

4/0
20j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"

"EFECTO DE ALGUNOS TENSOACTIVOS NO
IONICOS SOBRE LA LIBERACION DE
ACETAMINOFEN DE SUPOSITORIOS DE
POLIETILENGLICOL"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A:
JUAN MANUEL PONCE SANDOVAL

Director de Tesis:
M.C. Vicente Alonso Pérez



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.

INDICE

	Página
I. Introducción	1
II. Parte Experimental	15
III. Resultados	21
IV. Discusión	55
V. Conclusiones	71
VI. Bibliografía	72

I. INTRODUCCION

El uso de los supositorios en forma generalizada se realizó hasta el siglo XIX con la introducción de la manteca de cacao como base, pero no fue sino hasta 1940 que la terapia rectal se incrementó enormemente debido al desarrollo en Alemania de las bases modernas, y que sustituyeron a la manteca de cacao. A partir de ese momento el uso de los supositorios se popularizó en Europa y de ahí empezar su difusión a los otros Continentes [1-2].

I.1. GENERALIDADES

El alcance del término supositorio no está bien definido. La misma --- USP XX, [3], nos da una definición demasiado general que brinca de un tópic o a otro sin consistencia alguna. Helman, [4], recopila una serie de - definiciones sobre el término para finalmente darnos un concepto más concreto:

" preparaciones rígidas o semirígidas que se obtienen por colado o compresión en moldes apropiados para obtener una forma fácil de introducir en el recto, donde debe fundirse, disolverse o disgregarse a su temperatura natural ".

Se ha demostrado la utilidad de los supositorios en pacientes que son -- sensibles a tratamientos orales o parenterales y cuando no es aconsejable administrar, por vía oral, algunos medicamentos a los que el aparato gas- trointestinal es particularmente sensible, o bien, se puede producir la - desnaturalización o destrucción de los fármacos por efecto de los jugos - gástricos.

Dentro del ámbito farmacéutico existen tres clases de supositorios:

- 1) supositorios que curan el recto por acción local,
- 2) supositorios que provocan la evacuación por acción local, y
- 3) supositorios con fármacos que entran al sistema sanguíneo y que sirven para obtener una acción sistémica.

Para Anschel y Lieberman, [9], los supositorios tienen las siguientes indicaciones:

- Preparaciones analgésicas, antipiréticas, antirreumáticas y relajantes musculares.
- Antibióticos y quimioterapéuticos.
- Laxantes.
- Antiespasmódicos.
- Vasodilatadores coronarios.
- Preparaciones asmáticas.
- Terapia para hemorroides.
- Antitusivos y expectorantes.
- Terapéuticas de oído, nariz y garganta.
- Sedantes.
- Antiheméticos.
- Antidepresivos.
- Antidiuréticos.
- Uricosúricos.
- Tónicos y anabólicos.
- Terapia del síndrome climaterio masculino y femenino.
- Preparaciones de gonadotropinas humanas.

La lista anterior refleja claramente la creciente importancia de la aplicación de medicamentos rectalmente, y el ascenso es consecuencia de la -- excelente actividad de esta forma farmacéutica.

Wexler y Schack, [5], demostraron que la teofilina en supositorios requiere de 4 horas para alcanzar su pico en el nivel sanguíneo, representando éste los 2/3 del que se alcanza con igual dosis por vía intramuscular.

Los niveles sanguíneos que se obtienen con fármacos administrados por -- vía oral y vía rectal, no suelen ser coincidentes. A veces se alcanzan -- más rápidamente con una forma que con otra, por ejemplo, Enesco, "et al", [6], reportaron que la atropina, azul de metileno, morfina y salicilato -- de sodio se absorben rectalmente más rápido que con la administración -- oral; Turrell, "et al", [7], encontraron que la dosis requerida de sulfanilamida es la misma para una tableta oral y un supositorio de glicero-ge

latina. Por otro lado, Caichillo, "et al", [8], observaron que los niveles en plasma de aspirina después de dos horas de la administración en forma de supositorio de glicero-gelatina, fue del 53% con respecto a la obtenida por la misma dosis en administración oral.

Como ya se mencionó, los supositorios son eficaces para una acción localizada en el recto o una acción general. La acción local se manifiesta por influencia mecánica (por la sola presencia del cuerpo extraño que estimula la mucosa rectal que por vía refleja provoca la evacuación), y la acción tópica se utiliza en la medicación hemorroidal, y es atribuible a las propiedades astringentes y antiinflamatorias del agente activo. La acción general es consecuencia de la absorción que se realiza a través de la rica irrigación del recto.

Debido al gran desarrollo de los supositorios en los últimos años, los farmacéuticos y fabricantes se han enfrentado con la necesidad de estudiarlos muy a fondo, en especial, al excipiente. Este debe adaptarse al fin terapéutico, por un lado, y a la producción industrial por el otro. De la buena selección del excipiente depende la eficacia del producto.

Varios investigadores, [1, 4 y 9], coinciden en señalar que cualquiera que sea la naturaleza química del excipiente, es deseable que reúna las siguientes características:

- Fundir, o dispersarse o solubilizarse en presencia de agua a la temperatura rectal de 37.5° C.
- No reaccionar químicamente, ni formar complejos con los ingredientes activos de la fórmula.
- Ser compatible con una amplia variedad de fármacos.
- Inocuo, tolerado y no ocasionar irritación a una mucosa sensible o inflamada.
- Liberar rápidamente los agentes activos incorporados.
- No presentar formas metaestables.
- Tener propiedades humectantes y emulsificantes.
- Ser estable al almacenaje, no presentando cambios en el color, olor y patrón de liberación del agente activo.

- Contraer lo suficiente al solidificar y no adherirse a los moldes.
- De fácil manejo y manufactura.
- En caso de que opere por fusión, el intervalo entre el punto de fusión y el de solidificación debe ser pequeño.

Todas estas propiedades no han sido encontradas en ninguna base para supositorios, aparte de que la adición de fármacos cambia las características deseables de las bases. Las formulaciones juiciosas requieren el uso de -- los valores físicos descritos, para que éstos nos ayuden en la elección de la mejor base para el fármaco y de esta manera obtener el mejor efecto terapéutico.

Gross, "et al", [10], nos presenta una amplia investigación bibliográfica sobre el desarrollo y evolución de las bases de supositorio, y nos da una clasificación que perdura hasta la fecha:

- a) Bases de tipo graso, cuya acción depende de la fusión a la temperatura rectal para la liberación del principio activo. La manteca de cacao es el ejemplo clásico de este tipo de bases. La ventaja de estos excipientes es que ofrecen un vehículo útil para fármacos liposolubles destinados a la acción local o para baja o prolongada absorción.
- b) Bases de glicerina-gelatina, que son de dos tipos: 1) mezclas de glicerina, gelatina y ácido esteárico, básicamente para lograr una pronta -- evacuación, y 2) bases de glicerina, gelatina y agua, a las que se les adiciona algún activo y son un vehículo adecuado para ingredientes hidrosolubles y para la incorporación de extractos sólidos.
- c) Bases hidrosolubles o hidrodispersables, siendo los polietilenglicoles (PEG's), los más importantes de este tipo. Algunos agentes tensoactivos no iónicos, químicamente relacionados con los PEG's, también pertenecen a estas bases. La acción de estos excipientes deriva o es consecuencia -- de la absorción de agua de los tejidos adyacentes y de la liberación -- del principio activo del vehículo en presencia de tal absorción. Estos -- vehículos parecen ser las bases universales para supositorio, ya que se les pueden incorporar principios activos hidro y liposolubles.

A esto se le suman sus características de estabilidad, no tóxicas, no reactivas, y en un estado físico que permite su almacenamiento y manipulación a elevadas temperaturas, además de ofrecer una rápida liberación.

d) Bases varias, en esta categoría se incluyen todas aquellas bases que no caen dentro de las anteriores, como son las que contienen efervescentes, desintegrantes, gomas, glutén y otros ingredientes.

Bean, "et al", [1], ofrecen una amplia y detallada descripción de las bases para supositorios.

I. 2. ANTECEDENTES

I. 2. A. Bases hidrodispersables.

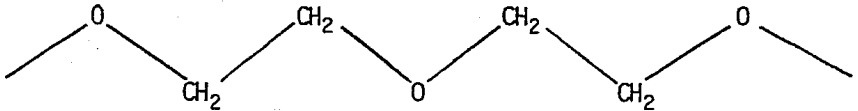
Es de interés particular para esta investigación el uso de los PEG's como bases para supositorios.

Los PEG's, han sido estudiados ampliamente como excipientes potenciales de supositorios. Se trata de largas cadenas de polímeros de óxido de etileno que tienen la fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_x\text{CH}_2\text{OH}$, (figura 1), y existen como líquidos cuando su peso molecular promedio se encuentra entre 200 y 600 y son sólidos cuando su peso molecular está arriba de 1000.

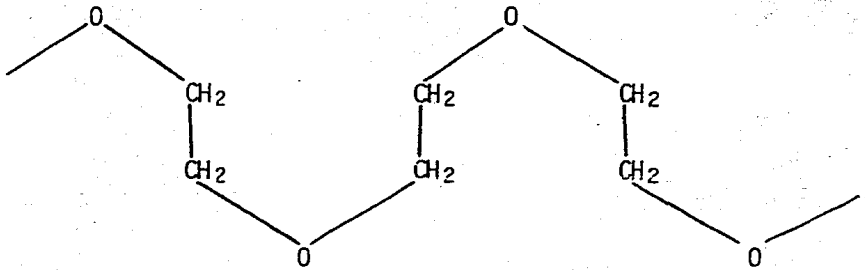
Sus amplios rangos de fusión y solubilidad hacen posible la formulación de supositorios con varios grados de estabilidad al calor y con diferentes velocidades de disolución. No se hidrolizan o deterioran, son fisiológicamente inertes y no se pegan a los moldes [9-10]. Por ser solubles en agua, la masa para supositorios preparada con ellas, no requiere ser ajustada a un punto de fusión determinado [4]. Por esta razón, los supositorios preparados con dichas bases no requieren ser probados en su punto de fusión, prueba que debe sustituirse por la de solubilidad a la temperatura rectal [12].

Los PEG's, presentan algunas incompatibilidades debidas en general a su función éter y también a sus impurezas. Higuchi, "et al", [13], reportan compuestos que interaccionan con la función éter de los PEG's, como son

Figura 1. Estructura molecular de los PEG's.



Forma zig-zag



Forma sinuosa

algunas sales inorgánicas, ciertos barbitúricos, compuestos fenólicos, - ácidos orgánicos y algunos más.

Varias combinaciones de PEG's son usadas como bases de supositorios, todas ellas teniendo diferentes propiedades físicas. El número de combinaciones de PEG's es bastante considerable, tal y como se consigna en la literatura. [14 a 16].

Los PEG's ofrecen una gran facilidad para preparar supositorios por la técnica de fusión. El fármaco es incorporado disolviéndolo o dispersándolo en la masa fundida. Las precauciones que deben tenerse son, permitir a la masa fundida enfriar hasta cerca del punto de congelación antes de vaciar, o los supositorios resultantes estarán fisurados debido a la --- cristalización y contracción del polímero. El vaciado debe hacerse en -- moldes perfectamente secos debido a la solubilidad de estas bases en -- agua.

I. 2. B. Pruebas de disolución para supositorios.

La prueba de disolución es una evaluación física usada en la producción y control de calidad de un medicamento para medir la velocidad con la -- que se solubiliza un sólido en un medio líquido, bajo condiciones estrictamente controladas. No tiene ningún caso realizar esta evaluación si no se hace bajo condiciones estrictas de control, [17 y 19]. Tiene por objeto establecer correlaciones entre la disponibilidad biológica "in vivo", y la velocidad de liberación "in vitro".

Esta prueba se debe realizar en todas las formas farmacéuticas en las - que el paso limitante para la absorción del fármaco es su disolución en los fluidos corporales. La USP XX, [3], indica su realización únicamente para formas farmacéuticas sólidas de administración oral, como las tabletas, cápsulas, grageas y polvos.

En base a los conceptos anteriores, es claro que existen formas farmacéuticas a las que por una u otra razón, se ha pasado por alto la realización de esta prueba. Tal es el caso de algunos medicamentos de administración rectal y vaginal, que ejercen su efecto únicamente cuando se

disuelven en los fluidos circundantes.

En el caso particular de los supositorios de bases hidrodispersables, la USP XX, [3], y otros compendios oficiales, no indican la realización de la prueba de disolución para estos productos, ni durante la producción ni como prueba de control de calidad. Roseman, "et al", [18], recomiendan la prueba de disolución en supositorios como valiosa ayuda durante la fase inicial del diseño de supositorios, además de ser una prueba que aporta valiosa información sobre el patrón de liberación "in vitro", así como el efecto del tiempo y temperatura de almacenado sobre los subsecuentes perfiles de liberación.

La prueba de liberación "in vitro", para supositorios, puede realizarse de distintas maneras. Algunas veces se suele agregar algún antiséptico al supositorio y se estudia la zona de inhibición en un medio de cultivo adecuado y frente a un germen seleccionado. De esta forma estudiaron la liberación en supositorios Gross, "et al", [20], Ward, [21], y Rhyne, "et al" [22].

Gross, "et al", [15], estudiaron la velocidad de liberación de un colorante incorporado a una base, simulando éste a un principio activo hidrosoluble. Sometieron los supositorios al efecto de un baño a temperatura constante, determinando la cantidad de colorante liberado a intervalos de finidos de tiempo, por un método colorimétrico.

Varios investigadores han estudiado la liberación de distintos fármacos incorporados en bases diferentes y colocando los supositorios en un medio de disolución adecuado a 37.5°C, y retirando a intervalos determinados de tiempo muestras del medio para ensayarlas por espectrofotometría y determinar así la cantidad de fármaco liberado, obteniendo así los perfiles de liberación correspondientes, [16, 18 y 25-33].

