



22  
20  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores  
"CUAUTITLAN"

"ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE ALGUNOS  
AGENTES SURFACTANTES SOBRE LA LIBERA-  
CION DE UN PRINCIPIO ACTIVO HIDROSOLUBLE  
EN SUPOSITORIOS CON EXCIPIENTE DE BASE  
LIPOSOLUBLE"

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A :  
SERGIO GUTIERREZ PEREZ

Director de Tesis: M. en C. Vicente Alonso Pérez

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

1987



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

# I N D I C E

I.	Objetivos . . . . .	1
II.	Introducción . . . . .	2
II.1.	Pretenciones del Estudio . . . . .	2
II.2.	Generalidades . . . . .	2
11.2.1.	El Supositorio . . . . .	
11.2.1.a.	Definición . . . . .	3
II.2.2.	Reseña Histórica . . . . .	3
II.2.3.	El Recto . . . . .	4
II.2.3.a.	Irrigación del Recto . . . . .	4
II.2.3.b.	Condiciones Normales Fisiológicas del Recto . . . . .	5
II.2.4.	Factores que afectan la Medicación rectal . . . . .	5
II.2.5.	Factores que afectan la Liberación . . . . .	7
II.2.6.	Factores que afectan la Absorción . . . . .	9
II.2.7.	La Cafeína . . . . .	10
II.2.7.a.	Presentación y Proporción . . . . .	10
II.2.7.b.	Principales Aplicaciones . . . . .	11
II.3.	Los Surfactantes . . . . .	11
II.3.1.	Los Surfactantes en la medicación rectal . . . . .	11
II.3.2.	Los Agentes Activos de Superficie ó Surfactantes . . . . .	12
II.3.3.	El uso de Surfactantes en la Liberación de Algunos Principios Activos de Bases Liposolubles . . . . .	15
III.	Parte Experimental	
III.1.	El Sistema de Liberación . . . . .	22
III.2.	Materiales y Equipo	
III.2.1	Materias Primas, Principio Activo, Surfactantes y medio de Disolución . . . . .	22
III.2.2.	Equipo de Manufactura . . . . .	23
III.2.3.	Equipo de Evaluación . . . . .	23

III.3.	Métodos.	
III.3.1.	Método de Manufactura . . . . .	23
III.3.2.	El Factor de Desplazamiento . . . . .	25
III.4.	Métodos de Evaluación.	
III.4.1.	Cafeína como materia prima . . . . .	26
III.4.2.	Determinación de la longitud de onda máxima y selección del medio de disolución . . . . .	27
III.4.3.	Curvas de Calibración . . . . .	27
III.4.4.	Solubilidad de la Cafeína . . . . .	27
III.4.5.	Evaluación de los Supositorios . . . . .	28
III.4.6.	Determinación de Cafeína total por Supositorio . . . . .	28
III.4.7.	Disoluciones . . . . .	29
III.4.8.	Determinación del Area de Exposición . . . . .	29
IV.	Resultados.	
IV.1.	Tablas . . . . .	34
IV.2.	Gráficas . . . . .	49
V.	Discusión . . . . .	61
V.1.	Disoluciones . . . . .	62
V.2.	Modelo Matemático . . . . .	64
VI.	Conclusiones . . . . .	68
VII.	Bibliografía . . . . .	69

I. OBJETIVOS.

- Analizar la influencia de la naturaleza de los surfactantes sobre la liberación "in vitro" de Cafeína en supositorios de base liposoluble.
- Analizar la influencia de la concentración del surfactante, sobre la liberación de Cafeína.
- Establecer la relación surfactante-supositorio que nos permita una máxima liberación de Cafeína.

## II. INTRODUCCION.

México es uno de los países en los cuales se ha realizado poca investigación acerca de los supositorios. El que se haya pensado en hacer un estudio sobre esta forma farmacéutica poca empleada y quizá relegado su uso en niños y personas con problemas de deglución, es porque ha recibido muy poca atención y - no se le ha dado la importancia que en realidad merece.

### II.I. Pretenciones del estudio.

En este estudio se pretende analizar el comportamiento y los efectos de algunos agentes activos de superficie no iónicos debidos a su naturaleza y a la concentración mínima con la que se logre una máxima liberación.

Si partimos de la idea que los agentes activos de superficie favorecen la liberación del principio activo de la forma farmacéutica, la concentración del activo en los líquidos circundantes a la membrana rectal se verá favorecida porque se saturarán los sitios de absorción.

Este estudio se llevó a cabo "in vitro", lo cual nos permitió seguir el perfil de disolución, es decir, obtener la cantidad de principio activo liberado con respecto al tiempo y de este modo visualizar, comparativamente, el proceso de disolución de las diferentes formulaciones trabajadas.

### II.2. Generalidades.

Antes de entrar de lleno en el tema es conveniente definir la forma farmacéutica utilizada, así como hacer un pequeño reconocimiento de la evolución que ha sufrido a través de los siglos.

#### II.2.1. El Supositorio.

### II.2.1.a. Definición.

Existen una gran cantidad de definiciones sobre el supositorio y aunque - - todas convergen a lo mismo, cada autor le dá la tendencia hacia el trabajo - que realiza.

