

15
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores
"CUAUTITLAN"

"DISEÑO Y CARACTERIZACION DE SISTEMAS
TERAPEUTICOS DE ACCION SOSTENIDA DE
FUROSEMIDA"

T E S I S

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

LUIS ESTRADA FLORES

En Cclaboración Con

DAVID QUINTANAR GUERRERO

DIRECTOR DE TESIS
M. C. VICENTE ALONSO PEREZ



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

LISTA DE TABLAS	v
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	x
I. INTRODUCCION	1
I. 1. Conceptos generales	1
I.1.1. Definiciones	1
I.1.2. Ventajas de los sistemas de acción sostenida	2
I.1.3. Parámetros de diseño para una formulación de acción sostenida	2
I.1.4. Métodos potenciales para obtener sistemas de acción sostenida	8
I. 2. Microencapsulación	10
I.2.1. Generalidades	10
I.2.2. Procesos de microencapsulación	11
I.2.3. Mejoras en el proceso de coacervación-separación con etilcelulosa	15
I.2.4. Microencapsulación con resinas acrílicas: Eudragit Retard	20
I. 3. Modelos matemáticos	22
I.3.1. Generalidades	22
I.3.2. Difusión en polímeros	22

I.3.3. Modelamiento matemático de sistemas de li beración controlada	26
I.3.4. Sistemas de difusión controlada	28
I.3.5. Nuevos modelos. Modelo de disolución con- trolada	34
I.3.6. Sistemas de hinchamiento controlado	36
I. 4. Características de la furosemina	36
I.4.1. Generalidades	36
I.4.2. Farmacocinética y farmacodinamia	38
I.4.3. Efectos adversos	40
I.4.4. Posibilidades de la furosemina en acción sostenida	41
I. 5. Establecimiento del problema	42
II. PARTE EXPERIMENTAL	43
II. 1. Materiales y equipo	43
II.1.1. Materias primas, principio activo, agen- te protector y medio de disolución	43
II.1.2. Equipo de manufactura	45
II.1.3. Equipo de evaluaciones	45
II. 2. Métodos	46
II.2.1. Evaluaciones previas	46
II.2.2. Preparación de gránulos de etilcelulosa (ETC)	51
II.2.3. Preparación de gránulos de Eudragit (ERL y ERS)	51
II.2.4. Preparación de microcápsulas de Furosemi- da/Etilcelulosa (MC FETC)	51

II.2.5. Preparación de microcápsulas de Furose <u>mi</u> da/Eudragit (MC FERS y MC FERL)	54
II.2.6. Estudios de disolución para los gránulos FETC, FERS, FERL y microcápsulas MC FETC, MC FERL y MC FERS.	56
II.2.7. Elaboración de las formas farmacéuticas de acción sostenida	57
II.2.8. Estudios de disolución de las formulacio <u>n</u> es completas de liberación sostenida...	59
III. RESULTADOS	60
III. 1. Velocidad de disolución, perfil de diso- lución y solubilidad intrínseca de furo- semida en el medio de disolución	60
III. 2. Características de gránulos y microcápsu <u>l</u> as	62
III. 3. Perfiles de liberación de gránulos y mi- crocápsulas	63
III. 4. Elección de sistemas de liberación y di- seño de formulaciones	63
III. 5. Perfiles de los sistemas "completos" de liberación	70
III. 6. Tratamiento de datos de perfiles de libe <u>r</u> ación de sistemas sin dosis inicial ...	70
III. 7. Tratamiento de datos de perfiles de libe <u>r</u> ación de sistemas "completos"	83
IV. DISCUSION	85
IV. 1. Modelamiento matemático de los sistemas de liberación sin dosis inicial	85

IV. 2. Modelamiento matemático de los sistemas completos	94
IV. 3. Correlación in vivo-in vitro	95
IV. 4. Efectividad de los procesos de microen- capsulación	98
IV. 5. Posibilidad de interacción entre el fár- maco y el polímero de las microcápsulas.	99
CONCLUSIONES	102
BIBLIOGRAFIA	104

LISTA DE TABLAS

1.	Ventajas potenciales de los sistemas de acción sostenida	3
2.	Algunos factores que influyen en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos.	4
3.	Relación del exponente n con el mecanismo de transporte y el tipo de liberación	27
4.	Clasificación de sistemas de liberación controlada	29
5.	Parámetros farmacocinéticos de la furosemida..	38
6.	Porcentaje de furosemida contenida en las microcápsulas y cantidad equivalente a 40 mg de fármaco libre	62
7.	Resultados de la disolución de sistemas de acción sostenida sin dosis inicial	64
8.	Fórmulas de los sistemas terapéuticos "completos"	69
9.	Resultados de disolución de los sistemas terapéuticos "completos"	71
10.	Datos de exponentes encontrados en las gráficas de \ln de la cantidad liberada contra \ln del tiempo, para sistemas de liberación sin dosis inicial	78

11.	Pendientes de las gráficas de Q vs t, Q vs $t^{1/2}$ y sus tiempos de transición	80
12.	Coefficientes de difusión y parámetros usados pa- ra calcularlos, para los sistemas de liberación sin dosis inicial	82
13.	Parámetros obtenidos del tratamiento de datos pa- ra los sistemas "completos" con dosis inicial...	84

LISTA DE FIGURAS

1.	Mecanismos farmacocinéticos de una formulación de acción sostenida administrada por vía oral..	7
2.	Esquema que muestra el proceso de coacervación.	14
3.	Ejemplo de un diagrama de fase para la coacervación	16
4.	Representación esquemática de la acción del coloide protector	18
5.	Diagrama triangular del sistema PIB:EC:Ciclohexano	19
6.	Composición de los polímeros Eudragit útiles en liberación controlada	20
7.	Difusión de estado estable y de estado inestable a través de una membrana polimérica	24
8.	Sistemas de membrana con depósito, en forma de lámina, cilindro y esfera	30
9.	Modelo de Higuchi de difusión controlada	33
10.	Estructura de la Furosemida	37
11.	Niveles plasmáticos medios de furosemida, y $d_{1/2}$ resultante de la administración de una dosis convencional de furosemida	39
12.	Diagrama de flujo de la parte experimental	44
13.	Espectros de absorción de la furosemida en tres medios de disolución	47

14.	Curva de calibración de furosemida en hidróxido de sodio 0.02 N	49
15.	Curva de calibración de furosemida en metanol..	50
16.	Montaje usado para preparar las microcápsulas - Furosemida/Etilcelulosa	53
17.	Montaje usado para preparar las microcápsulas - Furosemida/Eudragit	55
18.	Perfil de disolución de furosemida en NaOH - 0.02 N	61
19.	Perfiles de liberación de los gránulos de FETC.	65
20.	Perfiles de liberación de los gránulos de FERL y FERS	66
21.	Perfiles de liberación de las MC FETC	67
22.	Perfiles de liberación de las MC FERL y MC FERS	68
23.	Perfiles de liberación de las formulaciones - "completas" de gránulos FETC y FERL	72
24.	Perfiles de liberación de las formulaciones - "completas" de microcápsulas MC FETC y MC FERL..	73
25.	Gráfica de ln de la cantidad liberada contra el ln del tiempo para las formulaciones de gránulos	74
26.	Gráfica del ln de la cantidad liberada contra el ln del tiempo para las formulaciones de microcápsulas	75
27.	Gráfica de la cantidad liberada contra $t^{1/2}$ para las formulaciones de gránulos	76
28.1	Gráfica de la cantidad liberada contra $t^{1/2}$ para las formulaciones de microcápsulas	77

29.	Gráfica de Q vs $t^{1/2}$ para cuatro procesos de preparación de microcápsulas de metronidazol.	90
30.	Esquema usado para establecer correlaciones - in vivo-in vitro de formulaciones	97
31.	Gráfica del volumen de fase de coacervación - de etilcelulosa en función de la concentración agregada de PIB	100

LISTA DE ABREVIATURAS

A	a) Cantidad de fármaco en una matriz por cantidad de volumen.
a	Area
A ²⁷¹	Absorbancia a 271 nm.
C	Concentración de fármaco en el medio de disolución.
C'	Concentración del fármaco en la interfase matriz/solución.
Cd	Concentración deseada de fármaco en el organismo.
D	Coefficiente de difusión o difusividad.
D ₁	Coefficiente de difusión dependiente del tiempo, ec. (38).
Deff	Coefficiente de difusión efectivo.
D _i	Dosis inicial de fármaco en una formulación de acción sostenida.
D _m	Dosis de mantenimiento en una formulación de acción sostenida.
d	Diámetro.
$\left[\frac{dm}{dt} \right]_0$	Velocidad de disolución inicial.
d _{vs}	Diámetro volumen-superficie.

$\frac{dQ}{dt}$	Velocidad de liberación del fármaco, igual que dM_t/dt A.
ERL	Eudragit RL 100
ERS	Eudragit RS 100
ETC	Etilcelulosa
FERL	Gránulos de Furosemida/Eudragit RL 100.
FERS	Gránulos de Furosemida/Eudragit RS 100.
FETC	Gránulos de Furosemida/Etilcelulosa
K	Coefficiente de partición.
k_a	Constante de velocidad de absorción del fármaco en el organismo.
k_e	Constante de velocidad de eliminación del fármaco en el organismo.
K_H	Pendiente de las gráficas de cantidad liberada por unidad de área contra raíz cuadrada del tiempo.
k_r^0	Constante de liberación de orden cero.
k_r^1	Constante de liberación de primer orden, - del fármaco en el sistema de acción sostenida.
K_t	Pendiente de la parte lineal de las gráficas de cantidad contra tiempo..
L	Grosor de la membrana polimérica
MC	Microcápsula
MC FERL	Microcápsulas de Furosemida/Eudragit RL
MC FERS	Microcápsulas de Furosemida/Eudragit RS

MC FETC

Mt

ME/M

n

PIB

p/p

Q

r_i

r_o

S

T

td

Tg

t

Vd

W

E

E²⁷¹

μ

ρ

τ

\underline{I}

Microcápsulas de Furosemida/Etilcelulosa.
Cantidad de fármaco liberada del sistema al
tiempo t.
Fracción liberada de fármaco al tiempo t.
Exponente del tratamiento de Peppas, ecuación (9).

Poliisobutileno.

Fracción peso/peso.

Cantidad de fármaco liberada del sistema -
por unidad de superficie.

Radio interno.

Radio externo.

Solubilidad del fármaco en el medio de dis-
solución.

Temperatura

Tiempo deseado para la duración del efecto
de acción sostenida.

Temperatura de transición vítrea.

Tiempo.

Volumen de distribución.

Dosis total de un sistema terapéutico.

Porosidad

Coefficiente de absortividad a 271 nm.

Fuerza iónica

Densidad

Tiempo de transición

Tortuosidad

I. INTRODUCCION

I.1) Conceptos Generales

I.1.1. Definiciones

Un sistema terapéutico es aquella forma de dosificación cuyas propiedades quedan definidas por la duración y la velocidad de liberación del fármaco que contiene (1); en contraste, otras formas de dosificación se definen solamente por su contenido de fármaco. Los sistemas terapéuticos suministran una entrega de fármaco a una velocidad, y por un período de tiempo, establecidos para satisfacer una necesidad terapéutica específica, minimizar la intervención del paciente y optimizar la conformidad de éste con el régimen prescrito. Por otra parte, un sistema terapéutico de acción sostenida es aquel que suministra el fármaco a una velocidad controlada y suficiente para alcanzar (y mantener) un nivel lo más constante posible, análogo al obtenido por infusión intravenosa continua donde el fármaco se suministra al paciente a una velocidad constante igual a la velocidad de eliminación.

En sentido amplio un sistema terapéutico consiste físicamente del fármaco componente, el módulo de entrega de fármaco y una plataforma que es lo que alberga al resto del sistema y lo acopla al sitio corporal seleccionado. El módulo de entrega puede subdividirse a su vez en cuatro elementos:

- a) El depósito de fármaco, donde éste se almacena.

- b) El mecanismo controlador de la velocidad (una membrana polimérica, por ejemplo) que establece y mantiene la velocidad de administración del fármaco.
- c) La fuente de energía que efectúa la transferencia de fármaco desde el depósito al punto de entrada al organismo; y
- d) El portal de entrega, donde el fármaco sale del sistema para ser absorbido.

I.1.2. Ventajas de los sistemas de acción sostenida

Existen varias ventajas en formular un fármaco en un sistema terapéutico de acción sostenida, como se demuestra en la literatura en varias ocasiones (2). Algunos de estos beneficios en potencia se enlistan en la tabla 1.

I.1.3. Parámetros de diseño para una formulación de Acción Sostenida

La generación de un sistema como el descrito incluye las consideraciones de las interacciones entre paciente-enfermedad-fármaco-sistema de liberación. Algunos de estos factores se muestran en la tabla 2, y muchas de estas variables pueden incluirse en el diseño de productos comerciales de acción sostenida (3).

En el diseño del sistema de liberación es necesario calcular la velocidad con la que el fármaco debe ser liberado. Como se ha establecido por Nelson (4) en una primera aproximación, la liberación a partir del sistema debería seguir una cinética de orden cero para que el fármaco sea re- puesto tan rápidamente como se elimina. Es decir:

TABLA 1

Ventajas potenciales de los sistemas de Acción Sostenida

1. Evitar problemas de conformidad del paciente.
 2. Emplear menor cantidad de fármaco total, con las ventajas de:
 - a) Minimizar o eliminar efectos secundarios locales.
 - b) Minimizar o eliminar efectos secundarios sistemáticos.
 - c) Obtener menos potenciación o reducción de actividad del fármaco en el uso crónico.
 - d) Minimizar la acumulación de fármaco cuando se administra crónicamente.
 3. Mejorar la eficiencia del tratamiento:
 - a) Curar o controlar la condición más rápidamente.
 - b) Mejorar el control de la condición, esto es, reducir la fluctuación en el nivel del fármaco.
 - c) Hacer uso de efectos especiales; por ejemplo, la aspirina en acción sostenida proporciona el fármaco suficiente para despertar en el paciente artrítico un alivio de los síntomas.
 4. Economía.
-

Modificado de Ref. (2)

TABLA 2

Algunos factores que influyen en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos.

i) Propiedades paciente-enfermedad:

- a) Edad y estado fisiológico del paciente
- b) terapia requerida de naturaleza aguda o crónica
- c) patología de la enfermedad
- d) que el paciente sea ambulante o esté recluido en un hospital
- e) localización del sitio de acción del fármaco
- f) ruta de administración
- g) duración de la actividad del fármaco

2) Propiedades del fármaco:

2.1) Físicoquímicas

- a) solubilidad en agua
- b) coeficiente de distribución
- c) carga y pK
- d) tamaño molecular
- e) estabilidad en solución

2.2) Biológicas

- a) tamaño de dosis
- b) índice terapéutico
- c) fracción de dosis absorbida
- d) constante de velocidad de absorción
- e) distribución
- f) unión a proteínas
- g) metabolismo del fármaco
- h) vida media biológica

3) Diseño del sistema de liberación:

3.1) Físicoquímicas:

- a) disolución
 - b) difusión
 - c) bomba osmótica
 - d) bomba mecánica
 - e) Intercambio de iones
 - f) Combinación de los anteriores
-

TABLA 2 (CONTINUACION)

3.2) Modificación química

- a) análogos
- b) profármacos

3.3) Biológicas:

- a) Inhibición enzimática
 - b) aumento del tiempo de vida media, por ejemplo, por aumento de la reabsorción en el hígado.
-

Modificado de Ref. (2)

$$k_r = \frac{\text{Velocidad de entrada}}{\text{Velocidad de salida}} = k_e C_d V_d \quad \text{Ec. (1)}$$

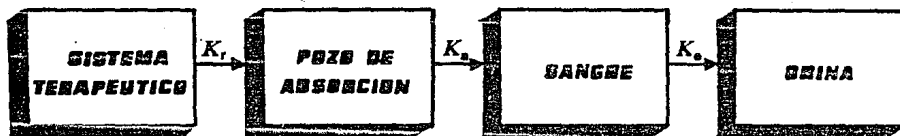
donde k_r es la constante de velocidad de orden cero para la liberación del fármaco (dada en cantidad/tiempo); k_e es la constante de eliminación del fármaco (en tiempo⁻¹); C_d es el nivel de fármaco deseado en el cuerpo (en cantidad/volumen), y V_d el volumen de distribución. Los valores de k_e , C_d y V_d requeridos para calcular k_r se pueden obtener de los estudios farmacocinéticos.

En productos cuya administración va a ser por vía oral o parenteral, el fármaco se libera a un "pozo de absorción" como el sistema gastrointestinal o el tejido muscular de donde tiene que absorberse para llegar a la sangre. El esquema **a** indica el proceso, siendo k_a la constante de absorción. Como k_r siempre es menor que k_a , entonces la liberación de el fármaco del sistema terapéutico se convierte en el lapso limitante del proceso, y el modelo del esquema **a** se reduce al del esquema **b** (5). Ver Fig. 1.

Para obtener rápidamente un nivel terapéutico que se mantenga durante un tiempo dado, se hace que la formulación consista de una dosis inicial (D_i) que libere al fármaco rápidamente, y una dosis de mantenimiento (D_m) que se encargará de mantener un nivel plasmático constante. La dosis total W será entonces (6):

$$W = D_i + D_m \quad \text{Ec. (2)}$$

Para un sistema donde la dosis de mantenimiento libera la sustancia terapéutica por un proceso de orden cero durante un período de tiempo t_d especificado, la dosis total es:



ESQUEMA a



ESQUEMA b

FIGURA 1. Mecanismos farmacocinéticos que sigue un fármaco al administrarse en un sistema de acción sostenida.

Esquema a) Caso general.

Esquema b) Cuando $K_r \ll K_a$

Modificado de Referencia (5)

$$W = D_i + k_r t_d \quad \text{Ec. (3)}$$

De donde se observa que $D_m = k_r t_d$. Si la dosis de mantenimiento comienza a liberar el fármaco al tiempo de administración, se requiere de un factor de corrección para tomar en cuenta al fármaco agregado por la dosis de mantenimiento según Robinson y Eriksen (6)

$$W = D_i + k_r t_d - k_r t_p \quad \text{Ec. (4)}$$

donde $k_r t_p$ es la cantidad de fármaco suministrado por la dosis de mantenimiento desde $t=0$ hasta el tiempo necesario para llegar a la concentración máxima t_p .

Por otro lado, es posible que la dosis de mantenimiento libere el fármaco por un proceso de primer orden (6) y no por uno de orden cero. En ese caso, la ecuación para calcular las dosis será

$$W = D_i + \frac{k_e C_d}{k_r'} V_d \quad \text{Ec. (5)}$$

siendo k_r' la constante de velocidad de liberación de primer orden. El último término resulta de la aproximación

$$D_m = k_e C_d V_d / k_r'$$

y si la dosis de mantenimiento comienza a liberar desde el comienzo, se requiere un factor de corrección similar al caso de liberación de orden cero

$$W = D_i - D_m \frac{k_r'}{k_r} t_p + \frac{k_e C_d V_d}{k_r'} \quad \text{Ec. (6)}$$

1.1.4. Métodos potenciales para obtener sistemas de Acción Sostenida

De las distintas formas que existen para generar sistemas de acción -

sostenida, cabe destacar dos que se utilizarán en este trabajo: la dispersión del fármaco en una matriz polimérica y la microencapsulación. Sobre la primera existen muchos reportes de los principios en que se basa la liberación de estos sistemas y de ejemplos prácticos (7-15). En este caso, el fármaco queda disperso dentro de una matriz plástica, insoluble en agua; esta dispersión se puede hacer ya sea disolviendo el fármaco y el polímero plástico que formará la matriz en un solvente común para ambos y vaciar la mezcla en recipientes para que al secar el sistema forme una película, o dispersando el fármaco en una solución del polímero y vaciando para formar nuevamente una película, o simplemente mezclando el fármaco, polímero y otros excipientes para formar un granulado (ya sea por vía seca o húmeda) y comprimiendo para formar una tableta. La dosis inicial de liberación rápida puede colocarse en un recubrimiento de la matriz plástica o en una capa distinta, siendo este el caso de las tabletas de dos capas.

En este tipo de sistemas, la liberación del principio activo se lleva a cabo principalmente por difusión del fármaco desde la matriz polimérica hacia el exterior; en algunos sistemas donde el polímero es parcialmente soluble, la liberación también se lleva a cabo por disolución de la matriz. En la sección sobre modelos matemáticos se darán más detalles.

La microencapsulación, el segundo sistema importante de acción sostenida, será tratada en una sección especial puesto que existen muchos tipos de microencapsulaciones de acuerdo al proceso de manufactura y al tipo de material.

Pueden mencionarse otras variaciones de estos procesos tales como: la laminación de principio activo y material polimérico que liberan al fármaco por difusión; encapsulaciones líquido-líquido del fármaco en soluciones -

viscosas de polímero, donde el fármaco también se libera por difusión; - - unión química del fármaco a una cadena central, donde la liberación ocurre por la hidrólisis de la unión; conjunción del fármaco a resinas de intercambio iónico que liberan el fármaco por intercambio de su molécula ionizada por iones Na^+ y Cl^- (16); y finalmente, bombas osmóticas que suministran el fármaco de manera controlada. La mayor parte de estos sistemas - fueron concebidos a partir de la década de 1960 hasta la fecha (17).