Los métodos usados para determinar la liberación de fármacos en supositorios "in vitro", pueden ser clasificados en términos de cinco tipos generales, de acuerdo a Roseman, "et al", [18]. Los métodos son:

- 1) El primer tipo consiste en la simple colocación del supositorio en un vaso (método Beaker), [15, 23 y 34].
- 2) El segundo tipo utiliza un aparato de disolución de tabletas provisto de una canasta rotatoria en la que se coloca la muestra, [26 a 31].
- 3) El tercero y cuarto tipo emplean membranas: el tercero consiste en una cámara simple separada de un reservorio por una membrana, [33 y 35]. El cuarto tipo emplea tubos de diálisis o membranas naturales, [31, 32, 35 y 36].
- 4) El quinto tipo involucra un sistema de flujo en el cual la muestra es colocada sobre un lecho de algodón o algún otro material similar, [16, 18 y 25].

Ninguno de los métodos propuestos para la determinación de la liberación de un fármaco en supositorios ha encontrado aplicación general. Un problema básico en esta prueba consiste en que los supositorios se ablandan, deforman, funden o desintegran durante la prueba, exponiendo un área de contacto variable al medio de disolución. Debido a que la velocidad de liberación es dependiente del área de contacto, la variabilidad de este factor se traduce en una pobre reproducibilidad de la prueba, Esto es consecuencia de que en la mayoría de los métodos existentes, el área de contacto entre la masa y el medio de disolución no han sido estandarizados. Hasta la fecha, el único método que permite controlar el factor de la variación del área es el de flujo continuo, sin embargo, su complicado diseño y su costo lo hacen poco accesible.

I. 2. C. Uso de tensoactivos en bases de supositorios.

Se han estudiado los tensoactivos, utilizándolos, ya sea, como integrantes en un 100% de la base de supositorios o incorporándolos en distintos porcentajes a otras bases grasas o hidrofílicas, para darnos un amplio rango de puntos de fusión y consistencia. Los tensoactivos más utilizados son varios del grupo de los no iónicos, químicamente relacionados con los PEG's. Muchas de estas bases pueden usarse en la formulación de fármacos hidro y liposolubles.

Los tensoactivos más utilizados en la formulación de bases son los ésteres grasos de polioxietilén sorbitán (Tweens), los estearatos de polioxietilén (Myrjs) y los éteres grasos de polioxietilén (Brijs), (figuras 2, 3 y 4 respectivamente).

Ward, [21], demostró que los Tweens son hidrodispersables y como bases ofrecen ventajas adicionales de almacenado y manejo a elevadas temperaturas, son compatibles con un número elevado de fármacos, no propician el desarrollo microbiano, son atóxicos y no irritantes. Los Myrjs y Brijs, también presentan las ventajas anteriores.

Se deben tomar precauciones en el uso de los tensoactivos con los fármacos. Hay reportes que indican un aumento en la velocidad de absorción -- otros señalan interacciones químicas de los tensoactivos con los fármacos, y el consecuente decremento en la actividad terapéutica. El aumento en la velocidad de absorción es posible explicarlo por la fijación de --- una cierta cantidad de fluido rectal y formación de una emulsión que --- aumenta el área interfásica, lo que permite una distribución más rápida -- entre las fases. El retardo se debería a un aumento en la solubilidad -- del fármaco en el excipiente con la consiguiente modificación del coeficiente de partición.

Fincher, "et al", [37], en un estudio comparativo de algunos excipientes a los que se les incorporó tensoactivos no iónicos y barbitúricos, demostraron que en algunos casos los tensoactivos aumentan la liberación y la absorción, mientras que en otros encontraron una disminución de la liberación que atribuyeron a una unión entre el barbitúrico y el tensoactivo. A este respecto cabe señalar que la molécula de muchos de los tensoactivos no iónicos y de carácter hidrofílico, se encuentra integrada -- con PEG's, y por tanto, ofrecen las mismas posibilidades que éstos de formar uniones con fármacos, que pueden ser por puentes de hidrógeno, como ha sido sugerido por Higuchi, "et al", [13]. Este es un factor que hay -- que tomar en cuenta y probar la eficiencia del preparado en cada caso.

Kassem, "et al", [33], estudiaron la liberación del L-cloranfenicol, en bases de Witepsol H-15 conteniendo un 5% de tensoactivos no iónicos. -

Figura 2. Reacción en la preparación de un éster graso de polioxietilén - sorbitán (Tween), a partir de ésteres de ácidos grasos de sorbitán por adición de óxido de etileno.
 $n = w + x + y + z$, y RCO es la molécula de ácido graso.

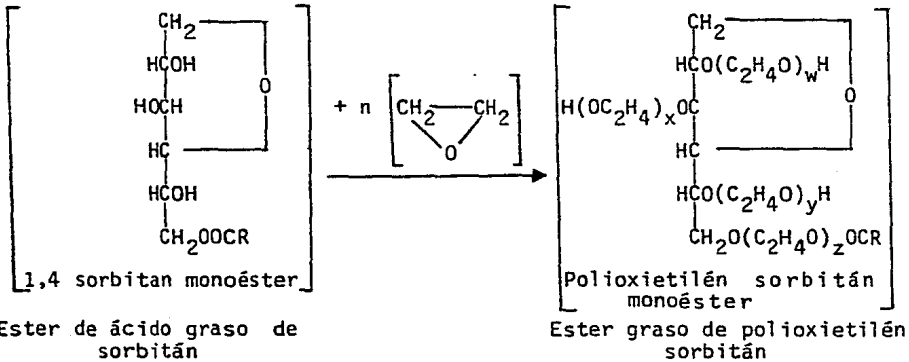


Figura 3. Los Myrjs se producen por reacción directa de un ácido graso con óxido de etileno.
 RCO es la molécula de ácido graso.

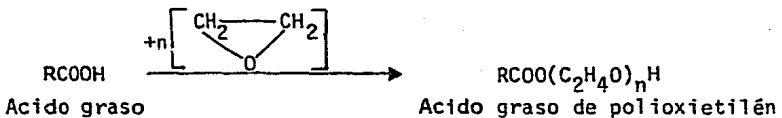
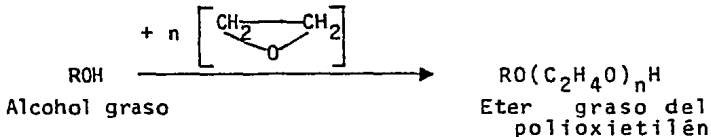


Figura 4. Los Brijs se producen por la adición de óxido de etileno a un alcohol graso.
 RO es la molécula de alcohol graso.



Las liberaciones más altas las encontraron en las bases que contenían -- Brij's como tensoactivo. En cambio, en las bases con Tweens, se retardó la liberación del fármaco.

Riegelman, "et al", [38], encontraron que la absorción de yoduro de sodio en supositorios, es acelerada en presencia de tensoactivos, mientras que la absorción de fenolatos es retardada por estos agentes.

Whitworth, "et al", [23], trabajaron bases de aceite de algodón, conteniendo diferentes porcentajes de Tweens. Un colorante simulaba un activo hidrosoluble y fue incorporado en las bases. Encontraron que la liberación del colorante fue mejorada por el uso de los tensoactivos en las bases. Además señalaron que las concentraciones de Tweens que se encontraban entre el 15 y 30% daban los mejores resultados.

Plaxco, "et al", [39], investigaron el efecto de tensoactivos no iónicos en la absorción de aminofilina en bases de manteca de cacao. Sus resultados indicaron que los tensoactivos disminuyeron la absorción del fármaco.

El efecto de distintos tensoactivos no iónicos incorporados a la manteca de cacao, determinando la cantidad liberada de aminofilina y clorhidrato de efedrina básico, por diálisis a través de celofán, fue estudiado por -- Plaxco, "et al", [32], y encontraron que los tensoactivos con un valor de HLB, (balance lipofílico-hidrofílico), menor de 11, influyeron muy poco sobre la liberación de los fármacos, pero aquellos con HLB mayor a 11, en muchos casos aumentaron la cantidad de fármaco dializado.

1.2.D. El factor de desplazamiento.

En la preparación de supositorios se experimenta cierta dificultad al -- tratar de lograr la dosis exacta. Esto es debido a que el volumen de los supositorios de un molde en particular es uniforme, pero su peso puede variar debido a la densidad del fármaco que usualmente es diferente a la densidad de la base con la que es calibrado el molde. Cada molde debe -- ser calibrado antes de usarlo para preparar supositorios, usando la base sola, pesando los supositorios blanco y tomando la media de este peso como factor de calibración. Por lo tanto, para preparar supositorios, es -- esencial derivar una expresión general para calcular el factor de desplazamiento (F) del fármaco, el cual está definido como el número de partes

en peso del fármaco que desplaza una parte en peso de la base, [41 y 42].

De acuerdo a Vidras, "et al", [31], el factor de desplazamiento (F), lo podemos calcular así:

$$F = \frac{XB}{100(A - B) + XB} \quad \text{-----} \quad (I)$$

donde:

F = factor de desplazamiento.

X = por ciento de activo usado.

B = peso de n supositorios con X% de activo.

A = peso de n supositorios sin activo.

y para calcular la cantidad de base requerida para una cierta dosis:

$$P = (N)(S) - [D/F] \quad \text{-----} \quad (II)$$

donde:

P = cantidad de base requerida en gramos.

N = número de supositorios a preparar.

S = tamaño del molde usado en gramos.

D = cantidad de activo en gramos que es requerida.

F = factor de desplazamiento calculado.

Adel, [44], demostró que al reducir el tamaño de partícula, el factor de desplazamiento también disminuye, por lo que esta determinación debe hacerse con sólidos de tamaño de partícula controlado, cuyo tamaño no debe exceder los 150 micrones.

La recopilación anterior nos lleva a señalar que tanto factores de formulación como la manera de realizar la prueba de disolución, influyen sobre las características de liberación de un fármaco incorporado en una base para supositorios.

I. 3. Establecimiento del problema.

Los propósitos de este estudio fueron:

- 1) Estudiar la influencia del tipo de tensoactivo sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén a partir de una base hidrodispersable de PEG 1000 y PEG 4000 en supositorios.
- 2) Analizar la influencia de la concentración del tensoactivo sobre la liberación.
- 3) Encontrar el modelo matemático que se ajuste al patrón - de liberación obtenido.

II. PARTE EXPERIMENTAL.

El sistema de liberación estuvo constituido por la siguiente mezcla:

PEG 1000 96% p/p
PEG 4000 4% p/p

que es una base de bajo punto de fusión y de rápida desintegración, [14]. En esta base se incorporó el acetaminofén como principio activo. Se ha reportado un estudio sobre este mismo sistema, [30].

La elección de este sistema se hizo pensando en la facilidad de obtener las materias primas, así como en la facilidad de la manufactura de los supositorios. El principio activo no se eligió en base a sus propiedades farmacológicas, sino más bien su elección se basó en la ventaja que representa su determinación en un medio de disolución apropiado, ya que es muy sencilla, [3]. Además, no se ha reportado ningún tipo de incompatibilidad o interacción entre el acetaminofén, los PEG's y los tensoactivos no iónicos.

No fue pretensión de este trabajo, diseñar una base para supositorios de acetaminofén, por lo que el sistema utilizado no fue estrictamente, una forma farmacéutica comercializable.

Con el propósito de alcanzar el primero de los objetivos propuestos, se eligieron cinco tensoactivos cuyas características comunes son las de ser no iónicos y de carácter hidrofílico.

El segundo de los objetivos propone el análisis de la influencia que la concentración de tensoactivo ejerce sobre el comportamiento de la liberación, para ello se prepararon cinco formulaciones para cada uno de los tensoactivos utilizados, en cada una de las cuales la variable es su concentración, manteniendo los demás factores constantes.

El análisis de los resultados obtenidos de la fase descrita, fue materia útil para establecer el modelo de liberación, así como para caracterizar el sistema, mediante la determinación de aquellos parámetros que son representativos de su comportamiento, y así cubrir el tercer objetivo.

II. 1. Materiales y equipo.**II. 1. A. Materias primas, principio activo, tensoactivos y medio de disolución.**

- a) PEG 1000
- b) PEG 4000
- c) Tween 20
- d) Tween 60
- e) Tween 80
- f) Brij 30
- g) Myrj 52
- h) Fosfato monobásico de potasio
- i) Hidróxido de sodio
- j) Metanol
- k) Acetaminifén
- l) Acetaminofén USP.

(a)-(g) y (k), Droguería Cosmopolita S.A.

(h)-(j), J.T. Baker Chemical Co.

(l), Cosufar S.A.

II. 1. B. Equipo de manufactura.

- a) Agitador con propela, Caframo tipo RZR1
- b) Moldes de aluminio de 12 cavidades para supositorios de 3 gramos, Erweka
- c) Vibrador con tamiz, Erweka tipo VT/VS

II. 1. C. Equipo de evaluaciones.

- a) Espectrofotómetro Spectronic 710, Baush & Lomb.
- b) Aparato de disolución USP XX, Erweka.
- c) Aparato de resistencia a la rotura, Erweka.
- d) Potenciómetro Corning, modelo 7.
- e) Aparato para desintegración USP XX, Erweka.

II. 2. Métodos.

II. 2. A. Método de manufactura.

Para preparar los supositorios se siguió la técnica de fusión que se describe ampliamente en la literatura. [2, 4, 9, 11 y 43].

El método de manufactura se esquematiza en la figura 5, y su desarrollo se describe a continuación.