Básicamente, la definición que abarca la mayoría de criterios es la siguiente: "Un supositorio es una forma dosificada medicamentosa sólida que se - - obtiene por colado o comprensión en moldes apropiados para obtener una forma fácil de introducirse en el recto donde debe fundirse, disolverse o disgregarse a su temperatura natural dejando libre el medicamento que contiene y cuyo efecto se busca". (1,2,3,8,9,10)

### II.2.2.b. Reseña Histórica.

El uso del supositorio como forma de medicación se remonta a mucho tiempo - atrás. Las primeras referencias que se tienen son de 4,000 a 5,000 años a. de J.C. Se mencionaba en el Papiro médico hallado por Ebers en Tebas (Papiro Elbético) al cual se le da una antigüedad de 1,500 años a. de J.C. - - (1,3,5).

Inicialmente fueron usados para acción local o provocar evacuaciones intestinales. Los Egipcios los utilizaban para tratamientos tópicos de afecciones rectales, pero también para afecciones generales y para afecciones no localizadas en el recto. (1,3) Los Hebreos los utilizaron y en la India se aplicaron para acción tópica. (1)

Hipócrates (460 a 371 años a. de J.C.) los usó, siendo una de las primeras aplicaciones sistémicas, dá indicaciones de ellos como un modo de aplicación para administrar catárticos con base de jabón y miel. (1,3,4,5,6,7)

Este tipo de medicación aunque popular en Europa, fué abandonada por largo tiempo en América (cerca de 200 años) y no es sino hasta el siglo XIX cuando en 1852, A.B. Taylor realizó trabajos con manteca de cacao, la cual encuen-

tra muy apropiada para su elaboración. (1,2,4,7)

En 1930 algunos efectos indeseables y desventajas inherentes a la terapia oral atrae la atención, principalmente en Europa, sobre la ruta rectal para administrar medicamentos. (2) En 1945 los glicéridos semisintéticos son utilizados en Alemania desplazando a la manteca de cacao, ya que ofrecen mayores ventajas y mínimas desventajas. (3)

Por la prescripción combinada y por el reducido mercado, los supositorios representan el 1.0% de todos los medicamentos distribuidos en los Estados Unidos. Los supositorios son una forma de medicación muy popular en Europa y América del Sur, no así en los Estados Unidos y México. (2)

### II.2.3. El Recto.

El recto es la porción del intestino grueso situada entre el colón sigmoide y el conducto anal. La unión recto-sigmoide se sitúa arbitrariamente a nivel de la mitad del sacro y es definida por un estrechamiento. La unión ano rectal es señalada por el músculo pubio-rectal, el cual forma una cincha detrás de la misma. El recto mide aproximadamente de unos 12 a 15 cm. de longitud y tiene un diámetro máximo de 5 a 6 cm. (7) Tiene su menor diámetro en la unión con el colón sigmoide; su porción más amplia, la ampolla rectal, se halla situada inmediatamente por encima del diafragma pélvico y es capaz de considerable distensión. Cuando el recto está vacío, sus paredes anteriores y posteriores entran en contacto.

#### II.2.3.a. Irrigación del Recto.

El recto y el conducto anal son irrigados por las siguientes arterias:

- a) Arteria Hemorroidal Superior; es la que proporciona la mayor irrigación sanguínea.
- b) Arterias Hemorroidales Medias; irrigan la parte inferior del recto y la parte superior del conducto anal.

- c) Arterias Hemorroidales Inferiores; se dividen en varias ramas que irrigan la parte inferior del conducto anal.
- d) Arteria Sacra Media; son pequeñas ramas que irrigan la cara posterior del recto.

#### II.2.3.b. Condiciones Normales Fisiológicas del Recto.

Las condiciones fisiológicas normales que se encuentran en el recto humano son las siguientes: a) En sujetos sanos el promedio de temperatura es de -- 36.9°C (de 36.2 a 37.6); b) No existe agua en estado líquido, las heces son semisólidas y contienen entre el 77-82% de agua. El agua puede derivar de - la sangre a través del proceso de ósmosis. Aunque la mucosa rectal tiende a absorber agua y la transfiere a la sangre, puede ser considerada como una -- membrana semipermeable, puesto que también permite el paso del agua en direc ción opuesta, a condición de que halla fuerza osmótica para atraerla. Este proceso, sin embargo, no es fisiológico y puede ser irritante y doloroso; - c) No hay movimiento peristáltico para revolver y mezclar el contenido del - ámpula del recto; d) La presión sobre el contenido del recto, de acuerdo a su posición, es de 0 a 50 cm. de agua; e) Puede haber presencia de heces.(7)

#### II.2.4. Factores que afectan la Medicación Rectal.

Un gran número de medicamentos no pueden ser administrados oralmente, porque son afectados por el jugo gástrico o su actividad terapéutica es modificada por el hígado después de la absorción. Una vez que el medicamento es absor-bido de la pequeña porción del intestino, es llevado por la vena porta hepá-tica del hígado. Este modifica muchos medicamentos químicamente y con fre--cuencia reduce su efectividad. Por otra parte, una mayor cantidad de medica-mento puede ser absorbida, del área ano-rectal, y conservar los valores tera-péuticos necesarios. Las venas hemorroidales bajas, circundantes al colon, entran al recto por la vena cava inferior y de este modo evaden el hígado. Se ha reportado que más de la mitad (50 a 70%) del medicamento administrado por vía rectal entra directamente a la circulación general. (2,5,13)

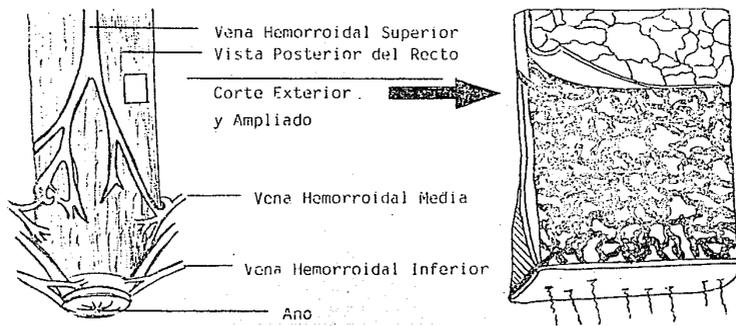


Fig. 1 : Esquema del sistema venoso del recto. La figura de la derecha es una porción ampliada, desprovista de mucosa que muestra el plexo venoso y anastomosis.

