



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza

ESTUDIO DEL EFECTO DE LA CONCENTRACION DE SUSTANCIAS  
DE RECUBRIMIENTO SOBRE LA VELOCIDAD DE LIBERACION DE  
FARMACOS EN MICROESFERAS.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Químico                      Farmacéutico                      Biólogo

P R E S E N T A

Marco Tulio Morales Delgado



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

	Pág.
I      Introducción -----	1
II     Fundamentación del tema -----	3
III    Planteamiento del problema -----	28
IV    Objetivo -----	33
V     Hipótesis -----	34
VI    Material y método -----	35
VII   Desarrollo -----	43
VIII  Resultados -----	53
IX    Análisis de datos -----	72
X     Discusión -----	106
XI    Conclusiones -----	111
XII   Propuesta -----	112
XIII  Bibliografía -----	113

## I. INTRODUCCION.

En los últimos treinta años se han introducido en el campo farmacéutico una serie de medicamentos de administración oral destinados a proporcionar un efecto terapéutico prolongado.

La aceptación que han tenido estas formas farmacéuticas se debe primordialmente a las ventajas siguientes:

- Proporcionan rápidamente, concentraciones hemáticas del fármaco en cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

- Mantienen el efecto terapéutico del fármaco por un período mayor al que se logra con una forma farmacéutica de dosis única al mantener constante la concentración hemática del fármaco, evitando fluctuaciones producidas con la administración de varias dosis simples.

- Reducen el número de frecuencias de las dosis administradas, disminuyendo con ello el error en el paciente de omitir el tomar una dosis, o bien el tener que interrumpir su sueño durante la noche.

- Proporcionan una respuesta biológica más uniforme -  
y reducen en cierta medida la incidencia y la intensidad de los -  
efectos colaterales.

Todas estas ventajas son posibles obtenerlas mediante -  
el diseño de una forma farmacéutica en la cual sea posible pro -  
gramar la velocidad de liberación del fármaco. En las tabletas -  
y grageas, es posible a través de diversos procesos tecnológicos  
lograr tal programación de la liberación, sin embargo, en la -  
actualidad se ha comenzado a hacer uso de la forma farmacéutica -  
denominada "microesferas", que son pequeños cuerpos esféricos en  
los que va contenido el fármaco y que son recubiertos con diver -  
sos tipos de sustancias en forma de películas finas y en las cua -  
les se consideran dos factores básicos como medio para controlar  
la liberación del fármaco: la disolución de la película en los -  
líquidos gastrointestinales y su permeabilidad.

## II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

Hace más de cuarenta años se planteó por primera vez - la necesidad de mantener el efecto terapéutico de un fármaco durante un tiempo prolongado; ésto sucedió con la insulina, posteriormente la penicilina y así mismo otros más lo requirieron.

Recientemente la misma necesidad se ha presentado con algunos fármacos cuya vida media en el organismo es muy corta y de los cuales se necesita una acción prolongada.

Se cita el año de 1952, como la fecha de aparición de la primera forma farmacéutica de acción prolongada de uso oral - en los Estados Unidos de Norteamérica. El producto mencionado - estaba constituido por pequeños cuerpos esféricos con recubri - mientos diversos, incorporados dentro de una cápsula de gelatina dura (1). Desde esta fecha la investigación científica y tecnológica realizada en la industria farmacéutica, ha permitido desa - rrollar una gran cantidad de formas farmacéuticas de acción pro - longada de uso oral.

Antes de referir los diversos procedimientos empleados en la manufactura de formas farmacéuticas de acción prolongada, - es indispensable tratar de manera sencilla algunos aspectos rela

cionados con las propiedades cinéticas de un fármaco, como la absorción, metabolismo y excreción, ya que resulta indispensable una comprensión general de estos fenómenos, para el desarrollo, diseño, formulación y evaluación de éste tipo de formas farmacéuticas.

#### A. ABSORCIÓN DE FÁRMACOS.

La absorción de un fármaco en el sistema gastrointestinal consiste en el paso del fármaco a través del epitelio gastrointestinal hacia la sangre o los líquidos linfáticos. La membrana del epitelio gastrointestinal está constituida por una capa bimolecular de lípidos, entre las cuales se encuentran moléculas proteicas. Las moléculas lipídicas son perpendiculares a la superficie celular y la citada capa lipídica contiene pequeños poros de agua de 4 Å de radio, de acuerdo al modelo de Singer y Nicholson, por los cuales algunos fármacos sufren un proceso de absorción cuando son de moléculas pequeñas. La mayoría de los fármacos pasan del medio acuoso gastrointestinal a través del medio predominantemente lipídico de la membrana, hacia el medio acuoso de la sangre. Este proceso de absorción es afectado por ciertas propiedades físicas de los fármacos como la difusión, el coeficiente de partición aceite-agua y la ionización.

Si bien es cierto que en el estómago se presenta la absorción, el intestino representa el sitio primario de absorción para un fármaco y cualquier proceso que incremente la velocidad de vaciado del fármaco del estómago al intestino, aumentará la absorción. En el intestino las células de absorción se localizan en la superficie de las vellosidades intestinales y su tama-

ño oscila entre 20-30  $\mu$  de altura por 8-10  $\mu$  de ancho (2).

Los mecanismos por los cuales se efectúa el paso de un fármaco a través de la membrana se considerarán de dos maneras principales: absorción pasiva y absorción activa.

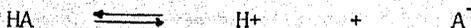
## 1. ABSORCIÓN PASIVA.

Este tipo de absorción se basa en la ley de la difusión de Fick que dice que un fármaco colocado en una solución concentrada pasa por difusión hacia una solución más diluida debido al gradiente de concentración. Si consideramos el volumen del sistema gastrointestinal como la solución donadora del fármaco la concentración de ésta solución será mayor que la concentración del fármaco en la sangre y entonces el fármaco difundirá a través de la membrana para superar el gradiente de concentración. El papel que juega la membrana es evitar el mezclado de las dos fases que se separa. Debido a que el cuerpo es un sistema abierto y la sangre está continuamente transportando al fármaco, no se logra ningún proceso de equilibrio y la absorción es continua.

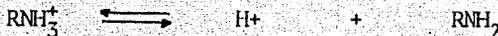
Muchos fármacos son absorbidos por este proceso, especialmente cuando presentan buenas características de solubilidad-aceite-agua.

Para explicar el efecto del pH sobre la absorción pasiva de fármacos ionizables a través de las membranas biológicas, se ha empleado la teoría de partición-pH. La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, los cuales se describen en el siguiente esquema:

ácidos



bases



De acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pKa} - \log \frac{\text{especie protonada}}{\text{especie no protonada}}$$

la disminución del pH en una solución que contenga un ácido débil incrementa la concentración de las especies protonadas o las especies neutras. La absorción de fármacos por transporte pasivo requiere una partición del fármaco entre un medio acuoso y lipídico para atravesar la membrana. Podemos observar entonces que las formas neutras de una molécula orgánica puede absorberse preferencialmente (debido a su mayor solubilidad) sobre su forma ionizada. En términos de un ácido y una base débil, la forma protonada de un ácido débil (cuando el pH del medio es ácido) y la forma no protonada de una base débil (cuando el pH del medio es básico) pueden ser preferencialmente absorbidos (2).

Esta teoría explica de manera general la absorción pasiva de fármacos de soluciones en función del pH, pero no puede ser considerada como regla absoluta.

## 2. ABSORCION ACTIVA.

En este tipo de absorción, los fármacos son transportados a través de la membrana por un proceso activo, en el cual está involucrado un transportador específico para transferir el fármaco de un lado de la membrana hacia el otro. Este proceso depende de un sistema enzimático, en el cual las enzimas funcionan como acarreadores de fármaco en un proceso de una sola vía, independientemente del gradiente de concentración. Debido a que este proceso es dependiente de una enzima, está sujeto a inhibiciones de sustancias que interfieren con la actividad enzimática.

La característica más importante de este tipo de transporte es el gran incremento en la velocidad de absorción sobre la esperada por difusión pasiva.

Es importante notar que en muchos casos, existe un área limitada en el sistema gastrointestinal (porción superior intestinal) en el cual el sistema de transportadores es más denso y representa el único sitio en el cual pueden ser absorbidos algunos fármacos. Esto origina que algunos productos de liberación prolongada presenten una disminución en su biodisponibilidad si el fármaco es liberado después de pasar el sitio preferencial de absorción, lo que se debe considerar al proponer una for

ma de liberación controlada.

### B. FACTORES FISIOLÓGICOS QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS.

La ingestión simultánea de los alimentos con los fármacos, produce comúnmente cambios en el tiempo de vaciado gástrico, alteraciones del pH del líquido del estómago y enlace o complejación de los fármacos a los alimentos o sus componentes. El ejemplo más común es la quelación de las tetraciclinas con metales como calcio y magnesio (2).

Los fármacos que están sujetos a hidrólisis ácida muestran una disminución en su estabilidad cuando son ingeridos con los alimentos, dado que en el proceso digestivo se incrementa la acidez con la ingestión de los alimentos. Las penicilinas muestran óptima biodisponibilidad cuando se ingieren con el estómago vacío, sin embargo esto no es una generalidad para todos los fármacos.

Las enfermedades que retardan el vaciado gástrico alteran la estabilidad química del fármaco o retardan su absorción. Otros factores que son estados fisiológicos del paciente, son el grado de actividad física que presente, el estado de reposo, la posición del cuerpo, la patología del tracto gastrointestinal, el

estado nervioso, y la circulación sanguínea del tracto gastrointestinal, que afectan la biodisponibilidad del fármaco.

### C. OTROS FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS.

La velocidad y la cantidad de fármaco absorbido de una forma farmacéutica sólida puede estar afectado por los procesos de manufactura, los ingredientes de la formulación, las propiedades físicas del fármaco y por el tipo de forma de dosificación.

En este tipo de formas farmacéuticas es necesario que el fármaco presente una velocidad de disolución adecuada, pues es condición necesaria que el fármaco se encuentre en solución para que pueda ser absorbido.

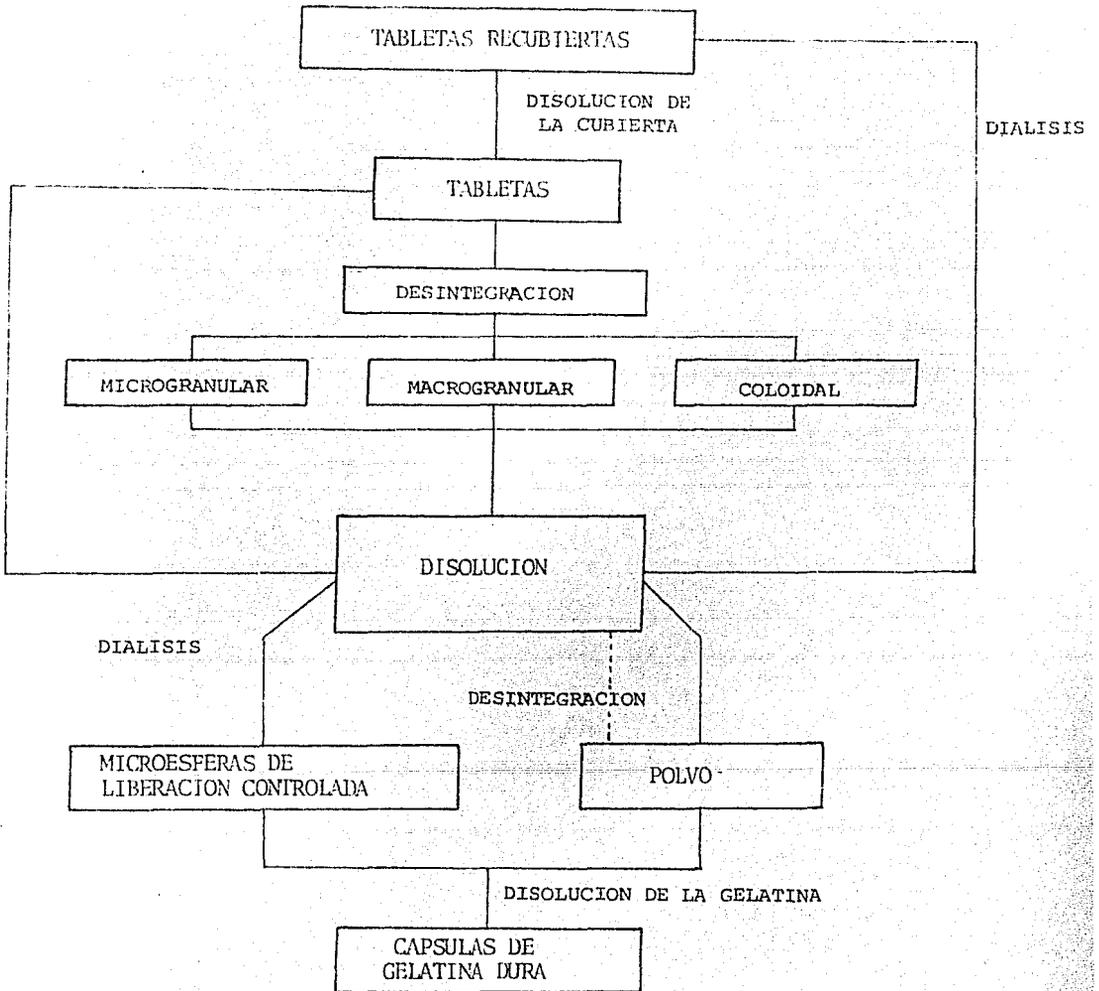
En el proceso de disolución, el tamaño de partícula a disolver tiene gran influencia sobre la velocidad de la disolución, el tamaño de los gránulos y las partículas procedentes de la desintegración será uno de los factores que regulen la velocidad de disolución (3).

El proceso de desintegración se puede clasificar en tres categorías:

- 1.- Macrogranular, se observa cuando los fragmentos - obtenidos después de la desintegración son grandes y en el cual existe una desintegración secundaria que evita que la disolución del fármaco sea lenta.
- 2.- Microgranular, se observa cuando los fragmentos - obtenidos después de la desintegración son pequeños y se dispersan, promoviendo una disolución rápida del fármaco.
- 3.- Coloidal, en este caso la desintegración origina una dispersión fina de partículas y el fármaco es restituído a su granulometría original. Por lo - general el tiempo de desintegración es alto.

Lo anterior es aplicable a tabletas, granulados y polvos que pueden estar contenidos en cápsulas de gelatina dura. - En el caso de tabletas recubiertas y microesferas de liberación-controlada, es aplicable solo en forma parcial, ya que este tipo de formas farmacéuticas liberan el fármaco por mecanismos de difusión o erosión a través de sus estructuras o cubiertas que poseen.

En el siguiente esquema se sintetizan los mecanismos o vías por las que un fármaco puede pasar a disolución en las diferentes formas farmacéuticas sólidas.



Liberación de fármaco a partir de formas farmacéuticas sólidas: tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas y microesferas de liberación controlada.

#### D. DISTRIBUCION, METABOLISMO Y EXCRECION DE FARMACOS.

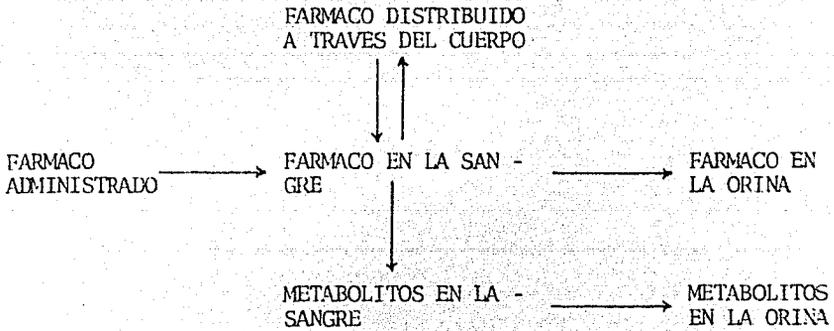
Después que un fármaco pasa al torrente sanguíneo, se distribuyen por procesos de difusión a los tejidos y órganos del cuerpo. La distribución de un fármaco en el organismo en estado de equilibrio, se expresa mediante el volumen aparente de distribución, que se define como el volumen de agua del cuerpo que debe requerirse para contener la cantidad de fármaco en el cuerpo si estuviera uniformemente presente en la misma concentración en que está en la sangre. Sin embargo, carece de interpretación fisiológica y solo constituye un parámetro.

Una vez que el fármaco ha sido distribuido y ha ejercido su acción farmacológica, es metabolizado y eliminado potencialmente del cuerpo por varias vías. Las vías de eliminación por excelencia de los fármacos son la excreción renal y el metabolismo hepático, le siguen en importancia la excreción biliar y en el caso de algunas sustancias volátiles, exhalación por los pulmones. Cuando en la orina se encuentran pequeñas fracciones de una dosis absorbida de fármacos intactas, implica que mecanismos extrarrenales son los causantes de su eliminación.

Los fármacos y sus metabolitos se excretan principalmente por la vía urinaria. La excreción urinaria comprende los

procesos de filtración glomerular, excreción tubular activa de algunos fármacos y sus metabolitos, y por último la reabsorción-tubular que se produce generalmente por difusión.

Los procesos antes citados, podemos resumirlos en el esquema siguiente:



La cantidad de fármaco presente en el organismo, es una consecuencia de las velocidades relativas con que suceden, por un lado la absorción y por otro, el proceso de eliminación, involucrando éste último la biotransformación y excreción del fármaco. Por lo tanto, el nivel de contenido de un fármaco en el organismo permanecerá constante si la diferencia entre estos dos-

procesos es cero, que es el objetivo que se persigue en las formas farmacéuticas de acción sostenida o prolongada.