La base se preparó fundiendo la mezcla de PEG 1000, PEG 4000 y tensoactivo a 50 C, con ayuda de un agitador de propela, hasta lograr completa fusión y homogeneidad. Se incorporó el acetaminofén malla 100, lentamente hasta lograr su dispersión total y la homogeneidad de la mezcla.

La masa así formada, se dejó enfriar lentamente manteniendo la agitación hasta observar un cambio en la viscosidad, momento en el que se vaciaba la masa sobre los moldes perfectamente secos y fríos. Después de cinco minutos se retira el exceso de masa de los moldes y se les mantiene a temperatura ambiente por dos horas, después de las cuales se retiran los supositorios de los moldes.

Los supositorios terminados se almacenan en bolsas de plástico, al abrigo de la luz y a temperatura cercana a los 15 C.

Como ya se mencionó, el sistema de liberación estuvo constituido por:

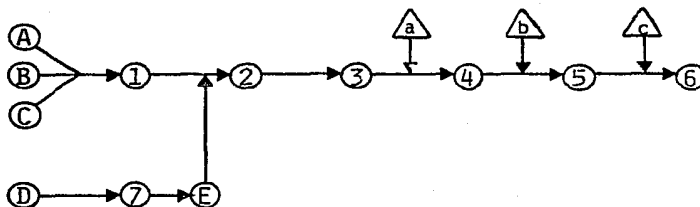
PEG 1000 96% p/p

PEG 4000 4% p/p

al que se le incorporó el acetaminofén. Este sistema representó nuestra base de referencia con la cual se contrastarían las velocidades de liberación del activo en las distintas formulaciones que se trabajaron.

Para preparar las formulaciones de cada uno de los tensoactivos, se redujeron, en las mismas proporciones, las cantidades de PEG 1000 y PEG 4000 para compensar la cantidad de activo incorporado. El conocimiento de los factores de desplazamiento del acetaminofén en cada una de las bases, permitía obtener supositorios con 320 mg de principio activo.

Figura 5. DIAGRAMA DE PROCESO



Sustancias

- A) PEG 1000
- B) PEG 4000
- C) Tensoactivo
- D) Acetaminofén
- E) Acetaminofén malla 100

Proceso

- a) Enfriamiento, manteniendo (3), hasta cambio en la viscosidad.
- b) Enfriamiento a temperatura ambiente por dos horas.
- c) Evaluaciones.

Operación

1. Recipiente metálico con parrilla. Fusión a 50°C.
2. Agitación mecánica, manteniendo (1).
3. Dispersión homogénea.
4. Llenado de moldes.
5. Desmoldado
6. Disoluciones.
7. Tamizado.

Los tensoactivos empleados fueron: Tween 20, Tween 60, Tween 80, Brij 30 y Myrj 52. Las concentraciones en que fueron incorporados: 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 y 10.0 % p/p

II. 3. Métodos de evaluación de los supositorios.

II. 3. A. Disolución.

El procedimiento que se siguió para investigar el comportamiento de la liberación del acetaminofén, es el reportado en la monografía de disolución de la USP XX, [3], de la canasta rotatoria, con la modificación -- propuesta por Vidras, "et al", [31], de recubrir el interior de la canasta con un papel filtro de poro fino.

Se colocó un supositorio dentro de la canasta, que se sumerge en 500 ml de buffer de fosfatos pH 8, manteniendo la rotación de la canasta a 25 -- rpm y la temperatura a $37.5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante una hora.

A intervalos determinados de tiempo, se extrajeron muestras de 0.5 ml -- con un sistema de succión fijo al vaso de disolución, las que fueron ensayadas para determinar su contenido de acetaminofén. El volumen de la muestra retirado, era recuperado con la misma cantidad de buffer fresco.

Es importante señalar que se realizaron pruebas de disolución sin papel filtro para contrastar los perfiles de disolución que se obtenían de ésta manera y los obtenidos con la introducción del papel.

Con el fin de determinar a cuantas rpm se correrían las disoluciones, se realizaron pruebas a 25 y 50 rpm, para discernir cual sería la velocidad de trabajo.

II. 3. B. Pruebas a los supositorios como producto terminado.

Veinte supositorios de cada base son seleccionados al azar para observar su aspecto y homogeneidad, y también se les realiza variación de peso; -- calculando su peso promedio.

A seis supositorios escogidos al azar, se les realiza la prueba de velocidad de disolución utilizando el aparato disolutor de tabletas USP XX.

La prueba de resistencia a la rotura se realizó sobre cinco supositorios de cada formulación. La evaluación se realizó a 25°C, en un aparato para medir la consistencia de los supositorios marca Erweka.

II. 4. Pruebas del acetaminofén como materia prima.

La solubilidad del acetaminofén en el medio de disolución a 37°C, se determinó así: 50 ml de buffer de fosfatos pH 8, se saturó con un exceso de fármaco y se colocó en un baño de agua a temperatura controlada, en el que se dejó por 48 horas, con agitación periódica. Una muestra de la solución saturada se diluyó apropiadamente y se determinó su contenido del activo por espectrofotometría, a 244 nm. Se determinó con la misma técnica la solubilidad del fármaco en agua a 25 y 37°C.

II. 5. Determinación del acetaminofén.

Se ensayó el acetaminofén de acuerdo a su monografía en la USP XX, [3].

El ensayo del acetaminofén en los supositorios se hizo de acuerdo a Pagay, "et al", [34], de la siguiente manera. Cinco supositorios de cada lote se cortaron en trozos pequeños, se mezclaron y se tomó una muestra de 250 mg que se disolvió y aforó a 50 ml con buffer de fosfatos pH 8. De esta solución se tomó una alícuota de 0.3 ml que se aforó a 10 ml con buffer y se le determinó su absorbancia a 244 nm, que corresponde a la longitud de onda en la que el acetaminofén tiene su máxima absorbancia, usando como blanco al buffer de fosfatos.

Las muestras de la disolución se diluyeron apropiadamente con buffer de fosfatos y se determinó su absorbancia a 244, con buffer como blanco.

Se construyó una curva patrón para el acetaminofén (Figura 6), en el medio de disolución empleado, y que cumplió con la ley de Beer en el rango de 1 a 15 $\mu\text{g/ml}$.

La presencia de PEG's y tensoactivos en el medio de disolución, no interfieren en el ensayo del acetaminofén, ya que como se ha comprobado, no absorben en la longitud de onda utilizada, [30].

III. RESULTADOS

III. 1. Tablas.

En la tabla 1, se reportan los resultados del análisis y determinaciones practicados al acetaminofén.

El ensayo del acetaminofén, es un promedio de cinco determinaciones y entre paréntesis se indica el coeficiente de variación (%).

La solubilidad del acetaminofén en buffer de fosfatos y agua, a distintas temperaturas, es el promedio de cinco determinaciones, y entre paréntesis se indica el coeficiente de variación (%).

La tabla 2, resume el intervalo en que se encontraron los factores de desplazamiento del acetaminofén en cada una de las bases y entre paréntesis están señalados los valores en que se encontraron los coeficientes de variación (%).

En la tabla 3, se reportan los resultados de las evaluaciones de los supositorios, antes de ser sometidos al proceso de disolución. Los datos entre paréntesis señalan coeficientes de variación (%).

Las tablas 4 y 5, muestran los resultados de la liberación del acetaminofén de los supositorios, por el método de disolución USP XX y con la modificación de recubrir el interior de la canastilla con papel filtro, respectivamente. Los resultados se reportan para 25 y 50 rpm.

Las tablas 6, 7, 8, 9, 10 y 11, resumen el curso de la liberación del acetaminofén en el medio de disolución seleccionado, tanto para la base de referencia (sin tensoactivo) y para cada una de las bases con distinto tipo y concentración de tensoactivo. Se dan los resultados de la fracción liberada * (%), referida a la cantidad total de activo en el supositorio, así como los resultados de aplicar a los datos de fracción no liberada* la ley de la raíz cúbica de Hixson y Crowell. Los resultados que se presentan en estas tablas se refieren a las disoluciones que se realizaron a 25 rpm y con la canastilla recubierta con papel filtro, que fueron las condiciones de trabajo seleccionadas.

* fracción liberada = f_t

* fracción no liberada = $(1 - f_t)$

La tabla 12, resume los resultados obtenidos para los valores de la pendiente de la recta que se obtiene al graficar la raíz cúbica de la --- fracción no liberada como una función del tiempo, obtenidos de la regresión lineal por el método de los mínimos cuadrados, de los datos correspondientes. Esta pendiente es la constante de velocidad de disolución (k_E) de acuerdo al modelo de Hixson y Crowell.

En la tabla 13, se reportan los tiempos medios de liberación ($t_{1/2}$) del acetaminofén en cada una de las bases, de acuerdo al modelo de la raíz cúbica es decir, de las rectas obtenidas al graficar la raíz cúbica de la -- fracción no liberada en función del tiempo.

TABLA 1.

Resultados del análisis del acetaminofén. Ensayo y solubilidad.				
Ingrediente	Ensayo (a)*	Solubilidad en -- buffer de fosfa- tos pH 8 a 37°C. (b)*	Solubilidad en agua a 25°C. (c)*	Solubilidad en agua a 37°C. (d)*
Acetaminofén (granel)	99.79% (0.47)**	25.6 mg/ml (1.3)**	13.6 mg/ml (1.96)**	19.6 mg/ml (1.9)**
Acetaminofén (referencia bibliográfica)	----	---	13.9 mg/ml [40]	20.0 mg/ml [40]

(a)* Promedio de 6 determinaciones.

(b)*, (c)* y (d)* Promedio de 5 determinaciones.

()** Coeficiente de variación \pm (%).

TABLA 2.

Factores de desplazamiento (F) del Acetaminofén en las bases.	
BASES	(F)
Bases con Tween 20	0.98-1.08 (0.2-0.7)°
Bases con Tween 60	0.97-1.10 (0.5-0.9)°
Bases con Tween 80	1.06-1.08 (0.3-0.6)°
Bases con Brij 30	0.99-1.12 (0.4-0.8)°
Bases con Myrj 52	1.00-1.06 (0.2-0.8)°

()° Coeficiente de variación \pm (%).

Nota: el valor de (F), para los supositorios sin tensoactivo fue de 1.01, - con un coeficiente de variación de \pm 0.7 %.

TABLA 3.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SISTEMAS DE LIBERACION				
Formulación	Acetaminofén por supositorio (mg) (a)	Peso promedio de los supositorios (g) (b)	Resistencia a la rotura a 25°C (Kg/cm ²) (c)	Tiempo de disolución a 37°C (min) (d)
1. Sin tensoactivo	325.0 (1.6)	3.4 (0.2)	2.8 (0.9)	menos de 30
2. Tween 20 0.5%	327.6 (1.2)	3.4 (0.2)	2.8 (0.6)	menos de 30
3. Tween 20 1.0%	316.3 (1.0)	3.4 (0.9)	2.8 (0.2)	"
4. Tween 20 2.0%	316.2 (1.2)	3.4 (0.2)	2.8 (0.6)	"
5. Tween 20 5.0%	326.4 (2.0)	3.4 (0.7)	2.6 (0.9)	"
6. Tween 20 10.0%	312.0 (1.2)	3.4 (0.8)	2.3 (0.5)	"
7. Tween 60 0.5%	311.7 (0.7)	3.4 (0.2)	2.8 (0.5)	menos de 30
8. Tween 60 1.0%	313.9 (1.7)	3.4 (0.7)	2.8 (0.6)	"
9. Tween 60 2.0%	313.1 (1.8)	3.4 (0.2)	2.8 (0.7)	"
10. Tween 60 5.0%	331.9 (0.7)	3.4 (0.2)	2.4 (0.7)	"
11. Tween 60 10.0%	319.4 (0.2)	3.4 (0.2)	2.2 (0.7)	"
12. Tween 80 0.5%	324.1 (1.3)	3.4 (0.8)	2.8 (0.5)	menos de 30
13. Tween 80 1.0%	314.3 (1.6)	3.4 (0.5)	2.8 (0.6)	"
14. Tween 80 2.0%	312.3 (1.8)	3.4 (0.2)	2.8 (0.6)	"
15. Tween 80 5.0%	314.5 (1.7)	3.4 (0.7)	2.2 (0.7)	"
16. Tween 80 10.0%	310.0 (0.5)	3.4 (0.7)	2.2 (0.7)	"
17. Brij 30 0.5%	316.5 (1.1)	3.4 (0.9)	2.8 (0.8)	menos de 30
18. Brij 30 1.0%	325.0 (1.7)	3.4 (0.8)	2.8 (0.6)	"
19. Brij 30 2.0%	318.7 (0.4)	3.4 (0.8)	2.8 (0.5)	"
20. Brij 30 5.0%	321.6 (0.5)	3.3 (0.6)	2.6 (0.5)	"
21. Brij 30 10.0%	317.6 (0.6)	3.4 (0.7)	2.2 (0.7)	"
22. Myrj 52 0.5%	320.5 (2.0)	3.4 (0.2)	2.8 (0.7)	menos de 30
23. Myrj 52 1.0%	323.7 (1.2)	3.4 (0.3)	2.8 (0.8)	"
24. Myrj 52 2.0%	320.8 (0.3)	3.4 (0.5)	2.8 (0.6)	"
25. Myrj 52 5.0%	311.4 (0.8)	3.4 (0.5)	2.9 (0.7)	"
26. Myrj 52 10.0%	325.1 (1.6)	3.4 (0.4)	3.0 (0.7)	"

(a) y (c), Promedio de 5 determinaciones; (b), Promedio de 20 determinaciones; (d), Promedio de 6 determinaciones; (*), ² coeficiente de variación en %.

TABLA 4.