La circulación linfática ayuda también a la absorción del medicamento administrado rectalmente; ya que, en general, sigue el curso de los vasos sanguíneos evitando, de este modo, la absorción por el hígado. (1,2,21)

Para que el fármaco alcance la vena cava inferior tendría que ser liberado del supositorio y absorbido hasta los 2 cm. del orificio anal, lo que no ocurre, pues el supositorio se sitúa entre los 6 y 10 cm. del mismo. El lugar en que se ubica el supositorio no necesariamente indica el modo de absorción, el medicamento puede tomar de manera masiva uno u otro camino sin razón aparente o dividirse entre los dos. Un solo pasaje a través del hígado no parece suficiente para retener la totalidad del fármaco. Además la velocidad de la circulación hace que en poco tiempo el fármaco que se volcó directamente en ella pase por el hígado. De tal modo, que llega a un equilibrio entre la proporción destruida y la que se fija en sus efectores a través de la vía directa. (1)

#### II.2.5. Factores que Afectan la Liberación.

Posterior a la aplicación del supositorio, lo que ocurre con más frecuencia es la formación de una emulsión entre el fluido rectal y parte del excipiente, si es de naturaleza lipídica. En cambio, si el excipiente es soluble, se forma en parte una solución y en parte una emulsión, según las demás características del excipiente y del fluido. De cualquier modo, el principio activo se libera con más o menos velocidad.

La liberación del fármaco de un supositorio con excipiente de tipo graso es influenciada por los siguientes factores:

- pH: El fluido rectal no tiene virtualmente capacidad buffer y como consecuencia, el fármaco disuelto determina el pH existente en el área ano-rectal. Se ha reportado que en los estados ácidos y básicos débiles, los fármacos son fácilmente absorbidos que en los fuertes o altamente ionizados. (2)

- Coeficiente de Partición: Si el fármaco tiene un coeficiente lípido-agua, que favorece su solubilidad en lípidos, es liberado lentamente del excipiente. Algunos autores han reportado que un medicamento muy soluble en mante-

ca de cacao, no escapará al medio circundante tan fácilmente como el medicamento ligeramente soluble, presentando, así, un alto nivel de liberación. (2,11,17,18)

- Tamaño de Partícula: Para medicamentos pobremente solubles se sabe que un tamaño de partícula pequeño (mayor superficie), produce una disolución más "rápida" y una mayor velocidad de absorción gastrointestinal. Como se esperaba, - lo grande del tamaño de partícula y lo lento de la velocidad de solución, dá como consecuencia que la velocidad de absorción del medicamento sea disminuída. (2,12,13)

- Compatibilidad entre el Medicamento y la Base: La velocidad de liberación del medicamento varía con el excipiente utilizado. Los solubles en el excipiente no se liberan con facilidad, lo hacen lentamente y van disolviéndose - en el medio acuoso circundante. Si el medicamento es poco soluble en el excipiente, se libera con facilidad y puede llegar al límite de saturación del -- fluído rectal. Por ese motivo, para sales solubles en agua e insolubles en - aceite se prefieren excipientes grasos. (1)

En general, se logra una liberación rápida por incorporación del fármaco a un excipiente en que aquél es insoluble, es decir, en el que se encuentra en sus pensión. (1,5,16,18,20)

- Tiempo de Licuefacción: El conocimiento de este parámetro es esencial en - supositorios que incluyen un medicamento de acción general. Si un supositorio tarda demasiado tiempo en fundir puede ser expulsado antes de la licuefacción junto con el medicamento. (8,15)

- Punto de Fusión: Para supositorios de excipiente graso o liposoluble, la - temperatura de fusión no debe exceder los 37.0°C, debido a que si permanece - mucho tiempo dentro del recto corre el riesgo de ser expulsado sin fundir. (1,8)

- Tiempo de Almacenaje: El efecto del almacenaje se manifiesta por una ten- - dencia a elevar el punto de fusión, el cual disminuye la velocidad de libera-

ción y consecuentemente afecta la biodisponibilidad del medicamento. J.L. -- Coben y N.G. Lordi, reportaron que los principios activos sólidos e insolu -- bles, provocan un endurecimiento de la base. (14,19)

#### II.2.6 Factores que Afectan la Absorción.

Del mismo modo que existen factores que afectan la liberación del medicamento, existen factores que afectan la absorción.

La región baja paraesfenteriana del recto con sus numerosos anastomosamientos vasculares, proporciona una superficie de absorción, en la cual, sustancias -- rápidamente solubles pasan directamente a la circulación venosa. (5)

Si la concentración luminal de medicamento está por encima de una cantidad -- determinada necesaria, la cual debe variar dependiendo del medicamento, la -- velocidad de absorción no cambiará con posteriores incrementos en la concen -- tración. Por ello, podemos indicar que la absorción a nivel de membrana del colon se realiza por medio de la difusión simple.