El proceso de eliminación de un fármaco se expresa en términos de su constante de eliminación o de su vida media biológica, es decir, el período durante el cual el fármaco disminuye su concentración sanguínea al cincuenta por ciento. Este puede variar dentro de límites muy amplios para distintos fármacos, desde 23 segundos para la adrenalina y de 2.5 años para ciertos derivados orgánicos iodados que se utilizan como medio de contraste en rayos x (4).

Algunos fármacos tienen una vida media biológica larga, y presentan por si solos acción prolongada, a este tipo pertenecen las llamadas sulfas lentas, como la sulfametoxipiridazina, cuya vida media biológica es de 34 horas (5). Sin embargo, la mayoría de los fármacos no son de este tipo y requieren de un diseño especial para lograr un efecto terapéutico prolongado.

#### E. PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS PARA OBTENER FORMAS Y FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ACCION PROLONGADA.

Los procedimientos de fabricación empleados para este tipo de formas farmacéuticas son variados, sin embargo, se pueden

agrupar en procedimientos tipo, de acuerdo a las sustancias empleadas en la formulación como excipiente para controlar la liberación del fármaco (6).

1. Recubrimientos de tipo entérico.
2. Erosión lenta.
3. Comprimidos de matriz plástica.
4. Resinas de intercambio iónico.
5. Tabletas de capa múltiple
6. Recubrimientos lipídicos y poliméricos.

1. RECUBRIMIENTOS DE TIPO ENTERICO.

Este tipo de recubrimiento se efectúa sobre tabletas para impedir su desintegración o disolución en el medio ácido del estómago y hacer que esto ocurra en el medio básico del intestino.

El objetivo principal de este tipo de recubrimientos son evitar la descomposición de los fármacos alterables en el líquido gástrico, o bien impedir la acción irritante sobre la mucosa estomacal.

El principio de este tipo de recubrimientos se ha em -

plcado en la fabricaci3n de medicamentos de acci3n repetida. Es decir, una forma farmac3utica con una doble dosis del f3rma - co.

Los productos de este tipo consisten en tabletas que contienen el f3rmaco y excipientes. Esta tableta que corresponde a la segunda dosis del f3rmaco se recubre con un material ent3rico que protege al n3cleo de los jugos g3stricos. Sobre 3sta capa ent3rica, se aplica la primera parte de la dosis del f3rma - co disuelta o suspendida en jarabe simple.

## 2. EROSION LENTA.

El principio por el cual funcionan las formas farmac3u - ticas de erosi3n lenta, es semejante al anterior, produce la li - beraci3n de una parte de la dosis del f3rmaco una vez que la for - ma farmac3utica llega al est3mago; sin embargo, la liberaci3n de la segunda parte de la dosis es paulatina y se efect3a al reali - zarse la erosi3n del comprimido en el cual va contenido.

Los productos de este tipo consisten en comprimidos que contienen el f3rmaco y sustancias de naturaleza grasa como - 3cidos y alcoholes grasos, ceras s3lidas de alto peso molecular -

y de punto de fusión relativamente elevado (7). Sobre este comprimido se aplica la primera parte de la dosis del fármaco, en un proceso de grageado.

### 3. TABLETAS DE MATRIZ PLASTICA.

Este tipo de formas farmacéuticas, funcionan produciendo una liberación gradual y lenta del fármaco en su trayecto por el sistema gastrointestinal. Son tabletas constituídas por un polímero inerte que le da una estructura rígida, que contiene el fármaco, y otras sustancias empleadas como excipientes para controlar la liberación y que forman una matriz plástica.

Los polímeros empleados pueden ser: copolímero de metacrilato-metilmacrilato, cloruro de polivinilo o copolímero de acetato de polivinilo-cloruro de polivinilo. Otras sustancias empleadas son agentes hidrofílicos que le confieren porosidad a la matriz, permitiendo el ingreso de los líquidos que realizan la extracción del fármaco.

Las tabletas de este tipo, se preparan por compresión directa de los polvos o por granulación en vía húmeda (8,9).

#### 4. RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO.

En este tipo de procedimientos, el fármaco es absorbido en una resina de intercambio iónico, siendo posteriormente desplazado de ella, por acción de los líquidos gastrointestinales. Se emplean tanto resinas de intercambio iónico, catiónicas como aniónicas, para fármacos ácidos o básicos respectivamente. Los resinatos y las sales de las resinas formadas son solubles en agua o en los líquidos intestinales, pero no son digeridos por las enzimas intestinales y debido a que la liberación del fármaco depende del medio iónico, es difícil regular su velocidad de liberación (10,11).

#### 5. TABLETAS DE CAPA MULTIPLE .

El principio por el cual funcionan este tipo de formas farmacéuticas, consiste en formar una tableta poliestratificada, en el cual cada estrato o capa está formado por la compresión de un granulado distinto, que contiene el fármaco junto a otros excipientes que le confieren distintos grados de liberación. En estas tabletas, la dosis inicial del fármaco se encuentra en un granulado convencional, en el cual no existen sustancias que impidan su liberación. La liberación lenta del fármaco se logra al compactar en uno de los estratos de la tableta

un granulado de liberación lenta.

Los granulados de liberación lenta se preparan mezclando el fármaco con sustancias como aceite de ricino hidrogenado, ceras, ácidos grasos, mono y diestearatos o palmitatos de glicerilo, alcohol cetílico, etc. (6,12).

#### 6. RECUBRIMIENTOS LIPIDICOS Y POLIMERICOS.

El principio de estos recubrimientos es utilizar para producir la liberación paulatina y gradual de un fármaco, pequeños gránulos o cuerpos esféricos de forma aproximadamente igual, que han sido recubiertos en diversos grados cada uno y mezclados entre sí para ser administrados.

La dosis total del fármaco se encuentra repartida entre 300 y 1000 esferas que van contenidas por lo general en una cápsula de gelatina dura. Esta cantidad de partículas proporciona una buena distribución del fármaco que se libera, compensando las diferencias del medio de pH en el aparato digestivo y de liberación de las distintas partículas (13,14).

## F. ANTECEDENTES SOBRE METODOS DE FABRICACION DE MICROESFERAS DE LIBERACION CONTROLADA.

El procedimiento de fabricación de microesferas se origina en 1885 cuando Upjohn, describe la preparación de píldoras a partir de núcleos consistentes en gránulos previamente preparados de azúcar granulada, talco y agua. Estos núcleos se colocaban en un bombo, se humedecían y se les agregaba el fármaco pulverizado, repitiendo la operación alternativamente hasta llegar a obtener esferas del tamaño adecuado (15).

Lipowski, desarrolla un proceso de producción de recubrimientos sobre sustancias activas reducidas a la forma de pequeños cuerpos esféricos. Estos cuerpos eran recubiertos en grupos, con variaciones en el número y/o material de las cubiertas y los grupos resultantes, cada uno con cantidades de cuerpos similares, eran mezclados entre sí para ser administrados y absorbidos durante varios períodos de tiempo específico. Las sustancias empleadas como material de recubrimiento eran ésteres de celulosa, con y sin, adición de resinas, ceras y queratina (16).

S.K.F., introdujo en 1952 la forma de dosificación capsular llamada "spansule" conteniendo el fármaco distribuido so -

bre muchas esferas pequeñas con diferentes tiempos de desintegración. Estas cápsulas liberan el fármaco gradual y uniformemente durante un período prolongado de tiempo. Las esferas presentan recubrimientos de varios espesores y materiales como cera de abejas, cera de carnauba, monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol cetílico y materiales ligeramente digeribles o dispersables en el aparato digestivo (17).

Lazarus y Cooper, indican que la liberación del fármaco en un "spansule" es independiente del pH y es básicamente controlada por la permeabilidad a los vapores húmedos de la película lipídica, el tipo de fármaco, el tipo de recubrimiento y el espesor del mismo; así como, de su uniformidad y perfección.

Heimlich en 1964, describe un procedimiento parecido al anterior, pero con algunas variantes que le permiten obtener concentraciones altas de fármaco, mediante el uso de núcleos del mismo fármaco. El proceso seguido básicamente es el mismo de recubrimientos de diferente espesor y formando varios grupos de diferentes liberaciones para mezclarlos entre sí y llenarlos en cápsulas (18).

Lantz y Robinson en 1964, describen un método que con

siste en formar una mezcla fundida del fármaco sólido disperso en material lipídico que se solidifica a temperatura ambiente y que se desintegra lentamente en el aparato digestivo. Esta mezcla fundida se atomiza para formar partículas pasándolas por aire frío para congelarlas en forma de esferas. Los materiales de recubrimiento empleados son: ácido algínico y carboximetilcelulosa ácida (19).

Rosenthal, describe otra técnica en la que se preparan gránulos de liberación prolongada de forma cilíndrica, resultado de la extrusión de mezclas del fármaco con materiales como zefna (20).

Enz y King en 1963, emplean para el recubrimiento de microesferas mezclas de materiales entéricos como goma laca, alginato de calcio, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de amilosa y copolímeros de ácido maleico-estireno y acetato ftalato de polivinilo (21).

Johnson en 1966, describe un procedimiento de recubrimiento de gránulos y microesferas en forma convencional en bombos, empleando soluciones de metilcelulosa y copolímeros de estireno hidrolizado-anhídrido maleico y acetato ftalato de celulosa (22).

Peters en 1970, describe un procedimiento para preparar microesferas de liberación controlada, empleando recubrimientos a base de etilcelulosa, ceras (cera de carnauba, cera de abejas) y aceite de ricino hidrógeno. Estos materiales se emplearon en proporciones variadas de acuerdo con las características físicas del fármaco (23).

Por último, Lehman en 1970 desarrolla una serie de materiales que se pueden emplear en el recubrimiento de microesferas y que presentan características de solubilidad y permeabilidad variables dentro de ciertos límites. Estas sustancias son copolimerizados de carácter aniónico o catiónico, a base de dimetilaminoetilmetacrilato y esteres neutros del ácido metacrílico, conocidos comúnmente como Eudragit (24,25,26,27).

#### G. EVALUACION Y CONTROL DE CALIDAD DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS DE LIBERACION CONTROLADA.

##### 1. CONTROL "IN VITRO".

Este tipo de control permite determinar la cantidad de fármaco liberado en un período de tiempo, en condiciones experimentales que se aproximan, lo más posible, a las condiciones fi -

siológicas del cuerpo humano. Estos controles solo son modelos -  
indicativos de la conducta del fármaco a lo largo del aparato di-  
gestivo, sin embargo, es necesario tener en cuenta que la desinte-  
gración o liberación se verá influenciada por las condiciones fi-  
siológicas reales del individuo.

El método de control "in vitro" tiene la función funda-  
mental de asegurar que los diversos lotes de fabricación de un -  
mismo producto, responda a las especificaciones que se han progra-  
mado para él, una vez que se ha establecido una correspondencia -  
adecuada entre un método de control específico y el comportamien-  
to del medicamento en el organismo.

El control "in vitro", consiste en mantener el producto  
durante un tiempo, en un ambiente que ofrezca las condiciones fi-  
siológicas más parecidas a las del aparato gastro-intestinal del-  
hombre, principalmente en lo referente al medio líquido, al pH, -  
al movimiento peristáltico y la temperatura (1).

## 2.- CONTROL "IN VIVO".

En este tipo de control, las formas farmacéuticas de -  
liberación controlada se estudian en el hombre mediante la deter-  
minación de los niveles plasmáticos, de las cantidades excretadas

por la orina o mediante ensayos clínicos lo más objetivos posibles, que permiten seguir durante un intervalo de tiempo prolongado, la liberación del fármaco y su actividad en el organismo.

Los estudios "in vivo" para éste tipo de formas farmacéuticas deben establecer una comparación entre la administración de:

- Una dosis normal de fármaco.
- Una dosis normal repetida durante el tiempo correspondiente a la duración de la acción de la forma a ensayar.
- La forma de liberación controlada.
- Una dosis del fármaco igual a la dosis total que existe en la forma de disponibilidad modificada (sí el margen terapéutico lo permite):

A nivel de los estudios clínicos es necesario demostrar que el medicamento de liberación controlada no solo ejerce una acción terapéutica sino que dura más tiempo que con una forma convencional; solo en este momento podemos asegurar que la forma farmacéutica tiene una acción prolongada (3).

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La importancia y aplicación farmacéutica que presentan los recubrimientos en capa fina con agentes poliméricos y/o entéricos, ha quedado manifestado por el uso que se les ha dado en la tecnología farmacéutica en los últimos años para proporcionar cubiertas protectoras contra agentes ambientales y como medio para controlar la liberación de fármacos. Es importante mencionar, que en este último aspecto la mayoría de los trabajos realizados se encuentran citados en su mayor parte como patentes extranjeras, y que en nuestro país, la tecnología disponible para recubrimientos de capa fina aplicables a microesferas aún es muy escasa.

Por ello se pretende en este trabajo, realizar un estudio sobre el comportamiento que presentan algunas sustancias empleadas como agentes para controlar la liberación de fármacos y la aplicación que pueden tener en la elaboración de microesferas de liberación controlada.

El estudio consiste básicamente, en determinar el comportamiento de seis sustancias de recubrimiento aplicadas en diferentes concentraciones en microesferas que contienen azul de

metileno y cafeína como principios activos, para observar el perfil de liberación que se presenta en cada tipo de microsferas frente a cada sustancia de recubrimiento y de esta manera establecer una correlación lineal entre la concentración de sustancias de recubrimiento aplicada a las microsferas y el efecto que tienen en la constante de velocidad de liberación del azul de metileno y de la cafeína.

El grupo de sustancias de recubrimiento seleccionadas para este estudio son seis:

Goma Laca

Eudragit RS

Eudragit RL

Acetato ftalato de celulosa

Eudragit S

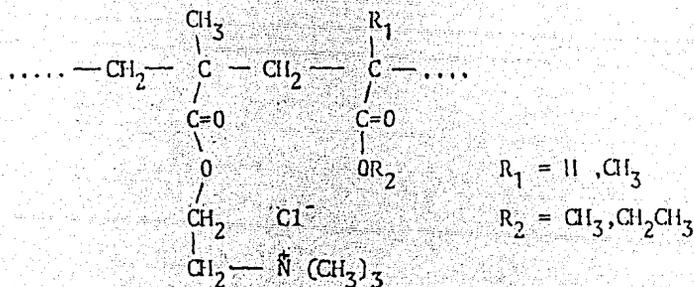
Eudragit L

#### A. CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS SUSTANCIAS DE RECUBRIMIENTO.

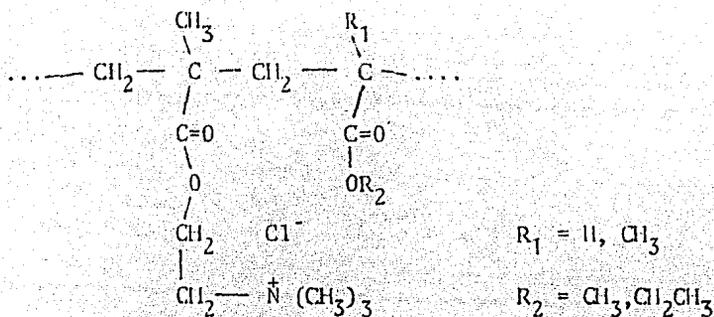
Goma Laca: Es una resina amorfa que tiene la característica de formar películas resistentes al agua, químicamente es una mezcla de resinas constituidas por un número variado de ácidos.

polihidroxi alifáticos, presentes en forma de ésteres y lactonas. - Tiene la característica de disolverse a pH superior a 7 (28).

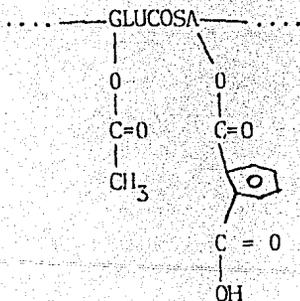
Eudragit RS: Es un copolimerizado a base de acrilatos y metacrilatos con un contenido bajo de grupos amonio cuaternario. La relación molar de estos grupos amonio frente a los restantes metacrilatos-acrilatos neutros es de 1:40. Su peso molecular medio es de 150,000. Esta resina es insoluble en agua, poco hinchable y permeable a ella (29).



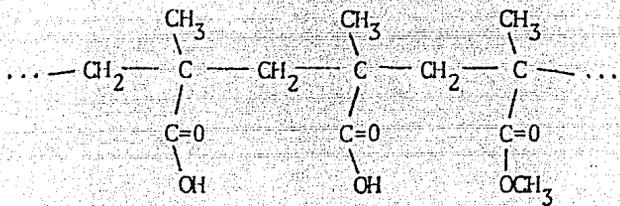
Eudragit RL: Es un copolimerizado a base de acrilatos y metacrilatos con un contenido bajo de grupos amonio cuaternario. La relación molar de estos grupos amonio frente a los restantes metacrilatos-acrilatos neutros es de 1:20. Su peso molecular medio es de 150,000. Esta resina es insoluble en agua, hinchable y permeable a ella (29).



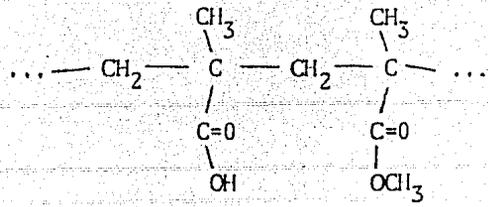
Acetato ftalato de celulosa: Es un éster polimérico de la celulosa, en el cual algunos de los grupos hidróxilo son esterificados por grupos ftaloil ácidos y otros por grupos acetilo. Su contenido de grupos ftaloil ácidos es de 30-40 por ciento y de 17-23 por ciento de grupos acetilo (30). Es empleado para formar películas entéricas, debido a la solubilidad que presenta en medio ligeramente alcalino, su pH de disolución es de 5.7 a 5.9 (31).