Liberación del acetaminofén de una base de PEG 1000 y PEG 4000, a 25 y 50 rpm, utilizando el método de disolución de la - USP XX.								
Tiempo (minutos)	1	2	4	6	8	10	12	14
(a)* Fracción liberada (%) a 25 rpm	14.2	23.4	46.3	60.5	75.8	84.0	94.3	100.0
(b)* Fracción liberada (%) a 50 rpm	24.3	38.1	66.2	80.9	96.0	100.0	--	--

(a)* y (b)*, Promedio de 5 determinaciones.

TABLA 5.

Liberación del acetaminofén de una base de PEG 1000 y PEG 4000, a 25 y 50 rpm utilizando el método de disolución de la USP XX con la canastilla recubierta en su interior por papel filtro.											
Tiempo (minutos)	1	2	5	10	15	20	25	30	35	40	45
(a)* Fracción liberada (%) a 25 rpm	5.3	11.3	21.0	39.4	51.1	61.6	74.0	81.0	89.2	97.3	100.0
(b)* Fracción liberada (%) a 50 rpm	7.0	13.1	28.9	57.7	76.1	93.0	100.0	--	--	--	--

(a)* y (b)*, Promedio de 5 determinaciones.

TABLA 6.

Liberación del acetaminofén en una base de PEG 1000 y PEG 4000.										
Tiempo (minutos)	1	2	5	10	15	20	25	30	35	40
(a)* Fracción liberada (%)	5.3	11.3	21.0	39.4	51.1	61.6	74.0	81.0	89.2	97.3
(b)* Raíz cúbica de la fracción no liberada.	0.9820	0.9608	0.9244	0.8462	0.7878	0.7268	0.6383	0.5749	0.4762	0.3000

(a)* y (b)* Promedio de 3 determinaciones

TABLA 7.

Efecto de la concentración de TWEEN 20, sobre la -- liberación de acetaminofén en una base de PEG 1000 y PEG 4000.					
t (min)	Fracción liberada (%)				
	0.5 %	1.0%	2.0%	5.0 %	10.0%
1	5.5	5.2	7.0	8.8	11.0
2	10.5	11.1	13.5	17.0	19.2
5	22.8	22.6	25.0	28.9	44.1
10	38.0	39.7	43.1	57.6	80.5
15	51.8	52.6	53.9	74.5	95.6
20	63.6	63.6	70.4	88.5	99.9
25	75.2	73.7	78.1	97.3	100.0
30	80.8	82.7	86.5	100.0	-
35	88.7	89.4	91.3	-	-
40	97.1	98.8	97.8	-	-
t (min)	Raíz cúbica de la Fracción no liberada.				
	0.5 %	1.0%	2.0%	5.0 %	10.0%
1	0.9813	0.9824	0.9761	0.9698	0.9619
2	0.9637	0.9615	0.9528	0.9398	0.9314
5	0.9174	0.9182	0.9086	0.8925	0.8238
10	0.8527	0.8448	0.8286	0.7514	0.5800
15	0.7841	0.7797	0.7725	0.6342	0.3541
20	0.7140	0.7140	0.6668	0.4866	0.0500
25	0.6283	0.6407	0.6027	0.3020	-
30	0.5769	0.5571	0.5129	-	-
35	0.4835	0.4657	0.4431	-	-
40	0.3072	0.2289	0.2789	-	-

TABLA 8.

Efecto de la concentración de TWEEN 60, sobre la liberación de acetaminofén en una base de PEG 1000 y PEG 4000.					
t (min)	Fracción liberada (%)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	5.0	5.6	6.0	8.0	9.0
2	10.9	10.8	11.2	12.2	17.0
5	20.8	22.0	21.3	28.4	36.9
10	40.0	39.4	40.1	45.9	69.6
15	50.7	51.0	52.0	69.9	88.4
20	61.6	62.3	63.0	82.9	97.6
25	75.0	76.3	77.3	93.1	-
30	80.2	81.0	81.9	98.1	-
35	90.0	89.8	90.3	-	-
40	96.9	98.0	98.4	-	-
t (min)	Raíz cúbica de la fracción no liberada				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	0.9830	0.9810	0.9796	0.9726	0.9691
2	0.9623	0.9626	0.9612	0.9576	0.9398
5	0.9252	0.9205	0.9233	0.8946	0.8577
10	0.8434	0.8462	0.8430	0.8148	0.6726
15	0.7900	0.7884	0.7830	0.6703	0.4880
20	0.7268	0.7230	0.7179	0.5548	0.2889
25	0.6300	0.6188	0.6100	0.4102	-
30	0.5830	0.5750	0.5657	0.2654	-
35	0.4642	0.4672	0.4595	-	-
40	0.3142	0.2719	0.2520	-	-

TABLA 9.

Efecto de la concentración de TWEEN 80, sobre la liberación de acetaminofén en una base de PEG 1000 y PEG 4000.					
t (min)	Fracción liberada (%)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	5.7	5.8	5.7	7.5	10.0
2	10.2	11.0	11.3	14.0	16.1
5	22.8	21.9	23.1	30.2	42.3
10	40.1	38.3	40.2	48.7	69.5
15	50.5	51.1	52.1	69.9	89.0
20	64.1	64.0	64.0	86.5	99.0
25	75.0	75.9	73.1	95.0	-
30	79.9	82.1	83.1	98.4	-
35	90.6	89.2	90.3	-	-
40	97.9	96.7	98.9	-	-
t (min)	Raíz cubica de la fracción no liberada				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	0.9806	0.9803	0.9820	0.9726	0.9655
2	0.9648	0.9619	0.9608	0.9510	0.9432
5	0.9174	0.9209	0.9162	0.8862	0.8325
10	0.8430	0.8513	0.8425	0.8005	0.6731
15	0.7910	0.7878	0.7824	0.6702	0.4791
20	0.7107	0.7114	0.7114	0.5129	0.2154
25	0.6300	0.6223	0.6455	0.3684	-
30	0.5858	0.5636	0.5529	0.2500	-
35	0.4547	0.4762	0.4595	-	-
40	0.2759	0.3208	0.2224	-	-

TABLA 10.

Efecto de la concentración de BRIJ 30, sobre la liberación de acetaminofén en una base de PEG 1000 y PEG 4000.					
t (min)	Fracción liberada (%)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	5.6	5.5	5.6	6.8	8.0
2	10.3	11.5	11.4	11.7	13.2
5	21.9	21.4	22.0	22.8	25.9
10	37.8	38.9	39.3	39.2	41.3
15	52.0	51.4	52.3	53.0	62.0
20	64.0	60.3	61.0	68.8	72.0
25	74.3	74.6	74.0	79.5	84.8
30	79.9	81.4	83.0	88.2	90.2
35	89.1	90.0	90.4	94.3	97.3
40	96.4	97.0	97.3	98.4	-
t (min)	Raíz cúbica de la fracción no liberada				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	0.9810	0.9813	0.9980	0.9768	0.9726
2	0.9644	0.9601	0.9605	0.9594	0.9539
5	0.9209	0.9229	0.9205	0.9174	0.9049
10	0.8536	0.8486	0.8467	0.8472	0.8373
15	0.7830	0.7862	0.7813	0.7775	0.7246
20	0.7114	0.7350	0.7306	0.6780	0.6540
25	0.6358	0.6339	0.6383	0.5897	0.5334
30	0.5858	0.5708	0.5540	0.4906	0.4610
35	0.4777	0.4642	0.4579	0.3849	0.3017
40	0.3302	0.3107	0.3000	0.2500	-

TABLA 11.

Efecto de la concentración de MYRJ 52, sobre la liberación de acetaminofén en una base de PEG 1000 y PEG 4000.					
t (min)	Fracción liberada (%)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	7.0	7.0	9.1	12.1	15.3
2	12.1	14.0	16.2	19.3	23.2
5	25.0	27.2	31.4	33.4	53.0
10	40.7	43.1	45.9	63.6	83.3
15	54.1	56.5	61.0	77.9	98.5
20	65.7	66.6	72.5	91.2	-
25	76.3	78.0	84.1	98.4	-
30	83.4	85.9	91.0	-	-
35	91.7	94.2	97.8	-	-
40	98.0	-	-	-	-
t (min)	Raíz cúbica de la fracción no liberada				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1	0.9761	0.9761	0.9687	0.9579	0.9462
2	0.9579	0.9510	0.9428	0.9310	0.9158
5	0.9086	0.8896	0.8819	0.8733	0.7775
10	0.8401	0.8286	0.8148	0.7136	0.5518
15	0.7714	0.7577	0.7306	0.6046	0.2466
20	0.7000	0.6938	0.6502	0.4448	-
25	0.6188	0.6037	0.5414	0.2217	-
30	0.5496	0.5278	0.4488	-	-
35	0.4362	0.3871	0.2824	-	-
40	0.2714	-	-	-	-

TABLA 12.

Pendientes de las rectas $(1 - f_t)^{1/3}$ vs. tiempo. k_B (min^{-1}) $\times 10^2$					
Concentración % p/p	T E N S O A C T I V O S				
	Tween 20	Tween 60	Tween 80	Brij 30	Myrj 52
0.5	1.57	1.58	1.63	1.55	1.65
1.0	1.69	1.64	1.58	1.60	1.61
2.0	1.67	1.67	1.70	1.63	1.88
5.0	2.71	2.42	2.52	1.80	2.95
10.0	4.75	3.58	3.85	1.89	4.96

Nota: el valor de k_B , para los supositorios sin tensoactivo fue de $1.53 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$.

TABLA 13.

$t_{\frac{1}{2}}$ (min), de liberación de acetaminofén en las bases, de acuerdo a las rectas $(1 - f_t)^{1/3}$ vs. tiempo.					
Concentración % p/p	T E N S O A C T I V O S Y H L B				
	Tween 20 16.7	Tween 60 14.9	Tween 80 15.0	Brij 30 9.7	Myrj 52 16.9
0.5	13.7	13.8	13.5	13.8	12.8
1.0	13.3	13.5	13.6	13.3	12.3
2.0	12.3	13.3	13.3	13.7	10.7
5.0	8.1	9.3	8.9	12.4	7.1
10.0	5.1	6.3	6.0	11.2	4.5

Nota: el $t_{\frac{1}{2}}$ para los supositorios sin tensoactivo fue de 13.3 minutos.

III. 2. Gráficos.

La figura 6, representa la curva patrón del acetaminofén, utilizada para la determinación de su concentración en el medio de disolución y en los supositorios. Como se había mencionado anteriormente la presencia de PEG's y tensoactivos no interfieren en el ensayo.

Las figuras 7 y 8, son la representación de los datos correspondientes a las tablas 4 y 5, y fueron útiles para establecer cual sería el método de disolución empleado y la velocidad de agitación de la canastilla.

La figura 9, es la representación gráfica de los datos correspondientes a las tablas 6, 7, 8, 9, 10 y 11, para la columna que corresponde a la concentración del 10% p/p, única para la cual es posible ilustrar claramente, de una manera gráfica, el efecto que el tipo de tensoactivo tiene sobre la liberación del acetaminofén de la base de PEG's. Además, se incluye el comportamiento de la liberación del principio activo en el supositorio sin tensoactivo, como sistema de referencia.

Para las concentraciones del 0.5, 1.0, 2.0 y 5.0% p/p, no es posible ilustrar claramente el efecto del tipo de tensoactivo, sobre la liberación del acetaminofén, motivo por el cual no se incluyen.

Las figuras 10, 11, 12, 13 y 14, representan también, los datos correspondientes a las tablas 6, 7, 8, 9, 10 y 11; la manera en que se presentan, ilustra el efecto que la variación de la concentración de tensoactivo incorporado en la base, tiene sobre la liberación del acetaminofén, y cada gráfica de éstas corresponde a cada uno de los tensoactivos utilizados. Únicamente se representa el efecto de las concentraciones del 5 y 10% p/p, ya que son las únicas para las que es claro tal efecto (excepto, para el Brij 30, cuya concentración del 10.0% es la única que muestra una influencia notoria), mientras que las concentraciones del 0.5, 1.0 y 2.0% no se incluyen por no ser significativa su influencia en la liberación.

La figura 15, representa la descripción de la liberación mediante el modelo de la raíz cúbica de Hixson-Crowell, para los mismos datos de la fi-

gura 9. La elección de este modelo como aquel que mejor describe el comportamiento de la liberación del acetaminofén en los supositorios, se discute en el capítulo IV.

Las figuras 16, 17, 18, 19 y 20, ejemplifican el efecto de la concentración del tensoactivo sobre la liberación, de acuerdo al modelo antes mencionado. Estas gráficas corresponden a los mismos datos de las figuras 10, 11, 12, 13 y 14, respectivamente.

La figura 21, es la representación de la tabla 12 y ejemplifica la dependencia de la constante de velocidad de disolución de Hixson-Crowell (k_B) con respecto a la concentración de tensoactivo.

La figura 22, corresponde a los datos de la tabla 13, e ilustra los $t_{1/2}$ de liberación del acetaminofén en las bases en función del valor de HLB de cada uno de los tensoactivos, de acuerdo al modelo seleccionado.

