15.45 (1.36)	16.41 (0.08)	17.28 (0.99)	18.50 (0.88)
EFEDRINA HCL	22.78 (0.18)	32.57 (0.54)	39.01 (0.76)	45.09 (1.22)	49.42 (1.57)	54.57 (1.16)	57.35 (1.78)	60.34 (3.22)

^a promedio de 3 determinaciones
() ± una desviación estándar

TABLA VI

Características físico-químicas de los farmacos estudiados

FARMACO	d_s (μm)	ρ_a (g/ml) ^a	S (mg/ml) ^b	dc/dt (mg/s) $\times 10^3$
ASPIRINA	69.05	0.962 (0.02)	9.415 (0.69)	7.88 (1.05) ^c
PAPAVERINA·HCl	23.48	0.928 (0.03)	43.25 (0.90)	42.1 (2.00) ^c
EFEDRINA·HCl	478.46	0.626 (0.006)	363.7 (25.68)	270.0 (16.31) ^c

a) promedio de 6 determinaciones

b) " " 4 "

c) \pm un intervalo de confianza del 95.0 %

() \pm una desviación std.

IV.2. Gráficas

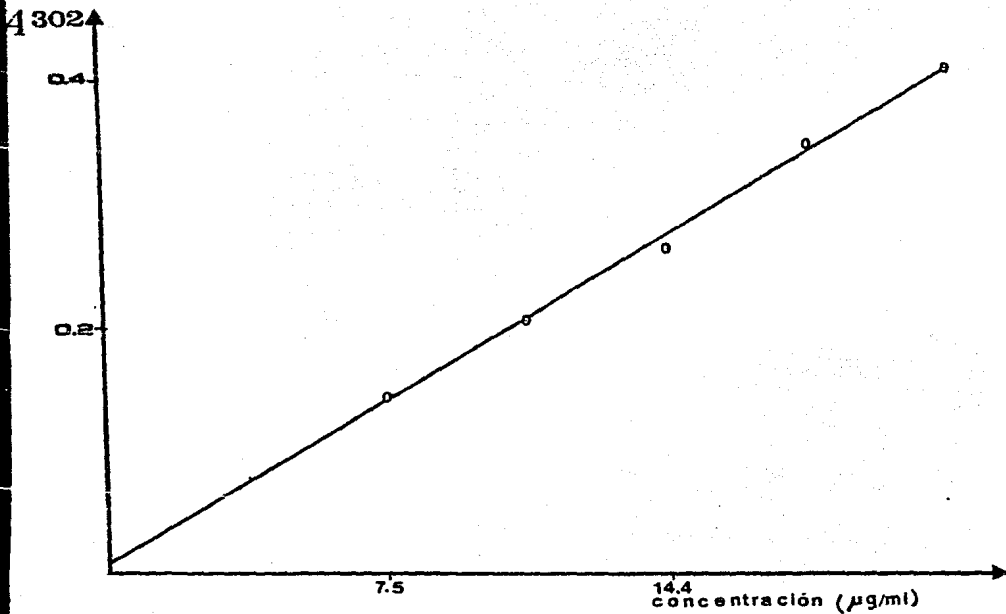
Las gráficas 1a, 1b, y 1c representan las curvas de calibración para cada uno de los fármacos, determinados por métodos espectrofotométricos.

La gráfica 1a corresponde a la curva de calibración para la aspirina la gráfica 1b para el clorhidrato de papaverina y la gráfica 1c para el clorhidrato de efedrina.

A pie de gráfica para cada una de las curvas de calibración se reportan los valores de la correlación lineal obtenidos por mínimos cuadrados, el valor de la pendiente y el valor de la ordenada al origen, así mismo el valor del coeficiente de absortividad con celdas de 1 cm.

La gráfica 2, corresponde a la representación de la tabla I, que ilustra los perfiles de disolución para cada uno de los fármacos en la prueba de disolución intrínseca.

Las gráficas 3a y 3b son la presentación de los datos correspondientes a las tablas IV y V respectivamente, que ilustran los perfiles de la liberación para cada uno de los fármacos de las matrices de cera.



GRAFICA 1a. Curva de Calibración para la evaluación de la Aspirina, en NaOH 1.6N con celdas de 1 cm.

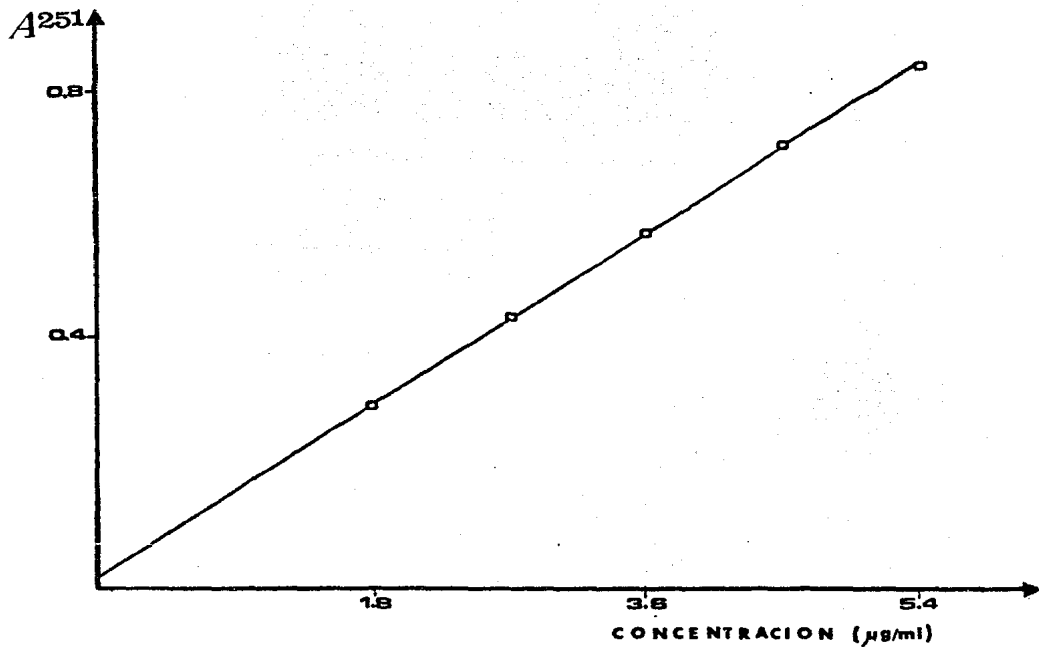
$$r = 0.999$$

$$r^2 = 0.999$$

$$b = 0.0106$$

$$m = 0.0186$$

$$C = 18.563 \text{ ml/mg}$$



GRAFICA 1b. Curva de Calibración para la evaluación del Clorhidrato de Papaverina, en HCl 0.16N