I.2) Microencapsulación

I.2.1. Generalidades

La microencapsulación se define como la aplicación de capas delgadas a partículas pequeñas de sólidos o gotas de líquidos y dispersiones. A tales partículas o gotas recubiertas se les conoce como microcápsulas, y sus posibilidades de uso (incluso aquellas que no entran en el campo de la Farmacia) han sido discutidas (18-22). Brevemente, entre las ventajas de utilizar productos microencapsulados se destacan:

- a) Mejorar la estabilidad química de algunos fármacos, por ejemplo, protegiéndolos de la luz y la humedad.
- b) Enmascarar el mal sabor (y olor) de algunas sustancias.
- c) Poder mezclar sustancias incompatibles farmacéuticamente, en una misma formulación.
- d) Evitar la evaporación de compuestos volátiles.

- e) Obtener formas de acción sostenida, con ventajas adicionales (Ver tabla 1).
- f) Mejorar las características físicas de una formulación, tales como la compresibilidad y el flujo, pues las microcápsulas generalmente forman un polvo o granulado con buenas propiedades de flujo, densidad y compresibilidad.

Existen otras aplicaciones de las microcápsulas que exceden del campo farmacéutico; entre las más importantes se encuentran la fabricación de papel de copias sin carbón, tinta de impresión perfumada, pantallas electrónicas, e incluso se ha intentado usar microcápsulas semipermeables como células artificiales (eritrocitos en caso de anemia), para mejorar la eficiencia de los riñones artificiales, y en terapia enzimática para disminuir la degradación metabólica de éstas y evitar su rechazo al administrarlas por vía parenteral (18).

Los componentes de una formulación de microencapsulación, aunque muy variados, pueden dividirse en dos partes principales: el material del núcleo, constituido fundamentalmente del fármaco (sólido o líquido), antioxidantes, estabilizadores, antisépticos, etc.; y el material de recubrimiento cuya selección debe considerar las características y requerimientos del producto, el material y el método de microencapsulación, más adecuados.

I.2.2. Procesos de microencapsulación

Existen diversos procedimientos de microencapsulación utilizados en la industria farmacéutica (23, 24). Algunos de los más utilizados son los siguientes:

1) Suspensión en aire. El procedimiento consiste en la dispersión de las partículas sólidas que van a ser recubiertas en un lecho de aire y son rociadas en forma de lluvia fina con la solución recubridora.

2) Recubrimiento en "bombo". Este procedimiento es similar a otros tipos de recubrimiento en "bombo" como el grageado, sólo que en esta ocasión el material a recubrir consiste en pequeñas partículas de tamaños -- aproximados entre 100 y 600 μ m.

3) Deseccación por atomización. Consiste en atomizar el material que se encuentra en estado líquido, en forma de finas gotas sobre una corriente de gas calentado. Cuando las gotas entran en contacto con el gas ocurre una evaporación del solvente formando una película fina del material de recubrimiento.

4) Congelamiento por atomización. Es similar al anterior, sólo que aquí se usa la sustancia de recubrimiento fundida y al ser sometida a atomización se produce un enfriamiento que provoca su congelación, solidificándose y produciendo la microencapsulación de la sustancia que se encuentra dispersa.

5) Cilindro rotatorio con orificios múltiples. Este proceso se lleva a cabo en un aparato que consiste esencialmente en un cilindro rotatorio con orificios en su parte externa. El material del núcleo se introduce en el sistema mediante tolvas de alimentación por medio de un dispositivo que conduce hasta el centro del cilindro. Por su parte, el material de recubrimiento se introduce por dispositivos que lo hacen circular en la periferia del cilindro justo en la salida de los orificios. Al chocar las partículas contra el material de recubrimiento se engloba el núcleo y se forman pequeñas cápsulas que se proyectan hacia afuera.

6) Coacervación o separación de fases. Es uno de los procesos más utilizados (18, 23). La coacervación es un fenómeno asociado con soluciones coloidales; en una solución verdadera de macromoléculas, con partículas menores de 0.5μ , ciertos cambios (tales como cambios de temperatura, de pH o fuerza iónica por adición de electrólitos) pueden producir una reducción en la solubilidad que causará que una parte de las macromoléculas se separen y formen una nueva fase (Fig. 2a). Esta fase rica en partículas coloidales puede existir ya sea en un estado alto o uno bajo de dispersión. Cuando un sistema de este tipo está en estado bajo de dispersión, se puede distinguir microscópica y macroscópicamente entre la cristalización y la coacervación, que es la formación de gotas líquidas amorfas. Tales gotas constituyen el llamado coacervado, y en ciertas condiciones favorables coalescerán en cuestión de horas en una capa clara y homogénea, la capa de coacervado (25).

Cuando existen en el sistema otros tipos de partículas como gotas de líquidos inmiscibles o sólidos insolubles en el medio de dispersión, las gotas de coacervado roderarán a estas partículas y formarán una pared continua, que en ciertos casos puede endurecerse, pudiéndose separar las partículas recubiertas del resto del sistema y secarlas, obteniéndose entonces microcápsulas (Fig. 2b). El proceso básico puede variar de acuerdo al tipo de núcleo y material de recubrimiento, al medio de dispersión (acuoso o no acuoso) y al tipo de agente inductor de la separación (24-26). Este proceso de microencapsulación tiene varias ventajas (19), como la obtención de una pared homogénea y compacta, un recubrimiento completo, etc.

7) Polimerización interfacial. Este proceso es distinto de la coacervación y puede definirse como una polimerización de uno o más monómeros, que se lleva a cabo en la interfase que existe entre dos o más líquidos inmiscibles (26). Este método ha sido usado para preparar microcápsulas -

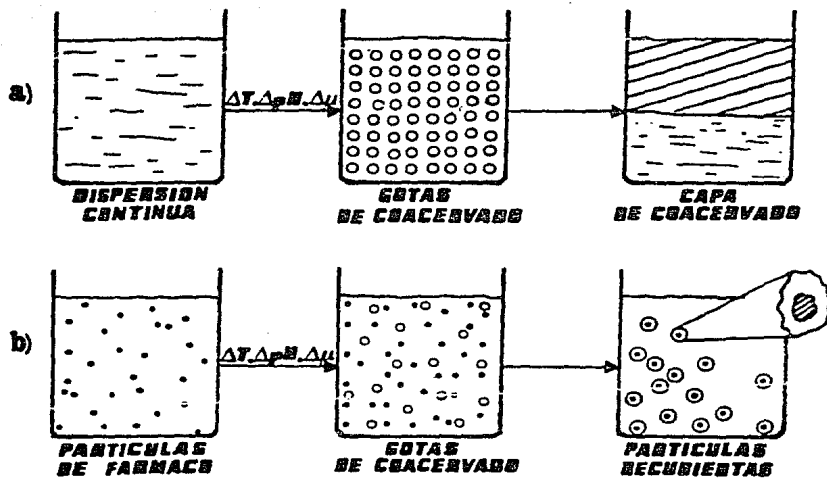


FIGURA 2. Esquema que muestra el proceso de coagulación:

- a) En ausencia de partículas de fármaco.
- b) En presencia de partículas sólidas de fármaco.

con cubierta de nylon (26,27), ya que existen distintos tipos de nylon dependiendo del diácido y la diamina que se utilicen en la polimerización. - También se han usado resinas de hidroxietilmetacrilato (28) y otras más.

El fundamento de la polimerización interfacial consiste en que la - reacción de condensación que forma el polímero (el cual generalmente es hidrofóbico) se realiza sobre la porción orgánica de la interfase. En ese caso, si se emulsifica una solución acuosa del fármaco con un solvente orgánico, formando una buena dispersión, y se hace ocurrir la polimerización - al agregar los componentes del polímero, se podrán obtener microcápsulas - al recubrir el polímero las diminutas gotas de solución acuosa dispersas - en la fase orgánica.

Para los fines del presente trabajo, es especialmente útil el proceso de microencapsulación por coacervación. Por lo tanto, en los siguientes - apartados se tratará en forma más amplia este proceso y su aplicación al - recubrimiento de pequeñas partículas con polímeros tan utilizados como la etilcelulosa y las resinas de poliacrilato, entre otros.

I.2.3. Mejoras en el proceso de coacervación-separación con etilcelulosa.

En general, la optimización tecnológica de un proceso cualquiera de coacervación se puede lograr a través del estudio de diagramas ternarios de fase (29) tales como el de la figura 3. Si se grafica la cantidad de macromolécula formadora de película contra la concentración del agente inductor de la coacervación, se pueden reconocer varias áreas, a saber: el área I donde el polímero está solo parcialmente disuelto; área II, donde - prácticamente toda la macromolécula está en estado solvatado, o donde no - se ve una separación de fase aparente; área III, donde hay un equilibrio - entre las macromoléculas en el estado de sol y el de gel; y finalmente, - área IV, zona de concentraciones donde la coacervación es óptima.

La etilcelulosa es el material de recubrimiento mas usado en la microencapsulación por coacervación-separación de fases cuando el vehfculo es un solvente orgánico (30,31); está aceptado por la FDA y se ha comprobado que es poco tóxico. Es insoluble en agua y jugos gástricos, pero es permeable a gran variedad de moléculas. Su contenido de etoxilo varfa de 43-49.5 %. Es soluble en acetato de etilo, benceno, tolueno, acetona, metanol, etanol y butanol. Uno de los solventes más utilizados en el procedimiento de coacervación es el ciclohexano; a su punto de ebullición (80°C) la etilcelulosa es completamente soluble en ciclohexano, mientras que al enfriar el sistema la etilcelulosa precipita de la solución (28). Es decir, la etilcelulosa dispersada en ciclohexano produce una dispersión coloidal liofóbica - (es decir, que tiene poca atracción por el solvente) que es muy inestable a temperaturas bajas. De hecho, ha podido observarse (32-34) que cuando se preparan microcápsulas de etilcelulosa por este procedimiento, muchas veces

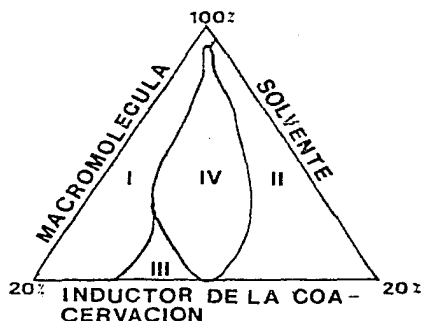


FIGURA 3. Ejemplo de un diagrama de fase para la coacervación (Ver texto)

se forman agregados de partículas recubiertas, o una masa pegajosa difícil de separar en partículas individuales.

Los resultados anteriores sugieren que es necesario estabilizar de cierta manera las partículas de coacervado de etilcelulosa para evitar que se peguen entre sí. Una de las formas posibles desde el punto de vista físico-químico, es agregar un coloide liofílico (es decir, con gran atracción por el solvente) al sistema, ya que al adsorberse sobre las partículas de coacervado, aumentará la estabilidad de la dispersión (35). A la sustancia estabilizadora liofóbica se le denomina coloide protector, y si se trata de un polímero lineal, puede actuar formando una barrera de alta energía al adsorberse sobre las partículas de coacervado (como se ve en la figura 4) por medio de grupos "ancla" formando de este modo una monocapa que rechaza a otras partículas de coacervado, lo que evita la agregación (30). El resto de la molécula del coloide queda enroscada en segmentos o balanceándose hacia el seno de la solución; ambas disposiciones conducen a la estabilización estérica de cada gota por la repulsión de las cadenas solvadas del polímero.

Recientemente, este enfoque de estabilización ha sido utilizado para el caso de coacervación con etilcelulosa. Entre los materiales usados como coloides protectores se encuentran el polietileno (36, 37) y el poliisobutileno (30, 31, 38-41). Nos referiremos sobre todo a este último, ya que es el que más aparece en la literatura. Para optimizar un proceso de coacervación específico y estudiar el comportamiento del sistema Etilcelulosa (EC): Poliisobutileno (PIB): ciclohexano, Shimon Benita y Max Donbrow de la Universidad Hebrea de Jerusalen (30) confeccionaron el diagrama de fases que se observa en la figura 5. La región A representa la zona donde

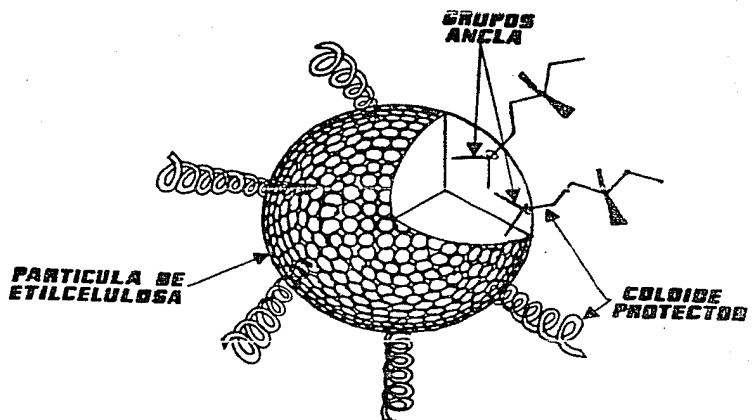


FIGURA 4. Representación de la acción del coloide protector sobre una partícula de coacervado de etilcelulosa.

se forman partículas estabilizadas de coacervado junto con etilcelulosa - agregada. En la región **B** se encuentra una gran cantidad de EC separada como una masa semisólida de características indefinibles, mientras que en la región **C** no hay separación de fases visible debido a la gran concentración de poliisobutileno y etilcelulosa. **D** representa la región de coacervación óptima donde el sistema está libre de partículas agregadas y la dispersión es estable, es decir, las gotitas de coacervado permanecen libres a todas las razones de EC a PIB usadas, y el efecto protector del estabilizante es completo. Examinando las partículas sedimentadas bajo estas últimas condiciones por microscopía electrónica de barrido, se observó que tales partí-culas eran esferoidales y sus superficies tenían una apariencia lisa, com-probándose que estas partículas no se agregaban.

Basados en estos resultados, los mismos autores han realizado estudios de microencapsulación con etilcelulosa de diversos fármacos, usando poliiso-butileno como coloide protector (31, 37, 41-43). Estos estudios confirman que el usar PIB como protector evita la agregación de las microcápsulas una vez que éstas se forman, obteniéndose así como partículas individuales.

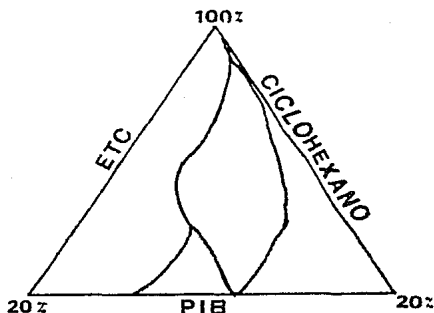


FIGURA 5. Diagrama triangular del sistema PIB:EC:Ciclohexano
Modificado de referencia 30.

I.2.4. Microencapsulación con resinas acrílicas: Eudragit Retard

En la investigación sobre la producción de sistemas terapéuticos de acción sostenida, se han usado, además de los derivados de la celulosa y la albúmina, polímeros sintéticos como el nylon (27), poliestireno (44), ácidos poliláctico y poliglicólico para microcápsulas biodegradables (22, 45), y resinas acrílicas como los derivados de ésteres de ácido metacrílico, o polimetacrilatos (46-50). En este caso nos referiremos a estos últimos, comercializados bajo la marca de "Eudragit".

La estructura química de los polimetacrilatos Eudragit se presenta en la figura 6. De entre los diversos tipos de Eudragit que existen, resultan de introducir como sustituyentes de la cadena básica a grupos funcionales diversos, los que son de utilidad en la preparación de formas de acción sostenida son aquellos insolubles en agua y jugos gástricos, pero con capacidades de hinchamiento y permeación independientes del pH. Estos lineamientos permiten elegir tres tipos de polímeros: Eudragit RL, RS y E 30 D (51,52).

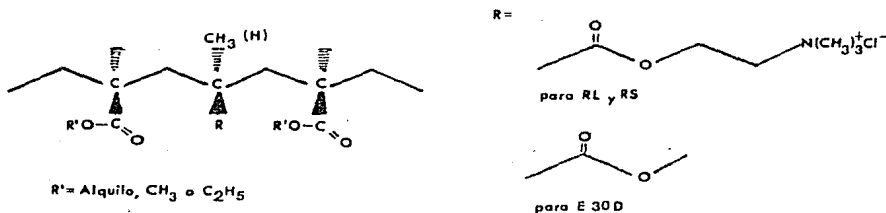


FIGURA 6. Composición de los polímeros Eudragit útiles en liberación controlada.

Los polímeros RL y RS son copolimerizados a base de metacrilatos y -acrilatos que contienen grupos amonio cuaternario en distintas proporciones (1:20 para RL, en relación molar, contra 1:40 para RS). Su peso molecular promedio es 150,000, y cuando son sólidos se presentan en forma de -gránulos transparentes incoloros o blancos opacos con olor ligeramente amínico (53). Por otro lado, el Eudragit E 30 D es una dispersión acuosa de un copolímero neutro a base de poliacrilatos y polimetacrilatos, con peso molecular promedio de 800,000. Estos polímeros son muy utilizados en el recubrimiento de grageas, cápsulas, pellets, gránulos y polvos.

Los métodos usados hasta ahora para recubrir gránulos, o polvos con -estos polímeros han sido entre otros: el recubrimiento de gránulos de azúcar y sustancia activa con dispersiones de polímero dentro de un bombo de grageado; sistemas de lecho fluidizado en el que la dispersión del polímero se inyecta con aire comprimido para que moje las partículas que constituirán los núcleos y se sequen por la acción del aire, y otros sistemas de rívidos (Accela-Cota). Sin embargo, no se habían utilizado procesos de -coacervación para producir microcápsulas recubiertas con este tipo de polímeros, siendo que este procedimiento ofrece ventajas tales como un grosor de película más uniforme y la formación de partículas individualmente recubiertas. En 1985 Benita y colaboradores reportaron la producción de microcápsulas de Eudragit RS/RL por coacervación usando nuevamente poliisobutileno como agente protector para evitar que las microcápsulas una vez formadas se agreguen (19). Sus resultados indican que el método es adecuado para la producción de microcápsulas de Eudragit RS/RL, lo que trataremos de confirmar en el presente trabajo.

I. 3) Modelos Matemáticos

I.3.1. Generalidades

Cuando se diseña un sistema de acción sostenida, es deseable entender de qué forma se libera el principio activo, ya que al optimizar esta liberación podrían diseñarse mejor otros sistemas basados en el mismo tipo de liberación. Se ha mostrado anteriormente que la liberación de orden cero en un sistema terapéutico de acción sostenida es la ideal para obtener un nivel constante de fármaco en el organismo (4,6). Sin embargo, muchos de los perfiles de liberación encontrados experimentalmente son de cinética de primer orden (6), o siguen la ley de la raíz cuadrada del tiempo de Higuchi (13); en ambos casos la velocidad de liberación disminuye con el tiempo, siendo en el caso de primer orden, dependiente de la concentración. La liberación del principio activo del sistema depende del mecanismo de transporte a través del polímero, que se revisará a continuación.

I.3.2. Difusión en polímeros

El transporte de soluto a través del polímero se lleva a cabo principalmente por dos procesos; difusión molecular y transferencia convectiva, esta última raramente (55). La difusión molecular puede definirse como la transferencia de moléculas individuales a través de un medio mediante movimientos al azar de éstas; la transferencia convectiva implicaría la agitación del medio por medios mecánicos (54). Existen propiedades del soluto que se relacionan con la velocidad con la que difunde a través del polímero, y son su tamaño de partícula, polaridad, solubilidad en la fase polimérica y estructura del polímero. Esta última está controlada por el peso molecular, el grado de entrecruzamiento de sus enlaces, grado de hidratación y de cristalinidad (55). Se considera que cuando una molécu-

La de soluto pasa entre dos o más cadenas de polímero vecinas, éstas deben de flexionarse y experimentan una repulsión entre sí; debido a la resistencia intermolecular (ángulos y distancias de enlace) que cambia con dificultad, la flexión de las cadenas involucra una rotación parcial que se distribuye sobre todo el segmento. La energía de activación para la difusión es la suma de las energías de repulsión y de flexión intramolecular (56).

Existen dos tipos de difusión que pueden encontrarse cuando una molécula se difunde por un polímero, dependiendo de que se cumpla o no la ley de Fick de la difusión; cuando no se cumple se dice que la difusión es no Fickiana o anómala. Para un soluto 1 que pasa a través de un polímero P, la primera ley de Fick toma la forma:

$$J_1 = - D_{1P} \frac{dC}{dx} \quad \text{Ec. (7)}$$

donde J_1 es el flujo del componente 1 en la dirección x causado por la difusión molecular, en mg/seg cm^2 , D_{1P} es la difusividad molecular de la molécula 1 en el polímero P en cm^2/s , C es la concentración de 1 en Mg/cm^3 y x la distancia de difusión en cm . La ecuación es válida en condiciones de "estado estacionario" donde la velocidad de entrada del soluto al polímero es igual a la de salida (Fig. 7a), y la concentración dentro del polímero tiende a cero y no depende del tiempo (54). Cuando se trata de un proceso de estado inestable, (fig. 7b) el flujo de difusión y la concentración ya no son independientes del tiempo y existe acumulación dentro de la membrana del polímero. Antes de llegar al estado estable, la difusión pasa por el estado inestable. Por otra parte, a partir del coeficiente de difusión o difusividad D_{1P} (o en general D) se puede definir el coeficiente de permeabilidad P , como

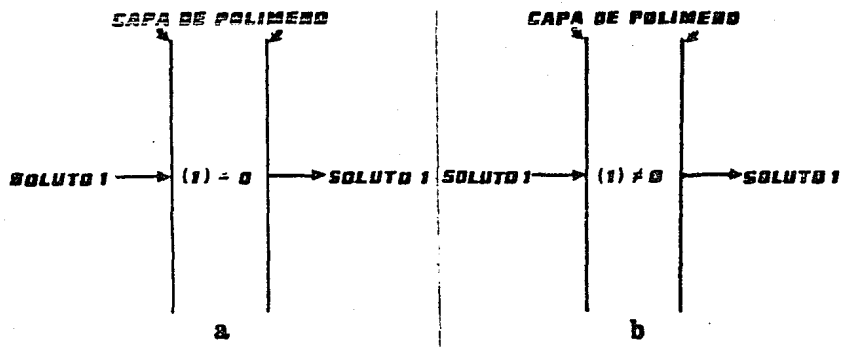


FIGURA 7. Difusión de estado estable y de estado inestable de un soluto a través de una membrana polimérica.