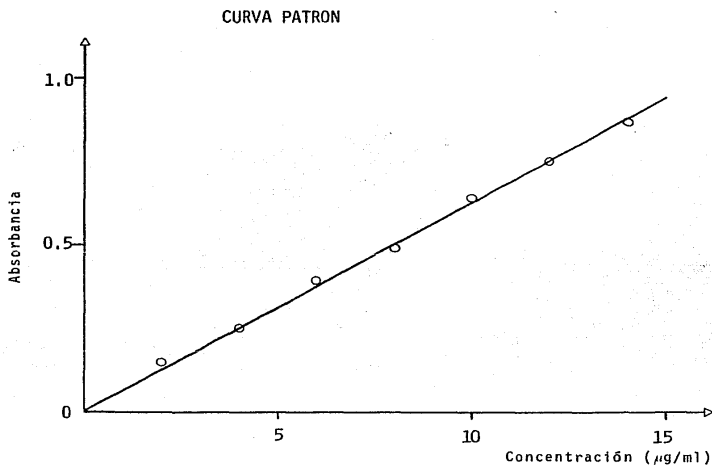


FIGURA 6. Curva patrón para la determinación del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8.
 $r = 0.9989$; $r^2 = 0.9978$; $b = 2.42 \times 10^{-2}$; $m = 0.0612$

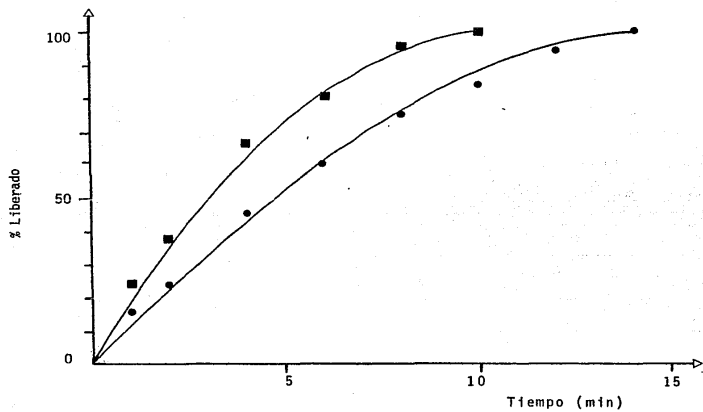


FIGURA 7. Liberación del acetaminofén de una base de PEG 1000, y PEG 4000, a 25 y 50 rpm, utilizando el método de disolución de la USP XX.

Clave: ■ 50 rpm.
● 25 rpm.

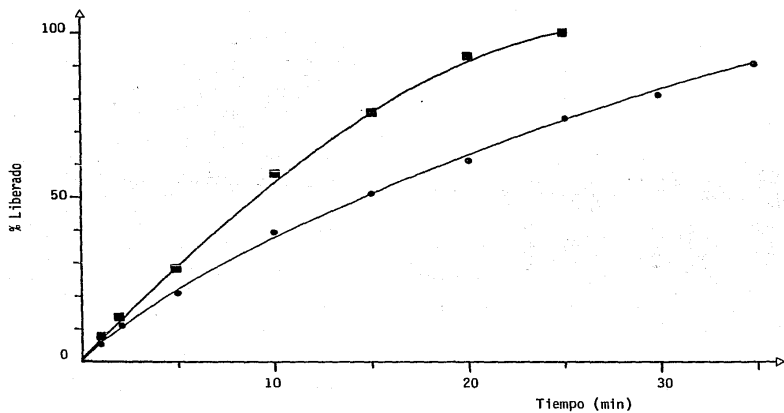


FIGURA 8. Liberación del acetaminofén de una base de PEG 1000 y PEG 4000, a 25 y 50 rpm, utilizando el método de disolución de la USP XX con la canastilla recubierta en su interior por papel filtro.

Clave: ■ 50 rpm.
● 25 rpm.

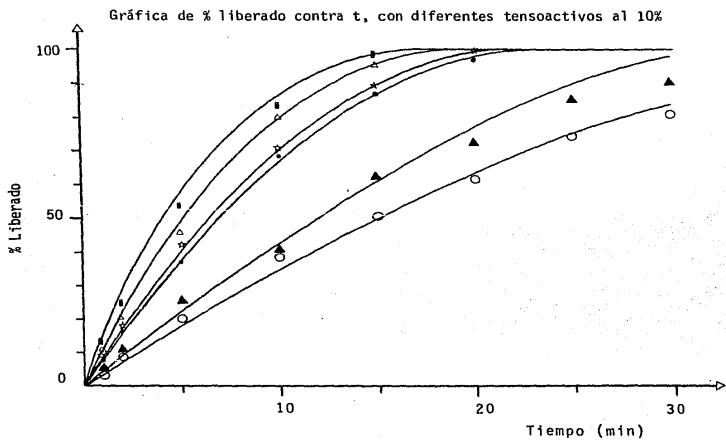


FIGURA 9. Efecto del tipo de tensoactivo sobre el comportamiento de la liberación "in vitro" del acetaminofén de una base de PEG 1000 y PEG 4000, en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación.

Clave: ■ Myrj 52; △ Tween 20; ☆ Tween 80; ● Tween 60; ▲ Brij 30;

○ sin tensoactivo.

Gráfico de % liberado contra t, de Tween 20 en diferentes concentraciones.

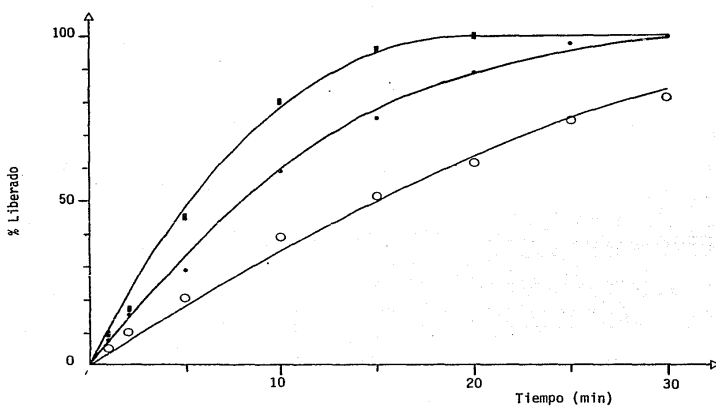


FIGURA 10. Efecto de la concentración del tensioactivo incorporado a una base de PEG 1000 y PEG 4000, sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación.

Clave: ■ 10%
● 5%
○ Sin tensioactivo.

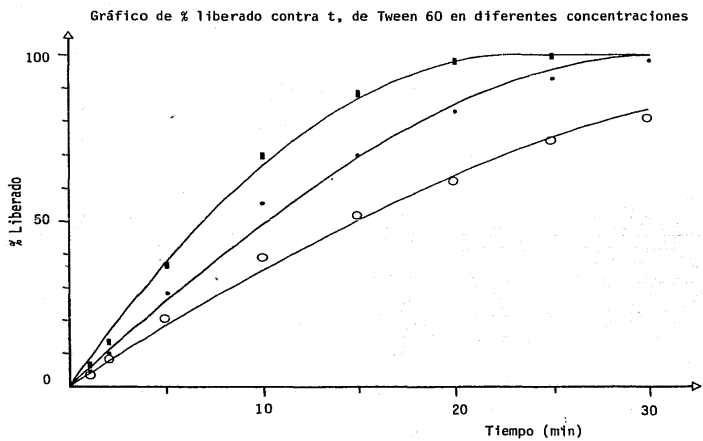


FIGURA 11. Efecto de la concentración del tensoactivo incorporado a una base de PEG 1000 y PEG 4000, sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación.

Clave: ■ 10%.
 ● 5%
 ○ sin tensoactivo.

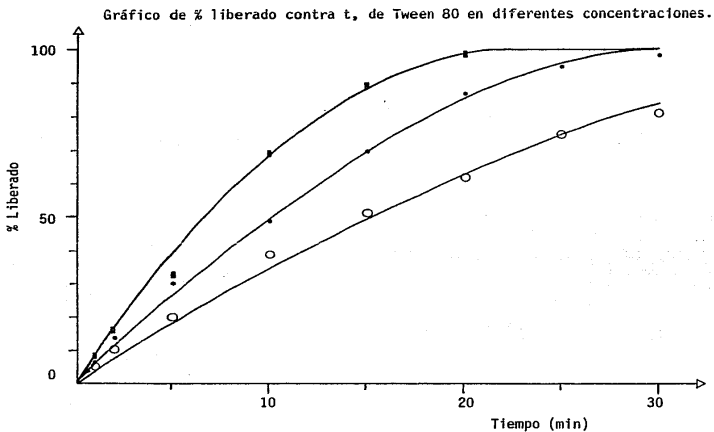


FIGURA 12. Efecto de la concentración del tensioactivo incorporado a una base de PEG 1000 y PEG 4000, sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación.

Clave: ■ 10%.
 ● 5%.
 ○ sin tensioactivo.

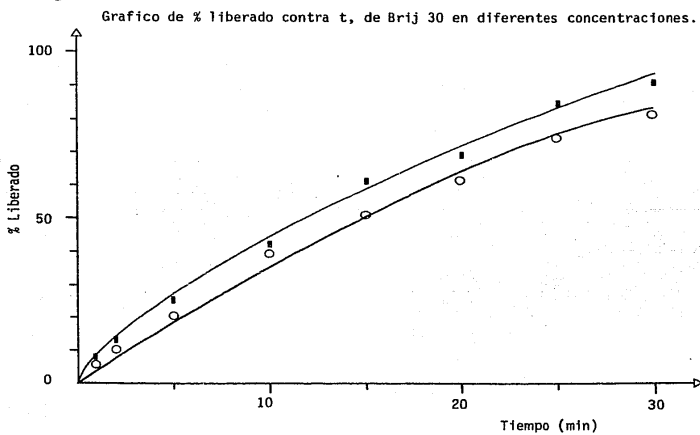


FIGURA 13. Efecto de la concentración del tensoactivo incorporado a una base de PEG 1000 y PEG 4000, sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación.

Clave: ■ 10%.
 ○ Sin tensoactivo.

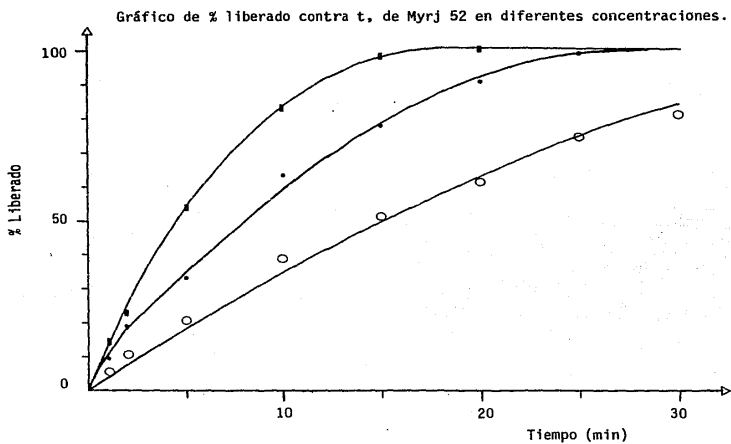


FIGURA 14. Efecto de la concentración del tensoactivo incorporado a una base de PEG 1000 y PEG 4000, sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación.

Clave: ■ 10%
 ● 5%
 ○ sin tensoactivo.

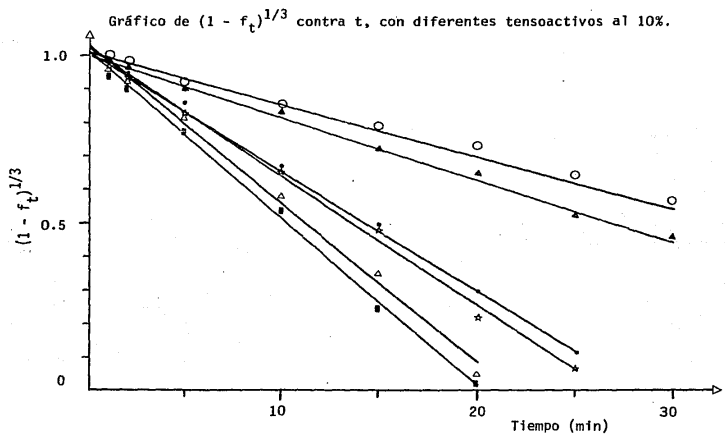


FIGURA 15. Efecto del tipo de tensoactivo sobre el comportamiento de la liberación "in vitro", del acetaminofén en una base de PEG 1000 y PEG 4000 en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de la raíz cúbica de Hixson-Crowell, [52].
 Clave: Osin tensoactivo; ▲Brij 30; ■Tween 60; ☆Tween 80; △Tween 20; ■Myrj 52.

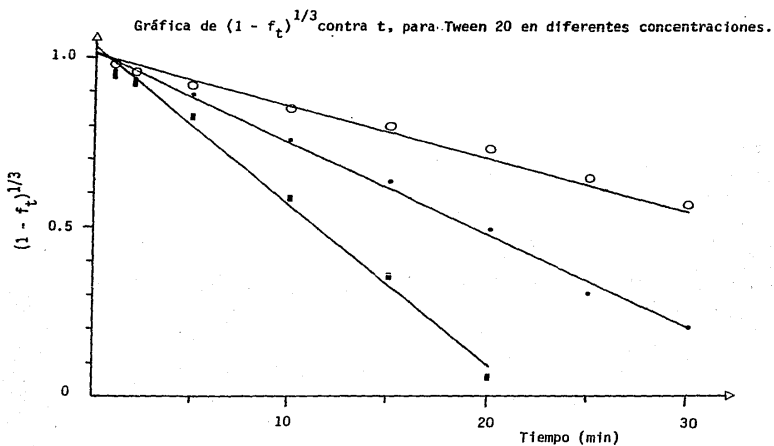


FIGURA 16. Efecto de la concentración del tensioactivo incorporado a una base de PEG 1000 y PEG 4000, sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de la raíz cúbica de Hixson-Crowell, [52].

Clave: ○ sin tensioactivo
 ● 5%.
 ■ 10%.