Eudragit S: Es una resina acrílica de un copolimerizado de carácter aniónico a base de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. La relación molar de los grupos carboxílicos libres con los grupos ésteres es de 1:2. El peso molecular medio es de 135,000, su índice de acidez es de 190 mg de KOH de laca seca y su pH de disolución es de 7.0 (32, 33).



Eudragit L: Es una resina acrílica de un copolimerizado de carácter aniónico a base de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. La relación molar de grupos carboxílicos libres con los grupos ésteres es de 1:1. El peso molecular medio es de 135,000, su índice de acidez es de 315 mg de KOH de laca seca y su pH de disolución es de 6.0 y aumenta conforme asciende el pH (32,33).



#### IV. OBJETIVO.

El objetivo de este trabajo consiste en estudiar el efecto que presenta la concentración de sustancia de recubrimiento sobre la velocidad de liberación de azul de metileno y de cafeína contenidos en microesferas.

El estudio de este tipo de efecto sobre el comportamiento de liberación nos conduce a determinar la aplicación que pueden tener las sustancias de recubrimiento empleadas, en el desarrollo de microesferas de liberación controlada.

V. HIPOTESIS.

Las características de solubilidad de una sustancia do sificada en microesferas, así como también el tipo y concentra - ción de la sustancia empleada para formar el recubrimiento serán factores que condicionen la velocidad de liberación.

## VI. MATERIAL Y METODOS.

### A. MATERIALES.

Cafeína anhidra USP.

Azul de metileno USP.

Talco FNEUM.

Polivinilpirrolidona NF.

Ftalato de dibutilo calidad alimenticia.

Alcohol etílico FNEUM.

Alcohol isopropílico NF.

Acetato de etilo USP.

### B. MATERIALES DE RECUBRIMIENTO.

Goma laca blanqueada USP.

Eudragit RS 12.5 P líquido, Helm de México, S.A.

Eudragit RL 12.5 P líquido, Helm de México, S.A.

Acetato ftalato de celulosa BP.

Eudragit S 12.5 P líquido, Helm de México, S.A.

Eudragit L 12.5 P líquido, Helm de México, S.A.

### C. EQUIPO DE FABRICACION.

Bombo de grageado 10 kg de capacidad.

Bombo de grageado 600 g de capacidad.

Pistola de aspersión DEVILBISS tipo QGB .

Vaso de acero inoxidable 1 litro

Secador de aire

Tamices de 16, 18, 20, 24, 40, 100 mallas W.S. TYLER

#### D. INSTRUMENTOS DE CONTROL DE CALIDAD.

Potenciómetro Corning mod. 5

Espectrofotómetro Coleman 124

Balanza analítica Sartorius 2842

Balanza granataria OHAUS 300 g.

Agitador magnético Magamex.

Horno de calor seco.

Pipetas graduadas 5 y 10 ml.

Matraces volumétricos de 25, 50, 100 y 200 ml.

Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 5 y 10 ml.

Termómetro -10 a 150°C.

Embudos de filtración rápida.

Probetas de 10, 50 y 100 ml.

Vasos de precipitados de 100, 200, 500 y 1000 ml.

E. METODOS DE CONTROL.

1. METODO DE VALORACION DE CONTENIDO TOTAL DE AZUL DE METILENO EN MICROESFERAS.

Solución muestra:

Pulverizar finamente 10 g de microesferas y pesar con exactitud, una cantidad equivalente a 1.5 mg de azul de metileno colocandolo en un matríz volumétrico de 100 ml. Agregar 70 ml de alcohol etílico diluido (50% V/V) y agitar durante 20 minutos. Aforar con el mismo disolvente y filtrar desechando los primeros mililitros del filtrado. Tomar 10 ml y llevarlos a un matríz volumétrico de 50 ml, aforar con alcohol etílico diluido (50% V/V) y mezclar (concentración 2 mcg/ml).

Solución de referencia:

Preparar una solución de referencia de azul de metileno en alcohol etílico diluido (50% V/V) con una concentración de 2 mcg/ml.

Determinar las absorbancias de ambas soluciones en el espectrofotómetro, a una longitud de onda de 663 nm, usando como blanco alcohol etílico diluido. (50% V/V) (34).

## 2. METODO DE VALORACION DEL CONTENIDO TOTAL DE CAFEINA EN MICROESFERAS.

### Solución muestra:

Pulverizar finamente 10 g de microesferas y pesar con exactitud, una cantidad equivalente a 100 mg de cafeína. Colocar lo en un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 70 ml de ácido clorhídrico 0.1 N y agitar durante 30 minutos. Aforar con el mismo disolvente y filtrar desechando los primeros mililitros del filtrado. Tomar 1 ml y llevarlo a un segundo matraz de 100 ml, aforar con ácido clorhídrico 0.1 N y mezclar (concentración 10 mcg/ml).

### Solución de referencia:

Preparar una solución de referencia de cafeína en ácido clorhídrico 0.1 N, con una concentración de 10 mcg/ml.

Determinar las absorbancias de ambas soluciones en el espectrofotómetro, a una longitud de onda de 272 nm, usando como blanco ácido clorhídrico 0.1 N (35).

## 3. METODO DE VALORACION DE LA CANTIDAD DE FARMACO LIBERADO POR LAS MICROESFERAS DE LIBERACION CONTROLADA.

**Aparato:**

Consiste en un baño de agua contenido en una cuba con caras de vidrio transparente, de 48 cm de largo, 28 cm de ancho y 30 cm de alto, adaptado con un calefactor y un termorregulador que aseguran una temperatura constante de  $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Tiene un eje longitudinal de acero inoxidable con 14 soportes de plástico, para colocar tubos de vidrio de 90 ml de capacidad. La distancia entre el eje longitudinal y el eje de los tubos cilíndricos es de 35 mm y está acoplado a un motor eléctrico que le imprime una velocidad de rotación de 40 r.p.m. (36).

Los tubos de vidrio son cilindros de 170 mm de largo y 32 mm de diámetro exterior, con longitud interna entre tapa y fondo de 150 mm y una capacidad de 90 ml.

**Preparación de las soluciones de extracción:**

Jugo gástrico simulado (modificado sin enzimas): disolver 2 g de cloruro de sodio en 200 ml de agua destilada, agregar 7 ml de ácido clorhídrico concentrado, diluir con agua destilada hasta aproximadamente 900 ml, ajustar el pH a 1.2 y llevar a volumen a 1000 ml con agua destilada.

Jugo intestinal simulado (modificado sin enzimas): disolver 6,8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 ml de agua destilada, agregar 190 ml de hidróxido de sodio 0.2 N, diluir con agua destilada hasta aproximadamente 900 ml, ajustar el pH a 7.5 con hidróxido de sodio 0.2 N y llevar el volumen a 1000 ml con agua destilada.

Preparar las otras soluciones de extracción mediante mezclas de los dos anteriores, empleando las siguientes proporciones:

pH	Jugo gástrico	Jugo intestinal
2.5	46.0 ml	54.0 ml
4.5	39.0 ml	61.0 ml
7.0	17.5 ml	82.5 ml

Ajustar (cuando se requiera) estas soluciones de extracción al pH deseado, empleando hidróxido de sodio 0.2 N ó ácido clorhídrico 0.1 N.

Procedimiento:

Colocar 2 g de microesferas en un tubo de liberación, agregarle 60 ml de jugo gástrico simulado (modificado sin enzimas) de pH 1.2 precalentado a 37°C. Cerrar el tubo, sujetarlo

dentro del soporte del aparato de liberación y dejarlo rotar a 40 r.p.m. durante 1 hora. Las microesferas deberán estar sujetas a éste continuo movimiento durante ciertos períodos de tiempo en los jugos indicados. La secuencia y duración de los períodos de rotación en los distintos jugos digestivos es la siguiente:

tiempo (hrs)	Jugo	Volumen muestra	pH
1	gástrico	60 ml	1.2
1	intestinal	60 ml	2.5
1.5	intestinal	60 ml	4.5
1.5	intestinal	60 ml	7.0
2	intestinal	60 ml	7.5

Al finalizar cada período de rotación, extraer el tubo del aparato y separar cuantitativamente la solución por filtración, a través de un embudo adaptado con un tamíz de malla No. 40, que retenga las microesferas que aún no se han desintegrado (debe tenerse cuidado de que las partículas en suspensión desintegradas, pasen a través del tamíz). Lavar las microesferas con 3 porciones de 5 ml de agua destilada y reunir los líquidos del lavado para analizar el contenido del fármaco liberado. Colocar las microesferas lavadas, cuantitativamente en otro tubo, agre -

gar la siguiente solución de extracción y colocarlo en el aparato de liberación, en donde permanecerá rotando por el siguiente período de tiempo. Las soluciones separadas, que contienen el fármaco liberado son valorados de la siguiente manera:

Microesferas de azul de metileno; diluir la solución muestra con alcohol etílico diluido (50% V/V) hasta obtener una concentración de 2 mcg/ml. Determinar la absorbancia de esta solución y la de una solución de sustancia de referencia preparada de manera similar en un espectrofotómetro, a una longitud de onda de 663 nm, utilizando como blanco alcohol etílico diluido (50% V/V).

Microesferas de cafeína; diluir la solución muestra con ácido clorhídrico 0.1 N hasta obtener una concentración de 10 mcg/ml. Determinar la absorbancia de esta solución y la de una solución de sustancia de referencia de cafeína preparada de manera similar en un espectrofotómetro, a una longitud de onda de 272 nm, utilizando como blanco ácido clorhídrico 0.1 N.

## VII. DESARROLLO.

### A. PRUEBAS DE RECUBRIMIENTO DE MICROESFERAS DE AZUL DE METILENO.

#### - MATERIALES:

Microesferas de azul de metileno de liberación inmediata.

Soluciones de recubrimiento.

### 1. PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE MICROESFERAS DE AZUL DE METILENO DE LIBERACION INMEDIATA.

#### a. EQUIPO.

Bombo de acero inoxidable de 10 kg de capacidad, ángulo de inclinación 45°, 30 r.p.m.

Pistola de aspersión DEVILBISS tipo QGB.

#### b. MATERIALES.

Microesferas inertes de almidón malla 24 (4.500 Kg).

Solución de Impregnación:

Azul de metileno -----	16.0 g
Agua destilada -----	30.0 g
Jarabe simple -----	1000 ml

Disolver el azul de metileno en agua caliente y mezclar con jarabe simple (mantener esta solución a 38°C durante su aplicación, temperaturas más bajas de la indicada originan una mala distribución del colorante).

c. PROCEDIMIENTO.

Colocar las microesferas inertes en el bombo. Girar el bombo y aplicar por aspersión, siete fracciones de aproximadamente 150 ml de la solución de impregnación a 38°C, (es necesario entre cada aplicación de la solución, homogenizar las microesferas para distribuir el colorante, mediante movimientos con la mano y secarlas con aire a 40-45°C durante 10-15 minutos antes de proceder a la siguiente aplicación). Secar las microesferas al término del proceso, en un horno a 40-45°C durante 12 horas.

d. SOLUCIONES DE RECUBRIMIENTO.

- Solución de Goma Laca:

Goma laca blanqueada -----	30.00 g
Ftalato de dibutilo -----	3.00 g
Alcohol etílico -----	67.00 g
- Solución de Eudragit RS 12.5 P:	
Eudragit RS 12.5 líquido -----	98.75 g
Ftalato de dibutilo -----	1.25 g
- Solución de Eudragit RL 12.5 P:	
Eudragit RL 12.5 líquido -----	98.75 g
Ftalato de dibutilo -----	1.25 g
- Solución de Acetato Ftalato de Celulosa:	
Acetato ftalato de celulosa -----	6.60 g
Ftalato de dibutilo -----	0.66 g
Acetato de etilo -----	52.79 g
Alcohol isopropílico -----	39.95 g
- Solución de Eudragit S 12.5 P:	
Eudragit S 12.5 P líquido -----	100 g
- Solución de Eudragit L 12.5 P:	
Eudragit L 12.5 P líquido -----	100 g

2. PROCEDIMIENTO DE RECUBRIMIENTO DE MICROESFERAS DE AZUL DE METILENO.

a. EQUIPO.

Bombo de 600 g de capacidad, ángulo de inclinación de 45°, 40 r.p.m.

Deflectores de 4 mm x 11 cm.

b. MATERIALES.

Microesferas de azul de metileno de liberación inmediata (300 g ).

Soluciones de recubrimiento.

c. PROCEDIMIENTO.

Colocar las microesferas de azul de metileno en el bombo. (El bombo debe estar provisto de cuatro deflectores, adheridos con cinta de enmascarar y colocados en posición radial en su interior). Girar el bombo y aplicar la solución de recubrimiento con un vaso de precipitados en chorro fino, sobre la incidencia de la cascada originada por las microesferas en movimiento (para asegurar una distribución homogénea de la solución de recubrimien

to, mezclar las microesferas con la mano o bien empleando una espátula). Secar las microesferas después de cada aplicación con aire frío durante 10 minutos.

El volumen de la solución de recubrimiento aplicado en cada fracción sobre las microesferas fué el mismo (3 ml) para los seis tipos de soluciones empleadas.

#### d. CONTROL DEL PROCESO DE FABRICACION

De cada lote de microesferas recubierto, tomar muestras de 10 g para evaluación analítica de contenido y liberación de azul de metileno, de acuerdo al siguiente esquema:

No. de muestra	% de sustancia de recubrimiento
1	3
2	5
3	10
4	15
5	20

Calcular el volumen de solución de recubrimiento en cada etapa de muestreo, considerando la cantidad de muestra tomada para el control del proceso, con objeto de mantener la misma relación de gramos de microesferas-volumen de solución de recu -

brimiento empleado.

Someter a proceso de secado durante 12 horas a 35-40°C cada muestra, antes de proceder a su evaluación analítica, exceptuando el caso de microesferas recubiertas con goma laca, en donde el secado se efectúa a temperatura ambiente durante 36 horas.

B. PRUEBAS DE RECUBRIMIENTO DE MICROESFERAS DE CAFEINA.

- MATERIALES:

Microesferas de cafeína de liberación inmediata.

Soluciones de recubrimiento.

1. PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE MICROESFERAS DE CAFEINA DE LIBERACION INMEDIATA.

a. EQUIPO.

Bombo de acero inoxidable de 10 kg de capacidad, ángulo de inclinación 45°, 30 p.r.m.

b. MATERIALES.

Microesferas inertes de almidón malla 35 (0.909 Kg).  
Cafeína malla 100 (2.727 Kg).

Solución de impregnación:

Polivinil pirrolidona (0.100 Kg).

Alcohol etílico 96°(0.900 Kg).

c. PROCEDIMIENTO.

Colocar las microesferas inertes en el bombo. Girar éste y humedecer las microesferas con la solución de impregnación, agregados con un vaso de precipitados en chorro fino, sobre la incidencia de la cascada originada por las microesferas en movimiento (esto permite distribuir perfectamente la solución). Agregar la cafeína en porciones de 20 g. aproximadamente, con agitación manual rápida entre cada aplicación. Continuar la adición hasta que las microesferas pierdan adhesividad y rueden libremente dentro del bombo. Dejar rodar las microesferas de 10-15 minutos y repetir la operación hasta la incorporación total de la cafeína.

Secar las microesferas obtenidas a 35-40°C, durante 12 horas.

Es importante considerar que las adiciones sucesivas de solución de impregnación y cafeína se van incrementando conforme el proceso avanza, puesto que el volumen de las microesferas va aumentando considerablemente.

d. SOLUCIONES DE RECUBRIMIENTO.

- Solución de Goma laca:

Goma laca blanqueada -----	30.00 g
Ftalato de dibutilo -----	3.00 g
Alcohol etílico -----	67.00 g

- Solución de Eudragit RS 12.5 P:

Eudragit RS 12.5 líquido -----	98.75 g
Ftalato de dibutilo -----	1.25 g

- Solución de Eudragit RL 12.5 P:

Eudragit RL 12.5 líquido -----	98.75 g
Ftalato de dibutilo -----	1.25 g

- Solución de Acetato Ftalato de Celulosa:

Acetato ftalato de celulosa -----	6.60 g
Ftalato de dibutilo -----	0.66 g

Acetato de etilo ----- 52.79 g

Alcohol isopropílico ----- 39.95 g

- Solución de Eudragit S 12.5 P:

Eudragit S 12.5 P líquido ----- 100 g

- Solución de Eudragit L 12.5 P:

Eudragit L 12.5 P líquido ----- 100 g

2. PROCEDIMIENTO DE RECUBRIMIENTO DE MICROESFERAS-DE-  
CAFEINA.

a. EQUIPO.

Bombo de 600 g de capacidad, ángulo de inclinación  
de 45°, 40 r.p.m.

Deflectores de 4 mm x 11 cm.

b. MATERIALES.

Microesferas de cafeína de liberación inmediata -  
(400 g).

Soluciones de recubrimiento.

c. PROCEDIMIENTO.

Colocar las microesferas de cafeína en el bombo. (El bombo debe estar provisto de cuatro deflectores, adheridos con cinta de enmascarar y colocados en posición radial en su interior). Girar el bombo y aplicar la solución de recubrimiento con un vaso de precipitados en chorro fino, sobre la incidencia de la cascada originada por las microesferas en movimiento (para asegurar una distribución homogénea de la solución de recubrimiento, mezclar las microesferas con la mano o bien empleando una espátula). Secar las microesferas después de cada aplicación con aire frío durante 10 minutos.

El volumen de la solución de recubrimiento, aplicado en cada fracción sobre las microesferas fué de 4 ml, excepto en el caso de la solución de acetato ftalato de celulosa que fué de 5 ml.

d. CONTROL DEL PROCESO DE FABRICACION.