- a) Estado estable: la velocidad de entrada es igual a la de salida y no hay acumulación dentro de la membrana.
- b) Estado inestable: existe acumulación dentro de la membrana.

$$P = \frac{D K}{L} \quad \text{Ec. (8)}$$

donde L es el grosor de la membrana y K es el coeficiente de partición entre el polímero y el medio circundante. Las unidades de P están dadas en cm/seg.

El mecanismo de la difusión queda afectado por las características morfológicas y estructurales del polímero. Además de las ya mencionadas (pág. 22) están el tamaño de malla de las redes de entrecruzamiento, la porosidad y la tortuosidad, así como fenómenos de transición y relajación observados en sistemas hinchables. En polímeros elásticos (aquellos que están arriba de su temperatura de transición vítrea T_g) se observa difusión Fickiana (57) y las estructuras de entrecruzamiento actúan como pantallas sobre la difusión del soluto, disminuyéndola. En polímeros semicristalinos se pueden observar algunas desviaciones de la ley de Fick, y en este caso el efecto pantalla es dado por la presencia de unidades cristalinas. Finalmente, en polímeros vítreos o cristalinos la difusión puede ser Fickiana o no Fickiana. Esto último ocurre, por ejemplo, en los sistemas de "hinchamiento controlado" (ver pág. 36) o aquellos donde penetra el solvente ocasionando hinchamiento. En tales casos la difusión anómala es resultado de la relajación de las cadenas macromoleculares, resultado de la transición del estado vítreo al elástico debido al hinchamiento producido por el solvente. Como resultado, D puede variar de tres a cuatro órdenes de magnitud al momento que la difusión procede del estado cristalino al elástico.

I.3.3 Modelamiento matemático de sistemas de liberación controlada.

Cuando se obtienen expresiones matemáticas de la liberación de un sistema terapéutico se pueden predecir velocidades de liberación, se entiende mejor la física del transporte y permite diseñar nuevos sistemas por selección de geometrías óptimas del sistema, el método de formulación y el tamaño. Las expresiones que se obtienen pueden indicar tres parámetros importantes: 1) la liberación fraccionaria del fármaco al tiempo t , denotada $- Mt/M_{\infty}$, o la cantidad liberada al tiempo t por unidad de área de sección transversal del dispositivo, Mt/a , en moles o gramos/cm²; 2) la velocidad de liberación respecto al área $dMt/a dt$ en moles/cm²seg o g/cm²seg; y 3) el perfil de concentración $C = f(x,t)$, de importancia en varios casos.

En general, al ajustar los datos a un modelo se encuentran ecuaciones para la fracción liberada del tipo siguiente:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K t^n \quad \text{Ec. (9)}$$

y para la velocidad de liberación:

$$\frac{dMt}{a dt} = K' t^{n-1} \quad \text{Ec. (10)}$$

De acuerdo al valor del exponente n se puede deducir el mecanismo de transporte que sigue el soluto en el polímero, y el tipo de liberación, como se observa en la tabla 3.

TABLA 3

Relación del exponente n con el mecanismo de transporte y el tipo de liberación.

VALOR DE n	MECANISMO DE TRANSPORTE	TIPO DE LIBERACION
0.5	Difusión Fickiana	Dependiente del tiempo $f(t^{-0.5})$
$0.5 < n < 1$	Transporte no Fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo $f(t^{-i})$
1.0	Transporte caso II	Independiente del tiempo (orden cero)
$n > 1.0$	Transporte super caso II	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$

Modificado de Referencia (55)

En seguida se revisarán algunos de los modelos más importantes aplicados a distintos dispositivos de liberación controlada. Existe una clasificación de tales sistemas debida a Langer (58) y que se muestra en la tabla 4. Se tratará sólo de los dispositivos cuya liberación involucre procesos de difusión.

I.3.4. Sistemas de difusión controlada.

Estos sistemas pueden dividirse en sistemas encapsulados o de depósito y sistemas de matriz.

1. Sistemas de depósito. En estos sistemas se encierra una cierta cantidad de agente bioactivo en una membrana sintética permeable (Fig. 8) y que se coloca en contacto con el fluido de liberación a temperatura constante. Después de un período inicial de difusión transitoria, se establece un estado estacionario y las velocidades de difusión se determinan fácilmente. Tomando sistemas donde la actividad del fármaco se mantiene constante a través de toda la liberación, puede aplicarse la ley de Fick en la forma integrada de la ecuación (7) :

$$J = \frac{1}{a} \cdot \frac{dMt}{dt} = D \frac{\Delta C'}{l} \quad \text{Ec. (11)}$$

donde a es el área efectivo de difusión, y l el grosor de la membrana. $\Delta C'$ es el cambio en la concentración entre ambos lados de la membrana; ésta se relaciona con la concentración que existe en la solución por el coeficiente termodinámico de partición:

$$K = \frac{\text{concentración de fármaco en la interfase}}{\text{concentración de fármaco en la solución}} = \frac{C'}{C} \quad \text{Ec. (12)}$$

TABLA 4

Clasificación de sistemas de liberación controlada

1. Sistemas de difusión controlada
 - 1.1 Sistemas de membrana (depósito)
 - con actividad constante (condiciones sink perfectas)
 - con actividad no constante (volumen finito de liberación)
 - 1.2 Sistemas de matriz
 - no porosos, con fármaco disuelto
 - no porosos, con fármaco disuelto
 - porosos, con fármaco disuelto
 - porosos, con fármaco disperso
 - 1.3 Sistemas híbridos
 2. Sistemas químicamente controlados
 - 2.1 Sistemas biodegradables
 - 2.2 Sistemas de cadena pendiente
 3. Sistemas activados por solvente
 - 3.1 Sistemas de hinchamiento controlado
 - 3.2 Sistemas osmóticamente controlados
-

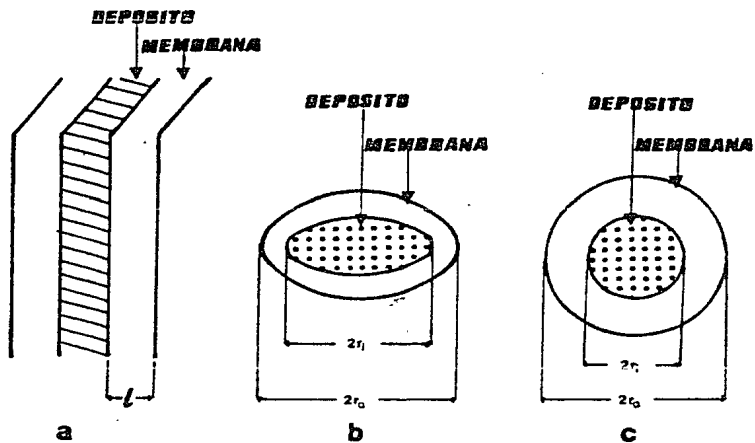


FIGURA 8. Sistemas de depósito rodeados por membrana, con tres distintas geometrías:

- a) lámina
- b) cilindro
- c) esfera

Modificado de Referencia (55)

por lo que $C' = K C$. Rearreglando la ec. 11 y sustituyendo C' por $K C$

$$\frac{d Mt}{dt} = \frac{D K a \Delta C}{l} \quad \text{Ec. (13)}$$

que integrada dará la expresión de la cantidad total liberada al tiempo t :

$$Mt = \frac{D K a \Delta C}{l} t \quad \text{Ec. (14)}$$

Estas ecuaciones se aplican para láminas planas. Para cilindros y esferas pueden derivarse las expresiones:

$$\text{CILINDRO} \quad \frac{dMt}{dt} = \frac{DKa \Delta C}{\ln(r_0/r_i)} \quad \text{Ec. (15)}$$

$$Mt = \frac{DKa \Delta C}{\ln(r_0/r_i)} t \quad \text{Ec. (15')}$$

$$\text{ESFERA} \quad \frac{dMt}{dt} = 4\pi \frac{D K \Delta C}{r_0 - r_i} \quad \text{Ec. (16)}$$

$$Mt = 4\pi \frac{D K \Delta C}{r_0 - r_i} t \quad \text{Ec. (16')}$$

En los sistemas de depósito la liberación inicial puede mostrar un período de inducción (o de latencia) para que la liberación comience. Esto pasa cuando el sistema se ha preparado recientemente y no hay fármaco en la membrana; la cantidad de fármaco al tiempo t será entonces:

$$Mt = a \frac{D K \Delta C}{l} \left[t - \frac{l^2}{6 D} \right] \quad \text{Ec. (17)}$$

y el tiempo de latencia θ_1 puede obtenerse por los interceptos de la porción de estado estable de la gráfica con el eje x , siendo $\theta_1 = l^2/6 D$. Por

otra parte, cuando el sistema se usa mucho tiempo después de haberse preparado, se observa una repentina y rápida liberación, lo que se llama efecto de ráfaga o estallido (burst effect). De nuevo varía la expresión de Mt del siguiente modo:

$$Mt = \frac{D K \Delta C}{l} \left(t + \frac{l^2}{3 D} \right) \quad \text{Ec. (18)}$$

y el tiempo de estallido t_b será $t_b = l^2/3 D$. Este efecto se debe a que la membrana progresivamente se ha ido saturando de el fármaco que difunde desde el depósito. (57)

2. Sistemas de matriz. En estos sistemas el agente activo se incorpora en la fase polimérica, ya sea en forma de disolución o como una dispersión. Primero analizaremos los sistemas no porosos con fármaco disuelto, a niveles de concentración por debajo de la solubilidad del fármaco en el polímero. El sistema no está en estado estable. La ecuación que describe este comportamiento es la siguiente:

$$\frac{Mt}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)\pi^2} \exp \left[\frac{-D(2n+1)^2 \pi^2}{l^2} t \right] \quad \text{Ec. (19)}$$

Esta ecuación puede simplificarse: a) a tiempos largos, cuando $t \rightarrow \infty$ o $Mt/M_\infty > 0.6$

$$\frac{Mt}{M} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp \left[- \frac{\pi^2 D t}{l^2} \right] \quad \text{Ec. (20)}$$

Se nota que esto es esencialmente una cinética de primer orden.

b) A tiempos pequeños, $t \rightarrow 0$ o $Mt/M_\infty < 0.6$:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[\frac{Dt}{\pi L^2} \right]^{1/2} \quad \text{Ec. (21)}$$

Es decir, M_t/M_∞ es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, y la velocidad dM_t/dt es proporcional a $t^{-1/2}$. Estas expresiones son para el caso de láminas, pero se obtienen expresiones similares para cilindros y esferas. Se observa que no es posible alcanzar una liberación de orden cero con sistemas de matriz excepto con sistemas de tipo hemisférico - - (59) y algunos sistemas porosos.

Cuando en una matriz se carga fármaco a niveles de concentración por arriba de la solubilidad del fármaco en el polímero, el fármaco queda dis-perso y el modelo anterior no es aplicable. El modelo más usado en este caso es el de T. Higuchi (60), el cual es una aproximación que supone un pseudo estado estacionario de difusión, que el tamaño de partícula del fármaco es mucho menor que el grosor de la película del polímero, y que la concentración inicial del fármaco fuera del sistema es cero, entre - - otros. La ley de Fick queda de la siguiente manera, de acuerdo a la figura 9:

$$\frac{dM_t}{dt} = Da \frac{S}{h} \quad \text{Ec. (22)}$$

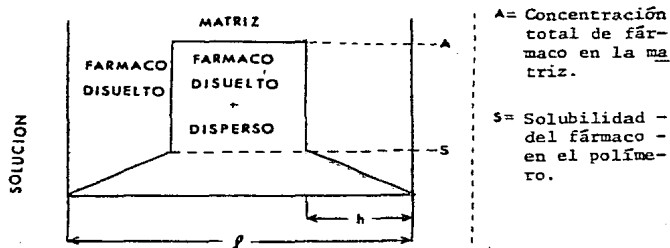


FIGURA 9. Modelo de Higuchi de difusión controlada.

siendo h el grosor de la cápsula polimérica que contiene sólo fármaco disuelto. En la región de fármaco disperso, existe fármaco disperso más fármaco disuelto a concentración S . Haciendo un balance de masas:

$$dMt = (A - S/2)dh \quad \text{Ec. (23)}$$

Al poner las ecuaciones 22 y 23 en función de dMt , resolver para h , integrar y reorganizar, se obtiene:

$$Mt = a \left[D S (2A - S) t \right]^{1/2} \quad \text{Ec. (24)}$$

En el caso de que la matriz sea porosa y el fármaco esté disuelto, la ecuación que describe la liberación es semejante a la 24:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = 4 \left[\frac{D_{\text{eff}} t}{\pi l^2} \right]^{1/2} \quad \text{Ec. (25)}$$

D_{eff} , el coeficiente de difusión efectivo, es distinto del coeficiente de difusión D ya que la presencia de poros el fármaco viaja por una trayectoria mayor que el grosor de difusión h , debido al factor τ llamado tortuosidad; también depende de la porosidad o fracción de espacio vacío ϵ :

$$D_{\text{eff}} = \frac{\epsilon}{\tau} D \quad \text{Ec. (26)}$$

Tratándose de sistemas porosos con fármaco disperso, se utiliza el modelo de Higuchi (13) adaptado para tomar en cuenta los factores de tortuosidad y porosidad al usar D_{eff} en lugar de D .

1.3.5. Nuevos modelos. Modelo de disolución controlada

El análisis de difusión en sistemas porosos no es completo y los modelos desarrollados arriba no siempre explican los datos experimentales. Por ejemplo, Langer ha reportado que algunos dispositivos diseñados para libe-

rar macromoléculas con membranas de acetato de etilénvino (EVAc) no siguen el modelo de Higuchi, así como sistemas comprimidos (tabletas) basados en derivados de celulosa y otros donde el principio activo se disuelve muy lentamente. En algunos sistemas se ha sugerido que la disolución de partículas del fármaco en el polímero es determinante en la velocidad de liberación; así, se ha formulado el modelo de disolución controlada siguiente (61, 62).

Los mecanismos de disolución son reacciones heterogéneas con transferencia de masa que ocurren a través del movimiento de moléculas de soluto a superficies sólidas; el proceso involucra por lo menos tres pasos activados por energía:

a) disociación de moléculas de fármaco de la red cristalina; b) solubilización de las moléculas del fármaco en la matriz polimérica; y c) difusión de las moléculas de fármaco en la matriz (61). Esto implica una mezcla de procesos de disolución y difusión que dan por resultado que la cantidad total de fármaco liberado por unidad de área esté dado por la expresión (55, 63).

$$\frac{Mt}{a} = \left[C_s \sqrt{\text{Deff } k} \tanh\left(l \sqrt{\frac{k}{\text{Deff}}}\right) \right] t + \frac{2 C_s \text{Deff}}{l} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(\text{Deff } \alpha_n^2 + k)^2} \left[1 - \exp\left(-(\text{Deff } \alpha_n^2 + k)t\right) \right]$$

donde $\alpha_n = \frac{(2n+1)}{2l} \pi$ Ec. (27)

Lo importante de esta ecuación es que, a tiempos largos, el segundo término se vuelve despreciable y la liberación se vuelve independiente del tiempo (liberación de orden cero):

$$\frac{d Mt}{adt} = C_s D_{eff} k \tanh \left(l \sqrt{\frac{k}{D_{eff}}} \right) \quad \text{Ec. (28)}$$

Existen otros modelos similares (61, 64) cuyas soluciones también muestran que a tiempos largos es posible obtener una velocidad de liberación independiente del tiempo.

I.3.6. Sistemas de hinchamiento controlado

Algunos sistemas se preparan incorporando fármaco a una matriz polimérica disuelta o dispersa en algún solvente y evaporando luego el solvente; en la mayoría de estas formulaciones el polímero está en estado vítreo y la difusión es extremadamente lenta por el bajo coeficiente de difusión - (ver página 24). Sin embargo, cuando el polímero se pone en contacto con un líquido termodinámicamente compatible (agua para polímeros hidrofílicos o solvente orgánico para otros polímeros) se observa un hinchamiento considerable con expansión de volumen, y la difusión ocurre a través de la fase polimérica tipo gel, por lo que D cambia con el tiempo. Se han obtenido varios modelos que suponen hinchamiento rápido de la matriz y un cambio de volumen despreciable. Una revisión del modelamiento matemático se encuentra en Peppas y Korsmeyer (64).

I.4) Características de la Furosemida

I.4.1. Generalidades

La furosemida es un fármaco del tipo de los diuréticos de "techo alto" llamados así por su rapidez de efecto así como por la intensidad de éste. - Se trata de un derivado del ácido antranílico (Fig. 9) cuyo nombre químico

es ácido 4-Cloro-N-furfuril Sulfamolantranflico. Se presenta en forma de polvo blanco cristalino, que por efecto de la luz puede volverse ligeramente amarillento (65-67); es prácticamente insoluble en agua, ligeramente en alcohol etílico, soluble en metanol, muy soluble en acetona y soluciones acuosas alcalinas (por arriba de pH 8), así como en formamida. Es casi insoluble en ciclohexano y poco soluble en cloroformo. El espectro de absorción ultravioleta de la furosemida tiene tres picos de absorción a 234, 271-274 y 330-338 nm. El pK_a de la furosemida es 3.9 (18).

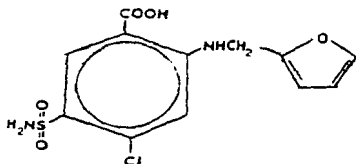


FIGURA 10. Estructura de la furosemida.

La acción principal del fármaco es a nivel tubular renal (68, 69); inhibe la reabsorción activa de cloruros en la rama ascendente del asa de Henle, previniendo la reabsorción de sodio que pasivamente sigue al cloruro (como también lo hace el potasio). Su sitio de acción específico parece ser la superficie de la luz tubular, y se ha postulado (69) que inhibe en especial el transporte activo de cloruro en el borde luminal del túbulo de la rama ascendente. Debido a que se enlaza altamente a las proteínas del plasma, el acceso del fármaco al sitio de acción ocurre a través de secreción activa por medio de la vía de secreción no específica de ácidos orgánicos (68). Otro posible mecanismo adicional de la acción de la furosemida puede ser a través de prostaglandinas, ya que inhibe enzimas degradativas de prostaglandinas de la rata in vivo y éstas pueden ocasionar algunos efectos diuréticos, a niveles mayores a los normales.

Por su acción diurética, la furosemida se ha usado en el tratamiento de edema de origen cardíaco, hepático y renal (69, 76), pudiendo usarse incluso en casos de insuficiencia renal aguda. También se ha usado en el tratamiento de la hipertensión, aunque se usa pocas veces por la enorme diuresis inicial. Se administra por vía oral o intravenosa.

1.4.2. Farmacocinética y Farmacodinamia

Se ha encontrado (68) que al administrar furosemida por vía intravenosa ésta sigue una farmacocinética multicompartmental (de uno, dos o tres compartimientos). Por lo tanto, se ha tomado la vida media del fármaco como la dada por la constante de distribución β en el modelo de dos compartimientos (71). Los datos farmacocinéticos de la furosemida se encuentran en la tabla 5, y una curva concentración sanguínea - tiempo, en la Figura - 11.

TABLA 5

Parámetros farmacocinéticos de la furosemida

DISPONIBILIDAD ORAL (%)	EXCRECION URINARIA (%)	% LIGADO A PLASMA
63 ± 9	74 ± 7	95.9 ± 2.0
VOLUMEN DE DISTRIBUCION (l/kg)	ACLARAMIENTO (ml/min kg)	VIDA MEDIA (hrs)
0.11 ± 0.02	2.2 ± 0.3	0.85 ± 0.17
CONSTANTE ELIMINACION (hr ⁻¹)	CONC. MAXIMA ORAL (ng/ml)	TIEMPO EN ALCANZAR C. MAX. (hrs)
0.849 ± 0.17	678 ± 97	1.21 ± 0.39

Adaptado de referencias (69-70, 72)

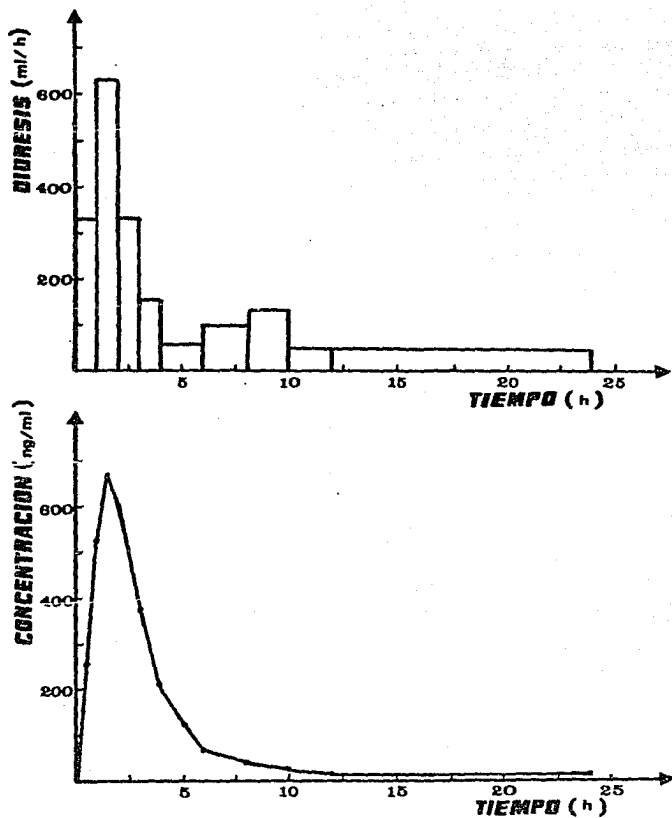


FIGURA 11. Niveles plasmáticos medios de furosemida y diuresis resultante de la administración de una dosis convencional de 40 mg de furosemida.