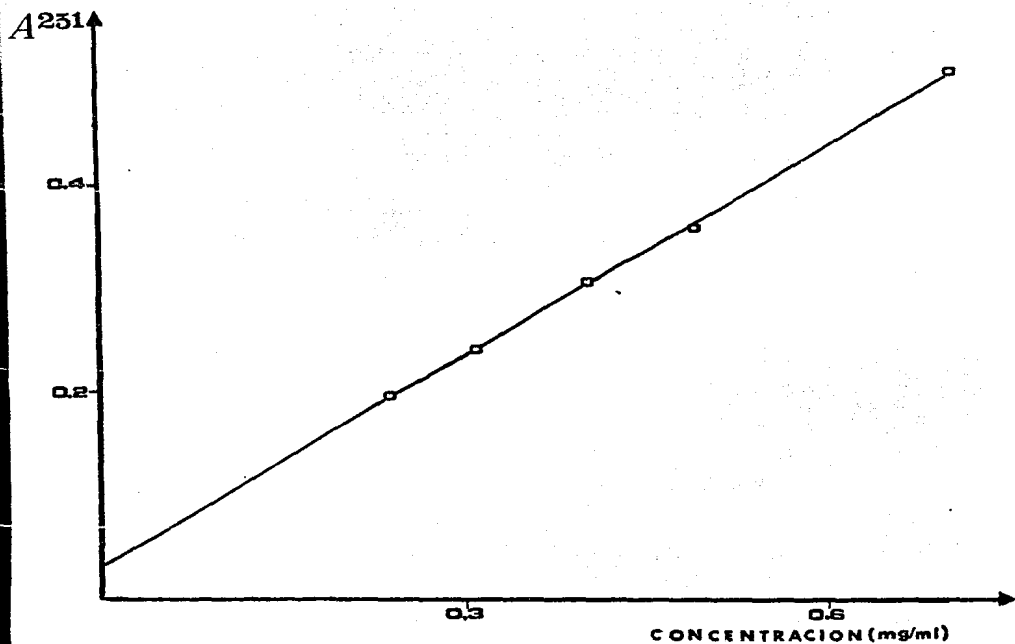
$$r = 0.999$$

$$b = 0.0167$$

$$c = 153.62 \text{ ml/mg.}$$

$$r^2 = 0.999$$

$$m = 0.153$$



GRAFICA 1c. Curva de Calibración para la evaluación del Clorhidrato - de Efedrina, en agua desmineralizada.