De cada lote de microesferas en proceso, aplicar recubrimientos hasta determinada concentración de sustancias de recubrimiento (con objeto de no obtener microesferas con nula libe

ración) y evaluar analíticamente su contenido y liberación de cafeína.

Calcular el volumen de solución de recubrimiento en cada etapa de muestreo, considerando la cantidad de muestra tomada para el control, con objeto de mantener la misma relación de gramos de microesferas-volumen de solución de recubrimiento empleado.

Someter a proceso de secado durante 12 horas a 35-40°C cada muestra, antes de proceder a su evaluación analítica, exceptuando el caso de microesferas recubiertas con goma laca en donde el secado se efectúa a temperatura ambiente durante 36 horas.

#### VIII. RESULTADOS.

Los resultados de las pruebas de liberación de azul de metileno y cafeína, se muestran en tablas (I-XII) y gráficas (1-12) para cada tipo de sustancia de recubrimiento en las diferentes concentraciones empleadas, así mismo se dan los parámetros de la curva observada.

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1 a.	2 a.	3 a.	5 a.	7 a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	87.88	94.75	95.80	96.28	100.00		1.54120	-1.51078 x 10 <sup>-3</sup>	0.68214
5.0	89.52	87.89	92.81	92.89	101.03		1.47799	-1.57947 x 10 <sup>-3</sup>	0.70602
10.0	38.39	63.38	76.88	77.06	99.89		1.80333	-1.22510 x 10 <sup>-5</sup>	0.76437
15.0	32.22	50.69	64.14	64.14	100.00		1.64385	-7.97997 x 10 <sup>-4</sup>	0.77141
20.0	28.63	44.27	61.10	61.10	102.41		1.88156	-7.560106 x 10 <sup>-4</sup>	0.80136

TABLA No. I

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de azul de metileno recubiertas con Goma Laca. ( a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1 a.	2 a.	3 a.	5 a.	7 a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	71.26	88.58	93.14	95.58	97.03	99.99	1.57263	-2.40389 x 10 <sup>-3</sup>	0.94889
5.0	34.01	63.65	70.10	77.17	83.32	102.40	1.90876	-1.36279 x 10 <sup>-3</sup>	0.961042
10.0	0.00	0.51	1.46	2.61	4.88	100.00	2.00555	-5.04065 x 10 <sup>-5</sup>	0.859818
15.0	—	—	—	—	—	—	—	NO <u>PROCEDIO</u>	—
20.0	—	—	—	—	—	—	—	NO <u>PROCEDIO</u>	—

TABLA No. II

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de azul de metileno recubiertas con Eudragit RS. ( a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1 a.	2 a.	3.5	5 a.	7 a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	95.66	99.58	100.00				2.15885	- 1.69042 x 10 <sup>-2</sup>	1.00000
5.0	85.89	97.31	99.40	99.76			1.81883	- 8.54279 x 10 <sup>-3</sup>	0.97429
10.0	83.85	92.74	97.39	98.48	99.27		1.44309	- 3.85469 x 10 <sup>-3</sup>	0.986587
15.0	85.67	79.20	94.64	96.45	98.08	100.00	1.77197	- 3.21500 x 10 <sup>-3</sup>	0.95245
20.0	84.88	80.47	88.30	90.02	92.17	100.00	1.68470	- 1.78057 x 10 <sup>-3</sup>	0.84946

TABLA No. III

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de azul de metileno recubiertas con Eudragit RL. ( a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1 a.	2 a.	3.5	5 a.	7 a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	89.74	93.89	94.34	100.00			1.06585	- 1.26969 x 10 <sup>-3</sup>	0.68559
5.0	85.13	90.43	91.07	98.91			1.19726	- 1.20690 x 10 <sup>-3</sup>	0.69514
10.0	64.83	78.78	77.21	101.03			1.59379	- 8.95714 x 10 <sup>-4</sup>	0.69528
15.0	36.48	66.14	71.15	100.00			1.88929	- 1.71564 x 10 <sup>-3</sup>	0.75250
20.0	4.26	29.74	35.50	99.99			2.02550	- 6.61131 x 10 <sup>-4</sup>	0.76472

TABLA No. IV

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de azul de metileno recubiertas con Acetato Ftalato de Celulosa, (a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1 a.	2 a.	3.5	5 a.	7 a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	95.51	98.92	99.20	99.20	100.01		0.55101	-1.82858 x 10 <sup>-3</sup>	0.55861
5.0	87.06	93.53	96.08	96.51	98.38		1.10102	-2.11071 x 10 <sup>-3</sup>	0.60762
10.0	67.75	80.87	85.83	87.12	92.02	98.21	2.76300	-1.48173 x 10 <sup>-3</sup>	0.85695
15.0	57.54	74.27	80.10	81.55	85.01	97.97	1.62247	-1.09195 x 10 <sup>-3</sup>	0.84391
20.0	6.70	34.41	57.26	60.77	65.48	99.15	2.00422	-2.08126 x 10 <sup>-3</sup>	0.89624

TABLA No. V.

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de azul de metileno recubiertas con Exdragit S. (a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1 a.	2 a.	3.5	5 a.	7 a.	RES.	a.	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	96.50	99.47	100.00				1.77376	-1.36632 x 10 <sup>-2</sup>	1.00000
5.0	91.55	94.74	98.06	97.59			0.870688	-1.85088 x 10 <sup>-3</sup>	0.69378
10.0	89.31	90.66	91.99	100.00			1.20540	-1.18785 x 10 <sup>-3</sup>	0.824958
15.0	82.99	85.13	89.89	100.00			1.30032	-1.18893 x 10 <sup>-3</sup>	0.812733
20.0	79.14	85.02	94.85	96.52	97.13		1.78422	-4.24816 x 10 <sup>-3</sup>	0.84485

TABLA No. VI

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de azul de metileno recubiertas con Eudragit L. (a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1 a.	2 a.	3.5	5 a.	7 a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	98.55	99.27	99.48						
5.0	90.47	97.87	97.67	97.81	97.88		0.89675	-5.78140 x 10 <sup>-3</sup>	0.77870
7.3	25.05	29.90	40.80	63.60	101.07		1.98258	-9.27439 x 10 <sup>-4</sup>	0.94927
10.0	0.36	2.35	5.48	10.62	160.37		2.01147	-1.40585 x 10 <sup>-4</sup>	0.99540

TABLA No. VII

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Goma Laca.  
(a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1 a.	2 a.	3 a.	5 a.	7 a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	91.89	101.01							
5.0	61.54	87.22	94.76	96.91	97.78		1.85866	-4.71105 x 10 <sup>-3</sup>	0.96831
6.2	46.91	74.92	85.89	91.38	94.84	101.68	1.83239	-2.18905 x 10 <sup>-3</sup>	0.94621
7.2	31.04	50.71	64.81	75.74	81.48	100.37	2.02928	-2.78441 x 10 <sup>-3</sup>	0.99472
10.0	12.36	31.35	43.70	48.68	56.95	101.34	1.97228	-7.00323 x 10 <sup>-4</sup>	0.91859
15.0	0.48	1.89	2.78	3.69	4.41	98.98	1.99902	-4.07091 x 10 <sup>-5</sup>	0.99211

TABLA No. VIII

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Eudragit RS.  
(a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1 a.	2 a.	3 a.	5 a.	7 a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	99.30	100.01							
5.0	94.31	98.79	99.20	99.22			1.74972	-1.29674 x 10 <sup>-2</sup>	0.98474
8.2	88.09	98.38	98.98	99.09			2.76198	-1.51333 x 10 <sup>-2</sup>	0.95988
10.0	86.21	97.33	98.73	98.79			2.65153	-1.46731 x 10 <sup>-2</sup>	0.98717
13.0	10.35	83.74	95.46	95.66	96.72		2.12013	-5.64223 x 10 <sup>-3</sup>	0.817714
15.0	8.97	78.11	87.19	93.44	95.71		2.14566	-4.34493 x 10 <sup>-3</sup>	0.92651
20.0	8.38	37.50	64.04	65.43	65.63		2.67364	-7.78437 x 10 <sup>-3</sup>	0.96526

TABLA No. IX

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Eudragit RL.  
(a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1a.	2 a.	3.5	5 a.	7 a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	31.76	63.39	89.40	99.20			1.98341	- 1.91261 x 10 <sup>-3</sup>	0.97462
4.5	24.24	47.69	64.78	100.65			2.01791	- 1.76535 x 10 <sup>-3</sup>	0.97032
5.0	0.36	2.84	7.11	101.69			2.01301	- 1.85408 x 10 <sup>-4</sup>	0.99915

TABLA No. X

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Acetato Etilato de Celulosa. ( a= ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1a.	2a.	3a.	5a.	7a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	51.94	82.27	97.79	100.72			2.28772	-6.78744 x 10 <sup>-3</sup>	0.99981
4.0	14.79	36.13	67.44	98.80	99.13		2.48937	-4.67577 x 10 <sup>-3</sup>	0.92085
4.5	7.56	21.91	49.10	86.92	99.54		2.09378	-1.41094 x 10 <sup>-3</sup>	0.99798
5.0	3.81	9.04	36.73	48.33	100.07		2.07083	-8.74716 x 10 <sup>-4</sup>	0.97138
10.0	0.03	0.34	1.82	9.09	97.98		2.01881	-1.26983 x 10 <sup>-4</sup>	0.87226

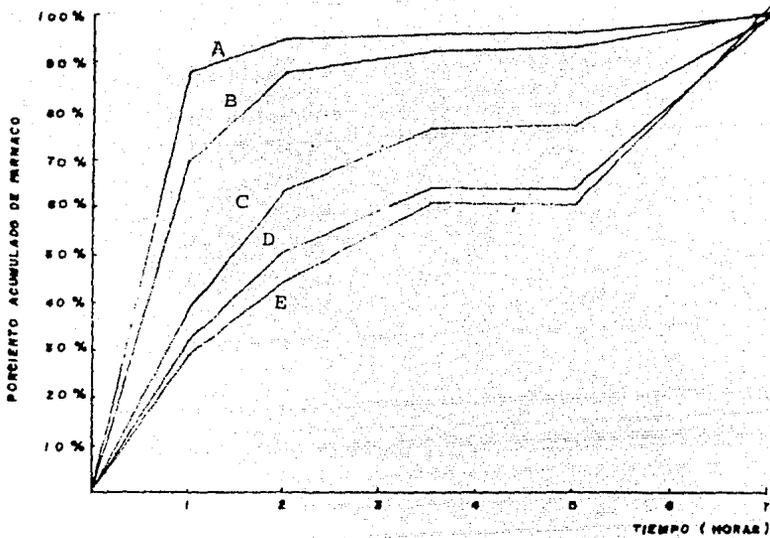
TABLA No. XI

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Eudragit S.  
(a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO (%)	PORCIENTO ACUMULADO DE FARMACO POR HORA								
	1a.	2 a.	3a.	5 a.	7a.	RES.	a	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3.0	89.00	100.35							
5.0	12.78	37.97	69.98	99.89			2.17617	-2.58698 x 10 <sup>-5</sup>	0.99975
6.0	6.96	20.73	48.15	96.82			2.10980	-1.48912 x 10 <sup>-3</sup>	0.99837
10.0	0.36	3.77	10.25	97.94			2.02171	-2.58976 x 10 <sup>-4</sup>	1.00000

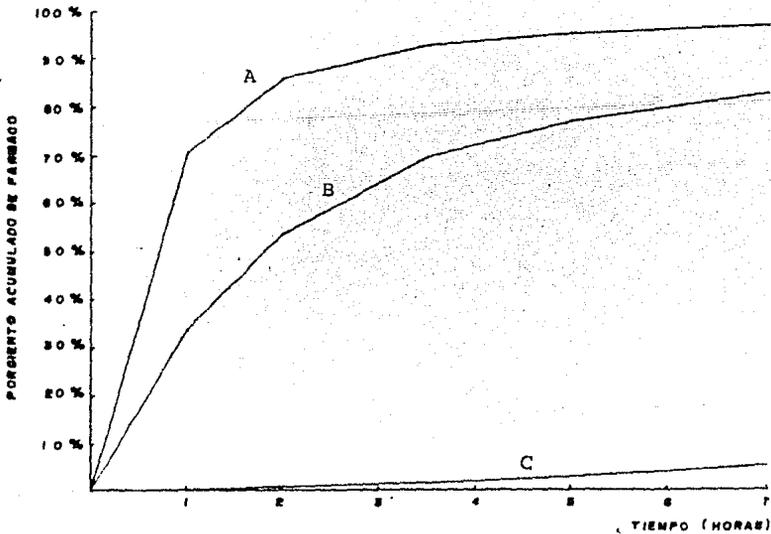
TABLA No. XII

Resultados obtenidos en la prueba de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Eudragit L.  
 ( a = ordenada al origen, k = constante de velocidad de liberación, r<sup>2</sup> = coeficiente de correlación).



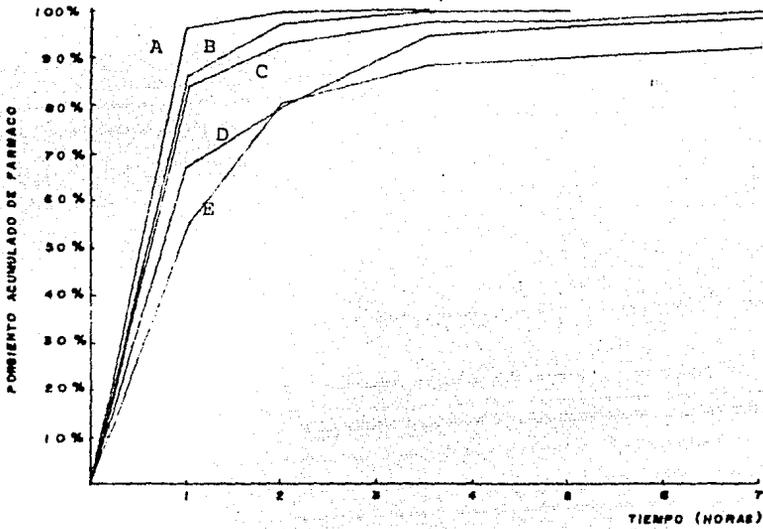
GRAFICA No. 1

Gráfica de liberación de microsferas de azul de metileno recubiertas con Goma Laca. (Concentración; A:3%, B:5%, D:15%, E:20%).

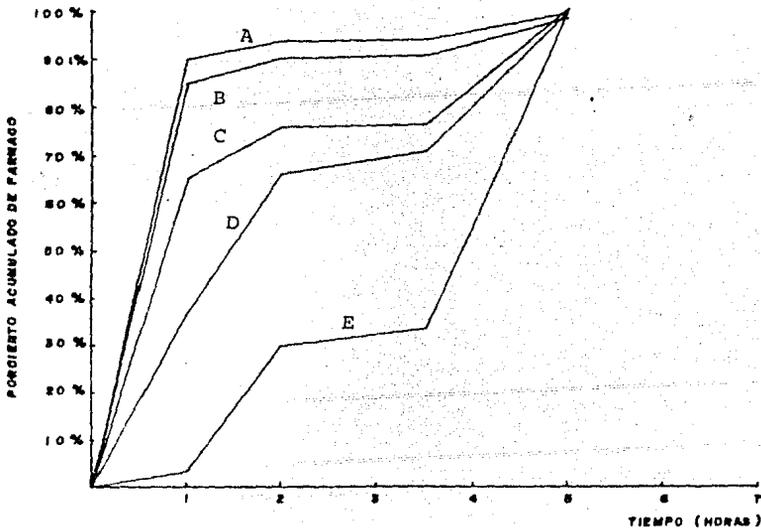


GRAFICA No. 2

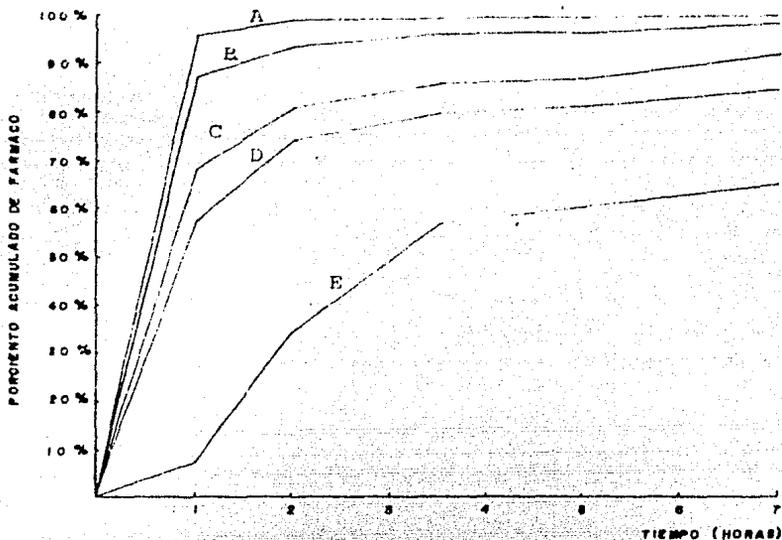
Gráfica de liberación de microsferas de azul de metileno recubiertas con Eudragit RS. (Concentración: A:3%, B:5%, C:10%).



GRAFICA No. 3  
Gráfica de liberación de microesferas de azul de metileno recubiertas con Eudragit RL, (Concentración: A:3%, B:5%, C:10%, D:15%, E:20%).