Algunos autores han demostrado que uno de los pasos limitantes es la difusión del medicamento a los sitios, sobre la mucosa rectal, donde ocurre la absor -- ción. Esta difusividad es influenciada no solamente por la naturaleza del -- medicamento o por la presencia de surfactantes o por la solubilidad agua-lípi -- do, sino también por el estado fisiológico del colon y membrana ano-rectal, -- que representan la cantidad y naturaleza química de los fluídos y sólidos pre -- sentes.

El pH de la mucosa rectal juega un papel importante en el control de la velo -- cidad de absorción del medicamento. Se ha reportado que el recto de la rata tiene un pH aproximado de 6.8.(2) Como ya se indicó, el fluído rectal no tie -- ne capacidad buffer y por tanto son mejor aceptados ácidos y bases débiles. Estos descubrimientos sugieren que el obstáculo de la separación existente -- entre el lúmen del colon y la sangre, sea preferentemente permeable a las -- formas no ionizadas de medicamentos. Así, la absorción puede ser incrementa --

da por un cambio en el pH de la mucosa rectal, a uno que pueda incrementar la proporción de medicamento no ionizado. (2)

Una vez que son liberados y alcanzado los sitios de absorción sobre la pared del lumen, los medicamentos no disociados solubles en lípidos, son la forma más fácilmente absorbida. Los compuestos ionizados como los de amonio cuaternario y derivados de ácidos sulfónicos, son pobremente absorbidos. Las sustancias lípido insolubles no ionizadas también son pobremente absorbidas.

Si la absorción es de velocidad limitada, por disolución lenta, el medicamento no es completamente absorbido, la absorción más rápida se obtiene al incrementar la superficie, que puede también causar un incremento en la cantidad total del medicamento absorbido de la dosis dada. (12)

En general, podemos decir que lo que afecta la liberación modifica, de alguna manera, la absorción.

#### II.2.7. La Cafeína.

Es un ureido del grupo de las purinas, conocido también como 1,3,7, trimetilxantina. Es un alcaloide que se halla en diversas plantas, como el café, té, cacao y nuez de cola.

##### II.2.7.a. Presentación y Proporción.

Se presenta en forma de cristales blancos y sutiles, y se extrae de los vegetales o se sintetiza a partir del ácido úrico.

La cafeína se presenta en cantidades de alrededor de 0.55 a 0.83 mg/ml de café preparado; 0.33 - 0.44 mg/ml de café instantáneo; 0.22 - 0.53 mg/ml de té; y 0.09 - 0.30 mg/ml de bebida de cola.

Su acción fisiológica se manifiesta como aceleración del ritmo cardiaco, marcada acción diurética y estimulación del estado de vigilia y las actividades intelectuales.

### II.2.7.b. Principales Aplicaciones.

La principal aplicación terapéutica es como estimulante del sistema nervioso central, como antídoto en la intoxicación por sodantes. Se emplea por vía -- oral, subcutánea, en solución inyectable intravenosa y rectal. La administración intramuscular es dolorosa y rara vez se utiliza. (9,12,21)

También es utilizada como diurético, estimulante cardíaco y respiratorio. (10,26,42,43)

### II.2.7.c. Dosis Usual.

La dosis usual es de 100 a 500 mg., generalmente de 200 a 250 mg. por administración, con un máximo de 1.5 g. cada 24 horas. (9,24)

Los rangos de concentración terapéutica en plasma son de 6 a 11 mg/ml; concentraciones mayores de 20 mg/ml comúnmente producen reacciones adversas. La -- concentración letal es de 100 mg/ml.

La cafeína, un de las xantinas usadas con más frecuencia, rara vez se administra sola, por lo general se combina con un analgésico, por ejemplo, un salicilato, para tratar cefalalgias de poca intensidad, o se combina con Ergotamina en el tratamiento de la migraña. (24,43)

## II.3 Los Surfactantes.

### II.3.1. Los Surfactantes en la Medicación Rectal.

La membrana rectal está cubierta por un pared continua de mucosa, la cual puede ser más rápidamente lavada por el fluido del colon teniendo una reducida -- tensión superficial. La acción del lavado causado por el vehículo conteniendo surfactantes, puede provocar una adición de espacios porosos disponibles -- para la absorción del medicamento. Así, facilitaría los movimientos para -- cruzar la barrera de la pared de la membrana. (2)

Los surfactantes pueden llevar a cabo ambas funciones, incrementar o disminuir la velocidad de absorción.

### II.3.2. Los Agentes Activos de Superficie o Surfactantes.

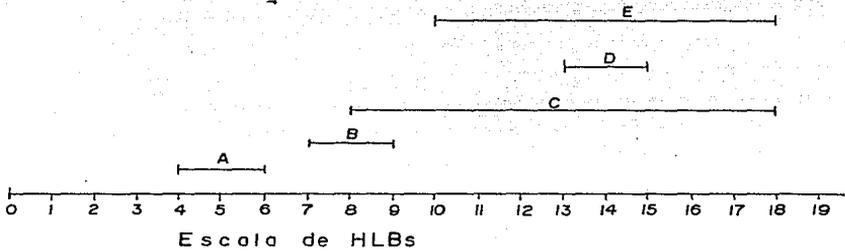
Los agentes activos de superficie o surfactantes son compuestos químicos usados principalmente como emulsificantes, solubilizantes, detergentes o agentes dispersantes. Se usan en la formulación para preparar mezclas homogéneas, dispersas o emulsiones de sustancias aceitosas o cerosas con agua -para dispersar sólidos en líquidos- o dispersar líquidos insolubles dentro de otros líquidos.