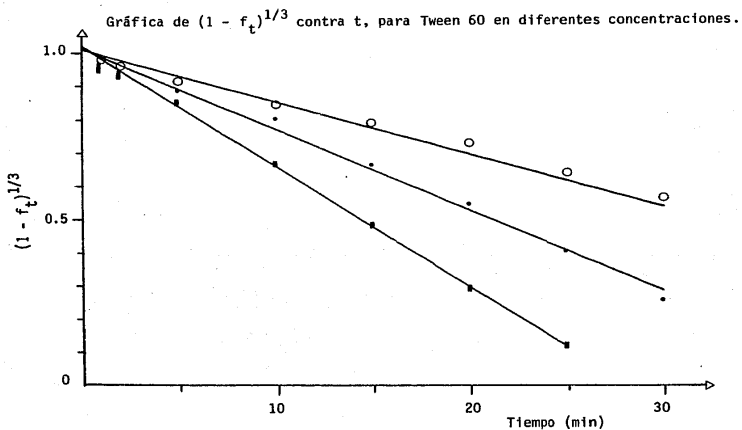


FIGURA 17. Efecto de la concentración del tensioactivo incorporado a una base de PEG 1000 y PEG 4000, sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de la raíz cúbica de Hixson-Crowell, [52].

Clave: ○ sin tensioactivo.

● 5.0%

■ 10.0%

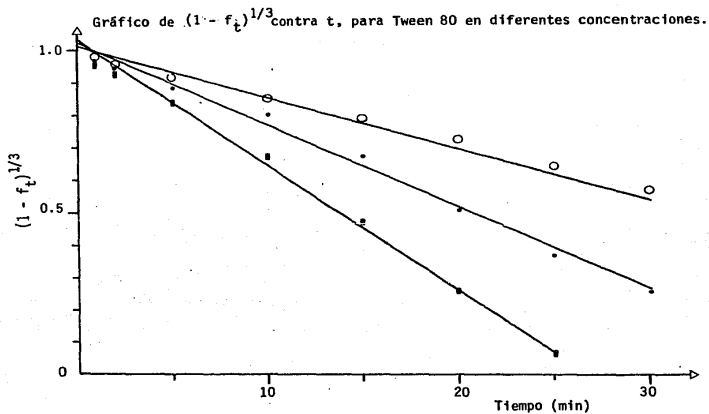


FIGURA 18. Efecto de la concentración del tensioactivo incorporado a una base de PEG 1000 y PEG 4000, sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de la raíz cúbica de Hixson-Crowell, [52].

Clave: ○ sin tensioactivo.
 ● 5.0%
 ■ 10.0%

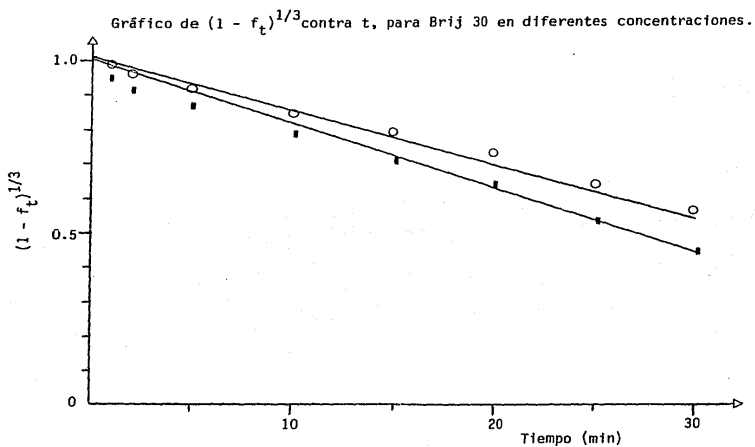


FIGURA 19. Efecto de la concentración del tensoactivo incorporado a una base de PEG 1000 y PEG 4000, sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de la raíz cúbica de Hixson-Crowell, [52].

Clave: ○ sin tensoactivo.
 ■ 10.0%

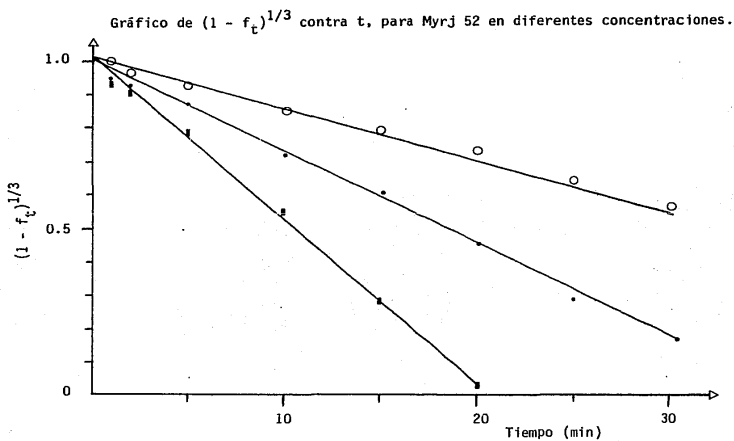


FIGURA 20. Efecto de la concentración del tensioactivo incorporado a una base de PEG 1000 y PEG 4000, sobre la liberación "in vitro" del acetaminofén en buffer de fosfatos pH 8 como medio de liberación. Asumiendo que la liberación sigue el modelo de la raíz cúbica de Hixson-Crowell, [52].

Clave: ○ sin tensioactivo
 ● 5.0%
 ■ 10.0%

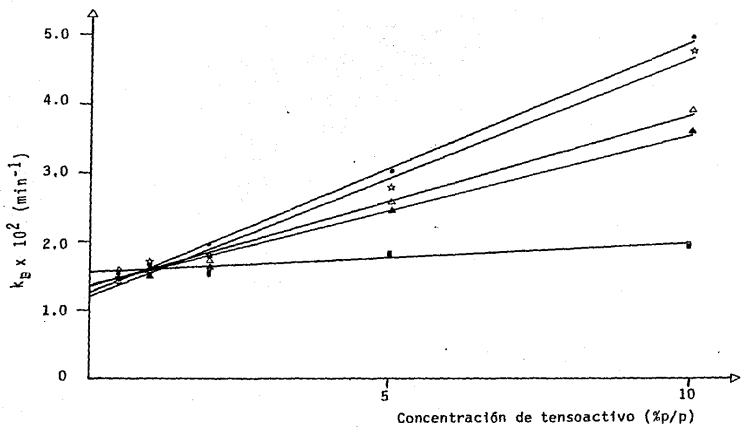


FIGURA 21. Constante de velocidad de disolución de Hixson-Crowell (k_g), en función de la concentración de tensoactivo.

Clave: ● Mirj 52; ☆ Tween 20; △ Tween 80; ▲ Tween 60; ■ Brij 30;

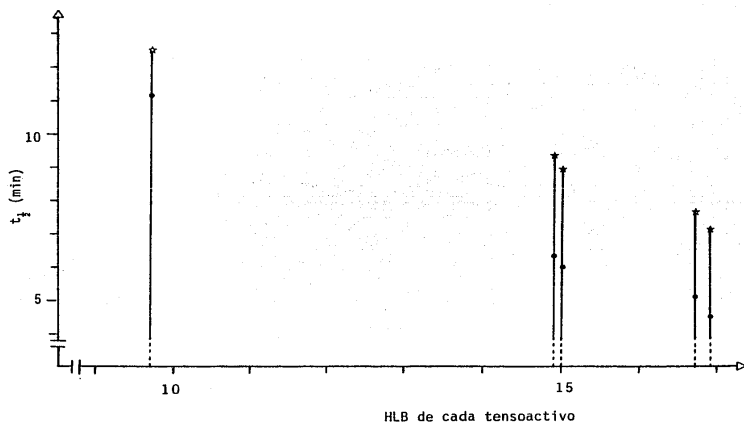


FIGURA 22. $t_{1/2}$ de liberación del acetaminofén en cada base, de acuerdo al modelo de la raíz cúbica de Hixson-Crowell, contra el valor de HLB de los tensoactivos.

Clave: ☆5.0%
●10.0%

IV. DISCUSION

IV. 1. Sobre el fármaco empleado.

Es de sobra conocido que la absorción de todo fármaco en cualquiera que sea su presentación, dependerá fundamentalmente de dos factores:

- 1) la velocidad de entrega del fármaco de la forma farmacéutica, y
- 2) de la velocidad de disolución del fármaco en el medio de absorción.

En este trabajo, tratamos de verificar si los tensoactivos aumentan o disminuyen la velocidad de entrega del fármaco.

Con respecto a la velocidad de disolución del fármaco en el vehículo de absorción, sabemos que la solubilidad en tal medio es directamente proporcional a la velocidad de disolución intrínseca, situación que podemos expresar de acuerdo a la ecuación de Noyes-Withney, [47], relativa a la velocidad de disolución de una sustancia en un disolvente bajo condiciones "sink" :

$$\frac{dw}{dt} = k \cdot A \cdot S \quad \text{----- (1)}$$

donde:

$$\frac{dw}{dt} = \text{Masa disuelta al tiempo } t .$$

k = Constante de velocidad intrínseca.

A = Area expuesta.

S = Solubilidad intrínseca.

De acuerdo a la ecuación (1), se desprende que la velocidad con que se absorbe el fármaco está en función de la solubilidad y de la velocidad de disolución del principio activo en los medios biológicos, y en ta las condiciones todos los factores que tengan influencia sobre estos pa rámetros condicionan tal velocidad.

En nuestro estudio, era importante conocer la solubilidad intrínseca --

del acetaminofén, parámetro que determinamos en tres diferentes condiciones, como puede verificarse en la tabla 1. Los resultados reportados en esta tabla coinciden cuantitativamente para un equilibrio de 48 horas bajo condiciones diferentes como las que trabajaron Shangraw, "et al", [45] y Stavchansky "et al", [28].

Es importante señalar, el resultado obtenido en buffer de fosfatos pH 8 a 37°C, ya que fue el vehículo empleado como medio de disolución, en el cual el acetaminofén presentó su máxima solubilidad, que fue mayor que la reportada por Faribrother, [40], en un buffer a pH 6, hecho que nos garantizaba la completa disolución del fármaco sin llegar a saturar el medio.

El pH de 8 del buffer se eligió debido a que el pH rectal oscila entre 7 y 8, [48], y se deseaban tener las condiciones mas cercanas a las que se encontrarían "in vivo". Además, las soluciones acuosas de acetaminofén a pH 8 tienen una alta estabilidad [40].

La cuantificación del acetaminofén durante el transcurso de la disolución, se realizó con ayuda de una curva patrón, la cual nos sirvió para determinar el principio activo disuelto. En la figura 6, se representa la curva patrón, que muestra una buena linealidad dentro del rango de 1 a 15 µg/ml.

IV. 2. Consideraciones sobre los supositorios como producto terminado.

Una vez terminados los supositorios, se les realizó un análisis físico, que se resume en la tabla 3. Los supositorios presentaban una superficie regular, homogénea, lisa y sin fisuras. No existía eflorescencia ni cristalización del fármaco en la superficie. No aparecían anomalías de superficie después del enfriamiento. Seccionados en distintas direcciones no presentaron grietas ni burbujas de aire y no había evidencias de depósito o cristalización de fármaco.

De acuerdo a Kellaway, "et al", [26], una de las pruebas físicas más importantes es la resistencia a la rotura, siendo comprobado por esos autores que la temperatura de vaciado y el tiempo de almacenado no influyen sobre el resultado final de tal prueba y que el peso molecular de las ba

ses de PEG's al aumentar, incrementa la resistencia a la rotura. En la tabla 3, se observa que dicha prueba se mantiene prácticamente constante en 2.8 Kg/cm^2 hasta una concentración de 2% de tensoactivo, disminuyendo hasta un margen de 2.2 Kg/cm^2 para el Tween 20, Tween 60, Tween 80 y Brij 30 a concentraciones del 10%, lo cual significa, en términos estrictamente físicos, un reblandecimiento de la masa como lo mencionan Kellaway y colaboradores, en relación a la cantidad de agua agregada. En el caso del Myrj 52 cuyo estado físico es sólido sucede el efecto contrario, es decir aumenta la resistencia a la rotura conforme aumenta su concentración en la base, debido tal vez a una mayor fuerza de unión entre las cadenas de ambos polímeros.

Los factores de desplazamiento (F), reportados en la tabla 2, prácticamente se mantuvieron constantes en las bases. El cálculo adecuado de factor nos permitió obtener supositorios con la cantidad deseada de acetaminofén, lo cual se muestra en la tabla 3.

IV. 3. Sobre las condiciones de trabajo.

De acuerdo a la literatura, se tenían dos maneras distintas de hacer la prueba de disolución a los supositorios, una era usando el método de disolución de la USP XX [26 a 31], y el otro era usando el mismo método pero, con la canasta rotatoria cubierta en su interior con papel filtro [31]. Para determinar las condiciones de trabajo se corrieron pruebas de disolución por ambos métodos bajo las mismas condiciones, para determinar en que forma se trabajaría. Los resultados de estas pruebas se muestran en las tablas 4 y 5 y en las figuras 7 y 8, notando que, cuando se recubre el interior de la canasta y se trabaja a 50 rpm a los 25 minutos tenemos una liberación del 100%, en cambio a 25 rpm a este mismo tiempo la liberación es del 74%, requiriendo de 45 minutos para alcanzar el 100% de liberación. Por el método de la USP XX, se tiene una liberación del 100% a los 10 minutos cuando la velocidad de rotación es de 50 rpm, mientras que a 25 rpm el 100% de liberación se obtiene a los 14 minutos.

De acuerdo a estos resultados, se decidió que para seguir el perfil de -

liberación de una manera más racional se trabajaría a 25 rpm con la canasta rotatoria recubierta en su interior por papel filtro. Vidras, "et al". [31], trabajando con diferentes bases para supositorios de indometacina - como fármaco de prueba, recomienda estas mismas condiciones de trabajo para obtener resultados más representativos.

Con respecto a la velocidad de agitación, Wuerster y Taylor, [49], estudiaron su efecto sobre la disolución y proponen la siguiente ecuación:

$$K = a (N)^b \quad \text{----- (2)}$$

que en forma logarítmica se expresa:

$$\log K = \log a + b \log N \quad \text{----- (3)}$$

donde:

K = Constante de velocidad de disolución.