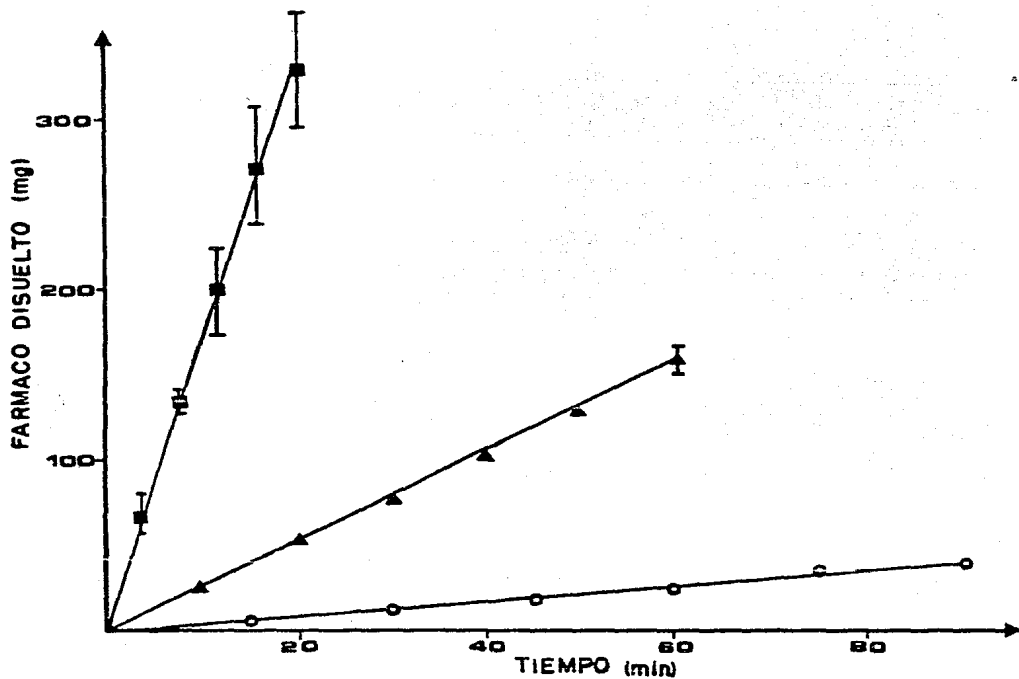
$$r = 0.999$$

$$r^2 = 0.999$$

$$b = 0.043$$

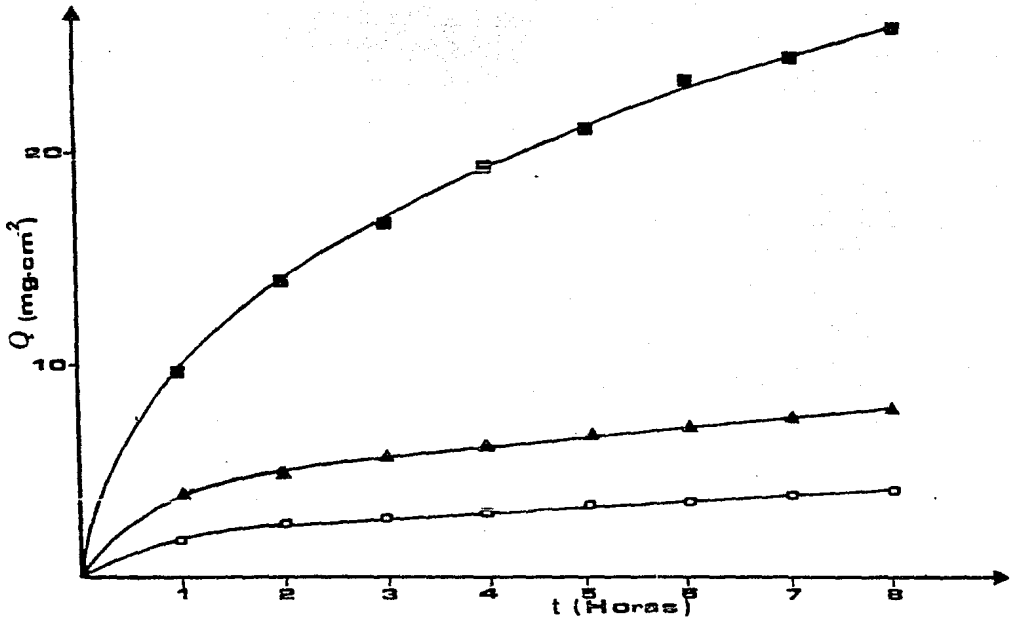
$$m = 6.51 \times 10^{-3}$$

$$f = 0.651 \text{ ml/mg.}$$



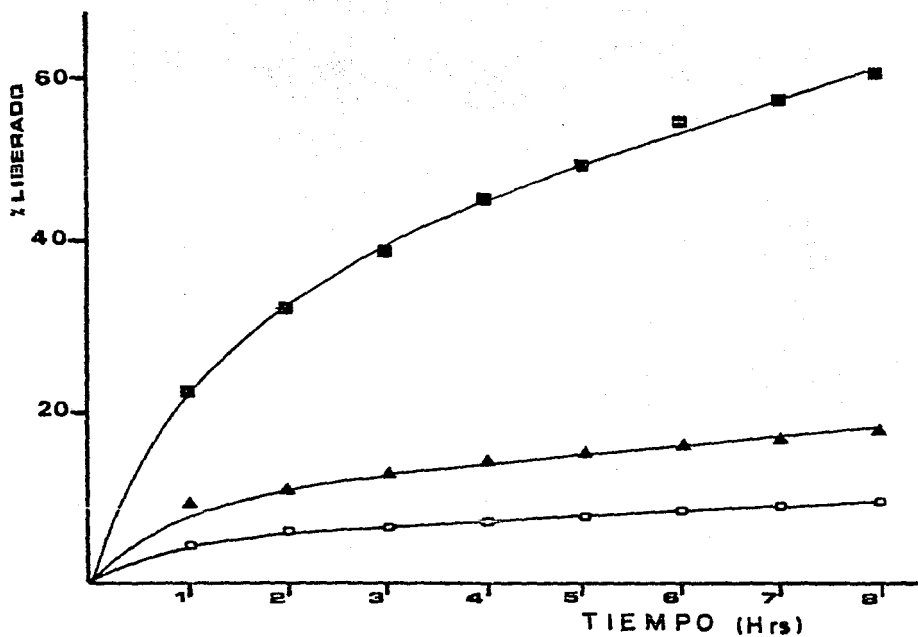
GRAFICA 2. Representación de los perfiles de disolución para la prueba de disolución intrínseca.

- Aspirina
- ▲ Clorhidrato de Papaverina
- Clorhidrato de Efedrina



GRAFICA 3a. Perfil de disolución de las tabletas de liberación controlada, que corresponde a la cantidad de fármaco liberado para los tres sistemas trabajados.

- Aspirina
- ▲ Clorhidrato de Papaverina
- Clorhidrato de Efedrina



GRAFICA 3b. Perfil de disolución de las tabletas de liberación controlada, que corresponde al porcentaje de fármaco liberado de las matrices contra el tiempo.

- Aspirina
- ▲ Clorhidrato de Papaverina
- Clorhidrato de Efedrina

V. DISCUSION

V.1. Sobre las formulaciones experimentadas y los procedimientos utilizados

En la manufactura de las tabletas para la prueba de disolución intrínseca, es necesario destacar que las diferencias presentadas en la fuerza de compresión y al tiempo a las que fueron sometidas (secc. III. 2.1.), se debió a las características particulares de los fármacos. El propósito inicial fué comprimir los fármacos a una presión de 250 Kg/cm^2 , durante 20 segundos en forma constante.

Debido a que la aspirina presentó problemas de laminación al ser sometida a ésta presión por 20 segundos, fué necesario reducir el tiempo a 10 segundos. El clorhidrato de papaverina a presión de 250 Kg/cm^2 también presentó problemas de laminación por lo cual fué necesario reducir la compresión a 200 Kg/cm^2 . Como el clorhidrato de efedrina no presentó ningún problema, se mantuvieron las condiciones iniciales de presión y tiempo.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la prueba de disolución intrínseca, se puede pensar que las diferencias observadas durante la compresión no tuvieron efectos cuantitativos sobre la velocidad de disolución, ya que estas diferencias son mínimas. (tabla VI)

En relación a la manufactura de los sistemas de liberación controlada, cabe destacar que originalmente, la formulaciones se prepararon con un 35 % de fármaco, sin embargo, como se puede observar en la tabla II, los porcentajes que realmente se lograron incorporar fué de alrededor del 30%. La única explicación viable para estas diferencias, es la ineficiencia en el proceso de congelamiento, que favorece la sedimentación del fármaco, debido a que éste forma con la base fundida una suspensión inestable. En este punto se descarta la posibilidad de la influencia de los -

métodos de cuantificación, ya que se puede observar en la tabla II, que los coeficientes de variación en el porcentaje de fármaco por tableta es insignificante.

Con la finalidad de hacer comparables entre sí las formulaciones se trató de mantener constante las características de las tabletas como son; peso, espesor, y dureza, lo cual se consiguió parcialmente, ya que como se observa en la tabla II, los valores de dureza para la aspirina son menores a las obtenidas para el clorhidrato de papaverina y efedrina.