Modificado de Referencia (70)

Al tratar los datos de Beerman (70) de la administración de furosemida (40 mg por vía oral) a 8 mujeres y 4 hombres sanos usando el modelo --abierto de dos compartimientos (71), se obtiene una constante de absorción gastrointestinal de 4.10 h^{-1} , constante de eliminación de 0.639 h^{-1} y vida media de 65 minutos, concordando los dos últimos datos con valores reportados, así como volumen de distribución de estado estable de 250 ml/kg, que también concuerda porque este dato ha variado mucho de estudio a estudio.

La farmacocinética de la furosemida varía si el sujeto se encuentra sufriendo un estado patológico. (69, 70, 76). En pacientes con función renal disminuida la vida media del fármaco aumenta, la constante de eliminación disminuye y el volumen de distribución aumenta. Por otro lado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con edema, la vida media se incrementa ligeramente, disminuye la eliminación también en forma ligera, y el volumen de distribución casi no varía. Es necesario tener esto en cuenta en el momento de la dosificación.

La furosemida se excreta en gran parte en la orina, aunque también se encuentra en las heces fecales, siendo en parte furosemida no absorbida y en parte debida a la excreción biliar. La mayor parte de la furosemida se excreta sin cambio alguno y el resto como metabolitos, entre los que se encuentran un conjugado glucurónico y el ácido 2-amino-4-cloro-5-sulfamiloilantranílico.

I.4.3. Efectos adversos

En general, la furosemida puede provocar desequilibrios electrolíticos tales como hipokalemia por pérdida de potasio (que puede provocar trastornos cardíacos en pacientes digitalizados), hiponatremia y alcalosis hipoclorémica (76), causada por aumento de bicarbonato en la sangre por compensación con la pérdida de cloruro. Otras reacciones adversas son más raras; -

pueden incluir trastornos gastrointestinales hemorrágicos, parestésias, - disfunción hepática y depresión de elementos figurados de la sangre. Por sobredosis, puede producir hipoglucemia aguda; en ocasiones da lugar a hi poacusia transitoria, es decir, sordera, y reacciones inmunológicas.

I.4.4 Posibilidades de la furosemida en acción sostenida.

Se ha reportado (70, 73, 74) que la diuresis provocada por dosis normales (40 mg vía oral) es de una duración relativamente corta, de 4-6 horas (78) y además que su efecto inicial es muy potente, y en ciertos casos esto es muy inconveniente, sobre todo cuando se trata de una terapia de mantenimiento. Se ha sugerido que una formulación que libere furosemida a un ritmo más lento pero constante (una formulación de acción sostenida) podría eliminar la exagerada diuresis inicial reemplazándola por un efecto global más prolongado. Este enfoque está siendo probado actualmente en Europa, donde se han desarrollado dos formulaciones de liberación controlada de furosemida, llamadas Lasix-Retard (Hoechst) (70, 73, 74) y Diuride-K (75) que actualmente están bajo pruebas químicas. Lasix-Retard ha demostrado ser igualmente potente que la hidrocortiazida en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva cuando ambos fármacos se administran una vez al día (74), y también tiene aplicaciones en el tratamiento de hipertensión. La biodisponibilidad de las formulaciones de furosemida de liberación controlada ha sido menor que la de las tabletas convencionales, y los niveles obtenidos en sangre con las primeras son relativamente bajos (70). También han podido abatirse algunos efectos adversos de la furosemida al formularla en acción sostenida.

I.5. Establecimiento del problema

Para este estudio se establecieron los siguientes objetivos:

1) Determinar el perfil de disolución intrínseco de la furosemida en el medio de disolución seleccionado.

2) Diseñar sistemas de liberación controlada para el diurético furosemida que permita una adecuada disponibilidad "in vitro" del fármaco de acuerdo a los parámetros farmacocinéticos reportados.

3) Determinar los perfiles de disolución de la furosemida de las formas farmacéuticas de liberación sostenida "in vitro".

4) Demostrar la reproducibilidad de las disoluciones obtenidas de los sistemas de liberación sostenida tratados.

5) Aplicar los modelos teóricos de liberación reportados en la literatura y usarlos para explicar la cinética de liberación de cada una de las formulaciones obtenidas.

II. PARTE EXPERIMENTAL

Como se ha mencionado anteriormente, este trabajo no sólo trata de - comprobar técnicas para elaborar sistemas de acción sostenida del fármaco sino también verificar que las formulaciones permitan una mejor disponibilidad y un efecto terapéutico más amplio, durante diez horas. Por las - consideraciones discutidas en la Introducción, se justifica obtener este tipo de formulaciones para el fármaco en cuestión.

La figura 12 muestra las distintas etapas seguidas para obtener los sistemas propuestos. Cada punto se explicará más ampliamente en los siguientes apartados.

II. 1) Materiales y Equipo

II.1.1. Materias primas, principio activo, agente protector y medio de disolución

- A) Furosemida (Megafarma, S. A.)
- B) Etil celulosa (Droguería Cosmopolita, S. A.)
- C) Eudragit RL-100 y RS-100 (Helm de México, S.A.)
- D) Poliisobutileno -Vistanex L-100- (Esso Mexicana, S.A. de C.V.)
- E) Ciclohexano (Baker Chemical Co.)
- F) Hidróxido de Sodio (Productos Químicos Monterrey, S. A.)

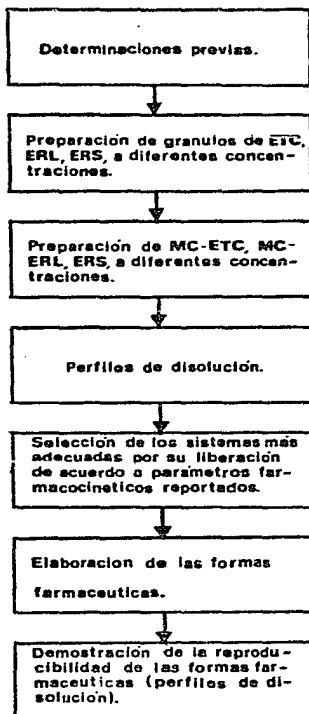


FIGURA 12. Diagrama de flujo de la parte experimental.

- G) Metanol (Merck Mexicana, S. A.)
- H) Acetato de Etilo (Baker Chemical Co.)
- I) Cloroformo (Baker Chemical Co.)
- J) Acetona (Baker Chemical Co.)
- K) Acido Acético Glacial (Productos Químicos Monterrey, S. A.)
- L) Acetato de Sodio (Baker Chemical Co.)

II.1.2. Equipo de manufactura

- A) Agitador con propela Caframo tipo RZR 2-64
- B) Equipo Quickfit (Corning Inc.)
- C) Agitador magnético con calentador Corning PC-137
- D) Granuladora en seco Erweka tipo TG 25
- E) Granuladora para procesos por vía húmeda, Erweka tipo FGS
- F) Vibrador para tamices Erweka tipo VT/VS
- G) Triturador (Arthur H. Thomas, Scientific Apparatus, Co.)
- H) Rotavapor Brinkmann R-110

II.1.3. Equipo de evaluaciones

- A) Aparato de disolución de 6 vasos con paletas (Tipo I). Aparatos 3 G, S. A.
- B) Espectrofotómetro Beckman UV/Visible Modelo 25
- C) Viscosímetro Brookfield RVT

II. 2) Métodos

II.2.1. Evaluaciones previas

Fueron las siguientes:

a) Determinación de la pureza de la furosemida en base a la técnica reportada en la USP XX (79). La determinación dio una pureza de - - 100.6 %.

b) Determinación del tamaño de partícula de la furosemida en base al método microscópico reportado por Carstensen (80). La distribución de tamaño de partícula obtenida fue la siguiente:

Rango de tamaño (μm)	% en número
1-5	48
5-10	34
10-25	17
25-50	1

El diámetro volumen superficie, dado por la fórmula en base a números

$$d_{VS} = \frac{\sum Nd^3}{\sum Nd^2} \text{ resultó ser } 17.91 \mu\text{m}.$$

c) Elaboración de espectros de absorción para furosemida en los medios de disolución estudiados (NaOH 0.02 N, amortiguador de acetatos de pH 5 y metanol) Estos espectros se observan en la figura 13, y confirman que la longitud de onda donde la absorción es máxima es de 271 nm en todos los medios.

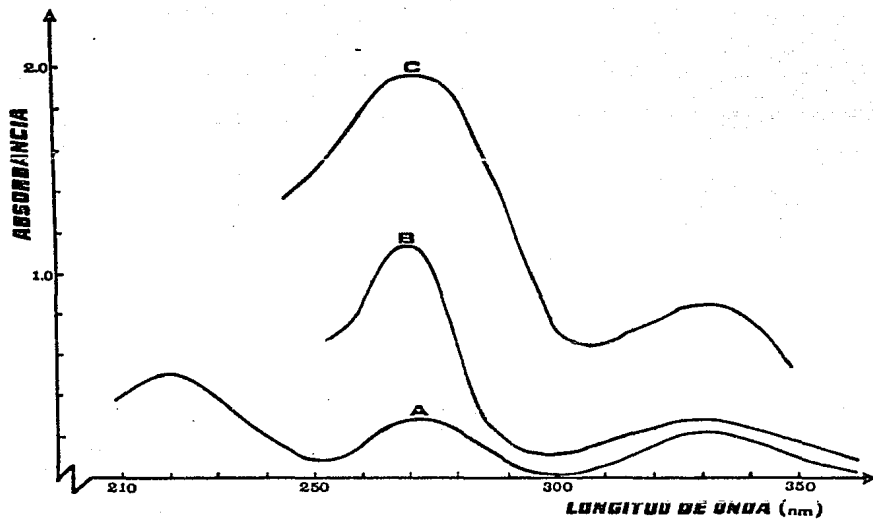


FIGURA 13. Espectros de absorción de la furosemida en tres medios de disolución:

- a) Metanol (concentración, 5 $\mu\text{g/ml}$)
- b) En amortiguador de acetatos a pH 5 (concentración, 28 $\mu\text{g/ml}$)
- c) NaOH 0.02 N, pH 12.3 (concentración 20 $\mu\text{g/ml}$)

d) Selección del medio de disolución más apropiado para los estudios de disolución y elaboración de la curva de calibración para la furosemida en ese medio. Este resultó ser hidróxido de sodio 0.02 N puesto que es sencillo de preparar y la furosemida se disuelve muy bien en él. - La figura 14 muestra la curva de calibración de furosemida en este medio.

e) Elaboración de una curva de calibración para furosemida en metanol, ya que éste se usará en las determinaciones de principio activo contenido en las formulaciones. Esta curva se muestra en la figura 15.

f) Determinación de la velocidad de disolución de la furosemida en NaOH 0.02 N así como de la solubilidad intrínseca. Lo primero se hizo comprimiendo en una prensa hidráulica 300 mg de furosemida a 150 kg/cm² durante 20 segundos, cubriendo la tableta resultante (con diámetro de 9 mm) con cera de carnauba dejando libre una de las superficies, y aplicando la técnica de Wood modificada (81); lo segundo se hizo agregando a 500 mg de furosemida 5 ml de medio, conservando el sistema tapado a 37 ± 1°C durante 48 horas, tomando una muestra de 1 ml y diluyéndola lo necesario para leer su absorbancia a 271 nm e interpolándola en la curva correspondiente de calibración.

g) Determinación de la viscosidad de etilcelulosa en solución tolueno-etanol (80:20) al 5 % con viscosímetro Brookfield. Esta viscosidad resultó ser de 95 cps, lo que está de acuerdo con las especificaciones reportadas (79).

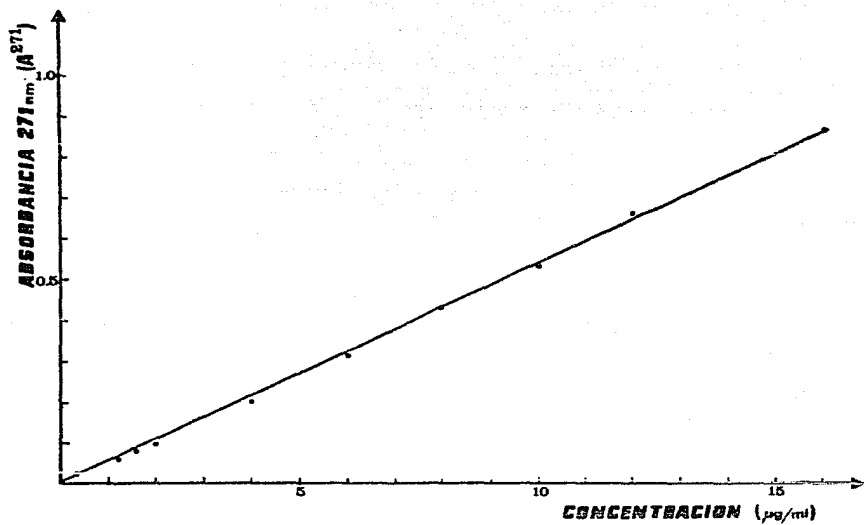


FIGURA 14. Curva de calibración para furosemda en NaOH 0.02 N a 271 nm.

$$r = 0.9975, r^2 = 0.9950$$

$$\text{Intercepto} = 0.0088$$

$$\epsilon = 0.0597 \mu\text{g/ml cm}$$

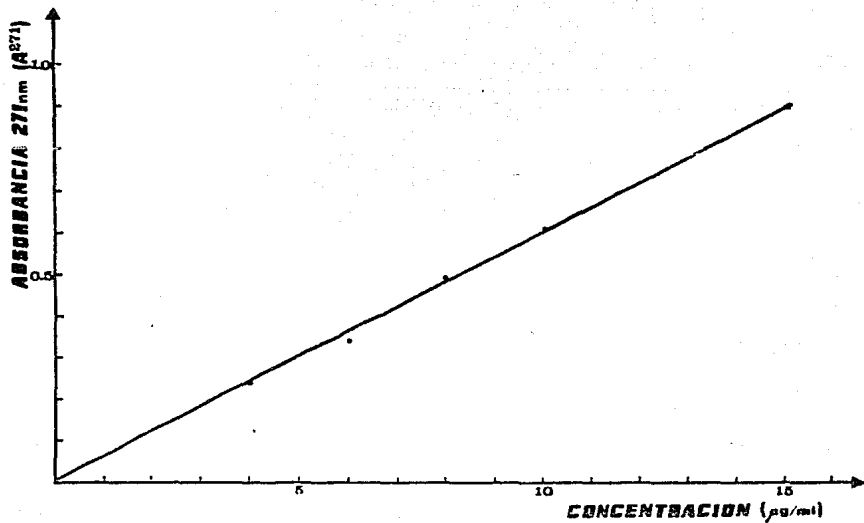


FIGURA 15. Curva de calibración para furosemda en metanol a 271 nm.

$$r = 0.9995, r^2 = 0.9990$$

$$\text{Intercepto} = 0.0060$$

$$\epsilon = 0.06 \mu\text{g/ml cm}$$

II.2.2. Preparación de gránulos de etilcelulosa (ETC)

Se prepararon disolviendo etilcelulosa en la mínima cantidad posible de acetato de etilo destilado, y dispersando después la furosemida en la solución. La mezcla se vertió sobre cajas de Petri de 10 cm de diámetro hasta una altura de 1 cm, se dejó secar por 48 horas a temperatura ambiente; la película resultante fue separada con espátulas y triturada, y los gránulos así obtenidos se separaron por medio de tamices mallas 20 a 100.

Se prepararon 5 tipos distintos de gránulos, de acuerdo a la proporción de furosemida/etilcelulosa : 1:1, 1:1.25, 1:1.5, 1:2 y 1:3.

II.2.3 Preparación de gránulos de Eudragit ERL y ERS

Se prepararon disolviendo el Eudragit y la furosemida en la mínima cantidad de acetona destilada; la solución se vertió en cajas de Petri de 10 cm de diámetro hasta una altura de 1 cm, se dejó secar por 48 horas a temperatura ambiente, y los gránulos obtenidos después de separar y triturar la película se separaron por medio de tamices como el producto anterior.

Se prepararon tres tipos de gránulos con furosemida-Eudragit RS : - 1:1, 1:2 y 1:3, y una con furosemida/Eudragit RL: 1:3. También se hicieron gránulos de furosemida con una mezcla 1:1 de ERS/ERL, 1 g de furosemida por 1 g de mezcla.

II.2.4. Preparación de microcápsulas de Furosemida/Etilcelulosa (MC FETC)

Las microcápsulas se prepararon usando la técnica de Benita y Donbrow

(30, 31, 42), usando el aparato que se muestra en la Figura 16. En el matraz de tres bocas se colocó una solución de poliisobutileno (PIB) al 6 % p/p en ciclohexano; esta solución se calentó a 70-80°C y entonces se le adicionó el material de recubrimiento (ETC) que es soluble en la solución a estas condiciones. Una vez disuelta totalmente la ETC con agitación constante del agitador (250 r.p.m.), se agregó el material del núcleo (furose-mida) hasta dispersarlo completamente en la solución inicial. Se mantuvo la mezcla a 80°C con agitación constante durante una hora, dejando después enfriar gradualmente hasta 45°C, manteniendo esta temperatura durante otra hora. Finalmente se enfrió rápidamente la mezcla hasta 25°C con baño de hielo, manteniendo a su vez esta temperatura por 15 minutos. La agitación fue constante durante todo el proceso.

Las microcápsulas así obtenidas se separaron de la solución por decantación y se lavaron con ciclohexano para remover todo el PIB adsorbido en la interfase de la microcápsula así como las gotas de coacervado que no retuvieron furose-mida, ya que por ser menos pesadas que las microcápsulas completas permanecen suspendidas. Estas últimas se recolectaron por filtración al vacío y se dejaron secar a 50°C por 30 minutos, y a temperatura ambiente por 12 horas. Las microcápsulas obtenidas se separaron por tamices mallas 20-100.

Se prepararon diversos tipos de microcápsulas de acuerdo a la proporción de Furose-mida/Etilcelulosa, que fueron 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:3. La preparación se ajustó para cada caso atendiendo al diagrama ternario de fases PIB-ETC-Ciclohexano reportado por Benita y Donbrow (30) (ver página 19), variando principalmente la cantidad de furose-mida.

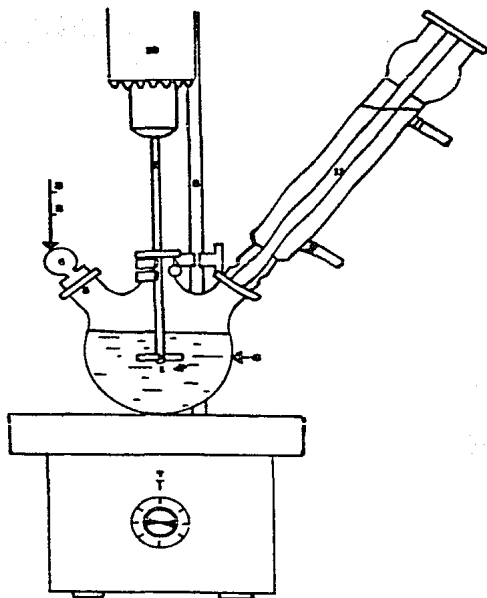


FIGURA 16. Aparato para la preparación de microcápsulas de Furosemida/Etilcelulosa.

- | | |
|--|--|
| 1. Solución de PIB al 6 %
p/p en ciclohexano. | 7. Parrilla |
| 2. Etilcelulosa | 8. Soporte |
| 3. Furosemida | 9. Propela |
| 4. Tapón | 10. Agitador de
velocidad
variable |
| 5. Boca de adición | 11. Refrigerante |
| 6. Matraz de tres bocas | |

El porcentaje de furosemida contenido en las microcápsulas se obtuvo disolviendo una muestra de 50-100 mg en una cantidad suficiente de etanol; después de filtrar, la solución se aforó a 100 ml. De esta solución se tomó un mililitro para diluirlo y aforar a 50 ml. La absorbancia de esta solución a 271 nm se interpoló en la curva de calibración correspondiente (Fig. 13).

II.2.5. Preparación de Microcápsulas de Eudragit (MC FERL y MC FERS)

Las microcápsulas MC FERL y MC FERS se prepararon de acuerdo a la técnica de Benita y Colaboradores (19), montando el aparato que se observa en la Figura 17. A un matraz de tres bocas que contenía (para la proporción furosemida/Eudragit 1:3) 40 g de una solución de PIB al 6 % peso/peso y Eudragit 8 % peso/peso en cloroformo, se le añadieron 1.07 g de furosemida formando una suspensión. La solución "no solvente" (120 g de PIB al 6 % p/p en ciclohexano) se goteó hacia el matraz a una velocidad constante de 0.9 g/min; esta solución disminuye gradualmente la solubilidad del Eudragit en la mezcla total, haciendo que sufra una coacervación y recubra las partículas de furosemida. Se mantuvo una agitación constante (200 r.p.m.) y una temperatura de 25°C durante toda la preparación.

Se prepararon microcápsulas 1:1 y 1:3 (furosemida:ERL) y 1:3 (furosemida:ERS); para obtener la proporción de 1:1, se varió únicamente la cantidad de furosemida agregada (3.2 g).