N = Velocidad de agitación.

a = Intercepto (constante).

b = Pendiente.

que de acuerdo a los autores, si un proceso es de difusión controlada, la pendiente, es decir, b , nos da un valor de 1, indicando un flujo de tipo laminar.

Bisaillon y Tawashi [46], aplicaron la ecuación (3) y encontraron que un proceso de difusión controlada se lleva a cabo en una celda de disolución con canasta rotatoria en la que el flujo es laminar, mientras que con agitación de turbula, la pendiente es diferente de la unidad y el flujo es de tipo turbulento.

Aplicando la ecuación (3) a nuestros datos, tenemos lo siguiente:

- 1) Valor de b para el método de disolución USP XX : 0.6704.
- 2) Valor de b para el método de disolución con la canastilla recubierta: 0.8620.

Estos resultados son importantes, ya que demuestran de una manera cuantitativa (tablas 4 y 5, figuras 8 y 9) que la intensidad de la agitación y la forma de realizar la prueba de disolución influyen en el mecanismo de disolución.

Se tomó la decisión de utilizar la canastilla recubierta con papel, pues to que es la técnica que se acerca más a las condiciones "ideales" marcadas en la literatura.

De acuerdo a los resultados expuestos anteriormente, se concluye que la técnica de disolución y la velocidad y tipo de agitación, sí influyen en el mecanismo de disolución del fármaco, pero no en la liberación del fármaco de la base en la que está contenido, como el caso de supositorios de base de PEG's y otras bases hidrosolubles.

IV. 4. Selección del modelo matemático que describe la liberación.

La liberación de solutos sólidos que se desintegran durante un proceso de disolución, ha sido descrita mediante muchas teorías cinéticas.

Con la finalidad de encontrar el modelo más adecuado a la descripción del comportamiento de la liberación del acetaminofén de la base de PEG's se compararon principalmente tres modelos, que son: el modelo de orden cero, el de primer orden y el de raíz cúbica de Hixson-Crowell. Para este propósito se siguió el tratamiento de datos propuesto por Cobby, "et al", [53], que puede resumirse en los siguientes términos:

Se define f_t como la fracción liberada al tiempo t , y que para este tratamiento representa la fracción disuelta "in vitro", y que para correlaciones "in vivo" representaría la fracción absorbida. Se expresa f_t como:

$$f_t = (1 - w_t/w_0) \quad \text{----- (4)}$$

donde:

w_t = Cantidad de fármaco remanente en la forma farmacéutica sólida al tiempo t .

w_0 = Cantidad de fármaco inicial en la forma farmacéutica sólida.

A partir de esta consideración es posible expresar las ecuaciones de cada uno de los modelos de la siguiente forma, con las consideraciones pertinentes para cada caso:

Si se asume que el cambio en el área superficial de la forma farmacéutica durante la disolución es despreciable, es decir que, el área de ésta - al término de la disolución, tiene esencialmente el mismo valor que el de terminado antes de comenzar el proceso, y que existen condiciones "sink" perfectas, la liberación será de orden cero y estará descrita por una ecuación, similar en forma a la propuesta por Nerst, [50] :

$$w_0 - w_t = k t \quad \text{----- (5)}$$

dividiendo la ecuación (5), por w_0 se tiene:

$$1 - w_t/w_0 = k_0 t \quad \text{----- (6)}$$

donde:

$$k_0 = k/w_0$$

que en combinación con la ecuación (4), da la siguiente expresión:

$$f_t = k_0 t \quad \text{----- (7)}$$

que supone que la liberación es independiente de la concentración del fármaco contenido en la matriz, y predice una línea recta al graficar la fracción liberada como función del tiempo.

Si se asume que el área expuesta decrece exponencialmente con respecto al tiempo, en el transcurso de la disolución, la liberación puede describirse mediante un modelo de una cinética de primer orden aparente, descrito por Wagner [51], que puede expresarse de la siguiente manera:

$$w_t = w_0 e^{-k_d t} \quad \text{----- (8)}$$

que si la expresamos en su forma logarítmica y en combinación con la ecuación (4) da la expresión :

$$\ln (1 - f_t) = -k_d t \quad \text{----- (9)}$$

Esta ecuación, supone que la liberación es dependiente de la concentración inicial del soluto en la matriz. Y una gráfica del logaritmo de la fracción no liberada, en función del tiempo es una línea recta.

Cuando una forma farmacéutica, cuya disolución se lleva a cabo de una manera gradual sin que se vea afectada la forma geométrica inicial, es posible derivar una ecuación que exprese la velocidad de disolución basada en la raíz cúbica de la masa inicial sujeta a disolución. La masa o partícula a disolverse (esférica), como puede verse en la figura 23, tiene un radio r , y un área superficial $4\pi r^2$. Conforme pasa la disolución el radio es reducido por dr , y bajo estas condiciones y empleando la ecuación (1) de Noyes-Whitney para condiciones "sink" y de acuerdo a las siguientes igualdades:

$$C = w/V \quad \text{----- (10)}$$

$$w = C V \quad \text{----- (11)}$$

donde:

w = Masa disuelta.

C = Concentración en el medio de disolución.

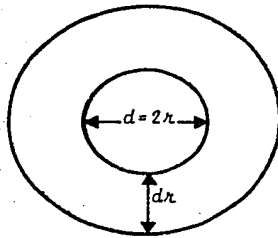
V = Volumen en el medio de disolución.

si sustituimos (11) en (1) y diferenciamos:

$$\frac{V}{dt} \frac{dC}{dt} = k A S \quad \text{----- (12)}$$

$$dC = \frac{k A S}{V} dt \quad \text{----- (13)}$$

FIGURA 23.



Cambio en el área superficial y volumen, conforme la partícula se disuelve. El volumen dV disuelto en dt segundos está dado por el grosor por el área superficial:
 $dr \times 4\pi r^2$.

Si la sustancia que se disuelve, se considera monodispersa y esférica, entonces n partículas de densidad ρ y radio inicial r_0 y radio r a un tiempo t contribuirá a una concentración C dada por:

$$C = \left(\frac{n\rho}{V} \frac{4}{3} \pi r_0^3 \right) - \left(\frac{n\rho}{V} \frac{4}{3} \pi r^3 \right)$$

$$C = \frac{n\rho}{V} \frac{4}{3} \pi [r_0^3 - r^3] \quad \text{----- (14)}$$

diferenciando en función de r ya que C es función de la disminución de r :

$$\frac{dC}{dr} = - \frac{n\rho}{V} \frac{4}{3} \pi 3 r^2 \quad \text{----- (15)}$$

$$dC = - \frac{n\rho}{V} 4\pi r^2 dr \quad \text{----- (16)}$$

El área de n partículas es:

$$A = n 4\pi r^2 \quad \text{----- (17)}$$

Sustituyendo (17) en (13), e igualando con (16), tendremos para una disolución de n partículas:

$$- \frac{n\rho}{V} 4\pi r^2 dr = \frac{k}{V} n 4\pi r^2 S dt \quad \text{----- (18)}$$

$$- dr = \frac{kS}{\rho} dt \quad \text{----- (19)}$$

Integrando, si $r = r_0$ cuando $t = 0$:

$$- \int_{r_0}^r dr = \int_0^t \frac{kS}{\rho} dt$$

$$- r \Big|_{r_0}^r = \frac{kS}{\rho} t$$

$$- \kappa + \kappa_0 = \frac{k S}{\rho} t$$

$$- \kappa = \frac{k S}{\rho} t - \kappa_0$$

$$\kappa = - \frac{k S t}{\rho} + \kappa_0 \quad \text{----- (20)}$$

en función del diámetro: $\kappa = \frac{d}{2}$

$$d = d_0 - \left(\frac{2 k S}{\rho} \right) t \quad \text{----- (21)}$$

se debe conocer la masa que esta relacionada con el diámetro para n partículas:

$$\rho = \frac{w}{V}$$

$$w = n \rho \frac{\pi d^3}{6} \quad \text{----- (22)}$$

tomando raíz cúbica a ambos lados:

$$w^{1/3} = \left(n \rho \frac{\pi}{6} \right)^{1/3} d \quad \text{----- (23)}$$

Inicialmente:

$$w_0^{1/3} = \left(n \rho \frac{\pi}{6} \right)^{1/3} d_0 \quad \text{----- (24)}$$

Multiplicando la ecuación (21) por $n \rho \frac{\pi}{6}^{1/3}$:

$$d \left(n \rho \frac{\pi}{6} \right)^{1/3} - d_0 \left(n \rho \frac{\pi}{6} \right)^{1/3} = - \left(\frac{2 k S t}{\rho} \right) \left(n \rho \frac{\pi}{6} \right)^{1/3} \quad \text{----- (25)}$$

Sustituyendo (23) y (24) en (25):

$$w_t^{1/3} - w_0^{1/3} = - \frac{2 k S}{\rho} \left(\frac{w_0^{1/3}}{d_0} \right) t \quad \text{----- (26)}$$

$$w_t^{1/3} - w_0^{1/3} = -k't$$

$$w_0^{1/3} - w_t^{1/3} = k't \quad \text{----- (27)}$$

donde:

$$k' = \frac{2 k S}{p} \frac{w_0^{1/3}}{d_0}$$

es la llamada constante de la raíz cúbica o de Hixson-Crowell con unidades de $g^{1/3} \text{ min}^{-1}$.

Si dividimos la ecuación (27) por $w_0^{1/3}$, se tiene:

$$1 - \frac{w_t^{1/3}}{w_0^{1/3}} = k_E t \quad \text{----- (28)}$$

donde:

$$k_E = \frac{k'}{w_0^{1/3}}, \text{ en minutos}^{-1}.$$

que en combinación con la ecuación (4) resulta:

$$[1 - f_t]^{1/3} = [1 - k_E t] \quad \text{----- (29)}$$

Esta última ecuación supone que una gráfica de la raíz cúbica de la fracción remanente en función del tiempo, es una línea recta, si existen condiciones "sink" perfectas. Esta ecuación, es la misma función expresada en las figuras 15 a 20.

En la tabla 14 se presentan los datos obtenidos de la regresión lineal, por el método de los mínimos cuadrados para cada uno de los modelos, de acuerdo a las ecuaciones correspondientes.

Del análisis estadístico de los datos que se presentan en la tabla 14, mediante pruebas de hipótesis, utilizando la distribución t-student ($\alpha = 5\%$) fue posible obtener conclusiones útiles ya que los modelos de orden cero y primer orden presentaron desviaciones significativas para descartar su linealidad.

De este análisis sencillo, se eligió el modelo de la raíz cúbica como el más adecuado para describir la liberación del acetaminofén en la base de PEG's.

TABLA 14.

Datos de la correlación lineal, por mínimos cuadrados para cada uno de los modelos comparados, en los sistemas indicados.												
MODELO	*	Tween 20		Tween 60		Tween 80		Brij 30		Myrj 52		sin tensoac- tivo.
		0.5%	10.0%	0.5%	10.0%	0.5%	10.0%	0.5%	10.0%	0.5%	10.0%	
ORDEN CERO	r	0.9860	0.9581	0.9869	0.9790	0.9867	0.9774	0.9858	0.9828	0.9849	0.9790	0.9880
	r ²	0.9722	0.9179	0.9740	0.9584	0.9736	0.9554	0.9718	0.9660	0.9699	0.9584	0.9762
	b	0.1068	0.1486	0.1027	0.1034	0.1079	0.1167	0.1061	0.1220	0.1278	0.1456	0.1041
	m	0.0233	0.0493	0.0234	0.0484	0.0234	0.0482	0.0232	0.0269	0.0233	0.0607	0.0233
PRIMER ORDEN	r	-0.9512	-0.9078	-0.9547	-0.9790	-0.9368	-0.9548	-0.9611	-0.9671	-0.9473	-0.9687	-0.9463
	r ²	0.9647	0.8242	0.9115	0.9584	0.8777	0.9117	0.9237	0.9354	0.8974	0.9385	0.8955
	b	0.2242	0.1579	0.2320	0.3155	0.2741	0.4466	0.2018	0.2306	0.2596	0.3938	0.2439
	m	-0.0746	-0.0475	-0.0747	-0.1832	-0.0799	-0.2172	-0.0719	-0.0922	-0.0825	-0.2760	-0.0758
RAIZ CUBICA	r	-0.9902	-0.9969	-0.9906	-0.9987	-0.9857	-0.9952	-0.9927	-0.9957	-0.9907	-0.9968	-0.9970
	r ²	0.9805	0.9938	0.9812	0.9975	0.9719	0.9904	0.9855	0.9913	0.9814	0.9937	0.9940
	b	1.0089	1.0369	1.0115	1.0193	1.0138	1.0252	1.0072	1.0056	1.0059	1.0151	0.9970
	m	-0.0157	-0.0455	-0.0158	-0.0358	-0.0163	-0.0385	-0.0155	-0.0189	-0.0166	-0.0496	-0.0153

* = Correlación
r = Coeficiente de correlación
r² = Coeficiente de determinación
b = Intercepto
m = Pendiente

El modelo de Hixson-Crowell, supone partículas esféricas, en las que su disolución es normal al área de exposición, y si las dimensiones de la partícula decrecen en forma gradual, es decir, la forma geométrica es esencialmente la misma antes y después de que la disolución ha tenido lugar. En el caso de la disolución de nuestros supositorios, éstos disminuyen sus dimensiones en forma proporcional sin perder su forma, tal y como lo establece el modelo en cuestión, razón por la cual es factible su aplicación a la disolución de los supositorios. Lai, "et al", [54], aplicaron el modelo de la raíz cúbica a la disolución de partículas no esféricas, (cilindros, por ejemplo), encontrando que el modelo era adecuado para explicar la disolución de tales partículas.