Estas diferencias observadas en la dureza no significan una fuerza de compresión baja para la formulación de aspirina, sino que fué un problema presentado por las características fisicoquímicas del fármaco, lo que provoca que aún a altas fuerzas de compresión la tableta tenga una dureza muy baja, mientras tanto las formulaciones con el clorhidrato de papaverina y efedrina con fuerzas de compresión menores adquirieron valores de dureza altos.

4.2. Sobre la Disolución Intrínseca de los fármacos

Es conveniente destacar que el método empleado en la determinación de la velocidad de disolución de los fármacos descrita en la sección III. 3.1., en forma general es adecuada, ya que debido al carácter insoluble de la mezcla cera de carnauba-alcohol estearílico permite mantener constante el área de exposición de los fármacos durante todo el proceso de disolución y la buena correlación obtenida en los perfiles de disolución así lo indican (gráfica 2).

Las pendientes que se obtienen de graficar, cantidad de fármaco disuelto contra tiempo (gráfica 2), corresponden a la velocidad de disolución de los fármacos, las cuales están reportadas en la tabla VI, con un intervalo de confianza del 95 %. Aquí se puede observar que a mayor solubilidad corresponde una mayor velocidad de disolución, obteniéndose de esta manera la velocidad de disolución más baja para la aspirina y la velocidad de disolución mayor para el clorhidrato de efedrina.

Debido a que la velocidad angular de rotación (ω), el área de exposición y la viscosidad cinemática (ν) son constantes, se tiene que;

$$K_d = 0.62 A \nu^{-1/6} \omega^{1/2} \dots\dots\dots (14)$$

que al ser sustituido en la ecuación (9) produce:

$$\frac{dc}{dt} = K_d D^{2/3} s \dots\dots\dots (15)$$

Como los valores de D son muy semejantes de un fármaco a otro (tabla VII), esta ecuación predice que bajo las mismas condiciones de operación, la velocidad de disolución será directamente proporcional a la solubilidad.

TABLA VII

Comparación de la difusión de los fármacos y los valores de la constante de disolución intrínseca (K)

FARMACO	D (cm ² /s) x 10 ⁶	h (cm) x 10 ⁴	K (cm/s) x 10 ³
ASPIRINA [•]	4.85	36.77	1.32
PAPAVERINA·HCl [•]	6.08	39.66	1.53
EFEDRINA·HCl [•]	4.05	34.63	1.17
CORTISONA·H ₂ O ⁺	8.70	50.00	1.69
LEVODOPA ⁺	8.70	50.00	1.77

• Obtenidos experimentalmente

+ Obtenidos de la bibliografía³² a 55 r.p.m.

En la tabla VII se reportan los valores obtenidos para la constante de disolución intrínseca (K), que fueron calculados a partir de la ecuación (5) de Noyes-Whitney donde,

$$K = \frac{dc/dt}{A S}$$

Debido a la relación directamente proporcional que existe entre la velocidad de disolución y la solubilidad, se espera que el valor de K permanezca constante para cada uno de los fármacos. En la tabla VII se puede observar los valores de K, los cuales son muy semejantes entre sí. Estas mismas observaciones fueron hechas por Serajudin y Jarowsky,¹² con sistemas donde trabajan fármacos con diferentes grados de ionización, en donde no existe influencia del pH del medio, para fármacos ácidos, habiendo una notable diferencia para las sales respectivas.

Con ayuda de la ecuación (15) se obtiene el valor del coeficiente de difusión (D) como;

$$D = \left| \frac{dc}{dt} \right|^{3/2} (K_d S)^{-3/2} \dots\dots\dots(16)$$

Los cuales son calculados y reportados en la tabla VIII en donde no se observa relación entre el valor del coeficiente de difusión y la solubilidad.

Una vez obtenido el valor del coeficiente de difusión, se obtiene el grosor de la película de difusión con ayuda de la ecuación (8). Los valores se reportan en la tabla VII. En este caso tampoco existe relación con la solubilidad, en cambio, cuando el valor de la película de difusión tiende a ser relativamente alto, el valor del coeficiente de difusión también es alto, lo cual permite mantener constante el valor de la constante de disolución intrínseca (K), para los tres fármacos trabajados, debido a la relación de Nernst-Brunner,⁴ donde:

$$K = \frac{D}{h}$$

El valor de la constante de disolución intrínseca calculado a partir de la anterior expresión es exactamente igual al valor calculado a partir de la ecuación de Noyes-Whitney, lo cual indica la validez de los dos métodos.

El valor de la película de difusión obtenido por el método antes mencionado está experimentalmente de acuerdo por Levy³⁰ y Cressman,³¹ que indirectamente nos proporciona la certeza de la buena absorción que se puede obtener de estos fármacos, mientras se mantenga constante el valor de K y el valor de la difusividad. Un valor reportado para la película de difusión es de 50×10^{-4} cm.³², cuya diferencia con los resultados obtenidos para los fármacos trabajados, sea tal vez por la velocidad de agitación.

Hussain A.³², demuestra que a través de relaciones matemáticas se puede predecir la velocidad de disolución, los valores de la constante de disolución intrínseca para la hidrocortizona y levodopa son de 1.7 y 1.8×10^{-3} cm/seg. respectivamente, con valores de solubilidad de 0.28 y 3.78 mg/ml. Es importante destacar este hecho, puesto que de acuerdo a los resultados de solubilidad, para los sistemas trabajados en este estudio con un rango de solubilidad de 9.4 y 364 mg/ml. y con estos valores de solubilidad dimensionalmente el valor de la constante de disolución intrínseca es prácticamente el mismo. Pudiérase consecuentemente concluir que la velocidad de disolución intrínseca de los fármacos tiene poca influencia en el valor final de la constante de disolución intrínseca.

Como ya se mencionó anteriormente, el grosor de la película de difusión, aparentemente es el parámetro que mantiene vigente la ecuación de Noyes-Whitney. La difusividad, para que se mantenga directamente proporcional tendría que aumentar a disminuir en función de la solubilidad.