El término "activo de superficie" deriva del hecho de que estos compuestos provocan variación en la fuerza de superficie de un líquido en relación a otros líquidos, gases o sólidos. Generalmente, un surfactante reduce considerablemente la tensión superficial o tensión interfacial entre dos líquidos o entre un líquido y un sólido.

Dependiendo de como sea utilizado un agente activo de superficie será el término utilizado; emulsificante, solubilizante, agente dispersante, agente - - humectante o detergente. Si un agente activo de superficie (surfactante) es usado para hacer una mezcla de sustancias oleosas o cerosas en agua formando un producto opaco, el surfactante se llama EMULSIFICANTE. Si el producto es una emulsión clara, el surfactante se llama SOLUBILIZANTE. Un surfactante -- usado para solubilizar o dispersar sólidos en líquidos o para dispersar líquidos en otros líquidos insolubles, que no sea agua, es una AGENTE DISPERSANTE, y un surfactante usado para hacer que los sólidos sean más incorporables en - líquidos, es una AGENTE HUMECTANTE.

La clasificación la podemos entender mejor en el diagrama de la figura 2, que presenta la clasificación de acuerdo a su HLB (Balance Lipofílico Hidrofílico).

Una molécula de surfactante tiene una doble naturaleza; una porción hidrofílica o "amante del agua" y otra porción lipofílica o "amante del aceite".



- A Emulsificante
- B Agente Humectante
- C Agente Dispersante
- D Detergente
- E Solubilizante

**Fig. 2:** Diagrama de la clasificación de los agentes activos de superficie de acuerdo a sus HLBs.

Químicamente, la parte hidrofílica de la molécula puede ser, por ejemplo, - carboxilato, sulfato, sulfonato, alcohol polihídrico, o alcohol éter. La -- porción lipofílica puede ser una cadena hidrocarbonada, como en los ácidos - grasos, o un hidrocarbano cíclico o una combinación de los dos.

Los agentes activos de superficie se clasifican en iónicos y no iónicos. Los de tipo iónico se clasifican a su vez, en aniónicos y catiónicos.

Sólo se hará referencia a los no-iónicos dado que con este tipo de surfactante se realizó el presente trabajo.

Los surfactantes no-iónicos dependen, principalmente de sus grupos hidroxilo y enlaces éter (de alcohol polihídrico, anhídridos y cadenas polioxietylénicas) para crear la acción hidrofílica. Dado que no se ionizan, son comparativamente insensibles al agua dura y electrolitos. (28)

Los surfactantes utilizados en el presente trabajo, específicamente, son - - los TWEENS y MIRJ, por lo que es conveniente hablar de ellos.

Los TWEENS son derivados polioxietylénicos (óxido de etileno) de ésteres de ácidos grasos de sorbitán, de productos del SPAN. Estos surfactantes junto - con los ARLACELES, son mezclas de ésteres parciales de sorbitol y sus anhídridos. Los ácidos grasos usados para hacer los ésteres son; ácido láurico, pal mítico, esteárico u oléico. Correspondientemente, el número de productos de SPAN, existen los productos ARLACEL (i.e. SPAN 20 y ARLACEL 20) que son químicamente similares; los productos de ARLACEL, sin embargo, son especialmente - diferenciados por su color encendido y son recomendados solamente en produc-- tos para aplicación tópica (Fig. 3).

Son lipofílicos (miscibles en aceite), generalmente insolubles pero dispersables en agua y solubles en solventes orgánicos. Cuando son usados como emulsificantes tienden a formar emulsiones agua en aceite (W/O), pero solamente - los tipos oleosos son realmente eficientes emulsificantes W/O. Los productos de SPAN y ARLACEL son usados, principalmente, en combinación con surfactantes TWEEN como emulsificantes O/W.

Los TWEENS son hidrofílicos, generalmente solubles o dispersables en agua y variable en solventes orgánicos. (5,27,28,29) (Fig. 4)

Los productos del tipo MYRJ, son derivados polioxi-etilénicos de ácido esteárico. Estos productos son sólidos cerosos coloreados por la luz teniendo variación en la longitud de su cadena polioxi-etilénica, así, ofrecen un rango de solubilidad característica. (28) (Fig. 5)

### II.3.3. El Uso de Surfactantes en la Liberación de Algunos Principios Activos de Bases Liposolubles.

Sabiendo lo que es un agente activo de superficie o surfactante y que son objeto de este estudio, es conveniente saber que han sido y siguen siendo motivo de investigación, ya que como se mencionó, pueden aumentar o disminuir la liberación y, por lo tanto, la absorción.

En 1944, Waxman y Eiler (18) indican los beneficios que se obtienen al adicionar, en una formulación, agentes emulsificantes adecuados. El primero, y más importante, es el gran incremento del área de contacto entre la base del supositorio y el fluido de la mucosa que es proporcionar la emulsificación "in situ" ofreciendo una oportunidad de incrementar el intercambio del medicamento entre base y fluido de la mucosa, aumentando su disponibilidad. El segundo, es que debido a la presencia de un agente emulsificante eficiente no es absolutamente necesario que se funda el supositorio en la cavidad rectal.