Puffer, "et al", [16], trabajando con supositorios de PEG's y salicilatos como fármaco de prueba, consideran que el área disminuye uniformemente con el tiempo:

$$\frac{dA}{dt} = k$$

considerando a k , como una constante de velocidad de pseudo orden cero. De acuerdo a las gráficas que obtenemos para explicar la liberación del acetaminofén de acuerdo a Hixson-Crowell, podemos decir que este modelo reensambla las consideraciones de Puffer, "et al", sin embargo, hay un hecho contrastante entre ambos modelos, ya que si se demuestra que la disminución del área es constante, significa que la forma geométrica no varía, dando pie, en consecuencia, a la aplicación del modelo de la raíz cúbica.

IV. 5. Efecto de la concentración y tipo de tensoactivo.

Dos de los objetivos propuestos eran verificar la influencia tanto de la concentración como del tipo de tensoactivo usado y su efecto sobre la liberación. Podemos observar lo siguiente en relación a éstos conceptos:

A) Los tensoactivos utilizados tenían en común ser no iónicos, y en todos los casos en que fueron incorporados a las bases de PEG's, mejoraron la liberación del acetaminofén, principalmente a concentraciones del 5 y 10% (tablas 6, 7, 8, 10 y 11). La excepción a lo anterior lo constituyó el Brij 30, quien no mejoró la liberación significativamente (tabla 9).

La acción benéfica de los tensoactivos en la liberación del fármaco puede explicarse en base a una disminución en la tensión interfasial entre supositorio-medio de disolución, lo que mejora la humectación de los supositorios y del principio activo, acción que favorece una rápida disolución.

En la tabla 12 y la figura 21, podemos observar un aumento en el valor de la constante de velocidad de disolución k_{B} cuando aumenta la concentración de tensoactivo en la base de supositorios, es decir, que al incrementar la concentración de estos agentes también aceleramos la velocidad de entrega del fármaco de la matriz en la que está contenido, y de ésta manera podemos favorecer la velocidad de absorción del activo en el fluido rectal.

Una consecuencia del aumento en la velocidad de disolución del fármaco es la disminución progresiva de su $t_{\frac{1}{2}}$ de liberación, como puede verse en la tabla 13, correspondiendo a las concentraciones más altas de tensoactivo - los menores $t_{\frac{1}{2}}$ de liberación.

Existen algunos reportes, [23, 32, 33 y 37], que señalan que los tensoactivos no iónicos aumentan la liberación del fármaco incorporado a la base, situación similar a la que se encontró en este estudio. Whitworth, "et al" [23], indican que, las concentraciones de tensoactivo entre el 15 y 30% -- son las que aumentan mayormente la liberación, en contraste con nuestros resultados que señalan una concentración del 10% como la más eficiente.

B) Una manera de medir la actividad de los tensoactivos, de acuerdo a Griffin, [55], es a través del HLB. Diferentes trabajos, [23 y 24], han relacionado este parámetro con la liberación del fármaco del supositorio, encontrando que existe una relación directa en la liberación del fármaco conforme aumenta el HLB, esto dependiendo del carácter lipofílico o hidrofílico de la base. La figura 22, que nos presenta los $t_{\frac{1}{2}}$ de liberación del acetaminofén en diferentes bases, muestra que para las bases hidrofílicas se cumple con la regla anterior. Se demuestra que la interacción tensoactivo-hidrofílico-base hidrofílica-fármaco, es menor conforme aumenta el carácter hidrofílico del tensoactivo, así como su concentración.

Plaxco, "et al", [32], en su estudio señalan, que los tensoactivos con HLB mayor de 11 son los que influyen más sobre la liberación. En nuestro caso éste resultado cierto, ya que nuestros tensoactivos que mejoraron la li

beración tenían un HLB mayor a 11: Twēen 60 (14.9), Tween 80 (15.0), -- Tween 20 (16.7) y Myrj 52 (16.9).

Kassem, "et al", [33], señalan en su estudio que la liberación de su fármaco de prueba fue independiente del valor de HLB del tensoactivo usado.

C) Las tablas 6, 7 y 8 señalan la máxima liberación a los 20 minutos - con 10% de Tween 20, Tween 60 y Tween 80, respectivamente. Para el Brij - 30, este tiempo es de 35 minutos (tabla 9), y para el Myrj 52 es de 15 minutos (tabla 10).

Este comportamiento puede ser explicado en función de una mayor interacción del éter graso de polioxietilén (Brij 30) con la base y el acetaminofén. Esta interacción es mucho menor entre el estearato de polioxietilén (Myrj 52), mientras que los éteres grasos del polioxietilén --- (Tweens) se sitúan entre ambos extremos. Con respecto a los Tweens, cabe señalar que no existe influencia en la disolución debido al número de átomos de carbono de su cadena.

IV. 6. Sobre la utilidad del modelo de Hixson-Crowell para - explicar la disolución.

Aplicando el modelo de Hixson-Crowell a los datos de Pagay, "et al", -- [34], obtenemos un valor de k_B de $1.3 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ contra un rango para nuestros sistemas de 1.5×10^{-2} a $4.9 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$. Si consideramos que el factor que controla la velocidad de absorción inicial es la velocidad con la que la base de PEG's libera el fármaco dentro del fluido rectal y de acuerdo a Pagay y colaboradores, que obtienen un $t_{\frac{1}{2}}$ de liberación de 8 minutos para supositorios de acetaminofén en una base de --- PEG 1000 y que "in vivo" mostraron un pico de excreción a las 4 horas, -- confirmamos que para nuestra base de PEG 1000 y PEG 4000, requerimos una concentración de 5% o mayor de Tween 20, Tween 60, Tween 80 y Myrj 52 en la base, para tener este $t_{\frac{1}{2}}$ de liberación, y por lo tanto, alcanzar una biodisponibilidad similar a la de tales supositorios. De acuerdo a lo anterior, y a los resultados de la tabla 10 y a la figura 13, podemos afirmar que el Brij 30, no es un buen tensoactivo para bases de PEG's.

Del tratamiento de Hixson-Crowell, al trabajo de Pagay, "et al", [34], - obtenemos un $t_{\frac{1}{2}}$ de liberación de 9 minutos, en comparación con los 8 minu

tos obtenidos por ellos, por lo que podemos decir, que el tratamiento matemático de nuestros datos está bien fundamentado en función de este parámetro, que además, es complementado con datos "in vivo", por lo que la aplicación de esta técnica y de este modelo es adecuado para la caracterización de cualquier fármaco con propiedades similares a las del acetaminofén en una base de PEG's.

V. CONCLUSIONES

1. Existe una disminución en la resistencia a la ruptura de los supositorios en función del carácter y concentración del tensoactivo "líquido", observándose un aumento en tal parámetro para el Myrj 52 cuyo estado físico es sólido.
2. Se demuestra de manera cuantitativa que las condiciones ideales para la determinación de la velocidad de entrega del fármaco en supositorios, son 25 rpm y con la canastilla recubierta con papel filtro.
3. El modelo que describe este tipo de liberación es el de la raíz cúbica de Hixson-Crowell.
4. El aumento en la concentración de tensoactivo aumenta la velocidad de entrega del fármaco, siendo las concentraciones del 5 y 10% p/p, las que mejor respuesta dan.
5. La interacción tensoactivo hidrófilo-base hidrófila-fármaco, es menor conforme aumenta el carácter hidrófilo del tensoactivo.
6. A través de los resultados de $t_{\frac{1}{2}}$ de liberación "in vitro", es posible inferir en la actividad "in vivo" del fármaco para estos sistemas, y sí se puede explicar el comportamiento "in vitro" a través del modelo de la raíz cúbica de Hixson-Crowell.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Senior, N. Rectal Administration of Drugs. Cap. de Advances in Pharmaceutical Sciences. (Bean, H., Beckett, A. y Carless, J.) Tomo 4. -- Academic Press, New York 1974. pp. 362-435.
2. Niederstrasser, L. Supositorios. Abbot Laboratories de México S.A. - 1979.
3. "The United States Pharmacopeia", 20° ed., Mack Publishing Co. Easton Filadelfia, EEUU. 1980. pp. 959.
4. Helman, J. Supositorios. Cap. 58 de Farmacotecnia Teórica y Prácti--ca. (Helman, J). Tomo 7. CECSA, México 1982. pp. 2023-2053.
5. Wexler, S. y Schack, J. J. Am. Med. Assoc. 143: 736 (1950).
6. Enesco, J., Branisteanu, D. y Dangeanus, J. Bull. Acad. Med. Roum. 4: 1 (1939).
7. Turrell, R. y Marino, A. Ann. Surg. 112, 417 (1940).
8. Cachillo, A. y Hassler, J. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 43: 683 -- (1954).
9. Anschel, J. y Lieberman, M. Supositorios. Cap. 8 de The Theory and --- Practice of Industrial Pharmacy, (Lachman, L., Lieberman, H. y Kaning, J.) Lea & Febiger, Filadelfia EEUU. 1970. pp. 245-270.
10. Gross, H. y Becker, J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 42: 90 (1953).
11. Parrot, E. Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics. Bur--gess Publishing Company. Mineapolis, Min. EEUU 1971.
12. Hersey, D. Depot Medication. Lea & Febiger, Filadelfia EEUU. 1970.
13. Higuchi, T. y Lanch. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 43: 465 (1954).

14. Collins, A., Hohmann, J. y Zopf, L. Am. Profess. Pharmacist. 23:231 (1957).
15. Gross, H. y Becker, J. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 42: 96 (1953).
16. Puffer, H. y Crowell, W. J. Pharm. Sci. 62: 242 (1973).
17. Cox, D., Furman, W., Moore, T. y Wells, C. Pharm. Tech. 42: 42 (1984).
18. Roseman, T., Derr, G., Nelson, B., Lieberman, B. y Butler, S. ---- J. Pharm. Sci. 70, 646 (1981).
19. Leeson, L. y Carstensen, T. Dissolution Technology. Academy of Pharmaceutical Science. Washington EEUU 1974.
20. Gross, H. y Becker, J. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 42: 498 (1953).
21. Ward, W. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 39: 265 (1950).
22. Rhyne, J., Payne, W. y Hartman, C. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 49: 234 (1960).
23. Whitworth, C. y Larocca, J. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 48: 353 - (1959).
24. Spitze, R. y Hartman, C. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 49: 325 (1960).
25. Weiss, A. y Sciarrone, B. J. Pharm Sci. 58: 980 (1969).
26. Kellaway, I. y Marriott, C. J. Pharm. Sci. 64: 1162 (1975).
27. Parrot, E. J. Pharm. Sci. 64: 878 (1975).
28. Stravchansky, S., Garabedian, M., Martin, A., Wu, P. y Loper, A. --- Drug Dynamics I nstitute, College of Pharmacy University of Texas. -- Austin Texas 1978.
29. Palmieri, A, Drug. Dev. Ind. Pharm. 7: 247 (1981)-.

30. Palmieri, A., Danson, T., Groben, W., Jukka, R. y Dummer, C. Drug. -- Dev. Ind. Pharm. 8: 421 (1982).
31. Vidras, N., Reid, V., Bohidar, N y Plakogiannis, F. J. Pharm. Sci. - 71: 945 (1982).
32. Plaxco, J., Free, C. y Rowland, C. J. Pharm Sci. 56: 809 (1967).
33. Kassem, A., Nour, E., Abd, A. y Fadel, H. Pharmazie, 30: 472 (1975).
34. Pagay, S., Poust, R. y Colaizzi, J. Pharm. Sci. 63: 44, 1974.
35. Noro. S., Komatsu, Y. y Uesugi, T. Chem. Pharm. Bull. 30: 2912 (1982)
36. Izgü, E. y GÜngör, U. Inter. J. Pharmac. 9: 107 (1981).
37. Fincher, J., Entekin, D. y Hartman, C. J. Pharm. Sci. 55: 23 (1966)
38. Riegelman, S. y Crowell, W. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 47: 123 -- (1958).
39. Plaxco, J. Y Foreman, F. J. Pharm. Sci. 57: 698 (1968).
40. Faribrother, J. Acetaminophen. Cap. 1. Analytical Profiles of Drug -- Substances, (Florey, K). Tomo 3. Academic Press. New York 1980.
41. Farmacopea Helvética V. Chemische Werke Witten. Zurich 1947.
42. Buchi, J. y Oesch, P. Pharm. Acta Helv. 20: 403 (1945).
43. Pruvost, M., Devaux, P. y Rouffiac, P. Sci. Tech. Pharm. 6: 235 -- (1977).
44. Adel, M. Acta Pharm. Hung. 35: 110 (1965).
45. Shangraw, R. y Walkling, D. J. Pharm. Sci. 60: 600 (1971).
46. Bisailon, S. y Tawashi, R. J. Pharm. Sci. 60: 1874 (1971).
47. Noyes, A. y Whitney, W. J. AM. Chem. Soc. 19: 930 (1897).

48. Aiche, J., Devissaguet, J. y Guyot-Herman, A. Biofarmacia. El Manual Moderno. México 1983. 350 pp.
49. Taylor, P. y Wurster, D. J. Pharm. Sci. 54: 169 (1965).
50. Nerst, W. y Brunner, E. J. Amer. Chem. Soc. 47: 52 (1904).
51. Wagner, J. J. Pharm. Sci. 58, 1253 (1969).
52. Hixson, A. y Crowell, J. Ind. Eng. Chem. 23: 923 (1931).
53. Cobby, J., Mayersohn, M. y Walker, G. J. Pharm. Sci. 63: 725 (1974).
54. Lai, T. y Carstensen, T. Int. J. Pharmac. 1: 33 (1978).
55. Griffin, W. J. Soc. Cosmetic. Chemists. 1: 311 (1949).