Grijseels et al.⁶ estudiando el efecto del tamaño del poro en "pellets" comprimidos, demuestran que experimentalmente con discos rotativos en diferentes sustancias con rango de solubilidad entre 5.1 y 48.8 mg/ml, el coeficiente de difusión, dimensionalmente no varía. En el presente trabajo, el rango de solubilidad fué de 9.4 y 363.7 mg/ml. para aspirina

y efedrina respectivamente, esperaríamos una difusividad en ese orden, -- sin embargo, desde el punto de vista de actividad física del sistema que se sometió a disolución se obtienen porosidades de 31.1 y 55.5 % para aspirina y efedrina respectivamente lo cual implica que el valor de la película de difusión no representa el carácter real que se manifiesta en la ecuación de Nernst-Brunner y que, lo que realmente nos da la mayor influencia en la difusividad y solubilidad son los parámetros de porosidad que ya han sido manejados por varios autores (Higuchi,¹⁶ Desai,²⁰ Grijseels y otros.).

V.3. Elección del modelo matemático que describe la liberación

De acuerdo a la bibliografía consultada¹³⁻¹⁶ la liberación para este tipo de sistemas, sigue el modelo de la raíz cuadrada de T. Higuchi,¹⁶ -- sin embargo, otros reportes²⁰ indican que la solubilidad es un factor que puede modificar el patrón de liberación.

Por esta razón se consideró pertinente la elección del modelo que -- describa el comportamiento de la liberación, por lo cual, en base a la -- bibliografía consultada se eligió el modelo de difusión controlada pro-- puesta por T. Higuchi, que se apoya en los resultados obtenidos al evalu-- luar los modelos mencionados en la introducción, siguiendo el tratamiento propuesto por Cobby "et al"². Estos resultados se presentan en la tabla - VIII, en donde se observa que las mejores correlaciones son obtenidas a - partir del modelo de difusión controlada. (gráfica 4).

Una vez que se ha establecido que la liberación sigue el modelo ci-- nético de T. Higuchi, se utilizó el procedimiento descrito por Sinclair y Peppas,³³ para la caracterización del sistema como "Fickiano" y "no Fickia-- no".

De acuerdo al modelo de difusión controlada, la cantidad de fármaco liberado por unidad de área superficial expuesta, es lineal a la raíz --- cuadrada del tiempo, por lo cual se puede expresar bajo la siguiente e -- cuación:

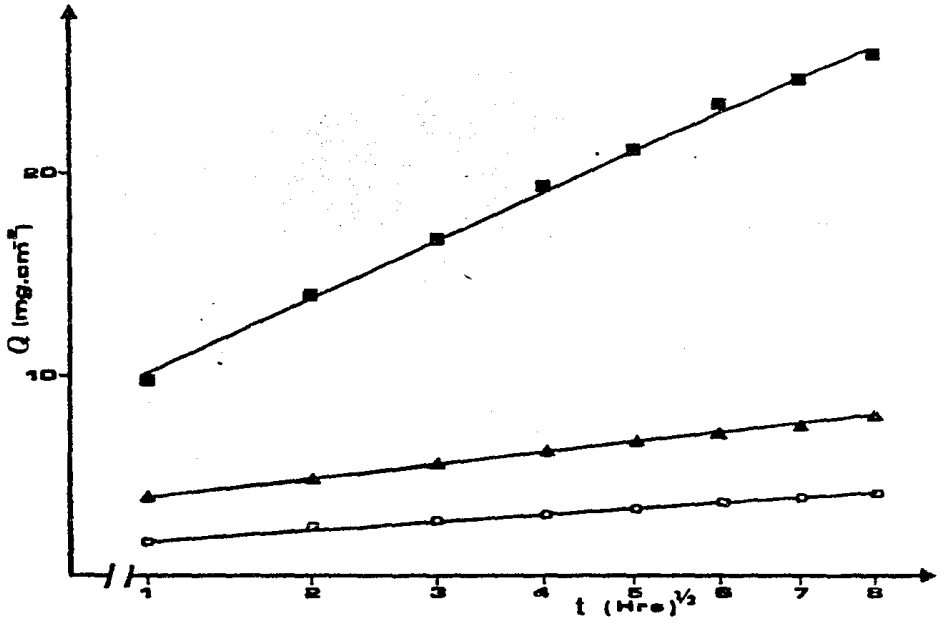
$$f_t = K t^n \dots\dots\dots(17)$$

De acuerdo a Sinclair y Peppas,³³ existen dos mecanismos de trans--- porte en la liberación de los fármacos, que aparentemente son independien-- tes, una difusión "Fickiana" y una difusión "no Fickiana", en donde el -- valor de n determina el tipo de difusión que predomina en la liberación

TABLA VIII

Datos de la correlación líneal para cada uno de los modelos comparados y para cada uno de los fármacos

FARMACO	MODELO				
	ORDEN CERO	PRIMER ORDEN	RAIZ CUBICA	DIF.CONTROLADA	
ASPIRINA	r	0.9825	-0.9833	-0.9830	0.9969
	r ²	0.9653	0.9670	0.9663	0.9937
	b	0.0425	-0.0429	0.9857	0.0168
	m	0.0072	-0.0078	-0.0025	0.0285
PAPAVERINA HCl	r	0.9880	-0.9903	-0.9694	0.9992
	r ²	0.9762	0.9806	0.9398	0.9984
	b	0.0865	-0.0892	0.9697	0.0413
	m	0.0128	-0.0149	-0.0046	0.0505
EFEDRINA HCl	r	0.9821	-0.9953	-0.9919	0.9984
	r ²	0.9646	0.9907	0.9839	0.9968
	b	0.2169	-0.2000	0.9299	0.0305
	m	0.0521	-0.0943	-0.0257	0.2065



GRAFICA 4. Representación del modelo de T. Higuchi para la liberación de los fármacos de las matrices. (cantidad de fármaco liberado por unidad de área -- contra la raíz del tiempo)