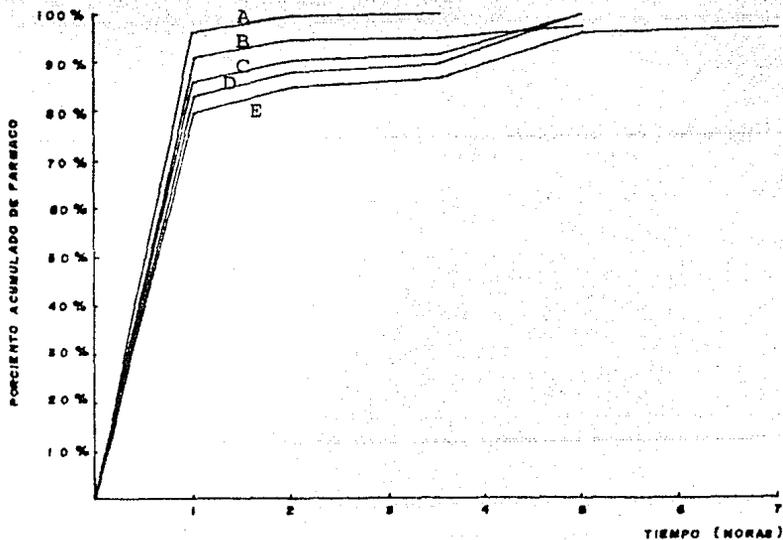


GRAFICA No. 4  
Gráfica de liberación de microesferas de azul de metileno recubiertas con Acetato Ftalato de Celulosa. (Concentración: A:3%, B:5%, C:10%, D:15%, E:20%).



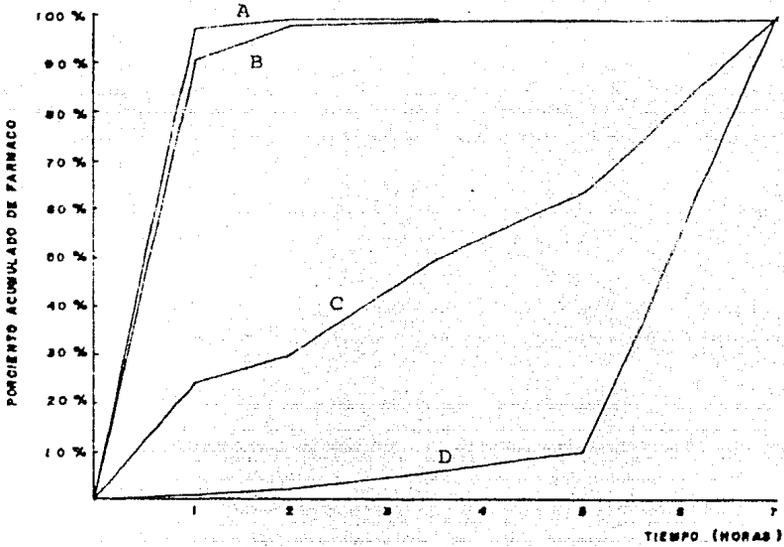
GRAFICA No. 5

Gráfica de liberación de microesferas de azul de metileno recubiertas con Eudragit S. (Concentración: A:3%, B:5%, C:10%, D:15%, E:20%).



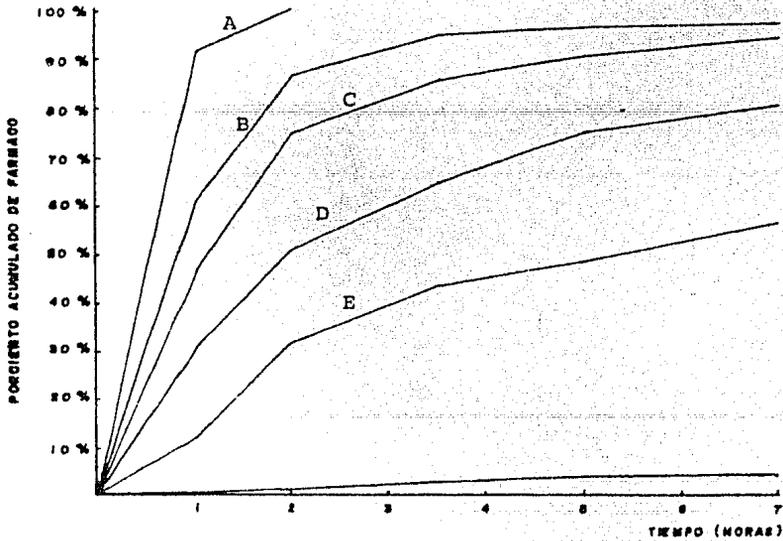
GRAFICA No. 6

Gráfica de liberación de microesferas de azul de metileno recubiertas con Eudragit L. (Concentración: A:3%, B:5%, C:10%, D:15%, E:20%).



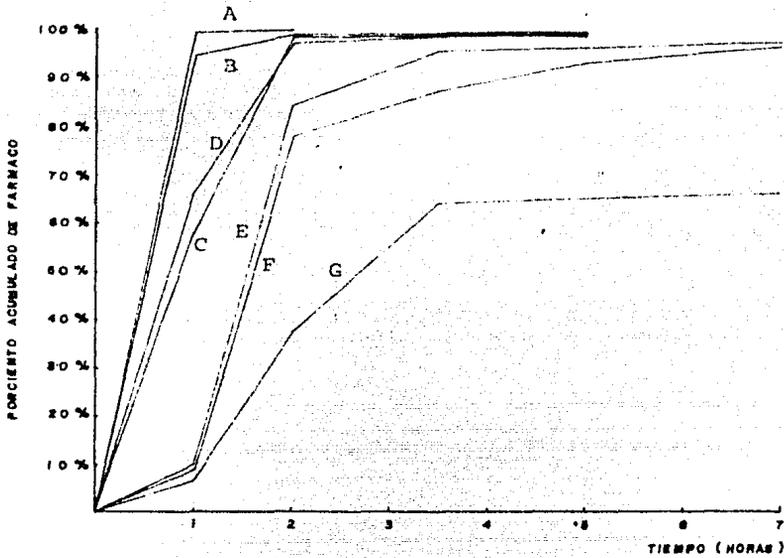
GRAFICA No. 7

Gráfica de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Goma Laca. (Concentración; A;3%, B;5%, C;7,3%, D;10%).



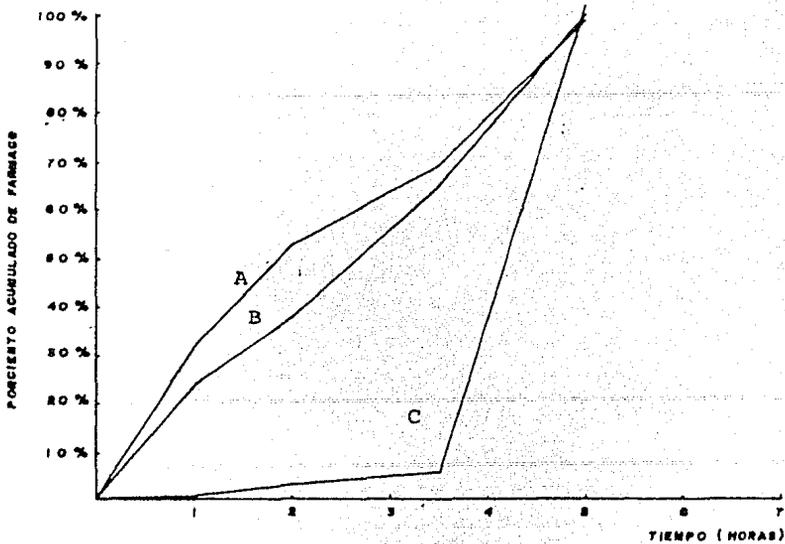
GRAFICA No. 8

Gráfica de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con -  
Eudragit RS. (Concentración: A:3%, B:5%, C:6.2%, D:7.2%, E:10%, -  
F: 15%).



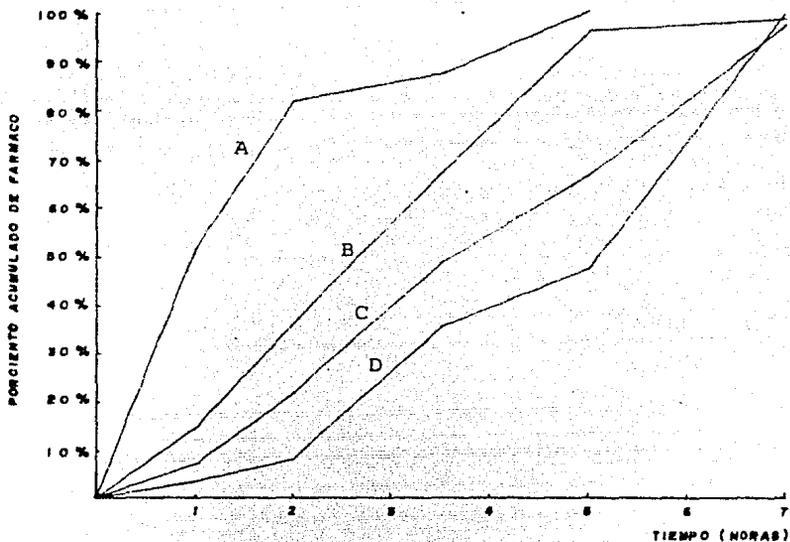
GRAFICA No. 9

Gráfica de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Eudragit RL. (Concentración: A:3%, B:5%, C:8,2%, D:10%, E:13%, F:15%, G:20%),



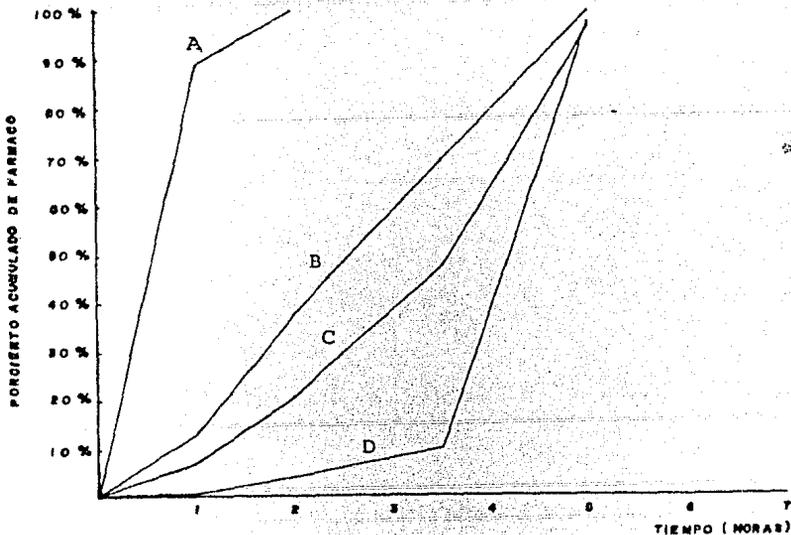
GRAFICA No. 10

Gráfica de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Acetato Ftalado de Celulosa. (Concentración:A:3%, B: 4.5%, C:5%).



GRAFICA No. 11

Gráfica de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Eudragit S, (Concentración; A:3%, B:4%, C:4,5%, D:5%, E:10%),



GRAFICA No. 12

Gráfica de liberación de microesferas de cafeína recubiertas con Eudragit L, (Concentración: A:3%, B:5%, C:6%, D:10%).

## IX. ANALISIS DE DATOS.

### A. RELACION ENTRE LA CONCENTRACION DE SUSTANCIAS DE RECUBRIMIENTO Y LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE LIBERACION.

De los resultados obtenidos se observa que existe una relación inversa entre la constante de velocidad de liberación y la concentración de sustancia de recubrimiento aplicado a cada tipo de microesferas, tanto de azul de metileno como de cafeína. Para la interpretación de los datos obtenidos se tomó como base el siguiente modelo:

$$\ln k = B_0 - B_1 \frac{1}{C}$$

donde:

$k$  = constante de velocidad de liberación.

$B_0$  = Parámetro del modelo

$C$  = Concentración de la sustancia de recubrimiento

$B_1$  = Parámetro del modelo; el cual representa la cantidad de trabajo necesario para liberar al fármaco de la microesfera

se efectuaron regresiones lineales del logaritmo natural de la

constante de velocidad de liberación y el inverso de la concentración de sustancias de recubrimiento, de tal manera que la pendiente de la recta se pueda interpretar como una medida de la cantidad de trabajo necesario para liberar al fármaco de la microesfera en que está contenido.

De esta forma se cuantifica el grado en que alteran las distintas sustancias de recubrimiento empleadas en el estudio, a la constante de velocidad de liberación para cada uno de los dos tipos de microesferas recubiertas. Los resultados se muestran en las tablas (XIII y XIV).

Sustancia de recubrimiento	B(0)	B(1)	$r^2$
GOMA LACA	- 7.38115	1.96360	0.8770
EUDRAGIT RS	- 10.86433	15.89793	0.7953
EUDRAGIT RL	- 6.39094	7.28754	0.9411
C.A.P.	- 7.12163	1.49648	0.8758
EUDRAGIT S	- 7.06133	4.60954	0.9594
EUDRAGIT L	- 7.76755	9.93492	0.8594

TABLA No. XIII

Análisis de regresión y correlación lineal entre el logaritmo natural de la constante de velocidad de liberación y el inverso de la concentración de sustancias de recubrimiento en microesferas de azul de metileno.

Sustancia de recubrimiento	B(0)	B(1)	$r^2$
GOMA LACA	- 12.28908	36.29713	0.9752
EUDRAGIT RS	- 11.48617	32.34299	0.8678
EUDRAGIT RL	- 6.03570	13.59004	0.7015
C.A.P.	- 10.29268	12.66915	0.4234
EUDRAGIT S	- 10.55613	17.94846	0.9270
EUDRAGIT L	- 9.16011	23.4898	0.9890

TABLA No. XIV.

Análisis de regresión y correlación lineal entre el logaritmo natural de la constante de velocidad de liberación y el inverso de la concentración de sustancia de recubrimiento en microesferas de cafeína.

## B. USO DE MODELOS EMPIRICOS.

El presente análisis, se refiere a la búsqueda de modelos empíricos con fines predictivos; en específico, la búsqueda de relaciones entre la concentración de la sustancia de recubrimiento de las microesferas y los estimadores del modelo utilizado en la relación logaritmo del porcentaje de sustancia no liberada contra tiempo o una medida relacionada con los anteriores; con objeto de efectuar predicciones.

Si se desea desde el punto de vista de calidad del producto que éste cumpla con un perfil de liberación adecuado; dicho perfil se puede caracterizar en función de los parámetros del modelo de la relación del logaritmo de porcentaje de fármaco no liberado contra tiempo o en base a un área bajo la curva del perfil de liberación, la cual se podrá relacionar directamente con los parámetros del modelo. Es de esperarse entonces que, el establecimiento de una relación de tipo empírica entre la concentración de la sustancia de recubrimiento y el área bajo la curva del perfil de liberación, se pueda utilizar para predecir la concentración de la sustancia de recubrimiento que presente el perfil de liberación deseado.

El proceso predictivo consiste de los siguientes pasos:

1. Elección de los modelos empíricos.
2. Análisis de regresión y correlación de los modelos.
3. Elección del modelo con fines predictivos.
4. Predicción.

Los que ha continuación se describen:

1. ELECCION DE LOS MODELOS EMPIRICOS.

El modelo utilizado en la relación de la variable de respuesta (porciento liberado de fármaco) y la variable predictor (tiempo) fué:

$$(1 - y / y_{\text{máx}}) 100 = 10 (A - Kt) \quad (1)$$

Donde:

$y$  = Porciento de fármaco presente en el medio de liberación a tiempo  $t$ .

- $Y_{m\acute{a}x}$  = Porcentaje máximo de fármaco presente en el medio de liberación.
- $\Lambda$  = Parámetro del modelo; el cual representa el logaritmo del porcentaje de fármaco no presente en el medio de liberación a  $t = 0$ .
- $K$  = Parámetro del modelo; el cual representa una medida de la velocidad de liberación del fármaco en el medio de liberación a las condiciones experimentales.

De acuerdo con esta ecuación, los datos experimentales fueron sometidos a un análisis de regresión y correlación+, tomando en cuenta a la pareja  $t = 0$  y  $y = 0$ , de donde se obtuvieron los estimadores de los parámetros del modelo y el coeficiente de correlación, los cuales se encuentran citados en las tablas (XV- XXVI).

Una vez obtenida la información anterior, mediante la integral definida de la ecuación (1) (de 0 a 420 minutos) y

+ En el análisis de regresión, el método para estimar los parámetros es el de mínimos cuadrados.

empleando la siguiente ecuación:

$$f \left\{ (1 - (y/y_{\text{máx}})) * 100 \right\} = \frac{\ln 10}{k} (10^a) [1 - 10^{-k420}] \dots (2)$$

Donde:

$f \left\{ (1 - (y/y_{\text{máx}})) * 100 \right\}$  = Área bajo la curva del perfil de liberación del modelo de regresión (1) de 0 a 420 minutos.

$a$  = Estimador de A en el modelo de regresión (1).

$k$  = Estimador de K en el modelo de regresión (1).

Se obtuvieron los valores de área bajo la curva asociado a cada modelo de regresión para cada fármaco contenido en las microesferas y sustancias de recubrimiento respectivamente, citadas en las tablas (XXVII - XXVIII).

De las tablas (XXVII - XXVIII), se construyeron los diagramas de dispersión (gráficas 13-14) entre el área bajo la curva del perfil de liberación y la concentración de la sustan-

cia de recubrimiento, a partir de las cuales se pueden establecer las siguientes relaciones mediante modelos empíricos, entre ambas variables:

$$I = B_0 + B_1 C \text{ ----- (3)}$$

$$I = B_0 + B_1 \log C \text{ ----- (4)}$$

$$\log I = B_0 + B_1 C \text{ ----- (5)}$$

Donde:

C = Concentración de la sustancia de recubrimiento.