El porcentaje de furosemida contenido en las microcápsulas MC FERL y MC FERS se realizó disolviendo una muestra de 50-100 mg en metanol; se filtró la solución y se aforó a 100 ml. Se tomó un ml y se aforó a 50 ml, -

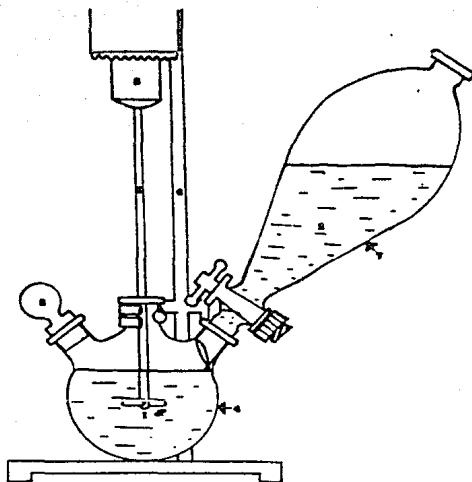


FIGURA 17. Aparato para la preparación de microcápsulas de Furosemida/Eudragit.

1. Dispersión de furosemida en solución clorofórmica de PIB al 6 % p/p y Eudragit al 3 % p/p.
2. Solución de PIB al 6 % p/p en ciclohexano
3. Tapón
4. Matraz de tres bocas
5. Propela
6. Soporte
7. Embudo de separación
8. Agitador de velocidad variable

leyendo la absorbancia de esta solución a 271 nm e interpolando en la curva de calibración, como en el caso de las MC FETC.

II.2.6. Estudios de disolución para los gránulos FETC, FERS, FERL y micro cápsulas MC FETC, MC FERS y MC FERL.

El método que se utilizó para determinar el comportamiento de la liberación de furosemida de los sistemas de liberación sostenida preparados, fue el reportado en la monografía de disolución de la USP XX (79), usando paletas como medio de agitación.

Se colocaron cantidades equivalentes a 40 mg de furosemida de cada uno de los sistemas en cápsulas de gelatina de el número 1; se seleccionó usar un tamaño de partícula específico, que fue el corte de malla 20/30 (diámetro promedio de partícula = 715 μ m). Las cápsulas se sumergieron en 1 litro de solución de hidróxido de sodio 0.02 N; la rotación de las paletas se mantuvo a 55 r.p.m., ya que se ha reportado que esta velocidad -- de rotación imita bien los movimientos peristálticos del intestino (82), que es donde los sistemas deben ser capaces de liberar el fármaco. La temperatura de operación fue de $37 \pm 1^\circ\text{C}$, y el tiempo de disolución fue de 10 horas. Se extrajeros muestras de 1 ml a intervalos de 20, 40, 60, 90 y 120 minutos y 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 horas. A cada muestra se le agregó 4 ml de medio fresco, y se determinó su concentración de furosemida al medir su absorbancia a 271 nm e interpolarla en la curva de calibración. Se adicionó 1 ml de medio fresco a cada disolución cada vez que se tomaba una muestra, como reposición.

II.2.7. Elaboración de las formas farmacéuticas de acción sostenida

En base a los estudios de disolución anteriores, se tomaron aquellos gránulos y microcápsulas que dieron las mejores liberaciones, entendiéndose por mejor liberación aquella que ceda por cada período de tiempo cantidades de fármaco semejantes a los requerimientos sanguíneos para producir - un efecto terapéutico adecuado. Como este punto resulta de suma importancia para la elaboración de las formas farmacéuticas, se discutirá más ampliamente.

Beerman (70) ha reportado que existe una correlación satisfactoria - entre la respuesta terapéutica (diuresis) y la concentración de la furose^mida en sangre (ver Fig. 11 y página 49). Por lo tanto, la relación dosis-tiempo-nivel plasmático-respuesta terapéutica es fundamental para el diseño de formulaciones de furose^mida; basándose en este aspecto, puede - justificarse la elección de los sistemas de liberación usando el perfil - de concentración plasmática-tiempo de la furose^mida, así como sus datos - farmacocinéticos.

Examinando la gráfica de concentración plasmática de la furose^mida - contra el tiempo obtenida por Beerman, se observa que una concentración - de 200 ng/ml produce efectos diuréticos muy aceptables (los niveles terapéuticos mínimos de furose^mida, aunque desconocidos, son mucho menores), de tal manera que si consideramos la ecuación de Nelson (4) dada en la pá^gina 6, sustituyendo en ella los valores más aceptados de constante de eliminación, y volumen de distribución (69), obtenemos:

$$K_r^0 = K_e C_d V_d = (0.849 \text{ h}^{-1})(200 \text{ ng/ml})(7,700 \text{ ml})$$

$$= 1.307 \text{ mg/h}$$

donde K_e es la constante de eliminación, C_d es la concentración deseada y V_d es el volumen de distribución.

Se observa entonces que las formulaciones que liberen cantidades cercanas o mayores a 1.3 mg/h darán niveles adecuados para la disponibilidad del fármaco. Las formulaciones elegidas serán entonces aquellas que tengan una pendiente K_r^0 (en mg/h) cercanas o mayores al valor encontrado. Es importante aclarar que hasta este momento no se había determinado los modelos matemáticos adecuados a las disoluciones, se consideró la última parte de las curvas de liberación como lineal para encontrar aproximaciones de pendientes que permitieran elegir los sistemas de liberación controlada adecuados.

Comprendiendo que los productos de acción sostenida desarrollados de berfan ser capaces de suministrar el fármaco en una cantidad suficiente, pero no tóxica, para causar una adecuada y rápida respuesta terapéutica, y atendiendo a los reportes de biodisponibilidad, se convino en que una dosis inicial (D_i) adecuada sería de 20 mg, considerando la cantidad de furosemida cedida inmediatamente por el sistema de liberación controlada. Así, a cada sistema de liberación aceptado se le agregó una cantidad de furosemida libre (sin recubrimiento alguno) suficiente para ajustar esos 20 mg convenidos de dosis inicial. Esta permite un efecto diurético rápido pero no severo, como lo producen las formulaciones comerciales (73,74).

II.2.8. Estudios de disolución de las formulaciones completas de liberación sostenida.

Las pruebas de disolución para las formulaciones "completas" (con dosis inicial y dosis de mantenimiento) se hicieron de la misma manera que con los sistemas de liberación sin dosis inicial: el aparato de disolución tipo I de la USP XX. Se usaron las mismas condiciones de operación, el mismo medio de disolución y el mismo sistema de toma de muestras. La dilución de las muestras de 1 ml con 4 ml de medio fresco para que sus absorbancias entraran dentro de la curva de calibración también fue adecuada en esta ocasión, aunque las concentraciones liberadas en este caso fueron mayores.

Para obtener datos representativos se hicieron tres disoluciones de cada sistema.

III. RESULTADOS

III.1. Velocidad de disolución, perfil de disolución y solubilidad intrínseca de furosemida en el medio de disolución

Como resultado del procedimiento descrito, se obtuvo el perfil de disolución de la furosemida en el medio de disolución (Fig. 18). La primera porción (hasta 120 minutos) es aceptablemente lineal como lo anticipa la ley de disolución de Noyes-Withney en condiciones sink (cuando la concentración disuelta es mucho menor que la solubilidad). En estas condiciones, la velocidad de disolución inicial $(dm/dt)_0$, estará dada por

$$\left[\frac{dm}{dt}\right]_0 = K A S \quad \text{Ec. (29)}$$

donde K es la constante de disolución, A el área expuesta del fármaco a la disolución, y S es la solubilidad intrínseca del fármaco, que a su vez se determinó. La velocidad de disolución inicial (la pendiente en la curva en su comienzo) fue de 2.46 mg/min, el área expuesta era de 0.636 cm², y la solubilidad intrínseca en el medio, de 4.20 mg por mililitro. Bajo condiciones sink, puede calcularse la constante de disolución como

$$K = \frac{\left[\frac{dm}{dt}\right]_0}{A S} = \frac{(2.46 \text{ mg/min})}{(0.636 \text{ cm}^2)(4.20 \text{ mg/ml})} = 0.92 \frac{\text{ml}}{\text{min cm}^2}$$

$$= 0.92 \text{ cm}^3/\text{min}$$

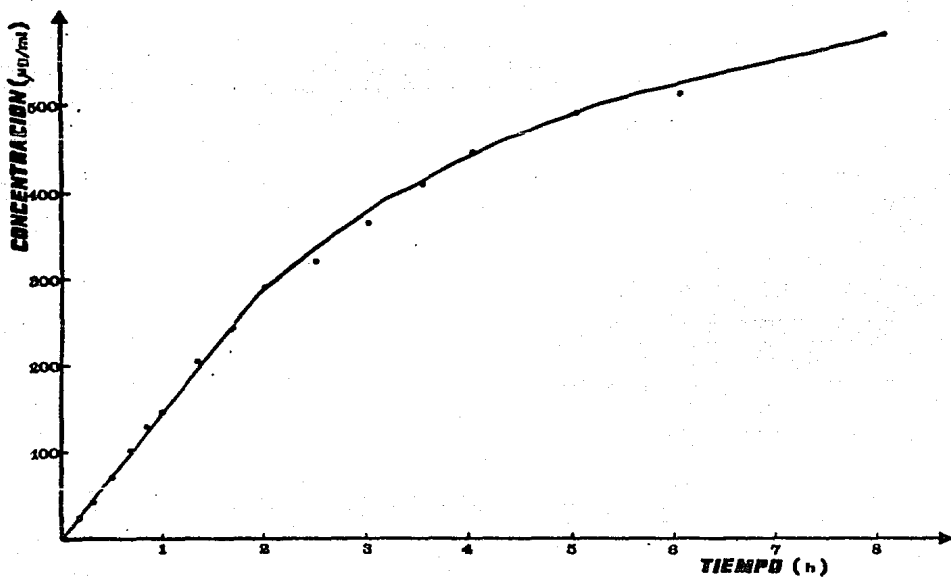


FIGURA 18. Perfil de disolución intrínseca de furosemda en NaOH 0.02 N.

La parte lineal hasta 150 minutos tiene las siguientes características:

$$r = 0.9981, r^2 = 0.9962$$

$$\text{Intercepto} = -1.2228 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Pendiente} = 2.4679 \mu\text{g/ml min}$$

$$= 2.4679 \text{ mg/min}$$

III.2. Características de gránulos y microcápsulas

En general, los sistemas de liberación de furosemida, tanto gránulos como microcápsulas, tuvieron la apariencia de polvos o gránulos blancos de libre flujo y densidades entre 0.20-0.60 g/cm³. Una excepción fue el granulado FERL 1:3, que con el tiempo se volvió amarillento, sin que esto afectara su contenido en furosemida; las microcápsulas preparadas con Eudragit no sufrieron este fenómeno.

La tabla 6 muestra el contenido en principio activo de las microcápsulas preparadas, así como el peso de éstas equivalente a 40 mg, la cantidad tomada para las disoluciones.

TABLA 6

% de furosemida contenido en las microcápsulas, y cantidad equivalente a 40 mg de fármaco libre.

MC	Proporción	% de Furosemida	Cantidad equivalente (mg)
FETC	1:1	47.96	83.4
"	1:1.5	35.47	112.8
"	1:2	32.58	122.8
"	1:3	24.33	164.0
FERS	1:1	73.47	54.4
"	1:3	31.52	127.0
FERL	1:3	22.89	175.0

Cantidad equivalente = 40 mg Furosemida / fracción de furosemida en MC

La cantidad de gránulos equivalente a 40 mg se deduce inmediatamente de las proporciones de furosemida:polímero.

III.3. Perfiles de liberación de gránulos y microcápsulas

La tabla 7 resume los datos de liberación de cada uno de los sistemas probados, así como la pendiente de la parte lineal de cada perfil de disolución, la cual fue el criterio de selección de los mejores sistemas. Las figuras 19 a 22 muestran los perfiles de concentración contra tiempo de cada sistema. No se muestra el perfil de disolución para las microcápsulas MC FERS porque este sistema liberó todo su contenido de furosemida en muy poco tiempo. Los coeficientes de correlación siempre cumplieron que $r^2 > 0.8$. Dadas las condiciones de la disolución, la concentración disuelta al tiempo t en $\mu\text{g/ml}$ es numéricamente igual a la cantidad liberada al tiempo t en mg.

III.4. Elección de sistemas de liberación y diseño de formulaciones

En base a las pendientes de la tabla 7, se eligieron los sistemas siguientes:

Gránulos: FETC 1:1.5 y FERL 1:3

Microcápsulas: MC FETC 1:1.5 y MC FERL 1:3

Hay otros factores que tuvieron que tomarse en cuenta para la elección de los sistemas de liberación: por ejemplo, aunque el sistema FETC 1:1.25 desde 2 hasta 8 horas mostró una pendiente cercana a 1.3, también tuvo una

TABLA 7

TIEMPO (h)	S I S T E M A S													
	GRANULOS						MICROCAPSULAS							
	FE1C 1-2	FE1C 1-5	FE1C 1-2	FE1S 1-2	FE1S 1-5	FE1S 1-3	FE1T 1-3	FE1T 1-5	FE1T 1-3	FE1T 1-5	FE1T 1-3	FE1T 1-5		
0.33	19.73	12.85	10.17	5.72	20.58	6.00	6.04	19.88	23.01	6.26	6.93	6.90	9.37	8.40
0.66	23.20	17.80	11.30	10.03	24.35	9.36	7.50	26.56	32.34	9.19	13.60	9.41	15.83	9.90
1	26.05	19.75	12.24	12.99	25.70	10.26	10.89	30.71	33.33	13.30	16.00	10.06	21.93	19.50
1.5	26.40	21.66	12.32	13.10	26.60	12.32	14.30	32.70	33.68	16.99	17.62	10.71	22.67	11.10
2	28.03	22.20	13.00	13.35	26.93	12.53	16.00	35.23	34.68	17.95	18.07	10.13	23.59	12.00
3	28.12	24.44	13.49	13.62	27.19	12.80	18.61	37.75	37.33	20.28	20.00	10.58	27.95	13.20
4	30.28	26.74	14.93	14.87	27.73	12.86	21.48	38.67	38.40	21.34	20.31	11.61	28.26	15.00
5	31.54	26.35	15.36	15.30	27.85	13.60	23.10	39.47	39.60	25.24	21.12	12.27	30.45	16.20
6	33.07	30.01	16.45	15.93	28.66	13.58	24.71	39.65	40.33	25.50	22.40	12.89	32.17	17.55
7	33.33	30.90	17.08	16.49	28.89	13.80	25.70	41.33	41.14	26.27	23.20	13.33	34.31	19.05
8	34.93	31.65	17.60	16.80	29.07	14.80	27.50	43.17	43.74	27.62	23.46	13.60	35.98	21.00
9	36.00	32.67	18.43	17.07	29.56	15.47	28.00	42.93	43.78	28.19	24.26	14.03	37.07	21.90
10	37.73	32.79	19.46	17.33	29.74	15.75	28.52	43.89	43.75	29.29	24.80	14.53	38.40	23.20
Pendiente (m ³ /m ² /h)	1.2304	1.4970	0.4168	0.3679	9.4542	6.9741	12.1085	0.4814	0.6705	1.7965	1.0509	9.5212	2.1868	1.3226

Resultados de la disolución de sistemas de acción sostenida sin dosis inicial.

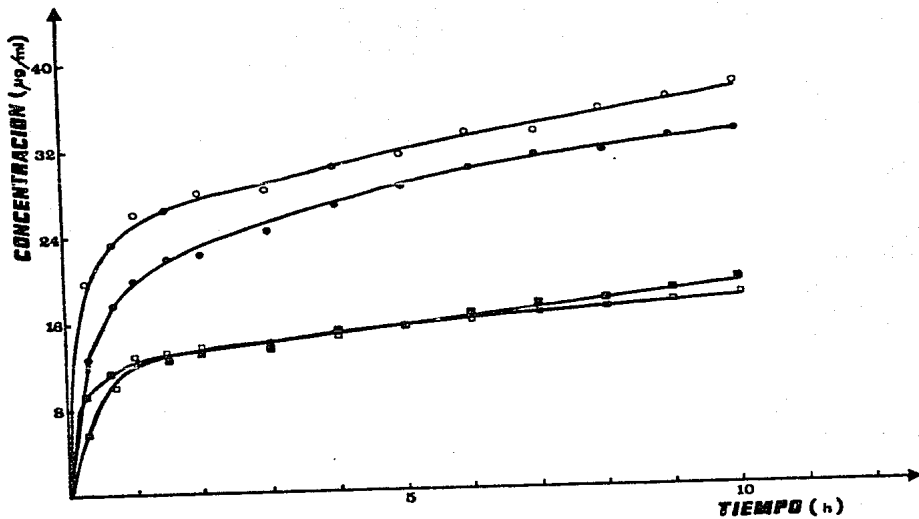


FIGURA 19. Perfiles de liberación de los gránulos de Eurosemida/Etilcelulosa.

○ FETC 1:1.25

● FETC 1:1.5

■ FETC 1:2

□ FETC 1:3

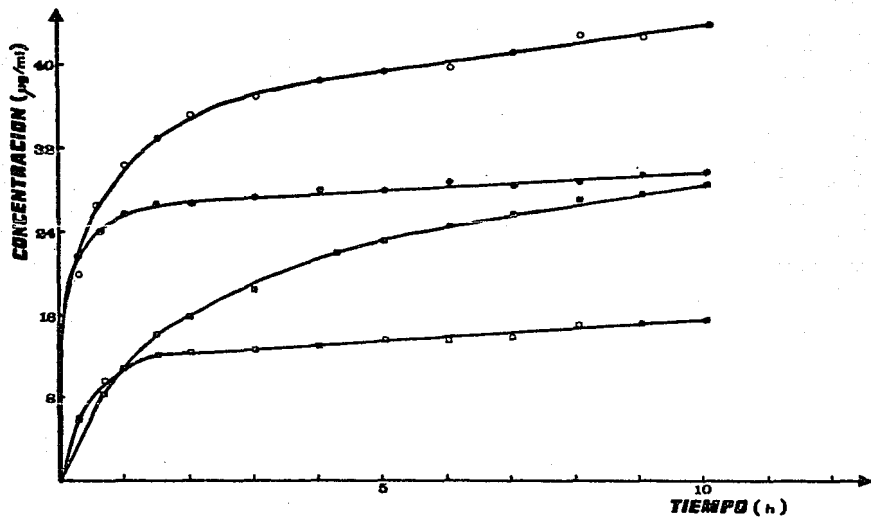


FIGURA 20. Perfiles de liberación de los gránulos FERL y FERS.

- Furosemda (Eudragit RL + RS) 1:1
- FERS 1:2
- FERL 1:3
- FERS 1:3

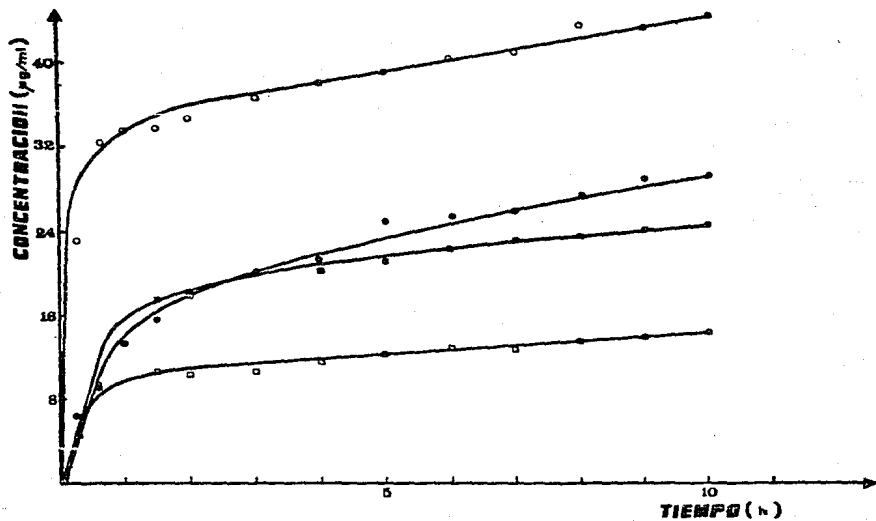


FIGURA 21. Perfiles de liberación de las micro-apsulas
Furosemida/Etilcelulosa.

- MC FETC 1:1
- MC FETC 1:1.5
- MC FETC 1:2
- MC FETC 1:3

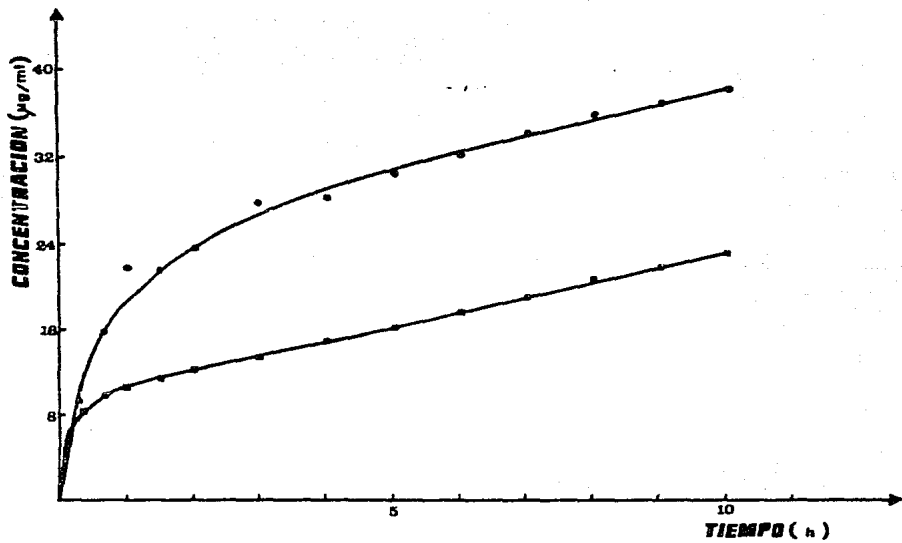


FIGURA 22. Perfiles de liberación de microcápsulas Furosemda/Eudragit.