- Aspirina
- ▲ Clorhidrato de Papaverina
- Clorhidrato de Efedrina

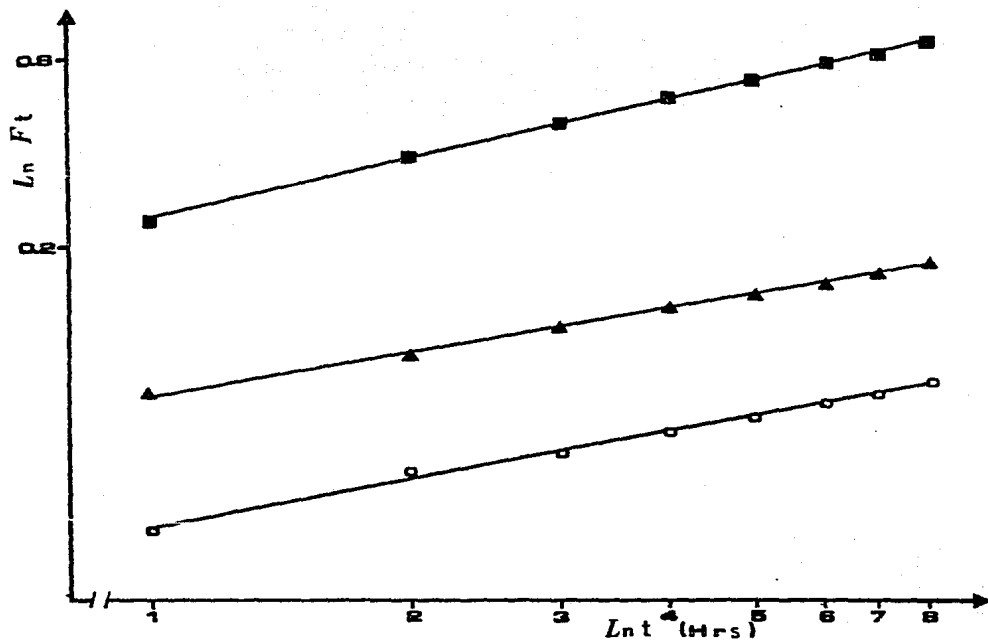
para valores de $n = 0.5$ predomina la difusión "Fickiana" y para valores de n diferente a 0.5, existen otros tipos de difusiones "no Fickiano" o irregulares.

Los valores de n son obtenidos en forma experimental (tabla IX) - que resulta de la pendiente de graficar la ecuación (17) en su forma logarítmica. (gráfica 5).

$$\ln f_t = \ln K + n \ln t \dots\dots\dots (18)$$

Los valores de n reportados en la tabla IX, presentan un intervalo de confianza del 95.0%, mediante una regresión lineal de Gauss-Newton, -- para los tres sistemas trabajados.

Con los valores de n obtenidos para cada sistema, se puede establecer, que el tipo de difusión que predomina en las liberaciones para -- estos sistemas es la "Fickiana", ya que n toma valores muy próximos a -- 0.5.



GRAFICA 5. Representación del modelo de Peppas, para la caracterización del sistema como "Fickiano" y/o "no Fickiano" para los tres sistemas trabajados.

- Aspirina
- ▲ Clorhidrato de Papaverina.
- Clorhidrato de Efedrina

TABLA IX

Características de los fármacos y de los sistemas de liberación

FARMACO	Vol (cm ³)	A' (g/cm ³)	ε	τ	D (cm ² /s) x 10 ⁸	K (mg/cm ² s ^{1/2}) x 10 ²	n
ASPIRINA	0.468	0.311	0.032	2.23	6.96	2.02 (0.182)	0.378 (0.053)
PAPAVERINA·HCl	0.490	0.313	0.062	7.62	4.95	3.66 (0.187)	0.338 (0.021)
EFEDRINA·HCl	0.477	0.312	0.311	12.71	9.59	14.75 (0.979)	0.468 (0.017)

() ± un intervalo de confianza del 95.0%

V.4. Efecto de la solubilidad del fármaco sobre su velocidad de liberación.

Antes de iniciar el análisis sobre este punto, es necesario establecer el mecanismo de liberación para este tipo de matrices con la finalidad de facilitar el estudio de los resultados obtenidos.

El mecanismo de liberación se realiza mediante un proceso de lixiviación entre la matriz y el medio de disolución, produciéndose poros de liberación por la penetración del medio de disolución, el fármaco se disuelve y es acarreado hacia el seno de la solución. Lechuga y Alvarez,¹⁵ comprobaron la formación de poros en matrices de cera de carnauba y alcohol estearílico, al tomar microfotografías antes y después del proceso de disolución en donde se observa que después de 8 horas de disolución, la matriz presenta una gran cantidad de poros en su superficie.

La influencia de la solubilidad del fármaco en la velocidad de liberación es determinante, se observa que para la aspirina, con una solubilidad muy baja, el porcentaje de fármaco liberado durante las 8 horas es muy bajo, inferior al 10% (tabla V), mientras que para el clorhidrato de efedrina, que posee la mayor solubilidad, se obtiene la mayor liberación, que fué alrededor del 60.0% en 8 horas.

Esta marcada influencia de la solubilidad se puede explicar por la velocidad de disolución del fármaco, ya que la aspirina al tener una velocidad de disolución muy baja tarda en disolverse, lo que evita una mayor creación de poros, por donde pudiese entrar una mayor cantidad de medio, lo que repercute en una liberación muy pobre. Mientras que para el clorhidrato de efedrina, con una velocidad de disolución muy alta se disuelve rápidamente al estar en contacto con el medio de disolución y se extrae de la matriz, lo que favorece a la creación de poros por donde puede entrar una mayor cantidad de medio de disolución.

De acuerdo a Desai "et al",³⁴ la porosidad (ϵ) es la fracción del volumen de la matriz que existe como poros o canales por donde el medio de disolución puede penetrar, y está expresado bajo la siguiente ecuación

$$\epsilon = \epsilon_d + \epsilon_{\text{aire}} + \epsilon_{\text{otros}} \dots\dots\dots(19)$$

donde: ϵ_d = porosidad creada por la extracción del fármaco
 ϵ_{aire} y ϵ_{otros} , son las porosidades creadas por la salida -- del aire atrapado en la matriz y otras sustancias solu -- bles contenidas en la matriz.