I = Area bajo la curva dada por el lado derecho de la ecuación (2).

B<sub>0</sub> = Parámetro del modelo.

B<sub>1</sub> = Parámetro del modelo o coeficiente de regresión asociado al área bajo la curva o a un metámetro de ésta.

## 2. ANALISIS DE REGRESION Y CORRELACION DE LOS MODELOS.

Para cada uno de los modelos empíricos propuestos anteriormente y empleando los datos de las tablas (XXVII-XXVIII),

se efectuó un análisis de regresión y correlación en los cuales se obtuvieron los estimadores de los parámetros  $B(0)$  y  $B(1)$  y el coeficiente de correlación, mostrados en las tablas (XXIX - XL).

### 3. ELECCION DEL MODELO CON FINES PREDICTIVOS.

La capacidad que tiene un modelo para relacionar a una variable de respuesta -área bajo la curva de un perfil de liberación- y a una variable predictora -la concentración de la sustancia de recubrimiento-; está representada por el coeficiente de correlación  $r^2$ . Este se puede interpretar como una medida de la desviación de los datos experimentales a la línea de regresión dada por el modelo de regresión obtenido en el análisis. Por sus propiedades matemáticas el valor del coeficiente de correlación puede variar entre cero y uno. Un valor de cero nos indica una desviación máxima de los datos experimentales a la línea de regresión, mientras que un valor de uno indica una desviación de cero; es decir, los datos experimentales se ajustan a la línea de regresión dada por el modelo obtenido en el análisis. Es de esperarse por lo tanto que los modelos de regresión que se vayan a utilizar con fines predictivos tengan asociado un coeficiente de correlación cercano a la unidad.

En las tablas (XLI - XLII), se presentan el modelo de regresión que tiene asociado el mayor coeficiente de correlación para cada sustancia de recubrimiento y fármaco respectivamente; los cuales permitirán predecir la concentración de la sustancia de recubrimiento que de lugar a un perfil de liberación adecuado.

#### 4. PREDICCIÓN.

Uno de los controles que permiten asegurar una parte de la calidad de una forma farmacéutica de liberación controlada es la prueba de liberación del principio activo, descrita en el N.F. XIV. En nuestro caso, se pretende encontrar un perfil de liberación que cumpla con las siguientes características:

Tiempo (min)	Fármaco liberado (%)
60	20 - 40
210	50 - 70
420	80 - 100

El caso ideal proveniente de la tabla anterior es:

Tiempo (min)	Fármaco liberado (%)
0	0
60	30
210	60
420	90

Empleando el modelo indicado en la ecuación (1), se efectuó un análisis de regresión y correlación con los datos del caso ideal de liberación, encontrando los siguientes estimadores para A y K:

$$a = 2.02998 \quad k = 2.38085 \times 10^{-3}$$

Con un coeficiente de correlación  $r^2 = 0.97920$

A partir de los valores de a y k, se calculó el área bajo la curva del perfil de liberación empleando la ecuación (2), encontrando el siguiente valor:

$$I = 93261.283$$

El valor anterior caracteriza un perfil de liberación que cumple con la característica de calidad que debe reunir una forma farmacéutica de liberación controlada.

Una vez que se ha establecido el valor de área bajo la curva, se puede predecir de manera teórica la concentración de sustancia de recubrimiento necesaria para obtener el perfil de liberación de fármaco ideal en cada tipo de microesferas.

Esto se puede lograr de manera analítica, a partir de la relación área bajo la curva y concentración de sustancia de recubrimiento, el cual se muestra en las tablas (XLI - XLII), o mediante interpolación gráfica (Gráficas 15 - 26).

Los valores de concentración obtenidos a partir de los cálculos analíticos se muestra en las tablas (XLIII-XLIV) para cada tipo de microesferas.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	1.5493	- 2.95625 x 10 <sup>-3</sup>	0.66193
5	1.7512	- 2.48755 x 10 <sup>-3</sup>	0.77148
10	1.9048	- 1.56338 x 10 <sup>-3</sup>	0.84567
15	1.9256	- 1.06563 x 10 <sup>-3</sup>	0.83809
20	1.9435	9.62040 x 10 <sup>-4</sup>	0.86303

TABLA No. XV.

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de azul de metileno no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Goma Laca.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	1.7808	2,9997 x 10 <sup>-3</sup>	0.99220
5	1.9532	1.4900 x 10 <sup>-3</sup>	0.96851
10	2.0028	4.2669 x 10 <sup>-5</sup>	0.83852

TABLA No. XVI.

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de azul de metileno no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Eudragit RS.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	1.3106	4.3505 x 10 <sup>-3</sup>	0.63493
5	1.5716	3.6746 x 10 <sup>-3</sup>	0.76132
10	1.7678	2.1128 x 10 <sup>-3</sup>	0.82808
15	1.8066	1.6187 x 10 <sup>-3</sup>	0.81974
20	2.0021	1.0753 x 10 <sup>-3</sup>	0.93278

TABLA No. XVII

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de azul de metileno no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Eudragit RL.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	1.9761	1.5250 x 10 <sup>-2</sup>	0.99797
5	1.6280	5.5926 x 10 <sup>-3</sup>	0.73096
7	1.7397	3.8210 x 10 <sup>-3</sup>	0.72619
15	1.7708	3.4775 x 10 <sup>-3</sup>	0.73877
20	1.8971	4.6235 x 10 <sup>-3</sup>	0.90723

TABLA No. XVIII

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de azul de metileno no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Acetato Ftalato de Celulosa.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	2.0193	1.5780 x 10 <sup>-2</sup>	0.99875
5	1.9396	9.1531 x 10 <sup>-3</sup>	0.98670
10	1.7346	4.8234 x 10 <sup>-3</sup>	0.93235
15	1.8826	3.5338 x 10 <sup>-3</sup>	0.96252
20	1.8281	2.2178 x 10 <sup>-3</sup>	0.87802

TABLA No. XIX

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de azul de metileno no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Eudragit S.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	1.6939	4.3657 x 10 <sup>-3</sup>	0.71067
5	1.7371	3.8670 x 10 <sup>-3</sup>	0.72186
10	1.8689	2.2470 x 10 <sup>-3</sup>	0.76773
15	1.9637	2.0825 x 10 <sup>-3</sup>	0.89164
20	2.0083	7.7664 x 10 <sup>-4</sup>	0.85154

TABLA No. XX

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de azul de metileno no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Eudragit L.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	2.0195	1.7771 x 10 <sup>-2</sup>	0.99899
5	1.4743	7.7005 x 10 <sup>-3</sup>	0.84256
7.3	1.9916	9.5774 x 10 <sup>-4</sup>	0.96963
8.6	1.9600	1.3097 x 10 <sup>-3</sup>	0.97281
10	2.0054	1.2062 x 10 <sup>-4</sup>	0.95779

TABLA No. XXI

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de - cafeína no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Goma Laca.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	2.0000	1.1604 x 10 <sup>-2</sup>	1.0000
5	1.9312	4.9621 x 10 <sup>-3</sup>	0.97911
6.2	1.9140	2.3926 x 10 <sup>-3</sup>	0.95810
7.2	2.0139	2.7335 x 10 <sup>-3</sup>	0.99622
10	1.9857	7.3895 x 10 <sup>-4</sup>	0.94935
15	2.0004	4.4229 x 10 <sup>-5</sup>	0.98765

TABLA No XXII

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de - cafeína no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Eudragit-RS.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	2.0000	2.3875 x 10 <sup>-2</sup>	1.0000
5	1.9180	1.3796 x 10 <sup>-2</sup>	0.99130
8.2	2.2495	1.2608 x 10 <sup>-2</sup>	0.94561
10	2.2133	1.2514 x 10 <sup>-2</sup>	0.95836
13	2.0572	5.4332 x 10 <sup>-3</sup>	0.87310
15	2.0710	4.0955 x 10 <sup>-3</sup>	0.94462
20	2.3210	6.6121 x 10 <sup>-3</sup>	0.94462

TABLA No. XXIII

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de -  
cafeína no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Eudragit-  
RL.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	1.9945	1.9675 x 10 <sup>-3</sup>	0.98878
4.5	2.0058	1.7060 x 10 <sup>-3</sup>	0.98509
5	2.0042	1.2228 x 10 <sup>-4</sup>	0.91154

TABLA No. XXIV

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de -  
cafeína no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Acetato -  
Ftalato de Celulosa.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	2.0942	5.8139 x 10 <sup>-3</sup>	0.97947
4	2.2531	3.8246 x 10 <sup>-3</sup>	0.86957
4.5	2.0446	1.2478 x 10 <sup>-3</sup>	0.97399
5	2.0337	7.5150 x 10 <sup>-4</sup>	0.94041
10	2.0078	9.8236 x 10 <sup>-5</sup>	0.78641

TABLA No. XXV

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de cafeína no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Eudragit-S.

Concentración sustancia de recubrimiento	A	k (min <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
3 (%)	2.0000	1.0516 x 10 <sup>-2</sup>	1.00000
5	2.0624	1.9872 x 10 <sup>-3</sup>	0.92319
6	2.0358	1.1359 x 10 <sup>-3</sup>	0.92354
8.5	2.0255	1.6465 x 10 <sup>-3</sup>	0.97653
10	2.0071	1.8703 x 10 <sup>-4</sup>	0.89709

TABLA No. XXVI

Análisis de regresión y correlación del modelo (1) entre el porcentaje de cafeína no liberado y el tiempo, en microesferas recubiertas con Eudragit-L.

CONCENTRACION DE SUSTANCIA DE RECUBRI - MIENTO. (%)	AREA BAJO LA CURVA (por ciento. Min.)					
	GOMA LACA	EUDRAGIT RS	EUDRAGIT RL	C.A.P.	EUDRAGIT S	EUDRAGIT L
3	26009.65	43790.85	10660.15	14290.44	15254.85	25665.15
5	47488.40	105906.8	22698.37	17404.14	21886.95	31732.02
10	92209.40	219558.87	55574.21	32271.10	25665.56	67147.40
15	117097.9		72081.84	37708.77	48094.16	88129.12
20	127263.6		139111.4	38846.44	61705.41	159605.0

TABLA No. XXVII

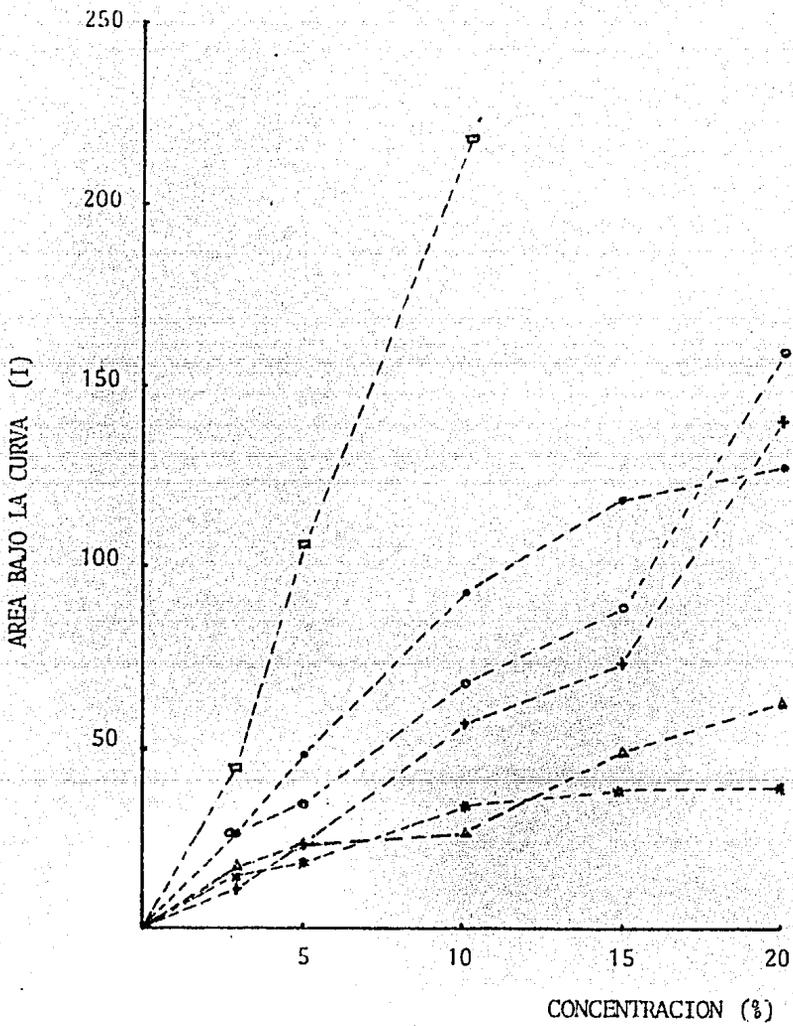
Valores de área bajo la curva de la relación por ciento no liberado contra tiempo, en microesferas de azul de metileno, obtenidos para cada sustancia de recubrimiento de la ecuación No. (2).

% DE SUSTAN- CIA DE RECU- BRIMIENTO.	AREA BAJO LA CURVA ( por ciento.min.)					
	GOMA LACA	EUDRAGIT RS	EUDRAGIT RL	C.A.P.	EUDRAGIT S	EUDRAGIT L
3	13552.03	19842.76	9644.335	98321.67	49020.20	21895.17
4					100425.3	
4.5				110511.0	143311.4	
5	8907.245	16935.66	13818.52	212058.1	171053.7	114197.5
6						146744.7
6.2		71142.36				
7.2		80790.62				
7.5	142419.5					
8.2			32438.98			
8.5						118150.9
8.6	115158.2					
10	212812.2	153958.4	30068.87		216279.0	207060.0
13			48093.34			
15		218185.4	64946.49			
20			72803.13			

TABLA No. XXVIII

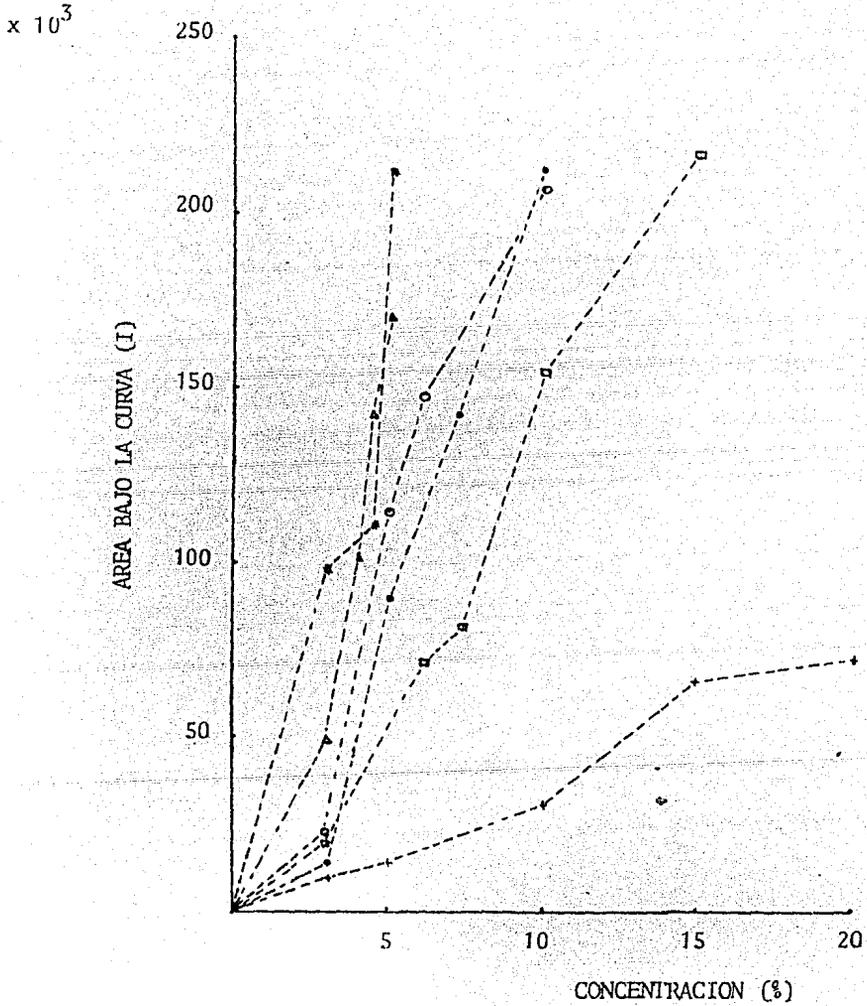
Valores de área bajo la curva de la relación por ciento no liberado contra tiempo, en microesferas de cafeína, -  
obtenidos para cada sustancia de recubrimiento de la ecuación No. (2).

$\times 10^3$



GRAFICA No. 13

Diagrama de dispersión de área bajo la curva contra concentración de sustancia de recubrimiento en microesferas de azul de metileno ( • goma laca, ◻ eudragit RS, + eudragit RL, • acetato ftalato de celulosa, Δ eudragit S, ◊ eudragit-L).



GRAFICA No. 14

Diagrama de dispersión de área bajo la curva contra concentración de sustancia de recubrimiento en microesferas de cafeína (• goma laca, ◊ eudragit RS, + eudragit RL, ◻ acetato de celulosa, ▲ eudragit S, ○ eudragit I).