- MC FERL
- MC FERS

liberación inicial relativamente grande. Las microcápsulas MC FERS 1:3 - mostraron una pendiente de liberación aceptable, pero en total liberaron - el 58 % de la dosis total (40 mg) en 10 horas, por lo que tampoco se eligieron.

Para hacer las formulaciones "completas" (con dosis inicial y dosis - de mantenimiento) se tuvo en cuenta la cantidad liberada inicialmente por cada sistema elegido, de modo que se agregó suficiente furosemida libre - (no recubierta) a cada formulación para que la liberación inicial fuera - aproximadamente la convenida de 20 mg. Las fórmulas de los sistemas completos se encuentran en la tabla 8.

TABLA 8

Fórmulas de los sistemas terapéuticos "completos"

	Formulación			
	FETC 1:1.5	FERL 1:3	MC FETC 1:1.5	MC FERL 1:3
CANTIDAD DE SISTEMA DE LIBERACION (mg/cap.)	100	160	113	175
CANTIDAD DE FUROSEMIDA LIBRE (mg/cap.)	12	20	20	16
CANTIDAD DE FUROSEMIDA TOTAL (mg/cap.)	52	60	60	56

Estas formulaciones fueron sometidas de nuevo a prueba de disolución como se indica en II.2.7.

III.5. Perfiles de los sistemas "completos" de liberación

En la tabla 9 se pueden observar los perfiles de liberación de las formulaciones escogidas, así como la desviación estándar de los datos (ya que cada perfil de liberación se repitió tres veces). Las figuras 23-24 muestran las gráficas de concentración media liberada contra el tiempo para cada uno de los sistemas.

III.6. Tratamiento de datos de perfiles de liberación de sistemas sin dosis inicial

Con la finalidad de encontrar para cada sistema de liberación el modelo matemático que explicara más adecuadamente como se lleva a cabo la cesión de fármaco al medio, se procedió a tratar los datos, primero graficando el logaritmo de la cantidad liberada contra el logaritmo del tiempo para cada sistema y cada formulación completa. Estas gráficas se observan en las figuras 25-26. También se hicieron gráficas de la cantidad liberada contra la raíz cuadrada del tiempo, que se encuentran en las figuras 27-28. En ambos tratamientos se observa que algunos de los sistemas parecen formar dos rectas en las gráficas; esto se encuentra principalmente en las microcápsulas en el tratamiento de logaritmos, y en todos los sistemas sin dosis inicial en el tratamiento de Higuchi (cantidad liberada contra $t^{1/2}$). Este comportamiento se analizará más ampliamente en la discusión; sin embargo, cabe destacar que se ha observado también en microcápsulas de metronidazol obtenidas por una técnica similar (83).

TABLA 9

TIEMPO (h)	F O R M U L A C I O N			
	GRANULOS		MICROCAPSULAS	
	PEC 1:1.5	PERL 1:1	PEC 1:1.5	PERL 1:1
	CANTIDAD LIBERADA (mg) ± σ			
0.33	21.78 ± 1.50	23.70 ± 0.41	21.60 ± 0.53	20.76 ± 0.25
0.66	30.19 ± 2.32	27.82 ± 1.03	26.78 ± 0.89	26.24 ± 0.89
1	31.98 ± 3.73	30.67 ± 1.12	30.17 ± 0.34	28.93 ± 0.64
1.5	34.23 ± 1.36	33.33 ± 0.70	33.30 ± 0.75	31.78 ± 1.59
2	36.20 ± 1.00	34.89 ± 0.73	35.60 ± 0.99	34.98 ± 1.49
3	37.76 ± 1.75	39.31 ± 0.59	38.77 ± 0.06	38.63 ± 1.14
4	39.92 ± 2.08	41.32 ± 0.56	40.69 ± 0.18	41.35 ± 2.04
5	40.31 ± 3.08	43.17 ± 0.99	41.80 ± 0.93	44.01 ± 2.44
6	42.99 ± 2.30	45.18 ± 0.10	47.06 ± 3.88	44.97 ± 1.76
7	44.97 ± 1.53	46.92 ± 1.58	45.24 ± 0.68	46.29 ± 0.46
8	45.24 ± 1.05	48.26 ± 0.50	46.02 ± 0.26	48.44 ± 2.17
9	46.00 ± 1.77	49.20 ± 0.06	46.49 ± 1.03	49.33 ± 0.96
10	46.40 ± 1.77	50.39 ± 0.63	48.40 ± 0.51	50.33 ± 0.28
Pendiente final (mg/hr)	1.5637	1.8217	1.4710	1.9079

Resultados de disolución de los sistemas terapéuticos "completos".

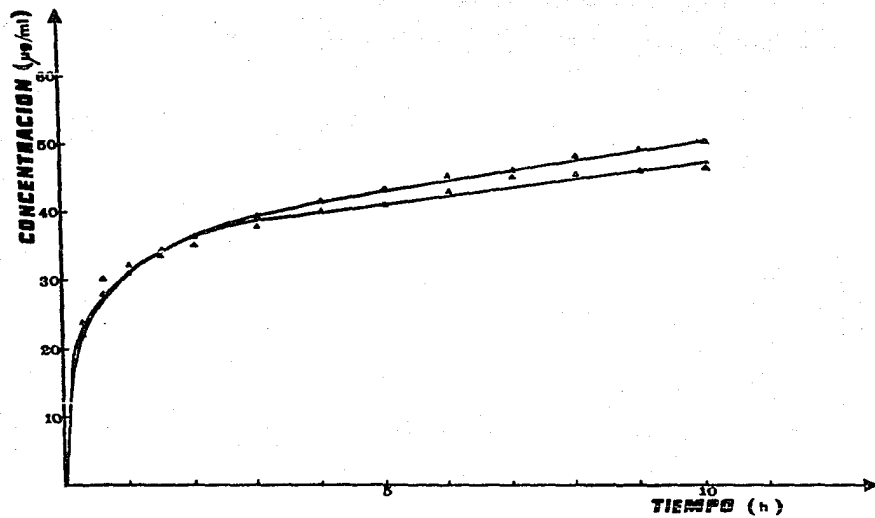


FIGURA 23. Perfiles de liberación de las formulaciones "completas" de gránulos FETC y FERL.

▲ FETC con dosis inicial

△ FERL con dosis inicial

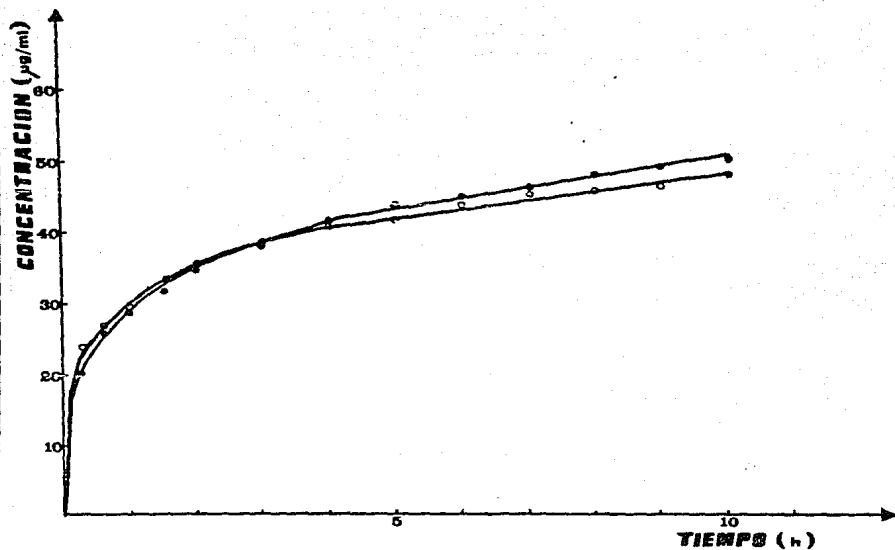


FIGURA 24. Perfiles de liberación de las formulaciones "completas" de microcápsulas MC FETC y MC FERL.

- MC FETC con dosis inicial
- MC FERL con dosis inicial

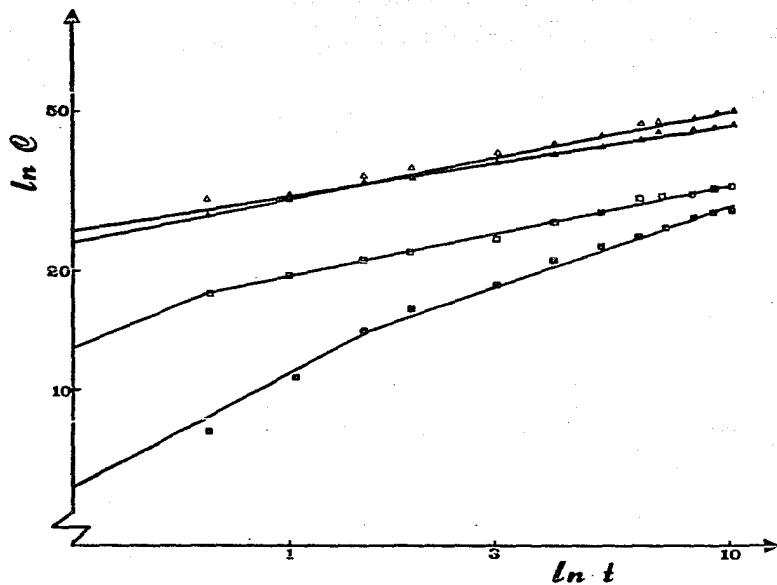


FIGURA 25. Gráfica del logaritmo de la cantidad liberada contra el logaritmo del tiempo, para las formulaciones de gránulos FETC y FERL.

- FERL sin dosis inicial
- FETC sin dosis inicial
- ▲ FETC con dosis inicial
- △ FERL con dosis inicial

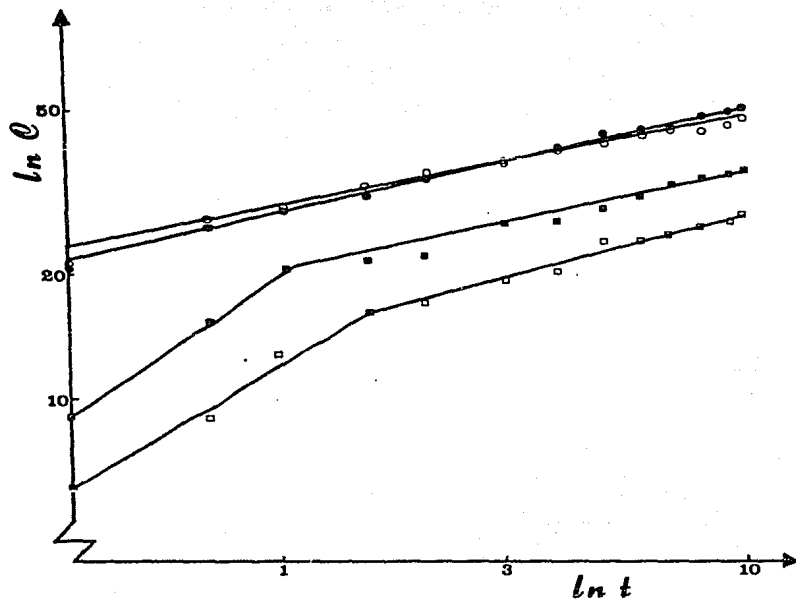


FIGURA 26. Gráfica del logaritmo de la cantidad liberada contra el logaritmo del tiempo, para las formulaciones de microcápsulas MC FETC y MC FERL.

- MC FETC sin dosis inicial
- MC FERL sin dosis inicial
- MC FETC con dosis inicial
- ⊗ MC FERL con dosis inicial

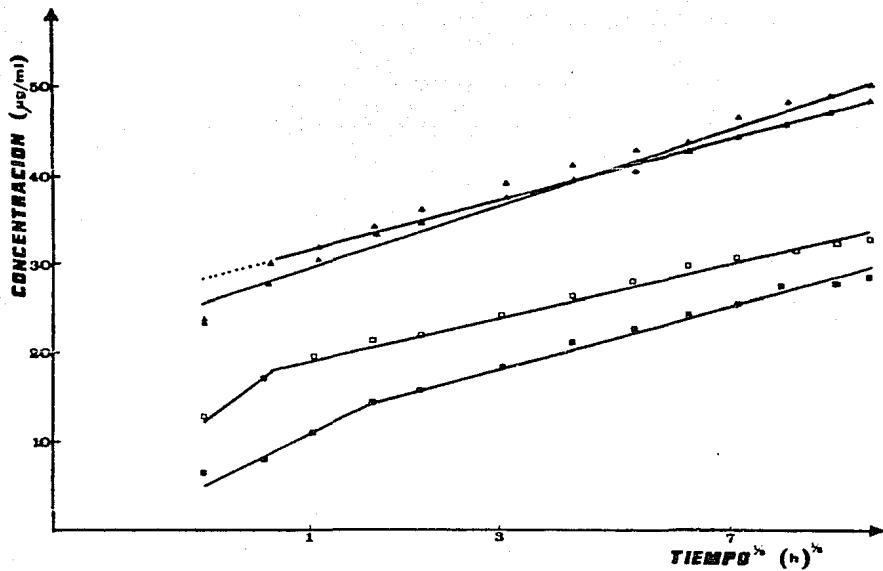


FIGURA 27. Gráfica de la cantidad liberada contra la raíz cuadrada del tiempo, para las formulaciones de gránulos FETC y FERL.

- FERL sin dosis inicial
- FETC sin dosis inicial
- △ FETC con dosis inicial
- ▲ FERL con dosis inicial

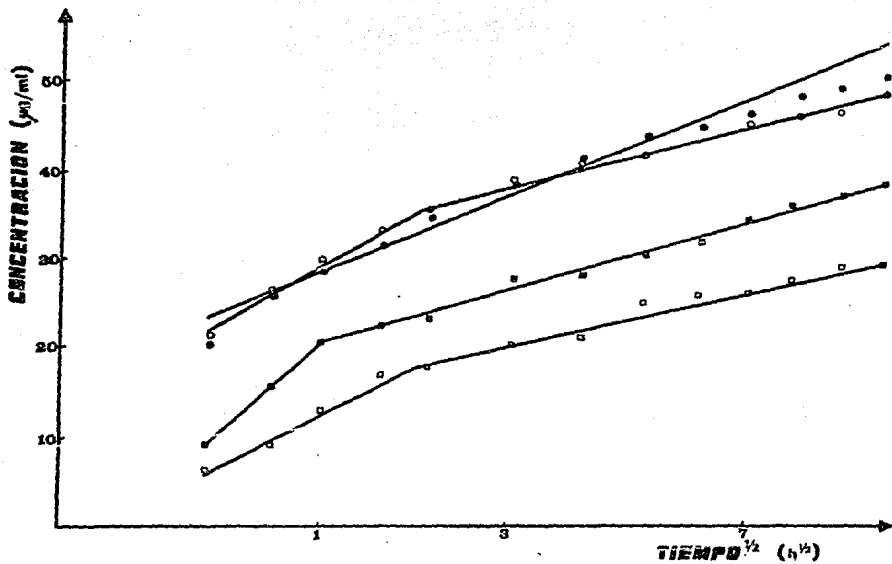


FIGURA 28. Gráfica de la cantidad liberada contra la raíz cuadrada del tiempo para las formulaciones de microcápsulas MC FETC y MC FERL.

- MC FETC sin dosis inicial
- MC FERL sin dosis inicial
- MC FETC con dosis inicial
- MC FERL con dosis inicial

TABLA 10

Datos de exponentes encontrados en las gráficas de $\ln Q$ vs $\ln t$ para sistemas sin dosis inicial.

Sistema	Parte inicial (n)	Parte final (n)	τ (min)	Diferencia entre los procesos (min)
Gránulos FETC 1:1.5	0.4690	0.2322	39	$\tau_{ERL} - \tau_{ETC}$ 77
Gránulos FERL 1:3	0.5785	0.3747	116	
MC FETC 1:1.5	0.6773	0.3046	85	$\tau_{ETC} - \tau_{ERL}$ 31
MC FERL 1:3	0.7773	0.2571	54	

A partir de las gráficas de logaritmo de la cantidad liberada contra logaritmo del tiempo, tratamiento establecido por Peppas (55) se obtuvieron las pendientes de cada una de las partes en que parece dividirse cada sistema, así como los tiempos de transición τ , es decir, aquellos tiempos donde existe un cambio en el tipo de liberación inicial, donde hay una intersección entre las dos rectas. Estos datos se encuentran en la tabla 10.

En las gráficas de la cantidad liberada contra la raíz cuadrada del tiempo se observan dos líneas rectas, cuyas pendientes (denotadas como K_H) se observan en la tabla 11. Las pendientes están dadas considerando el área expuesta en cada uno de los sistemas; para calcularla, se consideró a los gránulos y a las microcápsulas como partículas esféricas con diámetro promedio de 0,0715 cm (el promedio del corte de malla 20/30), y de

acuerdo al peso tomado de cada sistema (que se observa en la tabla 8) y a su densidad ρ (medida por el método de la probeta), se utilizó la fórmula: (80)

$$\text{Area} = \frac{6 (\text{peso del sistema})}{\text{diámetro} \cdot \rho} \quad \text{Ec. (30)}$$

Las pendientes de las partes iniciales y finales de las gráficas de cantidad liberada contra $t^{1/2}$ se encuentran en la tabla 11. También se consideró necesario incluir las pendientes de las gráficas de cantidad liberada contra el tiempo, Kt , tomando los puntos correspondientes a cada una de las fases de liberación que se observan en las figuras 24 y 25. Así mismo, se registran los tiempos de transición que se observan en esas gráficas, para compararlos al tratamiento de Peppas.

A partir de las pendientes se calcularon las difusividades iniciales y finales de cada sistema, usando en cada porción la ecuación de Higuchi de liberación controlada (61); la difusividad independiente del tiempo es

$$D = \frac{K_H^2}{S(2A - S)} \quad \text{Ec. (31)}$$

Consideramos necesario calcular también una difusividad dependiente del tiempo, de acuerdo a Chang (84). Este concepto se desarrolló a partir del modelo de Higuchi, donde la velocidad de liberación va disminuyendo con el tiempo, y es inversamente proporcional a la distancia que el fármaco debe viajar a través de la superficie de la matriz, de tal modo que mientras esa distancia se incrementa con el tiempo, la liberación disminuirá. Si el sistema tuviera una difusividad dependiente del tiempo esto compensaría el incremento en la distancia de difusividad y teóricamente

TABLA 11

Pendientes de las gráficas de Q vs t, Q vs t^{1/2} y sus tiempos de transición.

Sistema	Area (cm ²)	PARTE INICIAL		PARTE FINAL		T (min)	Diferencia entre los procesos (min)
		K _H (mg/s ^{1/2} cm ²)	K _i (mg/s cm ²)	K _H (mg/s ^{1/2} cm ²)	K _i (mg/s cm ²)		
Gránulos FETC 1:1.5	14.22	2.42 × 10 ⁻²	2.02 × 10 ⁻⁴	1.57 × 10 ⁻²	2.88 × 10 ⁻⁵	47	T _{ERL} - T _{ETC} 78
Gránulos FERL 1:3	23.98	9.04 × 10 ⁻³	7.26 × 10 ⁻⁵	5.37 × 10 ⁻³	1.61 × 10 ⁻⁶	125	
MC FETC 1:1.5	52.68	4.70 × 10 ⁻³	4.95 × 10 ⁻⁵	2.23 × 10 ⁻³	6.76 × 10 ⁻⁶	104	T _{ETC} - T _{ERL} 70
MC FERL 1:3	36.71	1.35 × 10 ⁻²	1.43 × 10 ⁻⁴	3.44 × 10 ⁻³	1.42 × 10 ⁻⁵	34	

camente al final de la liberación se podría obtener una liberación de orden cero. Usando la figura 9 y los mismos parámetros, se introduce ahora el término D_1 como la difusividad del fármaco dependiente del tiempo, en cm^2/s^2 . De acuerdo a la geometría se encuentra que Q , la cantidad liberada por unidad de área, es

$$dQ = (A - 0.5 S) dh \quad \text{Ec. (32)}$$

De la primera ley de Fick se sabe que

$$\frac{dQ}{dt} = DS h \quad \text{Ec. (33)}$$

Combinando (32) con (33) resulta

$$\frac{dQ}{dt} = (A - 0.5 S) \frac{dh}{dt} \quad \text{Ec. (34)}$$

Y recombinando (34) con (32) se obtiene

$$h dh = \left[\frac{D S}{A - 0.5 S} \right] dt \quad \text{Ec. (35)}$$

Suponiendo que la difusividad D depende del tiempo, de modo que $D = D_1 t$, se obtiene

$$h dh = \left[\frac{D_1 S t}{A - 0.5 S} \right] dt \quad \text{Ec. (36)}$$

Integrando (36), y (32); elevando la integración de (32) al cuadrado, igualando con la integración de (36) ya despejada para h^2 , se obtiene

$$\frac{Q^2}{(A - 0.5 S)^2} = \left[\frac{D_1 S}{A - 0.5 S} \right] t^2 \quad \text{Ec. (37)}$$

que una vez tomando la raíz cuadrada y despejando para Q se reduce a

$$Q = \left[D_1 S (A - 0.5 S)^{1/2} \right] t \quad \text{Ec. (38)}$$

Así, la difusividad D_1 estará dado por

$$D_1 = \frac{K_t^2}{5(A - 0.5 S)} \quad \text{Ec. (39)}$$

donde K_t es la pendiente experimental de la curva de Q vs t que puede encontrarse en la tabla 11. También es necesario obtener el volumen que ocupa el sistema, necesario para calcular la concentración total del fármaco dentro de éste, que es igual al peso de cada sistema dividido entre su densidad. Los resultados más importantes de lo anteriormente expuesto se encuentran en la tabla 12.