Si se asume que el volumen específico del fármaco es el recíproco de la densidad ($1/\rho$), se puede expresar la porosidad creada en la matriz -- por la extracción del fármaco como:

$$\epsilon_d = A_s/\rho \dots\dots\dots(20)$$

donde, A_s se considera como la cantidad de fármaco extraída al final del proceso de disolución por unidad de volumen de la matriz, en donde el volumen está dado por;

$$V = \pi r^2 h \dots\dots\dots(21)$$

Generalmente para las tabletas obtenidas por compresión,

$$\epsilon_d \gg \epsilon_{\text{aire}} + \epsilon_{\text{otros}}$$

por lo cual la ecuación (19) se puede reducir a:

$$\epsilon = A_s/\rho \dots\dots\dots(22)$$

Los valores de la porosidad calculados a partir de la ecuación (22), se presentan en la tabla IX para cada una de las formulaciones estudiadas

Desde el punto de vista de solubilidad, y de acuerdo a las consideraciones hechas previamente entre la solubilidad y la difusión se esperaba que la difusividad fuera menor en la tableta terminada, ya que esa difusividad representa teóricamente tres diferentes difusividades; la de la salida a través del poro hasta el límite de la tableta, la salida a través de la película de difusión, y la difusividad en el medio de disolución. Los valores están reportados en la tabla IX, desde el punto de vista de porosidad y de acuerdo a Desai,³⁴ con una mayor porosidad esperamos una mayor difusividad, concepto que se confirma en el presente estudio, como se indica en la tabla IX.

Por otra parte, los valores del factor de tortuosidad fueron estimados a partir de la siguiente ecuación:³⁵

$$D' = \frac{\epsilon}{\tau} D \dots\dots\dots(23)$$

donde: D' = coeficiente de difusión efectiva del fármaco
 D = coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución.

Los valores del coeficiente de difusión efectiva se pueden estimar de la siguiente manera.

Se reescribe la ecuación (4) como:

$$Q = \left(\frac{\epsilon}{\tau} D \right)^{1/2} (2 A' S t)^{1/2} \dots\dots(24)$$

considerando que $A' \gg S$.

Si se sustituye la ecuación (23) en la ecuación (24) se tiene:

$$Q = (2 D' A' S t)^{1/2} \dots\dots\dots(25)$$

y si a partir de la ecuación (4) se considera que:

$$Q = K t^{1/2},$$

que al ser sustituida en la ecuación (25) y ésta se resuelve para D' , se tiene que:

$$D' = \frac{K^2}{2 A' S} \dots\dots\dots(26)$$

en donde K es la constante de velocidad de liberación obtenida a partir del modelo de Higuchi, al graficar Q vs $t^{1/2}$ (gráfica 4). Los valores de A' son calculados de la relación, cantidad de fármaco en la tableta entre el volumen de la tableta.

Finalmente la ecuación (23) puede ser resuelta para τ como:

$$\tau = \frac{\epsilon D}{D'} \dots\dots\dots(27)$$

En la tabla IX, se presentan los valores de ϵ en donde se observa que para la aspirina, el valor de ϵ es muy pequeño, consecuencia de la pobre liberación que se obtuvo, mientras que para el clorhidrato de efedrina, el valor de la porosidad es relativamente grande.

Es evidente, a partir de la ecuación (22) que el valor de la porosidad es inversamente proporcional a la densidad del fármaco, factor que influye en éste caso para el clorhidrato de efedrina, en el valor de la porosidad obtenida, mientras que para la aspirina y el clorhidrato de papaverina al tener densidades relativamente altas, y una baja liberación, se obtienen valores de porosidad muy bajos.

Los valores del factor de tortuosidad se presentan en la tabla IX, donde se observa un incremento en el factor de tortuosidad al aumentar la liberación del fármaco, que de manera idealizada debiera estar invertido. Estos valores se pueden explicar de dos maneras; primero, si sustituimos la ecuación (26) en la ecuación (27), se tiene;

$$\tau = \frac{2 D A' S \epsilon}{K^2} \dots\dots\dots (28)$$

en donde se observa que el valor de τ es directamente proporcional a la solubilidad del fármaco, y éste es el único parámetro que difiere bastante entre ellos, con lo cual al tener una solubilidad muy alta, el clorhidrato de efedrina adquiere valores de tortuosidad altos, y al contrario, para la aspirina, por su baja solubilidad, valores de tortuosidad bajos.

Por otra parte, en la tabla VI se presentan los valores del tamaño de partícula de los fármacos, en donde se observa que el fármaco con tamaño de partícula mayor es el clorhidrato de efedrina, la que va a provocar una obstrucción en los canales de liberación que repercute en una mayor tortuosidad del sistema (figura 6).

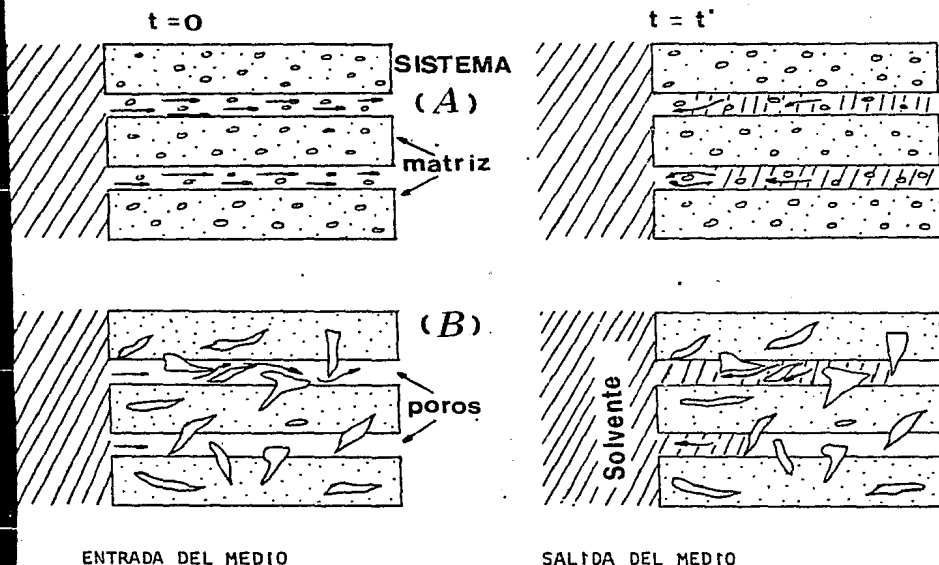


FIGURA 6. Efecto del tamaño de partícula del fármaco sobre la tortuosidad del sistema de liberación.