En 1949, W.C. Ward (27), buscando bases hidrofílicas para supositorios, encuentra que los surfactantes (TWEEN 61,60) son mejores como base, puesto que aparte de que dan estabilidad de almacenaje y ausencia de rancidez, no son tóxicos, no irritan la mucosa y tienen carácter no iónico.

Para 1957, Riegelman y Crowell (30), evalúan la absorción de Yoduro de sodio (NaI) y la sal sódica de 2,4,6-triyodofenol (NaTIP) y varios pH's y en presencia de agentes surfactantes en ratas. Obteniendo que la mayor absorción de NaI se presentaba en presencia de agentes surfactantes, pero que con el NaTIP ocurría lo contrario.

# SPAN

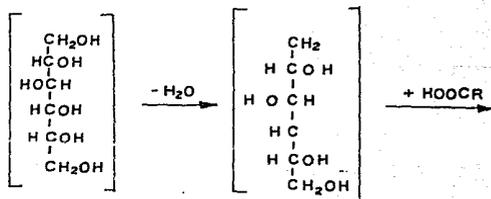
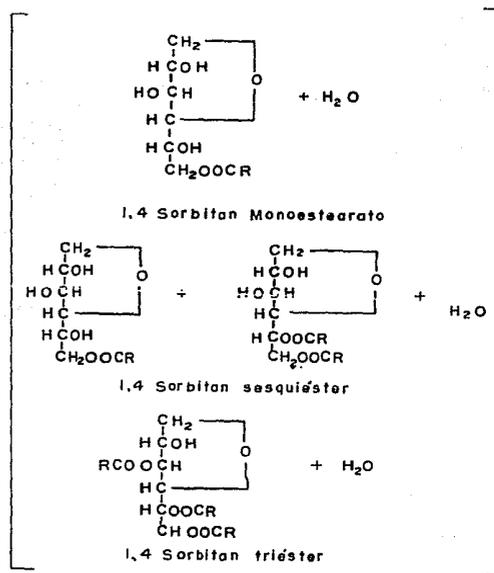
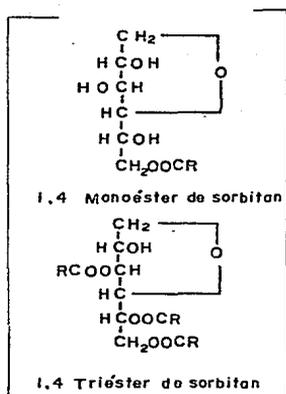


Fig. 3: Reacciones en la preparación de ésteres de ácidos grasos de sorbitan, RCO es la parte de ácidos grasos.

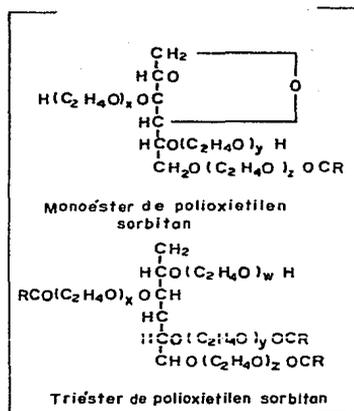
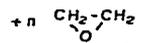


Ésteres de ácidos grasos de sorbitan

## Tweens



Estéres de ácidos grasos de Sorbitan

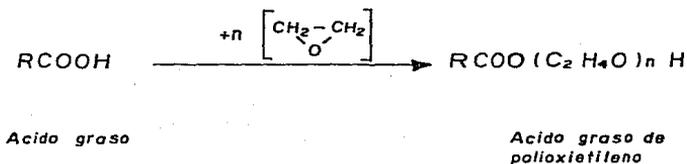


Estéres de ácidos grasos de polioxiétilen sorbitan

Fig. 4: Reacciones en la preparación de ésteres de ácidos grasos de polioxiétilen de ésteres de ácidos grasos de sorbitan por adición de óxido de etileno.

$n = w + x + y + z$  y RCO es la cadena porción de ácido graso.

## MIRJS



**Fig. 5:** Los productos MIRJ son hechos por reacción directa de ácidos grasos con óxido de etileno. Una de las reacciones indica a éste último sobre la flecha. RCO es parte de los ácidos grasos.

Whitworth y Larocca (29), en 1958, utilizando como base aceite de algodón -- hidrogenado y parcialmente hidrogenado, así como manteca de cacao, adicionando varias cantidades de agentes surfactantes para favorecer la liberación de un medicamento hidrosoluble representado por un colorante, encontraron que -- las mejores bases fueron las de aceite de algodón junto con el 35-40% de surfactantes (Tweens) obteniendo una mayor liberación de colorante. Esto último lo atribuyen a que los tweens y el colorante son hidrofílicos.

Fincher, "et.al" (11) en 1965, para corroborar y confirmar los estudios de -- Riegelman y Crowell, así como los de Whitworth y Larocca, comparan los resultados de ambos trabajos con los obtenidos por ellos. Encontraron que la biodisponibilidad del fenobarbital es mucho menor que el fenobarbital de calcio y sodio. Esto ocurre, señala Lachman (2), en el caso de medicamentos tipo -- fenol debido a una probable formación de un complejo medicamento-surfactante.

En 1966, Plaxo "et.al" (31), trabajaron con 28 surfactantes probándolos en -- una base oleosa (manteca de cacao), usando como principios activos Aminofilina, Efedrina y Clorhidrato de Efedrina. Encontraron que los surfactantes en un rango de HLB's de 11 a 14 dan una mejor liberación para Aminofilina y Clorhidrato de Efedrina, no así para la Efedrina.