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	17909.87	6047.541	0.93532
$I = B_0 + B_1 \log C$	-37898.41	128863.7	0.99385
$\log I = B_0 + B_1 C$	4.43890	0.03835	0.84098

TABLA No. XXIX

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Goma Laca y el área bajo la curva, en microesferas de azul de metileno.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	-24827.39	24652.15	0.99441
$I = B_0 + B_1 \log C$	-122480.4	338580.9	0.99354
$\log I = B_0 + B_1 C$	4.44431	0.09296	0.91397

TABLA No. XXX

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Eudragit RS y el área bajo la curva, en microesferas de azul de metileno.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	-14332.58	7014.886	0.94672
$I = B_0 + B_1 \log C$	-66948.98	136452.8	0.83831
$\log I = B_0 + B_1 C$	3.98743	0.06019	0.93244

TABLA No. XXXI

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Eudragit RL y el área bajo la curva, en microesferas de azul de metileno.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	11675.15	1549.908	0.89327
$I = B_0 + B_1 \log C$	-2881.819	33299.12	0.96492
$\log I = B_0 + B_1 C$	4.13165	0.02659	0.85462

TABLA No. XXXII

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Acetato Ftalato de Celulosa y el área bajo la curva, en microesferas de azul de metileno.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	5617.013	2726.790	0.95688
$I = B_0 + B_1 \log C$	-14773.45	52974.30	0.84516
$\log I = B_0 + B_1 C$	4.11048	0.03491	0.96309

TABLA No. XXXIII

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Eudragit S y el área bajo la curva, en microesferas de azul de metileno.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	-4829.932	7479.782	0.94324
$I = B_0 + B_1 \log C$	-59442.08	143893.3	0.81693
$\log I = B_0 + B_1 C$	4.29017	0.04590	0.98137

TABLA No. XXXIV

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Eudragit L y el área bajo la curva, en microesferas de azul de metileno.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	-96104.77	28713.07	0.84852
$I = B_0 + B_1 \log C$	-191397.8	364881.1	0.76951
$\log I = B_0 + B_1 C$	3.34340	0.20368	0.80800

TABLA No. XXXV

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Goma Laca y el área bajo la curva, en microesferas de cafeína.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	-46913.06	18153.74	0.95695
$I = B_0 + B_1 \log C$	-162927.3	307602.1	0.88811
$\log I = B_0 + B_1 C$	4,06666	0.95018	0.79051

TABLA No. XXXVI

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Eudragit RS y el área bajo la curva, en microesferas de cafeína.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	-3776.801	4019.559	0.95884
$I = B_0 + B_1 \log C$	-37330.21	79806.79	0.88991
$\log I = B_0 + B_1 C$	3.92981	0.053347	0.90334

TABLA No. XXXVII

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Eudragit RL y el área bajo la curva, en microesferas de cafeína.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	-49786.67	45620.06	0.57820
$I = B_0 + B_1 \log C$	-96927.01	389084.6	0.53252
$\log I = B_0 + B_1 C$	4.55289	0.13618	0.62111

TABLA No. XXXVIII

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Acetato Ftalato de Celulosa y el área bajo la curva, en microesferas de cafeína.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	28012.61	20377.61	0.7474
$I = B_0 + B_1 \log C$	-76351.897	309483.90	0.87053
$\log I = B_0 + B_1 C$	4.71118	0.070105	0.58098

TABLA No. XXXIX

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Eudragit S y el área bajo la curva, en microesferas de cafeína.

MODELO	B(0)	B(1)	r <sup>2</sup>
$I = B_0 + B_1 C$	-12518,67	20634,52	0.73560
$I = B_0 + B_1 \log C$	-103790.56	290218,7	0.79300
$\log I = B_0 + B_1 C$	4.27929	0.10934	0.64935

TABLA No. XL

Análisis de regresión y correlación de los modelos (3), (4) y (5) entre la concentración de Eudragit L y el área bajo la curva, en microesferas de cafeína.

Sustancia de recubrimiento	MODELO	$r^2$
GOMA LACA	$I = B_0 + B_1 \log C$	0.99385
EUDRAGIT RS	$I = B_0 + B_1 C$	0.99441
EUDRAGIT RL	$I = B_0 + B_1 C$	0.94672
C. A. P.	$I = B_0 + B_1 \log C$	0.96492
EUDRAGIT S	$\log I = B_0 + B_1 C$	0.96309
EUDRAGIT L	$\log I = B_0 + B_1 C$	0.98137

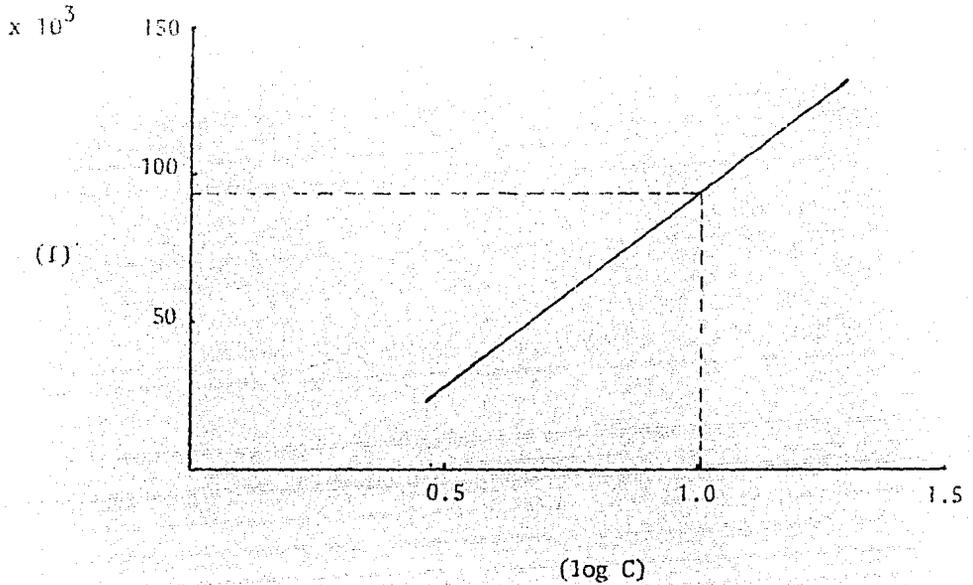
TABLA No. XLI

Modelos con más alta correlación para la relación concentración de sustancias de recubrimiento contra área bajo la curva, en microesferas de azul de metileno.

Sustancia de Recubrimiento	MODELO	$r^2$
GOMA LACA	$I = B_0 + B_1 C$	0.84852
EUDRAGIT RS	$I = B_0 + B_1 C$	0.95695
EUDRAGIT RL	$I = B_0 + B_1 C$	0.95884
C. A. P.	$\log I = B_0 + B_1 C$	0.62111
EUDRAGIT S	$I = B_0 + B_1 \log C$	0.87053
EUDRAGIT L	$I = B_0 + B_1 \log C$	0.79300

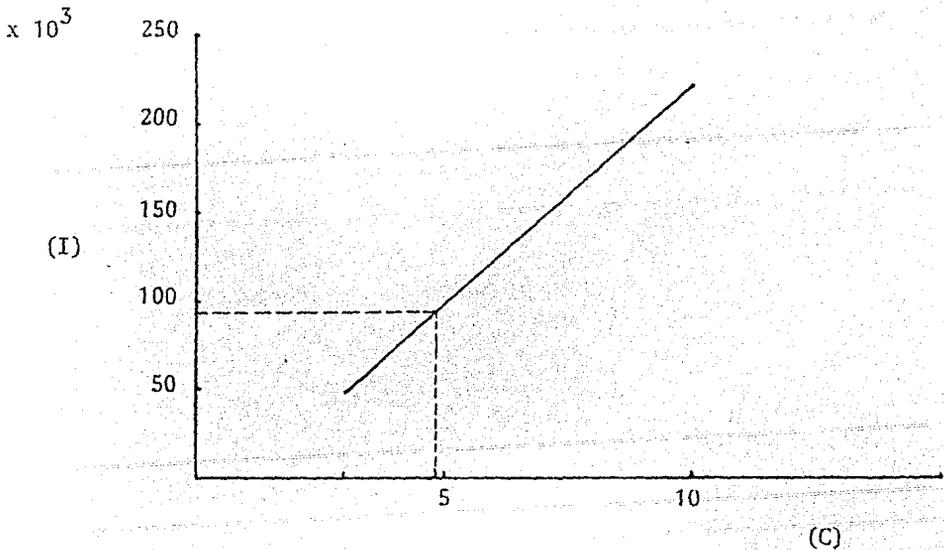
TABLA No. XLII

Modelos con más alta correlación para la relación concentración de sustancias de recubrimiento contra área bajo la curva, en microesferas de cafeína.



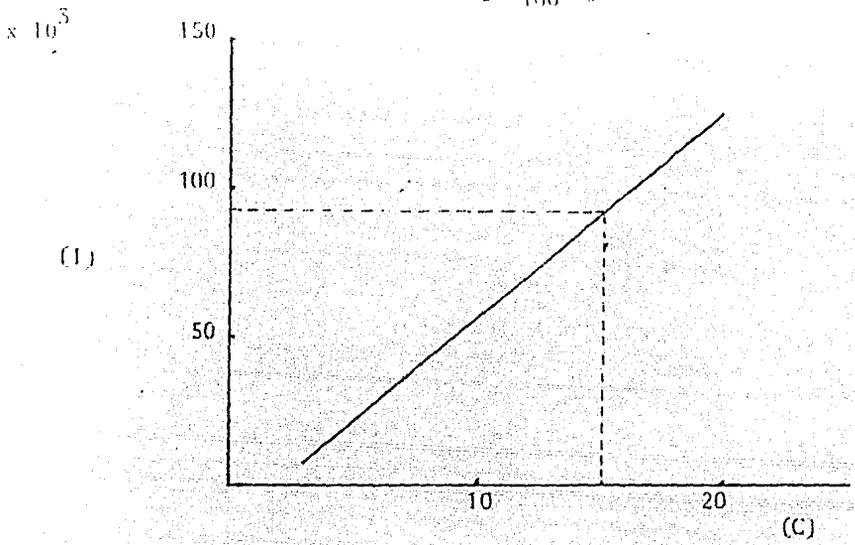
GRAFICA No. 15

Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( $I=93261.283$ ) -  
contra concentración de Goma Laca en microesferas de azul de metileno.

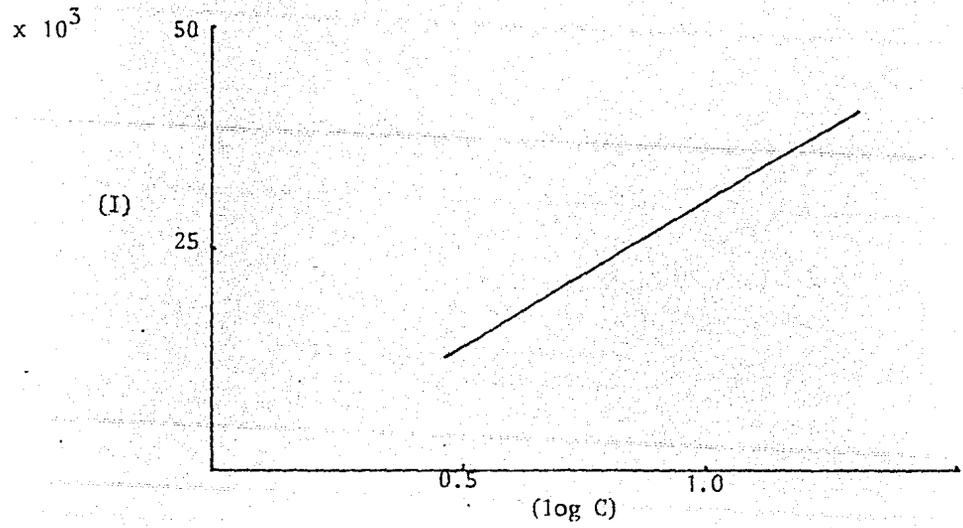


GRAFICA No. 16

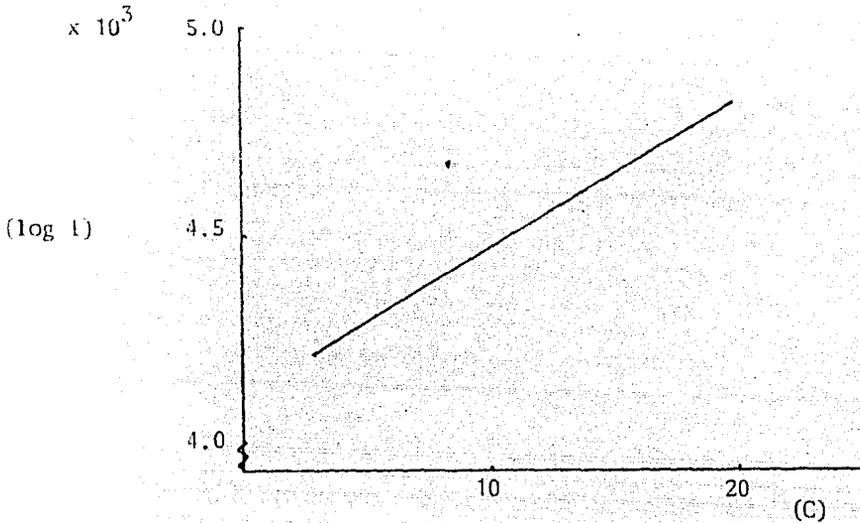
Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( $I = 93261.283$ ) -  
contra concentración de Eudragit RS en microesferas de azul de metileno.



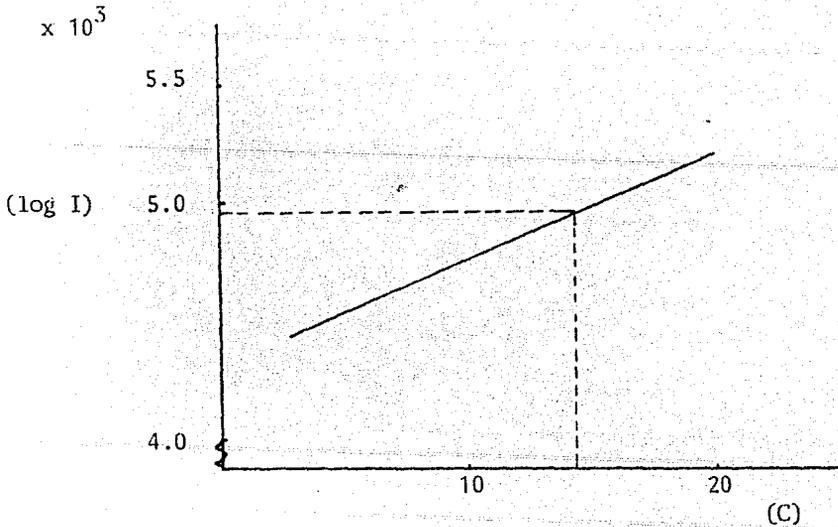
GRAFICA No. 17  
Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( I = 93261.283 )  
contra concentración de Eudragit RL en microesferas de azul de metileno.



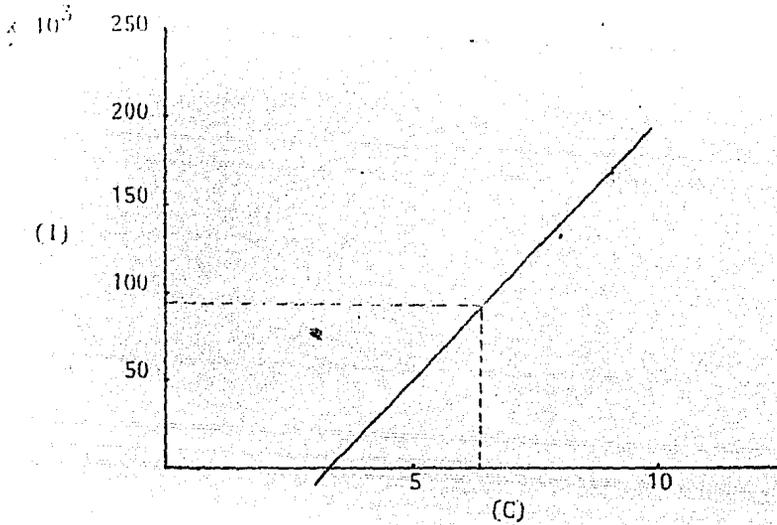
GRAFICA No. 18  
Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( I = 93262.283 ) -  
contra concentración de Acetato Ftalato de Celulosa en microesferas de azul de metileno.



GRAFICA No. 19  
Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( $I = 93261.283$ ) -  
contra concentración de Eudragit S en microesferas de azul de meti  
leno.

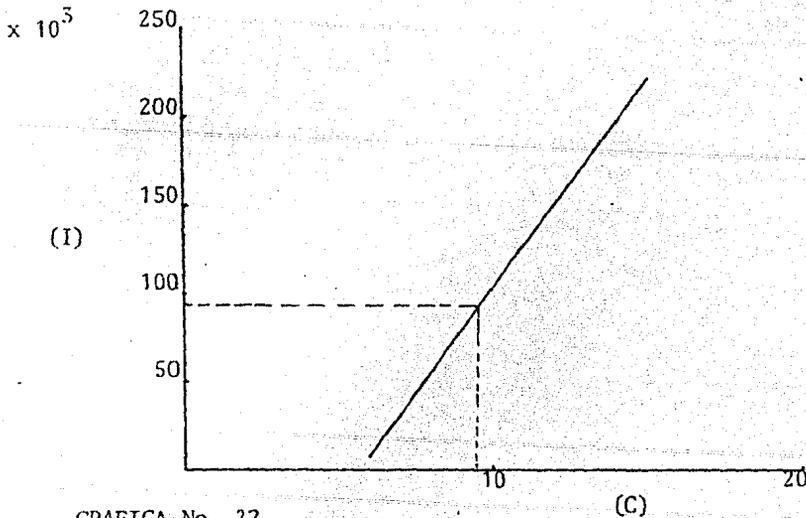


GRAFICA No. 20  
Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( $I=93261.283$ ) -  
contra concentración de Eudragit L en microesferas de azul de -  
metileno.