TABLA 12

Coefficientes de difusión y parámetros usados para calcularlos, para los sistemas de liberación sin dosis inicial.

Sistema	Volumen (cm ³)	Parte inicial		Parte final	
		$D \times 10^8$ (cm ² /s)	$D_1 \times 10^{12}$ (cm ² /s ²)	$D \times 10^8$ (cm ² /s)	$D_1 \times 10^{12}$ (cm ² /s ²)
Gránulos FETC 1:1.5	0.167	29.8	41.4	13.3	0.346
Gránulos FERL 1:3	0.286	7.06	9.1	2.49	0.446
MC FETC 1:1.5	0.628	4.27	9.47	0.964	0.177
MC FERL 1:3	0.438	24.2	54.5	1.56	0.534

Chang (84) también ha mostrado el caso de una difusividad dependiente de la posición, donde la difusividad D a cierta distancia h dentro de la matriz, es una función de h . Suponiendo que la relación entre D y h puede ser descrita por una constante K , de modo que $D = Kh$, e introduciendo esta suposición dentro de la ecuación (33), entonces se obtiene

$$\frac{dQ}{dt} = K S \quad \text{Ec. (40)}$$

Es decir, que la velocidad de liberación puede ser constante, y a la vez función de la solubilidad.

III.7. Tratamiento de datos de perfiles de liberación de sistemas completos

Los perfiles de liberación de los sistemas completos se trataron de forma similar a los de los sistemas sin dosis inicial. En las gráficas 25 y 26 se observan las gráficas obtenidas de logaritmo de la cantidad liberada contra logaritmo del tiempo, y en las figuras 27 y 28, las gráficas del tratamiento de Higuchi. Mientras en las primeras se observa que los datos se agrupan alrededor de una sola línea para cada una de las formulaciones, en las gráficas de cantidad liberada contra la raíz cuadrada del tiempo se encuentra que las microcápsulas de furosemida y etilcelulosa siguen de nuevo una cinética de liberación que se explica por la formación de dos líneas rectas de distinta pendiente. La tabla 13 reúne los principales parámetros que se obtienen del tratamiento de datos para los sistemas con dosis inicial, incluyendo las difusividades calculadas de acuerdo a Higuchi.

TABLA 13

Parámetros obtenidos del tratamiento de datos para los sistemas "completos" con dosis inicial.

Sistema	n	K_H ($\text{mg/s}^{1/2} \text{ cm}^2$)	D (cm^2/s)
Gránulos FETC 1:1.5	0.1949	8.18×10^{-3}	6.81×10^{-8}
Gránulos FERL 1:3	0.2213	6.95×10^{-3}	8.34×10^{-8}
MC FETC 1:1.5	0.2238	5.74×10^{-3} (i) 2.17×10^{-3} (f)	1.27×10^{-7} (i) 1.82×10^{-8} (f)
MC FERL 1:3	0.2544	4.95×10^{-3}	6.52×10^{-8}

IV. DISCUSION

IV.1. Modelamiento matemático de los sistemas sin dosis inicial

Para obtener el modelo matemático de un sistema de liberación se parte principalmente del tratamiento de Peppas y el de Higuchi, tomando después otras consideraciones. Así, comenzamos considerando las pendientes de la relación de logaritmo de cantidad liberada contra el logaritmo del tiempo. En la primera parte (la fase inicial de liberación) tanto en los gránulos y las microcápsulas se observa una liberación acorde a la ley de Fick de la difusión (es decir, Fickiana), como puede verse en la tabla 10. Sin embargo, en el caso de las microcápsulas de Eudragit RL, el valor inicial de n tiende a 1, y por tanto parece ser que la forma de entrega del fármaco se ajusta a lo que Langer y Peppas denominan transporte caso II - (ver tabla 3), mientras que otros autores (85) sugieren la posibilidad de que en casos semejantes la velocidad de transferencia de soluto a través de la interfase matriz-solución pueda controlar la liberación, enfatizando la posibilidad de la existencia de una liberación controlada por partición del fármaco entre la interfase mencionada para el flujo de éste. Si nos apegamos estrictamente a la ecuación 9 (página 26) de Langer-Peppas, dado que el valor de n tiende a 1 significa que la fracción liberada es - directamente proporcional al tiempo, y que como se deduce de lo expuesto por Chang (84), también depende de la solubilidad intrínseca del fármaco.

Por otro lado, es evidente por el valor de n que la parte final de la liberación tiende a cero, lo que indica que la fracción liberada, una vez alcanzado el tiempo de transición es igual a una constante. Puede decirse entonces en términos cinéticos que esta liberación es de orden "cero", o como algunos autores afirman en un sentido más estricto, dado que n tiene un valor distinto de cero aunque se acerque a éste, se trataría de una liberación de pseudo-orden cero.

Roseman y Higuchi (86) han propuesto que bajo ciertas condiciones la velocidad de difusión de la superficie de la matriz a la solución hace una contribución significativa a la difusión total del sistema. Esto unido a otros reportes (85) enfatizan la posibilidad de la existencia de un modelo de liberación controlada por partición para el flujo de liberación del fármaco. A primera vista, este modelo puede ayudar a interpretar los resultados de este estudio.

Un aspecto interesante de las liberaciones de nuestros sistemas es la consideración de los tiempos de transición (considerando el tiempo de transición τ como el tiempo en el cual se da el cambio entre las dos formas de liberación previamente discutidas. De ahí, se observa que mientras el valor del tiempo de transición sea mayor, existirá una mayor probabilidad de tener un sistema Fickiano de liberación, y que éste se conserve durante más tiempo. En este punto es necesario considerar que el proceso y la apariencia del producto final pueden influir en el modo de liberación del fármaco. Respecto al proceso, tanto los gránulos y microcápsulas de etilcelulosa como las microcápsulas de Eudragit RL fueron preparadas a partir de dispersiones de fármaco en soluciones de polímero, mientras que

Los gránulos de Eudragit se prepararon disolviendo el principio activo y el polímero en acetona, formando una verdadera disolución. Comparando el tiempo de transición de este sistema, con el de los primeros (tablas 10 y 11) se observa que éste es mayor en el caso de la disolución que en el de las dispersiones. Sin embargo, ni el proceso ni los polímeros usados influyen en las características de la primera fase de entrega del fármaco, que consiste en una difusión Fickiana. Cualquiera de los polímeros es igualmente adecuado para producir un sistema de acción sostenida para furo semida en su primera fase.

Desde el punto de vista de apariencia final los gránulos se presentan como láminas donde el fármaco queda inmerso en el polímero, ya sea en forma de dispersión o de solución para gránulos de ETC y de ERL respectivamente. Las microcápsulas en todos los casos se presentan en forma de agregados para los dos polímeros utilizados. Así, puede hablarse entonces de que la diferencia observable en tiempos de transición para gránulos de ETC y ERL, así como entre las microcápsulas, radica fundamentalmente en el grosor de la pared que cubre el fármaco. Aunque no se pueda dar en ese sentido un patrón de referencia, este grosor es menor en los gránulos de ETC que en las microcápsulas, siendo el caso contrario en el caso de gránulos y microcápsulas de ERL.

Considerando de nuevo la liberación de los sistemas, se aprecia que en cada uno de éstos hay dos tipos de liberación. Si se analiza la parte inicial de los sistemas en base a las pendientes obtenidas relacionando directamente la cantidad liberada contra el tiempo (Q vs t), se observa que esa pendiente es más pequeña en los gránulos de ERL que en los de ETC (tabla 11 y fig. 23). Consecuentemente, la difusividad dependiente del -

tiempo D_1 es más pequeña, según la tabla 13, en los gránulos de ERL que - en los de ETC; esto puede pensarse que está vinculado a que en el proceso de los gránulos de ERL éstos se forman de una solución, y a que ésto podría provocar una mayor saturación de la pared de la matriz; si de acuerdo a la consideración de Chang (84) la difusividad es dependiente del tiempo, este efecto de saturación puede prolongar más la permanencia del fármaco dentro de la matriz.

Refiriéndose a las microcápsulas con la misma relación de polímero-- principio activo el patrón es diferente al de los gránulos, ya que la pendiente obtenida con las MC FETC es mucho menor a la obtenida con las microcápsulas MC FERL. Asimismo, en el mismo orden de magnitud las difusividades siguen la misma tendencia (Fig. 24 y tablas 12-13). Las MC FERL, de acuerdo al tratamiento de Peppas, tabla 10, se ajusta más en su parte inicial a este patrón de linealidad entre la cantidad liberada y el tiempo, pero si se considera que los patrones de liberación siguieron una relación inicial de Q vs t en los cuatro casos, se encuentra inmediatamente que los valores de la difusividad D_1 , dados en cm^2/s^2 , son demasiado pequeños tanto en la parte inicial como en la final de cada solución. Si se considera la relación $D = D_1 t$, las difusividades D obtenidas entran en el rango normal, pero siempre son más pequeñas. En la parte final de las soluciones, las difusividades D_1 son aún más pequeñas, por lo que estos patrones no podrían ser adecuadamente considerados para cada uno de estos sistemas. Es decir, para función de nuestros datos la difusividad sigue un patrón de liberación Fickiano en su parte inicial con excepción de las MC FERL (tabla 10), ya que el tratamiento de logaritmos mostró que este sistema sí depende del tiempo. En su parte final, todos los sistemas son independientes del tiempo.

En este punto, sería necesario comparar con sistemas parecidos a los nuestros: Chemtob y colaboradores (83) prepararon microcápsulas de metronidazol con etilcelulosa usando el mismo sistema de coacervación con variantes tales como la concentración de poliisobutileno usada (7 %) y la velocidad de agitación (de 400 a 700 r.p.m.). La solubilidad de metronidazol en el medio era de 10 mg/ml, y usando los datos de liberación obtenidos para estos sistemas, puede aplicarse tratamientos semejantes a los de nuestros datos, como el graficar la cantidad liberada contra la raíz cuadrada del tiempo, que también muestra dos tipos de liberación por sistema, y que se observa en la fig. 29.

Al determinar las difusividades dependientes del tiempo D_1 en la parte inicial, se encuentran valores desde 4.53×10^{-11} a $1.44 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}^2$ para los sistemas de metronidazol, que puede compararse con el rango de 9.47×10^{-12} a $4.14 \times 10^{-11} \text{ cm}^2/\text{s}^2$ encontrado en nuestros sistemas de furosemida, la cual tiene una solubilidad menor que la de el metronidazol. Si se considera la parte final de los sistemas, estas difusividades llegan a ser menores aún, por lo que podría decirse que la dependencia del tiempo es aún más crítica en esta fase de liberación, y que siguiendo este mismo patrón, mientras más prolongado sea el tiempo de liberación, el fármaco encontraría una mayor resistencia a la salida de la matriz, obteniéndose entonces una situación, ya establecida, de una difusividad dependiente de la posición (Ecuación 40). Puede entonces observarse que la cantidad liberada depende de la solubilidad, así como de otros factores - no considerados antes como son:

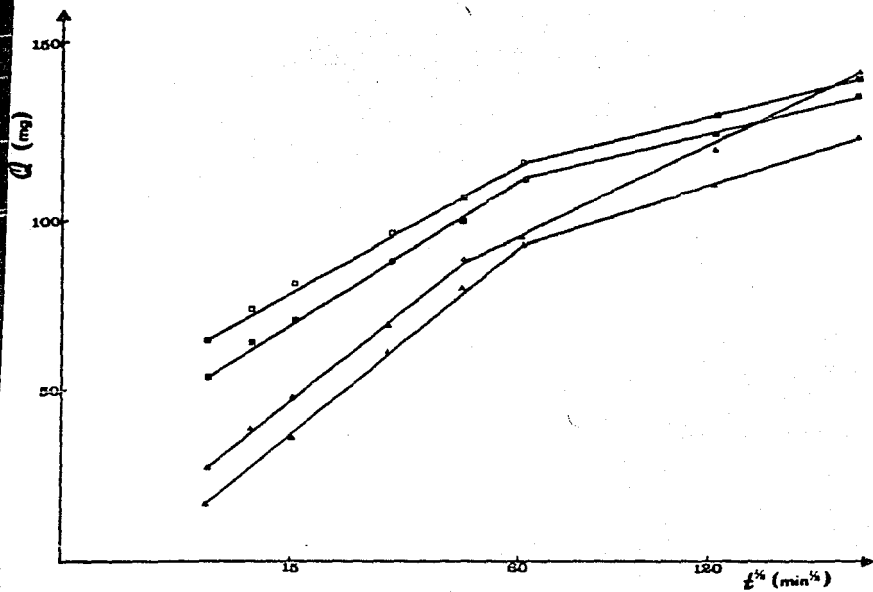


FIGURA 29. Gráfica de la cantidad liberada contra la raíz cuadrada del tiempo para cuatro procesos de preparación de microcápsulas de metronidazol.

- ▲ A: Velocidad de agitación de 400 r.p.m.
- △ B: Velocidad de agitación de 700 r.p.m.
- C: Velocidad de agitación de 400 r.p.m., con 7 % p/p de PIB
- D: Igual que C, usando metronidazol cristalizado (200 μm)

- 1) el grosor de la pared de la matriz
- 2) el peso molecular del polímero empleado para formar la matriz
- 3) la viscosidad del polímero, y
- 4) la solubilidad intrínseca del fármaco en el polímero de referencia.

Si se analiza ahora el sistema en función de la relación Q vs $t^{1/2}$, - la tendencia de pendientes (y, en consecuencia, de difusividades) tanto para gránulos como para microcápsulas sigue la misma tendencia (tablas 12 y 13) tanto en su parte final como en la inicial. Sin embargo, y como puede constatarse, los valores de difusividad D están acordes con lo reportado - para otros sistemas y realizado con diferentes experimentos (14); estos resultados son congruentes con el análisis de Chemtob y colaboradores (33) - para microcápsulas de metronidazol, que indican que los sistemas siguen el patrón de liberación de Higuchi (13, 60), es decir, que la cantidad liberada es directamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo. Otro hecho que corrobora lo anterior es que los tiempos de transición calculados de acuerdo a la ecuación de Higuchi están acordes con los calculados de acuerdo al tratamiento de Peppas (ver tablas 10 y 11), en el mismo orden de magnitud. Además, es de notarse que la parte final de las liberaciones, aunque en el tratamiento de Peppas dan una pendiente n menor a 0.5, también - se adecúan a una liberación tipo Higuchi, aunque el coeficiente de difusión D_{final} siempre es menor que $D_{inicial}$. Ambos hechos se observan lo mismo en nuestros datos que en los de Chemtob, así como en microcápsulas de dexametasona/etilcelulosa preparadas por Feinstein y Sciarra (87). Los valores obtenidos de n a partir de los datos de ambas referencias muestran pendientes que van de 0.17 a 0.38.

Es necesario caracterizar bien los sistemas estudiados de acuerdo a su liberación, en una forma más específica; de acuerdo a Y. W. Chien (56) se pueden distinguir dos tipos de sistemas poliméricos de liberación de acuerdo a su preparación y a la forma en que el sistema libera el fármaco: el sistema tipo cápsula o encapsulado, y el sistema tipo matriz. En el sistema encapsulado se encuentra que la liberación puede definirse por la expresión:

$$Q = \frac{C_p K D_s D_m}{K D_s \sigma'_m D_m \sigma'_d} t \quad \text{Ec. (41)}$$

donde C_p se define como la solubilidad del fármaco en el polímero; K es el coeficiente de partición; D_s y D_m son los coeficientes de difusión del fármaco en el medio de disolución y en la membrana, respectivamente, y σ'_d , σ'_m son los grosores de la capa de difusión y de la membrana. Generalmente la difusividad de fármaco en solución, coeficiente de partición y grosor de la membrana son mucho menores que el coeficiente de difusión en la membrana y el grosor de la capa hidrodinámica de difusión (o de depleción), y se encuentra que la liberación del fármaco es de orden cero en este tipo de sistemas, y es una función lineal de la solubilidad, de la difusividad D_s e inversamente proporcional al grosor de la capa hidrodinámica de difusión, lo que significa que el proceso es limitado por la partición limitada de la capa de difusión:

$$Q = \frac{K D_s C_p}{\sigma d} t \quad \text{Ec. (42)}$$

Por otro lado, en el caso de los sistemas de liberación tipo matriz, se da el caso donde la relación de la concentración máxima del sistema, - denotada como A, menos la solubilidad del fármaco en la fase polimérica - C_p es aproximadamente igual a la cantidad inicial del fármaco impregnada por unidad de volumen de la matriz polimérica, resultando una relación - inicial que para el caso tipo cápsula:

$$Q = \frac{kD_s C_s}{\sigma d} t \quad \text{Ec. (43)}$$

donde $C_s = KC_p$ y k es un factor constante. Sin embargo, la presencia de - ese parámetro "k" que toma en cuenta los gradientes de concentración tanto en la capa de difusión d como en la zona de depleción, donde el fármaco es eluido hacia el exterior y que en sistemas tipo matriz se define como σ_m , indica que los dispositivos de matriz son más sensitivos que los sistemas encapsulados a la diferencia en los gradientes de concentración entre la capa de difusión y la zona de depleción; esto es una característica de nuestros sistemas que puede apreciarse en la tabla 11, donde si - se examinan las pendientes K se encuentran valores relativamente mayores cuando los sistemas se tratan como matriciales (es decir, tomando las pendientes K_H) que como encapsulados (tomando las pendientes K_t), para todos los sistemas del presente estudio. Además, en la tabla 12 se puede observar que los valores obtenidos para la difusividad son mayores en el caso de sistemas matriciales que en los encapsulados, indicando la sensibilidad a los gradientes de concentración antes mencionada; nuestros sistemas se ajustan mejor entonces a el tipo de liberación de matriz.

IV.2. Modelamiento matemático de los sistemas completos

Como se ha establecido anteriormente, los sistemas se ajustan por definición a un modelo matricial; de ahí que el análisis del comportamiento final del producto completo con dosis inicial y de mantenimiento se realizará en función de la ecuación de Higuchi, relacionando la cantidad liberada respecto al área con la raíz cuadrada del tiempo, como puede verse en las figuras 27 y 28. Se observa que los gránulos de etilcelulosa y los de Eudragit producen una línea recta en la reacción de Q vs $t^{1/2}$, pero las microcápsulas de etilcelulosa muestran lo que se ha llamado en este trabajo una fase inicial de liberación con un tiempo de transición similar al reportado en las tablas 10 y 11, donde se analiza exclusivamente las dosis de mantenimiento. Las MC FERL, aunque ajustables a una sola recta, también parecen mostrar un tiempo de transición.

Tomando en cuenta la pendiente de la relación Q vs $t^{1/2}$ antes mencionada se calcularon los coeficientes de difusividad del sistema total (tabla 13), notándose que en el caso de los sistemas producidos mediante una dispersión del principio activo en soluciones del polímero (FETC, MC FETC y MC FERL) estas difusividades resultan menores que el promedio de las difusividades producidas en el análisis de la dosis de mantenimiento. Esto pudo deberse a que el agua libre, que debería estar disponible para que el fármaco atrapado en la matriz se solubilizara y saliera del sistema, ya está parcialmente ocupada por la furosemina de la dosis inicial, lo que provoca que la difusión de la dosis de mantenimiento disminuya. Por otra parte, la difusividad encontrada para los gránulos FERL es mayor en aproximadamente tres órdenes de magnitud que el promedio de difusividades (tabla 12) encontradas al analizar el sistema sin dosis inicial; esto puede deber

se fundamentalmente a que el sistema desde el inicio de la preparación ya tiene el fármaco disuelto en la matriz polimérica, lo que acelera la liberación a pesar de que el medio de disolución que penetra en la matriz ya contiene cierta cantidad de durosemida. Como conclusión de este análisis y de acuerdo a las consideraciones de Chang (84), el parámetro fundamental para la liberación de principio activo dentro de los sistemas matriciales estudiados en este trabajo sigue siendo la solubilidad, pero en mayor medida lo es la cantidad de agua libre disponible, ya que este factor condiciona la solubilidad.

Otro aspecto importante de los sistemas completos es la comprobación cuantitativa de que la cinética de liberación tiende a ser estrictamente de orden cero (tabla 13), ya que el valor de n en el tratamiento de Peppas tiende a cero, lo que indica una liberación constante que no depende de la concentración ni del tiempo. Esto es uno de los factores que se busca en un sistema de acción sostenida.

IV.3. Correlación in vivo - in vitro

En el diseño de sistemas de acción sostenida y de otros tipos de formulaciones, es importante establecer una buena correlación entre los perfiles de liberación in vitro y los niveles plasmáticos que la formulación proporciona in vivo. Aunque en este trabajo sólo se trataron los aspectos de perfiles in vitro, se consideraron varios parámetros fisiológicos y farmacocinéticos (como la constante de velocidad de eliminación del fármaco y el volumen de distribución) que determinaron el diseño de los sistemas propuestos. En esta sección se trata de mostrar el camino que debe seguirse para evaluar la correlación in vivo-in vitro de los sistemas pro

puestos, lo que se realizará en un trabajo posterior.