Plaxo y Foreman en 1967 (32), tratando de encontrar relación entre los experimentos "in vitro" e "in vivo", encontraron que no existe ninguna correlación entre ambos resultados, en la absorción y liberación de Aminofilina. Que la evaluación de la medicación en supositorios, en conejos y probablemente en el hombre, no pueden ser basados en experimentos de diálisis "in vitro", ya que encuentran que la adición de surfactantes, generalmente, resulta en una disminución de la absorción del medicamento; que existe un diferencia insignificante en resultados relativos a HLB's, estructura química o tipo químico de -- surfactante.

Aún con todo lo que señalan Plaxo "et.al"; Anthony Palmieri (35) en 1981, nos dice que uno de los parámetros más adecuados para poder establecer las condiciones de un supositorio es la prueba de disolución "in vitro" y de este modo

poder correlacionar la liberación de medicamento con su biodisponibilidad.

Algunos autores señalan, aunque no es un hecho concluyente, que la absorción se limita, ya que es probable que una parte del medicamento sea atrapada dentro de micelas de surfactantes. (31,32,33)

Motoak "et.al" (33) en 1978, buscando una vía alterna, a la administración de insulina, utilizan la vía rectal. Realizan estudios de administración rectal de insulina en supositorios preparados a partir de la mezcla de insulina con una base oleosa y surfactantes, siendo examinados en perros despancreatizados y normales. Encontraron que para ejercer un efecto máximo, la concentración de surfactante debe ser igual a la de insulina. Sus resultados indican que los supositorios de insulina son más efectivos que las preparaciones orales.

Kunihide Ichikawa "et.al" (34), estudian el efecto de surfactantes sobre la liberación rectal de insulina y determinando la concentración de glucosa después de la administración de 2 a 5 U/Kg, encontraron que algunos surfactantes no-iónicos del tipo éster disminuyen menos la glucosa en sangre que aquéllos del tipo éter. La administración rectal de 1 U/Kg de insulina por supositorio con 1% de polioxietileno (9) lauril alcohol éter en aceite de maíz causan cerca del 50% de disminución del valor inicial de glucosa en sangre. Encuentran que la dosis necesaria de insulina en supositorios deber ser de 2 a 3 -- veces la dosis intravenosa para producir hipoglucemia de magnitud similar.

En estudios más recientes, Brooke y Marshall (36) en 1981, reportan sus investigaciones sobre el comportamiento de la lincomicina en una administración rectal en conejos y hombres voluntarios sanos. En estudios previos, encontraron que la lincomicina es pobremente absorbida por el recto. Probaron adicionando surfactantes no-iónicos en las formulaciones preparadas, encontrando -- que existe un aumento considerable en la absorción de lincomicina.

Davis "et.al" (22), estudiaron la biodisponibilidad de Cefoxitin por vía rectal, en seis sujetos, en presencia de salicilato de sodio y un surfactante no iónico (Brij 35), dando un aumento del 20% de biodisponibilidad, comparado -- con un 3% de un sistema sin adyuvantes. El resultado de esta investigación --

confirmó los resultados de estudios previos en animales y presentó que el uso de la formulación con adyuvantes; salicilato de sodio y Brij 35 pueden aumentar considerablemente la absorción de Cefoxitin en el recto cuando se administra en forma de supositorio.

La formulación de supositorios, conteniendo adyuvantes, puede tener una uso - potencial en la liberación de otros componentes pobremente absorbidos, incluyendo antibióticos y péptidos.

### III. PARTE EXPERIMENTAL.

#### III.1. El Sistema de Liberación.

El excipiente utilizado fué Masa Henkel del tipo Novata B, la cual está formada por triglicéridos de ácidos grasos saturados de longitud de cadena de C<sub>12</sub> y C<sub>18</sub>, con un punto de fusión de 33.5 a 35.5 °C y un punto de solidificación de 31.0 a 33.0 °C. Es un excipiente muy versátil; ya que casi todos los problemas de manufactura se pueden solucionar con este tipo de base sin dificultad permitiéndonos realizar un trabajo rápido y fácil. (39)

La Cafeína es un compuesto hidrosoluble representante de los principios activos de características similares.

Los agentes surfactantes, cuyas estructuras y propiedades fueron mencionadas, son utilizados en algunos estudios como excipientes únicos de la formulación y en otros como auxiliares en la liberación de medicamentos, como en el presente estudio.

El haber seleccionado estas materias primas para nuestro sistema de liberación fue debido a la accesibilidad de ellas, a la facilidad de su proceso de manufactura y a la rapidez y facilidad de cuantificación del principio activo en el medio de disolución empleado.

#### III.2. Materiales y Equipo.

##### III.2.1. Materias primas, Principio activo, Surfactantes y Medio de disolución.

- a) Masa Henkel (tipo Novata B)
- b) Tween 20
- c) Tween 60
- d) Tween 80
- e) Myrj 52

- f) Agua Destilada
- g) Cloroformo
- h) Cafeína Anhidra USP

- a) Cortesía de Química Henkel de México, S.A. de C.V.
- b) a c) Droguería Cosmopolita, S.A. de C.V.
- f) Electropuro de México, S.A. de C.V.
- g) J. T. Baker, S.A. de C.V.
- h) Sigma de México, S.A.