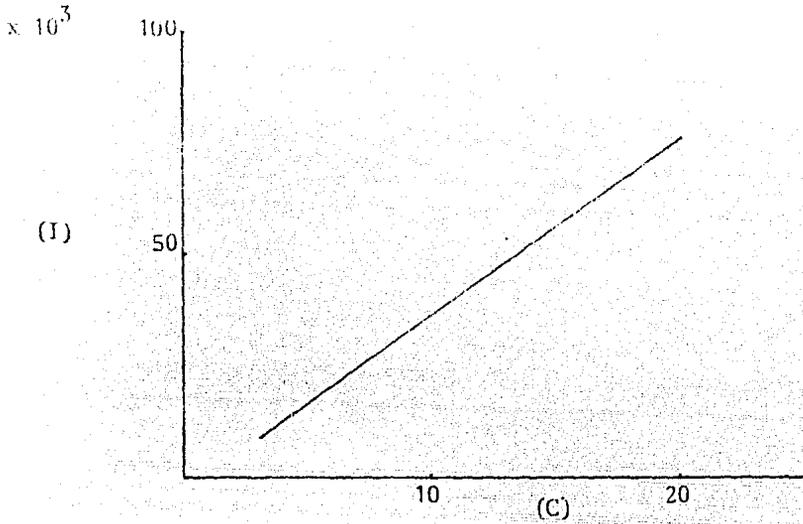
GRAFICA No. 21

Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( I = 93261.283) -  
 contra concentración de Goma Laca en microesferas de cafeína.



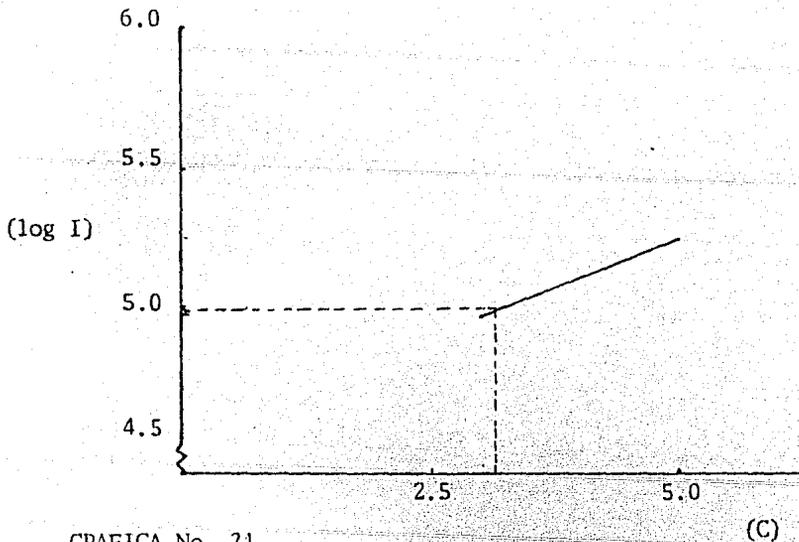
GRAFICA No. 22

Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( I = 93261.283) -  
 contra concentración de Eudragit RS en microesferas de cafeína.



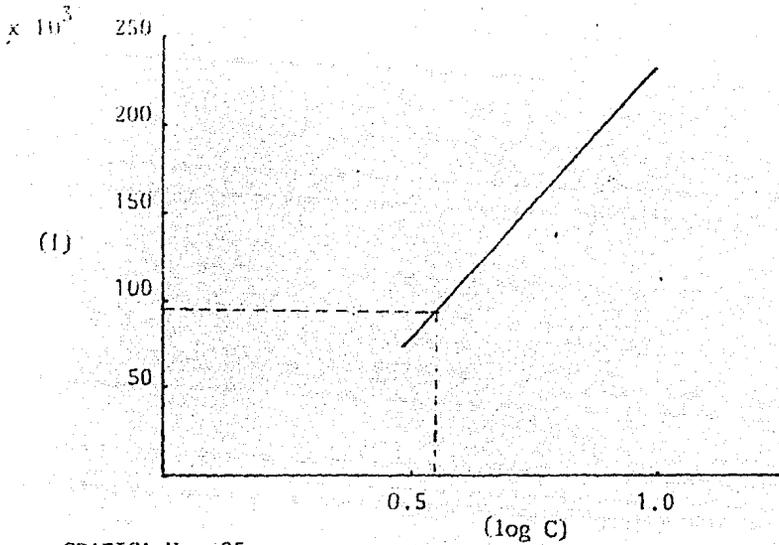
GRAFICA 23

Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( I = 93261,283 ) -  
contra concentración de Eudragit RL en microesferas de cafeína.

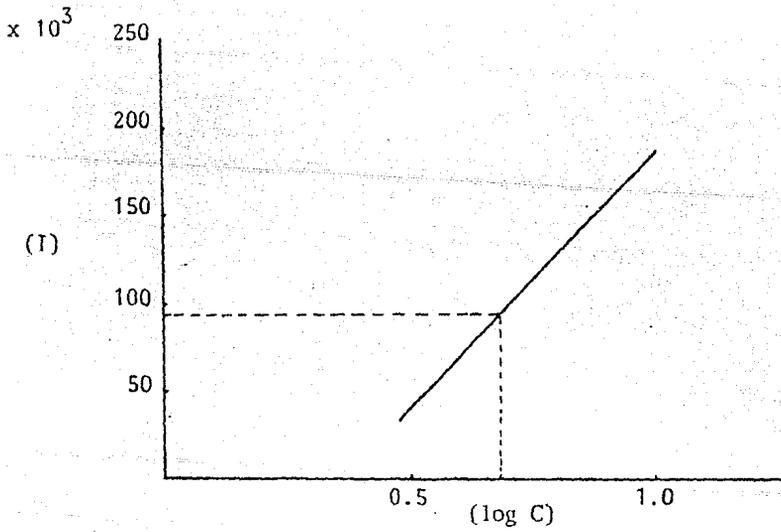


GRAFICA No. 24

Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( I = 93261,283 ) -  
contra concentración de Acetato Ftalato de Celulosa en microesferas  
de cafeína.



GRAFICA No. 25  
Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( I = 93262.283) -  
contra concentración de Eudragit S en microsferas de cafeína.



GRAFICA No. 26  
Diagrama de interpolación de área bajo la curva ( I = 93261.283) -  
contra concentración de Eudragit L en microsferas de cafeína.

Sustancia de recubrimiento	Concentración - predicha por el modelo (%)	Región de explotación (%)	$r^2$
GOMA LACA	14.23	3 - 20	0.99385
EUDRAGIT RS	4.79	3 - 10	0.99141
EUDRAGIT RL	15.33	3 - 20	0.94672
C. A. P.	771.35	3 - 20	0.96492
EUDRAGIT S	24.61	3 - 20	0.96309
EUDRAGIT L	14.80	3 - 20	0.98137

TABLA No. XLIII

Valores predictivos de la concentración de sustancia de recubrimiento por el modelo, para un área bajo la curva de 93262.283 en microesférus de azul de metileno.

Sustancia de Recubrimiento	Concentración - predicha por el Modelo (%)	región de explotación (%)	$r^2$
GOMA LACA	6.59	3 - 10	0.84852
EUDRAGIT RS	7.72	3 - 15	0.95695
EUDRAGIT RL	24.14	3 - 20	0.95884
C. A. P.	3.06	3 - 5	0.62111
EUDRAGIT S	3.53	3 - 10	0.87053
EUDRAGIT L	4.77	3 - 10	0.79300

TABLA No. XLIV

Valores predictivos de la concentración de sustancia de recubrimiento por el modelo, para un área bajo la curva de 93262.283 en microesferas de caféna.

## X. DISCUSION.

Las microesferas de azul de metileno recubiertas, muestran con las seis sustancias de recubrimiento empleadas que la cantidad de trabajo necesaria para liberarla de las microesferas en que está contenida es menor al observado para las microesferas de cafeína. Este hecho, se debe a la naturaleza iónica del azul de metileno, cuyo valor de  $pK_a$  de -1, lo hace muy soluble en las regiones de pH en que se efectuaron las pruebas de liberación de 1.2 a 7.5.

Así mismo, podemos observar que los cambios en la constante de velocidad de liberación de azul de metileno no son tan significativos como en el caso de la cafeína cuando se aumenta la concentración de la sustancia de recubrimiento.

De las seis sustancias empleadas en el recubrimiento de las microesferas de azul de metileno, el Eudragit RS mostró el efecto más marcado sobre la constante de velocidad de liberación (valor de pendiente más alto); esto se puede deber a que en la estructura molecular del Eudragit RS los grupos metacrilatos y acrilatos neutros formen redes muy fuertes que impidan a la molécula de azul de metileno atravesarlo).

Para el caso de los recubrimientos de Eudragit RS y Eudragit RL, se debe aplicar aproximadamente el doble de trabajo en el primero, para liberar al azul de metileno de las microsferas, en relación al Eudragit RL. Esto se puede explicar por el hecho de que aún cuando sus estructuras moleculares son semejantes, la relación molar que guardan los grupos amonio y los metacrilatos y acrilatos neutros en la estructura es dos veces mayor en el Eudragit RS que en el Eudragit RL.

En estos dos tipos de sustancias de recubrimiento se observa que los ésteres de la estructura están condicionando la permeabilidad de los recubrimientos.

En los resultados obtenidos con Eudragit L y Eudragit S, se observa que el primero ejerce un efecto mayor que el segundo sobre la constante de velocidad de liberación, aún cuando se esperaba que debido a la mayor cantidad de metacrilato en la estructura del Eudragit S, éste ejerciera un efecto mayor. Aquí sin embargo, vemos que el Eudragit L al tener menor cantidad de metacrilatos, presenta más moléculas de ácido metacrílico libre que posiblemente interaccionen químicamente con el azul de metileno, reteniéndolo con mayor fuerza que el Eudragit S.

El Acetato Butirato de Celulosa y la Goma Laca, son las dos sustancias que ejercen un efecto casi nulo sobre la constante de velocidad de liberación; se puede suponer en este caso que aún cuando ambos son polímeros, sus estructuras se encuentren muy separadas y resulten bastante permeables al azul de metileno.

Las microesferas de cafeína recubiertas, muestran con las seis sustancias de recubrimiento empleadas, valores altos de pendiente, lo cual significa que para poder liberarla de la microesfera en que está contenida se requiere mayor trabajo o energía que en el caso de microesferas de azul de metileno. En la explicación de este fenómeno se debe considerar en primer término la menor solubilidad de la cafeína y en segundo término el carácter básico de ésta, que puede originar interacciones con los grupos ácidos de las sustancias de recubrimiento.

Así mismo podemos observar, que los cambios en la constante de velocidad de liberación de la cafeína son más significativos en relación con las constantes obtenidas con el azul de metileno cuando se aumenta la concentración de la sustancia de recubrimiento.

Nuevamente se observa que las sustancias de recubrimiento Eudragit RL y Eudragit RS siguen mostrando un comportamiento semejante al seguido con las microesferas de azul de metileno, con la excepción de que los valores de pendiente son mayores. Lo mismo sucede con el Eudragit L y Eudragit S, sin embargo se observa que la sustancia de recubrimiento Goma Laca muestra una marcada diferencia en su comportamiento de liberación; el valor de pendiente obtenido es el más alto, lo cual indica que existe una interacción muy fuerte entre la cafeína y la estructura química de la Goma Laca,

La forma como afecta cada sustancia de recubrimiento a la constante de velocidad de liberación, para cada tipo de microesferas estudiada, se puede esquematizar en orden creciente en la forma siguiente:

Microesferas de azul de metileno:

Acetato Ftalato  
de Celulosa

Eudragit RL

< Eudragit S <

< Eudragit RS

Goma Laca

Eudragit L

Microesferas de cafeína:

Acetato Ftalato  
de Celulosa

Eudragit RS

< Eudragit S < Eudragit L <

Eudragit RL

Goma Laca

Se puede observar que cuatro sustancias de recubrimiento; Acetato Ftalato de Celulosa, Eudragit S, Eudragit L y Eudragit RS muestran comportamiento casi similares en ambos tipos de microesferas. Sin embargo, existen dos sustancias, Eudragit RL y Goma Laca que no presentan el mismo comportamiento, lo cual hace suponer la posible existencia de interacción química entre la sustancia contenida en la microesfera y las sustancias de recubrimiento.

## XI. CONCLUSIONES.

- A. La concentración de la sustancia de recubrimiento presenta una relación inversa con la constante de velocidad de liberación de un fármaco en microesferas. Es decir, un incremento en la concentración debe provocar una disminución en la constante de velocidad.
- B. El azul de metileno y la cafeína, presentan distintos comportamientos en su constante de velocidad de liberación para una misma sustancia de recubrimiento; por lo que deben ser estudiadas más ampliamente las características fisicoquímicas de los fármacos cuando se efectúen recubrimientos en microesferas.
- C. Las sustancias de recubrimiento ejercen efectos distintos en la constante de velocidad de liberación, debido a que cada una de ellas presenta características fisicoquímicas propias.
- D. El establecimiento de modelos empíricos entre la concentración de sustancias de recubrimiento y algún parámetro que se asocie a la velocidad de liberación de los fármacos, -para el caso presente, área bajo la cur

va del perfil de liberación según la ecuación (2) - tiene un uso de predicción que permite diseñar la liberación de fármacos a partir de microesferas.

#### XII. PROPUESTA.

El uso de modelos matemáticos para predecir concentraciones de sustancia de recubrimiento, para un perfil de liberación deseado, puede representar una herramienta de gran utilidad para el desarrollo de microesferas de liberación controlada.

Se propone, el desarrollo de un estudio en el cual, se puedan establecer modelos matemáticos con fines predictivos, empleando diferentes sustancias de recubrimiento para tres o más grupos de fármacos contenidos en microesferas. Cada uno de estos grupos estaría caracterizado por parámetros físico-químicos diferentes.

El objetivo de efectuar este estudio sería que, cuando se requiera desarrollar un fármaco en microesferas, se podría, en función de sus características físico-químicas situarlo en uno de los grupos y de esta manera poder establecer la concentración y el tipo o tipos de sustancia de recubrimiento a emplear que permita observar un perfil de liberación deseado.

XIII. BIBLIOGRAFIA.

1. Arancibia, A.. II. Fármaco Ed. Pr.. 27, 181 (1972).
2. Banker, G.S., Chalmers, R.K.. Pharmaceutics and Pharmacy Practice. J.B. Lippincott Company. USA. 1982.
3. Añache, J.M., et al.. Biofarmacia. Ed. El Manual Moderno México. 1983.
4. Ballard, B.E., Nelson, E.. "Prolonged-Action Pharmaceuticals" in Remington's Pharmaceutical Sciences. XIV. Ed. Mack Publishing Company. USA. 1970.
5. Harvey, S.C.. "Drug Absorption, Action, and Disposition" in Remington's Pharmaceutical Science. XIV. Ed. Mack Publishing Company. USA. 1970.
6. Stempel, E.. Drug Cosm. Ind. 98, 44 (1966).
7. Cooper, J.. J. Mond. Pharm. 4, 24 (1961).
8. Sjögren, J.. J. Mond. Pharm. 4, 32 (1961).
9. Blanch, J. et al.. II Fármaco Ed. Pr. 23, 182 (1968).
10. Wulf, O.. J. Pharm. Sci. 54, 1058 (1965).
11. Ritschel, W.A.. "Per oral Solid Dosage Forms with Prolonged Action" in Drug Design. Ed. Academic Press Inc. USA. 1973.
12. Stempel, E.. "Prolonged -Action Medications" en Dispensing of Medication. VII. Ed. Mack Publishing Company. USA. 1971.
13. Lehmann, K.. Pharma International. No. 3 (1971).
14. Lehmann, K., Dreher, D.. Pharmaceutical Technology International. 35, (1979).
15. U.S. Patent 312,041 (Febrero 10, 1885).
16. Australian Patent 109,438 (Enero 11, 1940).

17. U.S. Patent 2,738,303 (Marzo 15, 1956).
18. U.S. Patent 3,119,742 (Enero 28, 1964).
19. U.S. Patent 3,146,167 (Agosto 25, 1964).
20. U.S. Patent 2,895,880.
21. U.S. Patent 3,081,233 (Marzo 12, 1963).
22. U.S. Patent 3,282,700 (Noviembre 1, 1966).
23. U.S. Patent 3,492,397 (Enero 27, 1970).
24. U.S. Patent 3,520,970 (Julio 21, 1970).
25. Lehmann, K.. Arbetsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.v.. 18, 1 (1973).
26. Dreher, D.. Pharma International. No. 1 - 2 (1975).
27. Lehmann, K.. Practical Course in Lacquer Coating. Röhm - Pharma. Germany. 1979.
28. Kirk-Othmer.. Encyclopedia of Chemical Technology. 2nd - edition. Vol. 5. Ed. John Wiley and Sons. USA.
29. Eudragit RL y RS. Aplicaciones en la Fabricación de Medicamentos. Röhm Pharma GmbH. (Folleto).
30. British Pharmacopoeia. Vol. I, 1980.
31. Delporte, J.P., Jaminet, F.. J. Pharm. Belg. 31, 265 - (1976).
32. Eudragit L y S. Empleo en la Fabricación de Medicamentos. Röhm Pharma GmbH. (Folleto).
33. Eudragit. Lacas para Grageas. Röhm Pharma GmbH. (Folleto).
34. United States Pharmacopoeia. Nineteenth edition.
35. Clarke, E.G.C.. Isolation and Identification of Drugs. Vol. I. Ed. The Pharmaceutical Press. London. 1978.
36. The National Formulary. Fourteenth edition.