La realización de una adecuada correlación *in vivo* - *in vitro* tiene que considerar no sólo los aspectos farmacéuticos del diseño de los sistemas terapéuticos, sino también la farmacocinética y los aspectos biofarmacéuticos del agente terapéutico en el organismo después de su liberación de el sistema, así como la farmacodinamia de éste en su sitio de acción. Como se ilustra en la figura 30, el camino que las moléculas del fármaco seguirán después de su liberación consiste de un número de pasos intermedios (88); cada uno de éstos puede determinar varios parámetros como el curso temporal y biodisponibilidad del principio activo en el tejido blanco, y de ahí el principio, intensidad y duración de su actividad farmacológica intrínseca.

Como se observa en la figura 31, las moléculas de fármaco liberadas de un sistema de entrega a una velocidad controlada, se disuelven en el fluido del tejido donde se administró (en este caso, los fluidos digestivos) para después ser absorbidos a través de una serie de barreras biológicas a una velocidad determinada por la constante de absorción K_a ; al alcanzar la red de vasos capilares, las moléculas de fármaco serán transportadas al compartimiento central. Una vez en la circulación sistémica, las moléculas se distribuyen rápidamente hacia su tejido blanco por medio de procesos de difusión reversibles a velocidades constantes determinadas por las constantes K_{ct} y K_{tc} . En el tejido blanco, las moléculas de fármaco interactúan con los sitios receptores produciendo la respuesta farmacológica.

La secuencia anterior es seguida por todos los fármacos que se admi

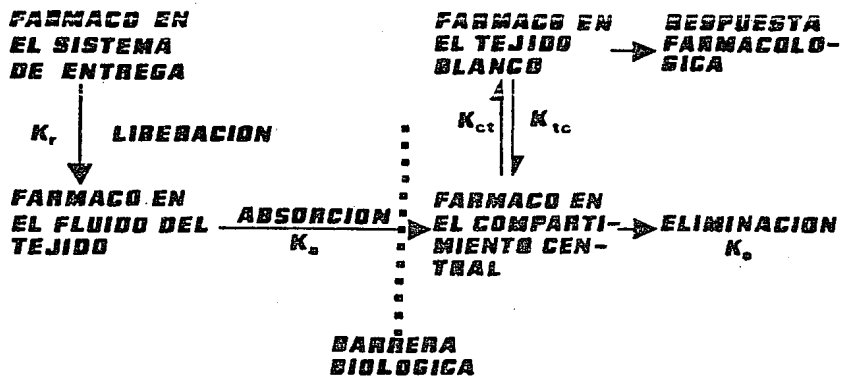


FIGURA 30. Esquema usado para establecer correlaciones in vivo-in vitro de formulaciones de acción sostenida.

Modificado de Referencia (88)

nistran por las vías oral, parenteral o transdérmica. La velocidad con que un fármaco alcanza a entrar al organismo depende de la resistencia de las barreras biológicas que se encuentra a su paso, y por lo tanto puede no -- ser igual a la velocidad de liberación *in vitro*, pero sí relacionada con ella por medio de un factor de correlación *in vivo* - *in vitro*.

En este trabajo se ha demostrado que los sistemas diseñados producen perfiles de liberación controlada *in vitro*, de donde podría suponerse - que también tendrán un perfil de liberación controlada *in vivo*; sin embargo, los valores de la velocidad de liberación *in vitro* no pueden usarse más que como una estimación de las velocidades de liberación *in vivo*, principalmente por la resistencia de las barreras biológicas. Para conocer cómo se comportan estos sistemas de liberación en el organismo, deberá de hacerse un estudio especial.

IV.4. Efectividad de los procesos de Microencapsulación

Los resultados de este estudio parecen indicar que el agregar poliisobutileno al 6 % dentro del sistema de coacervación no evitó completamente los agregados de microcápsulas, aunque sí formó una mayor cantidad de microcápsulas individuales. De ahí que podría ser necesario aumentar la - cantidad posible de agregados; sin embargo, la cantidad de PIB que puede agregarse está limitado por la viscosidad de las soluciones resultantes, ya que el PIB de alto peso molecular usado provoca al disolverse soluciones muy viscosas; tal situación ha ocurrido también en otras investigaciones (83).

En este trabajo era importante definir la concentración del coloide

protector de una manera congruente y, como ya fue definido, la actividad en función de la formación de la barrera de alta energía sobre las partículas (ver figura 4). Si se observa el diagrama ternario de fases de la figura 5, se encuentra que la composición de los sistemas estudiados cae dentro de la zona D, lo que garantiza la optimización del sistema. Cabe mencionar que, de acuerdo a la figura 31, también obtenida por Benita y - Donbrow (30) y que muestra el volumen que un coacervado de etilcelulosa - ocupa en función de la concentración adicionada de PIB, en un rango de 4 a 7 % el coloide protector forma una monocapa sobre las gotas de coacervado del polímero de pared, y su comportamiento se apega a los sistemas de adsorción-saturación previstos para gases por Brunauer, Emmett y Terrer - (89); después de ese rango de concentración, siguiendo los mismos lineamientos de BET, se encuentra la formación de multicapas de adsorción que se traducen en la producción de un producto muy viscoso, difícilmente manejable, por lo que la concentración de este tipo de coloide protector -- (para un peso molecular de PIB como el usado en este estudio) debe fijarse entre el 6 y el 7 %, ya que en este rango es donde se obtiene una mayor eficacia estabilizadora del coacervado de etilcelulosa. Los mismos lineamientos pueden seguirse para el caso del Eudragit. Varios autores - (32-34, 36, 37, 35) han preparado microcápsulas de etilcelulosa sin usar coloides protectores, pero han debido utilizar velocidades de agitación - mucho mayores (400-700 r.p.m.) que las de este estudio (200-250 r.p.m.) - durante la preparación, ya que una velocidad de agitación alta evita en - una gran medida la formación de grandes agregados.

IV.5. Posibilidad de interacción entre el fármaco y el polímero de las - microcápsulas

Mesiha y Sidhom (90) reportaron la existencia de una interacción en-

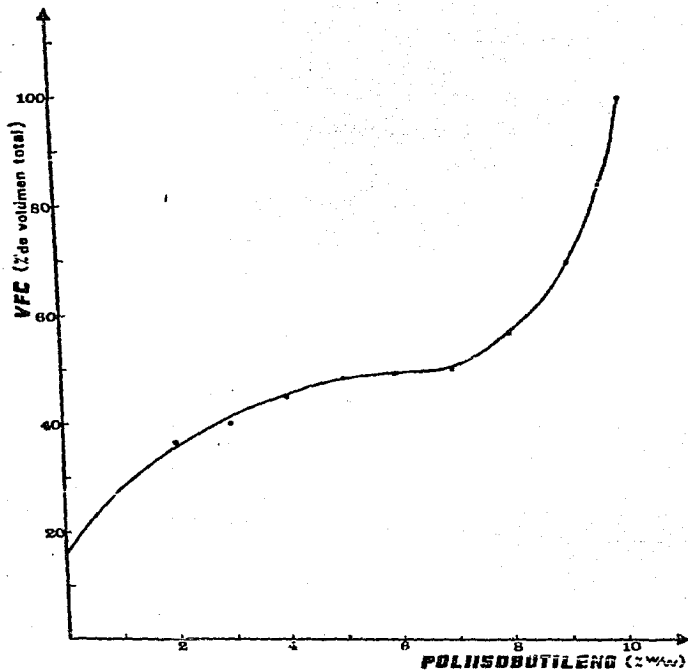


FIGURA 31. Efecto de la concentración de poliisobutileno sobre el volumen que ocupa un coacervado de etilcelulosa (VFC, volumen de fase de coacervación), al 5 % p/p.

Modificado de referencia (30)

tre clorhidrato de oxitetraciclina y etilcelulosa en microcápsulas, al mostrar que, sin importar la relación de peso núcleo:polímero utilizado para preparar distintos lotes de microcápsulas de oxitetraciclina, siempre quedaba una pequeña cantidad de fármaco que no se liberaba y permanecía dentro de las microcápsulas. El uso de espectroscopía infrarroja sugirió que se daba una interacción entre el grupo amida de la molécula de oxitetraciclina y los grupos hidroxilo de la molécula de etilcelulosa, por medio de enlaces de hidrógeno, lo que resulta en la adsorción de moléculas aisladas de oxitetraciclina sobre el polímero, reduciéndose la cantidad de enlaces intermoleculares entre el mismo polímero, y formándose un complejo entre los grupos antes citados.

Puesto que la furosemida también tiene grupos polares susceptibles de reaccionar o formar enlaces de hidrógeno con los grupos hidroxilo de la etilcelulosa, cabe la posibilidad de que también ocurra aquí una interacción fármaco-polímero. Sin embargo, esto no parece ser el caso. Cuando se preparan microcápsulas de furosemida/ETC con la composición 1:1, la liberación del fármaco es rápida y total, aunque en composiciones con más polímero siempre queda una parte de fármaco atrapada, menor al 10 %, que se explica como la fracción de fármaco que no pudo difundir hacia el exterior del sistema, más no por haber interactuado con el polímero. Por lo tanto, no puede concluirse que exista una interacción entre la furosemida y los polímeros que forman la pared de las microcápsulas.

C O N C L U S I O N E S

- 1) La dosis de mantenimiento de los sistemas terapéuticos desarrollados se pueden caracterizar a través de los tiempos de transición entre las dos fases de liberación que presentan.
- 2) En la primera fase, la liberación del fármaco es independiente -- del proceso y tipo de polímero usado.
- 3) Para todos los sistemas, la velocidad de liberación es directamente proporcional a la solubilidad de la furosemda en el medio de disolución.
- 4) La liberación de la parte de acción sostenida de los sistemas se puede explicar mejor cuantitativamente aplicando el modelo de sistema tipo matriz de acuerdo a Chien (56).
- 5) Para los gránulos de Eudragit RL y de Etilcelulosa, el sistema completo presenta una liberación de acuerdo al modelo de Higuchi.
- 6) Los sistemas completos de microcápsulas presentan un tiempo de transición similar al de la dosis de mantenimiento.

- 7) La formación de una solución durante el proceso de manufactura de los gránulos FERL provoca una mayor difusividad de la furosemida en el sistema, y en consecuencia, una mayor liberación.
- 8) En los sistemas completos, la velocidad de entrega del fármaco si que una cinética de orden cero.
- 9) Para lograr una buena reproducibilidad de los sistemas de micro-cápsulas, se deberá utilizar una concentración de 6 a 7 % de PIB como coloide protector.
- 10) Los sistemas de acción sostenida diseñados producen perfiles de liberación "in vitro" que aparentemente dan lugar a niveles sanguíneos adecuados para que tengan acción terapéutica, lo que deberá comprobarse en el futuro con trabajos de biodisponibilidad "in vivo".

B I B L I O G R A F I A

- (1) Chandrasekaran, S. K., Benson, H., Urquhart, J.
Methods to achieve controlled drug deliver. En
"Sustained and Controlled Release Drug Delivery
Systems". J. R. Robinson, Editor. Drugs and
Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker Inc., New
York (1978). Pag. 359.
- (2) Lee, V.H., y Robinson, J. R. En "Sustained and
Controlled Release Durg Delivery Systems". J. R.
Robinson, Editor. Drugs and the Pharmaceutical
Sciences, Marcel Dekker Inc., New York (1978) Pag. 127.
- (3) Lee, V. H., y Robinson, J. R. En J. R. Robinson,
op. cit., pag. 137.
- (4) Nelson, E. K. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 46,
572 (1957).
- (5) Lee, V. H., y Robinson, J. R. En J.R. Robinson (Ed.),
Op. cit., pag. 133.
- (6) Robinson, J. R., y Eriksen, S.P. J. Pharm. Sci.
55, 1254-63 (1966).
- (7) Vora, M. H., Zimmer, A. J. y Maney, P. V. J. Pharm.
Sci. 53, 5 (1964).

- (8) Cooper, J. J. *Mond. Pharm.* 4, 16 (1961)
- (9) D'Arcy, P.F., Griffin, J.P., Jenkins, J.S., Kirk, J.S. *Pharm. Sci.* 60, 1028-33, (1971).
- (10) Donbrow, M., y Friedman, M.J. *Pharm. Sci.* 64, 76-78 (1975).
- (11) Samuelov, Y., Donbrow, M., Friedman M. J. *Pharm. Sci.* 68, 325-329 (1979)
- (12) Miyasaki, S., Ishii, K., Nadai, K. *Chem. Pharm. Bull.* 29, 2714-17 (1981).
- (13) Higuchi, T. *J. Pharm. Sci.* 52, 1145 (1963).
- (14) Lechuga, D., y Alvarez, F. Efecto de surfactantes hidrofílicos sobre la liberación de clorhidrato de papaverina de una matriz de cera inerte. Tesis de Licenciatura, FES-C UNAM (1985).
- (15) Benita, S., Shani, J., Abdulrazik, M., Samuni, A. *J. Pharm. Pharmacol.* 36, 222-228 (1984).
- (16) Motycka, S., Newth C.J.L., Nairn, J. G. *J. Pharm. Sci.* 74, 643-646 (1985).
- (17) Merkle, H. *Pharm. Int.* Abril, 1978. pags. 88-91.
- (18) Nixon, J. R. (Editor). *Microencapsulation. Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Marcel Dekker, Inc., New York (1976).

- (19) Benita, S., Hoffmann, A., Donbrow, M. J. Pharm. Pharmacol. 37, 391-395 (1985).
- (20) Bakan, J. A., y Sloan, F. D. Drug Cosmet. Ind. 110, 34 (1972).
- (21) Koida, Y., Kobayashi, M., Hirata, G., Samejima, M. Chem. Pharm. Bull. 32, 4979 (1984).
- (22) Tice, T. R., y Cowsar, D. R. Pharm. Technol. 8, 126-135 (1984).
- (23) Luzzi, L.A. J. Pharm. Sci. 59, 1367 (1970).
- (24) Arcos González, Hilda. Técnicas de microencapsulación en uso en la Industria Farmacéutica. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM (1978).
- (25) Phares, R., y Sperandio, G. J. Pharm. Sci. 53, 515-518 (1964).
- (26) Luzzi, L. en "Microencapsulación". J. R. Nixon, Editor, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker Inc., New York (1976). Pags. 193-206.
- (27) McGinity, J. W., Martin A., Cuff G. W., y Combs, A. B. J. Pharm. Sci. 70, 372-375 (1981).
- (28) Suryakusuma, H., y Jun, H. W. J. Pharm. Pharmacol. 36, 493-496, 497-501 (1984).
- (29) Speiser, P. En J. R. Nixon, Editor, op. cit.

- (30) Benita, S., y Donbrow, M. J. Coll. Interface Sci. 77, 102-109 (1980).
- (31) Benita, S., y Donbrow, M. J. Pharm. Sci. 71, 205-210 (1982).
- (32) Jalsenjak, I., Nicolaidu, C. F., y Nixon, J. R. J. Pharm. Pharmacol. 28, 912 (1976).
- (33) Deasy, P. B., Brophy, M. R., Ecanow B. J. Pharm. Pharmacol. 32, 15-20 (1980).
- (34) Oya Alpar, H., y Walters, V. J. Pharm. Pharmacol. 33, 419-422 (1981).
- (35) Castellán, G. W. Fisicoquímica. Fondo Educativo Interamericano, México (1976). Segunda Edición, pag. 434.
- (36) Kato, T., Nemoto, R., Mōri, H., Kumagai, I. Cancer 46, 14-21 (1980).
- (37) Hecquet, B., Fournier, G., Depadt, P., y Cappelaere, P. J. Pharm. Pharmacol. 36, 803-807 (1984).
- (38) Samejima, M., Hirata, G., Koida, Y. Chem. Pharm. Bull. 30, 2894 (1982).
- (39) Koida, Y., Hirata, G., Samejima, M. Chem. Pharm. Bull. 31, 4476 (1983).

- (40) Koida, Y., Kobayashi, M., Hirata, G., Samejima, M.
Chem. Pharm. Bull. 32, 4971-4978 (1984).
- (41) Donbrow, M., y Benita, S. J. Pharm. Pharmacol.
Suppl. 29, 4P (1978).
- (42) Donbrow, M., y Benita, S. J. Pharm. Pharmacol.
34, 77-82 (1982).
- (43) Donbrow, M., y Benita, S. J. Pharm. Pharmacol.
34, 547-551 (1982).
- (44) Madan, P. L. Pharm. Technol. 2, 31 (Feb, 1984).
- (45) Suzuki, K., y Price, J. C. J. Pharm. Sci. 74, 21-
24 (1985).
- (46) Kehmann, K. Drugs made in Germany 11, 34-41 (1968)
- (47) Lehmann, K., y Dreher, D. Drugs made in Germany
12, 59-71 (1969).
- (48) Lehmann, K. Pharma Int. 3, 1-16 (1971).
- (49) Dreher, D. Pharma Int. Ext. 1 : 1-7 (1971).
- (50) Lehmann, K., y Dreher, D. Pharm. Technol. 3 (3):30-35
(1979).
- (51) Info RL/RS-1/s. Rohm Pharma, Darmstadt, Alemania Federal.
- (52) Info ED-1/s. Rohm Pharma, Darmstadt, Alemania Federal.

- (53) Hoja de normas, Info RL/RS-7/s. Rohm Pharma, Darmstadt, República Federal Alemana.
- (54) Geankoplis, C. J. Procesos de Transporte y Operaciones Unitarias. Compañía Editorial Continental, México (1978). Capítulo 3.
- (55) Peppas, N. A. Design and Optimization of controlled release systems using mathematics and physics. Controlled release technology Course. Massachusetts Institute of Technology (1986).
- (56) Chien, Y. W., en "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems" J. R. Robinson, Editor. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker, Inc., New York (1978). Pags. 227-234, 250-251.
- (57) Peppas, N. A. Diffusion processes in Drug Delivery Polymeric Systems. Controlled Release Technology Course. Massachusetts Institute of Technology (1986).
- (58) Langer, R. Chem. Eng. Commun. 6, 1 (1980).
- (59) Langer, R. y cols. En "Controlled Release of Bioactive Materials". R. Baker, Editor. Academic Press, New York (1980). Pag. 177.
- (60) Higuchi, T. J. Pharm. Sci. 50, 874 (1961).
- (61) Chandrasekaran, S. K., y Paul, D. F. J. Pharm. Sci. 74, 1399-1402 (1982).

- (62) Peppas, N. A. J. Biomed. Mat. Res. 17, 1079-82 (1982).
- (63) Peppas, N. A. y Cols. Biomaterials 3, 27 (1982).
- (64) Peppas, N. A. y Korsmeyer. Polym. News 6, 149 (1980).
- (65) Salim, E. F., Haussler, A., Vaughan, J. B. J. Pharm. Sci. 57, 640-641 (1968).
- (66) Windholtz, Martha (Editor) The Merck Index. Merck & Co., Rahway, USA (1978).
- (67) Lintner, C. En "Quality Control in the Pharmaceutical Industry". M. Cooper (Editor). Academic Press, New York (1973). Vol. II, pags. 197-198.
- (68) Benet, L. Z. J. Pharmacokin. Biopharm. 7, 1-25 (1979).
- (69) Goodman y Gilman, Editores. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Editorial Médica Panamericana, México (1982). Sexta Edición, pags. 892-897, 1659.
- (70) Beerman, B. Clin. Pharmacol. Ther. 32, 584-591 (1982).
- (71) Curry, S. H. "Drug disposition and Pharmacokinetics". Blackwell Scientific Publications, Oxford, Inglaterra (1980). Tercera Edición, página 190.
- (72) Stuber, N., Mutschler, F. y Steinback, D. Arzneim. Forsch./Drug Res. 32, 693-697 (1982).

- (73) Ebihara, A., Tawara, K., y Oka, Tc. *Arzneim. Forsch.*
/Drug Res. 33, 163-166 (1983).
- (74) Vermeulen, A., y Chadha, P. R. *J. Clin. Pharmacol.*
22, 513-519 (1982).
- (75) Verguei, A. *Br. J. Clin. Pract.* 37, 67-68 (1983).
- (76) Litter, H. "Farmacología Experimental y Clínica".
El Ateneo, Buenos Aires, Argentina (1980). Pags.837-846.
- (77) Rodríguez Carranza, R. "Vademecum Académico de Medicamentos". UNAM, México (1984). Tomo I, pag. 377.
- (78) Gennaro, A. R. (Editor). *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Co., Philadelphia, USA (1985). 17 Edición, página 943.
- (79) *The United States Pharmacopeia*. United States Pharmacopeial Convention, Rockville, USA (1980).
Pag. 344.
- (80) Carstensen, J. T. "Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms". Wiley Interscience Publications, New York, USA (1977). Pags. 44 224-8.
- (81) Santiago, A. Influencia de la solubilidad de tres fármacos en su velocidad de liberación de una matriz cerosa in vitro. Tesis de Licenciatura, FES Cuautitlán UNAM (1987).

- (82) Hussain, A. J. Pharm. Sci. 61, 811-13 (1972).
- (83) Chemtob, C., Chaumeil, J. C. y N'Dongo, M. Int. J. Pharm. 29, 1-7 (1986).
- (84) Chang, R. K. J. Pharm. Sci. 74, 717-718 (1986).
- (85) Haleblian, J., Runkel, R., Mueller, N., Christopherson, J., y Nig. K. J. Pharm. Sci. 60, 641 (1971).
- (86) Roseman, T. J., y Higuchi, W. I. J. Pharm. Sci. 59, 353 (1970).
- (87) Feinstein, W., y Sciarra, J. J. J. Pharm. Sci. 64, 408 (1975).
- (88) Chien, Y. W. "Novel Drug Delivery Systems". Marcel Dekker Inc., New York (1982). Pags. 563-569.
- (89) Brunauer, S., Emmett, P.H., y Teller, E. J. Am. Chem. Soc. 60, 309 (1935).
- (90) Mesiha, M. S., y Sidhom, M. B. J. Pharm. Pharmacol. Suppl. 32, 26P (1980).