- A. Tamaño de partícula pequeño (la penetración del solvente es fácil y completa).
- B. Tamaño de partícula grande (en éste caso, la penetración del solvente es difícil por la tortuosidad creada por el fármaco, siendo incompleta).

VI. CONCLUSIONES

- 1.- Las diferencias observadas en la fuerza y tiempo de compresión, fueron debidas a las características de adhesión de las diferentes formas cristalinas de los fármacos.
- 2.- De acuerdo a Noyes-Whitney, se demuestra que, para que la velocidad de disolución siga una cinética de orden cero con respecto a la solubilidad, deberán mantenerse constantes todos los demás parámetros -- (K, A, h, D).
- 3.- Se demuestra la validez de la ecuación de Levich, para el cálculo del espesor de la película de difusión y del coeficiente de difusión, con los cuales se puede calcular el valor de la constante de disolución intrínseca, que numéricamente es el mismo que se obtiene de la ecuación de Noyes-Whitney.
- 4.- Con el conocimiento del valor de la película de difusión, se puede -- conocer indirectamente la absortividad de los fármacos.
- 5.- La solubilidad intrínseca de los fármacos, tiene poca influencia en la constante de disolución intrínseca, que está influenciado por la porosidad de los sistemas trabajados.
- 6.- Se confirma que la liberación de los fármacos, se adapta al modelo de difusión controlada de T. Higuchi, denominado últimamente como "Fickiano".
- 7.- Finalmente se presenta una alternativa para el cálculo de; h, D, ϵ y τ a través de parámetros experimentalmente obtenidos con el estudio de la solubilidad.

VII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Afache, J.M. "et al", "Biofarmacia", Ed. Manual Moderno, México, ---
280 (1982).
- 2.- Cobby, J. Mayerson, M. y Walker, G., "Journal of Pharmaceutical Sciences" 63, 725-26 (1974).
- 3.- Noyes, A., Whitney, W. "Journal Amer. Chem. Soc." 19, 930-34 (1987).
- 4.- Brunner, E. "Physik. Chem." 47, 56 (1904).
- 5.- Levich, V. "Physicochemical Hydrodynamics" Prentice Hall, pp. 139,301
- 6.- Grijseels, H. "et al" "International Journal of Pharm." 14, 305 (1998
(1983).
- 7.- Hixson y Crowell "Industrial Engineering Chemistry" 23, 923 (1931).
- 8.- Wurster, D. Taylor, P. "Jour. of Pharm. Scie." 54, 174 (1965).
- 9.- Grijseels, H. Crommelin, D. DeBlaey, C. "Pharm. Weekbl. Scie." Edn.3
(129-44).
- 10.- Kaplan, S. "Drug. Metab. Rev." 1, 15-33.
- 11.- Wood, J. Syarto, J. y Letterman, H., "Jour. of Pharm. Scie." 54 --
1068 (1965).
- 12.- Serajudin, A. y Jarowski, C. , "Jour. of Pharm. Scie." 74, 151-54 --
(1985).
- 13.- Dakkuri, A., Schroeder, H. y De Luca, P., "Jour. of Pharm. Scie." --
67, 355-57 (1978)

- 14.- Dakkuri, A. "et al",. Ibid, 67, 359-60, (1978)
- 15.- Lechuga, D. y Alvarez, F., "Efecto de surfactantes hidrofílicos, -- sobre la liberación de clorhidrato de papaverina de una matriz de cera inerte". Tesis, FES-C, UNAM (1985).
- 16.- Higuchi, T., "Jour. of Pharm. Scie.", 52, 1145 (1963).
- 17.- Al-Shora, H. y Hammad, A., "Int. Jour. of Pharm." 7, 79-82 (1980).
- 18.- Fessi, H., Puisieux, M. y Carstensen, J., "Jour. of Pharm. Scie." - 71, 751-52 (1982).
- 19.- Borodkin, S. y Tucker, F., "Jour. of Pharm. Scie.", 63, 1362 (1974)
- 20.- Desai, S., Singh, P., Simonelli, A. y Higuchi, W., "Jour. of Pharm. Scie.", 55, 1235 (1966).
- 21.- Nakano, M. y Ogata, A., "Chemical Pharm. Bulletin", 32, 783 (1984).
- 22.- Hubber, H., Dale, L. y Christensen, G. "Jour. of Pharm. Scie", 55, - 975 (1966).
- 23.- Matsumoto, O. "et al", "Chem. Pharm. Bull." 32, 3721 (1984).
- 24.- Matsumoto, O. "et al", Ibid. 32, 1056-62 (1984).
- 25.- Lapidus, H. y Lordi, N., "Jour. of Pharm. Scie." 55, 840 (1966).
- 26.- Dakkuri, A. Schroeder, H. y De Luca, P., Ibid. 67, 354 (1978).
- 27.- "The United States Pharmacopeia", 20 Ed., Mack Publishing Co., Easton Philadelphia, USA., 584, 959 (1980).
- 28.- Carstensen, J. T. "Solid & Solid of Dosage Forms.", Ed. John Wiley & Sons., New York; 959 (1980).

- 29.- Helman, J. "Farmacotecnia teórica y práctica", Ed. CECSA, México, -
Vol. VI, pp. 1969.
- 30.- Levy, G., "Jour. of Pharm. Scie.", 50, 388 (1961).
- 31.- Cressman, W. "et al", *Ibid.*, 58, 1516 (1969).
- 32.- Hussain, A., "Jour. of Pharm. Scie." 61, 811 (1972).
- 33.- Sinclair, G. y Peppas, N., "J. Membr. Scie." 17, 329 (1984).
- 34.- Desai, S., "et al", "Jour. of Pharm. Scie.", 55, 1225 (1966).
- 35.- Langer, R. y Peppas, N., "J. Macromol-Chem. Phys.", C 23, 1, 61 --
(1983).