#### III.2.2. Equipo de Manufactura.

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

#### III.2.3. Equipo de Evaluación.

- a) Aparato para determinar tiempo y temperatura de fusión, Erweka.
- b) Espectrofotómetro Spectronic 710 Baush & Lomb.
- c) Aparato de disolución de 6 vasos, 3G, S.A.
- d) Potenciómetro Corning, modelo 7.

#### III.3. Métodos.

##### III.3.1. Método de Manufactura.

Los supositorios fueron preparados por el método de fusión debido a que éste es uno de los más utilizados y sencillos de trabajar.

Las formulaciones trabajadas fueron las siguientes por supositorio						
Surfactante % (p/p)	Sin Surfactante	0.5	1.0	2.0	5.0	10.0
Cafeína	0.200 <sup>+</sup>	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200
Surfactante	-	0.015	0.030	0.055	0.138	0.276
Masa Henkel c.b.p.	2.700	2.700	2.700	2.700	2.700	2.700

+ Todos estos datos se expresan en gramos.

Nota: De cada una de las formulaciones y para cada uno de los surfac-  
tantes trabajados, se prepararon 40 supositorios, basados en -  
la ecuación (2) expresada más adelante.

Las formulaciones se preparan de la siguiente manera: Se funde la masa Henkel entre 40 y 50 °C, ya fundida se adiciona la cantidad de surfactante correspondiente a la formulación a preparar, se homogeneiza con el agitador mecánico - con propela en un baño maría a 40 °C, enseguida se va adicionando poco a poco, la cafeína tamizada en malla 100 (8.00 g, equivalente a 200 mg por supositorio, en un lote de 40) con agitación, también hasta homogeneidad. La masa así formada se saca del baño maría y se enfría con agitación mecánica. Cuando la masa se encuentra en el rango de solidificación (31.0 - 33.0 °C) (aproximadamente después de 10 minutos de extraído de baño maría) se suspende la agitación y se vierte en los moldes, perfectamente limpios y ligeramente calientes para evitar fisuras en el producto final. Después de 5 a 10 minutos, se retira la masa remanente de los moldes y se dejan reposar y enfriar a temperatura ambiente de 30 a 45 minutos, después de los cuales, se extraen los supositorios, se colocan en bolsas de polietileno y se almacenan a una temperatura de 15 a 20 °C.

El sistema de liberación más simple fue el constituido únicamente de excipien

te (masa Henkel) y cafeína. Este sistema se usó como base de referencia para comparar las velocidades de liberación del principio activo (cafeína) de cada una de las formulaciones conteniendo surfactantes.

Los surfactantes utilizados en este estudio son; Tween 20, 60, 80 y Myrj 52. Las concentraciones utilizadas fueron; 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 y 10.0 % (p/p).

### III.3.2. El Factor de Desplazamiento.

En la preparación de supositorios se experimenta cierta dificultad al tratar de lograr la dosis exacta. Esto es debido a que el volumen de los supositorios de un molde en particular es uniforme, pero su peso puede variar debido a la densidad de la base con la cual es calibrado el molde. Cada molde debe ser calibrado usando la base sola, pesando los supositorios preparados y tomando la media de estos pesos como el factor de calibración. Por eso, para preparar supositorios, es esencial derivar una expresión general para calcular el factor de desplazamiento del medicamento, el cual se define como: "el número de partes en peso del medicamento que desplaza una parte en peso de la base".

Vidras "et.al" (23) establecieron la relación entre supositorios de calibración y los que contienen el medicamento, obteniendo la siguiente ecuación:

$$F = \frac{XB}{100(A-B) + XB} \dots \dots \dots (1)$$

donde:

F = factor de desplazamiento

X = % de medicamento utilizado

A = peso de "n" supositorios de calibración

B = peso de "n" supositorios conteniendo medicamento

que para nuestro estudio fue de 1.5 el factor de desplazamiento, es el promedio de todos los calculados para cada una de las formulaciones trabajadas. El rango de factores fue entre 1.4 - 1.6.

Para calcular la cantidad de masa requerida para una cantidad dada de supositorios, nos proporcionan la siguiente ecuación:

$$P = (N) \times (S) - \frac{D}{F} \dots \dots \dots (2)$$

donde:

- P = cantidad de base requerida en gramos para N supositorios
- N = número de supositorios a preparar
- S = tamaño del molde usado en gramos o promedio de "n" supositorios de calibración
- D = cantidad de medicamento en gramos que es requerida para el total de supositorios a preparar

Es necesario aclarar que en la cantidad de base requerida P, está incluida la cantidad de masa Henkel y surfactante, y para completar la formulación se adiciona la cantidad de medicamento requerida para el total de supositorios a -- preparar D.

Algunos autores han demostrado que al reducir el tamaño de partícula, también se reduce el factor de desplazamiento, por lo que ésta determinación debe reglizarse con medicamentos sólidos de tamaño de partícula controlado, el que no debe exceder de 150 micrones. (38)

#### III.4. Métodos de Evaluación.

##### III.4.1 Cafeína como materia prima.

La Cafeína para ser utilizada como principio activo, debe cumplir con ciertos requisitos que se establecen tanto en la USP, como en la Farmacopéa Británica. (24,25)

Las determinaciones farmacopéicas más importantes son: la comparación de espectros infrarojos de Cafeína de referencia y la utilizada como principio activo, corridos en cloroformo; pruebas de identificación que se señalan en las respectivas farmacopéas, punto de fusión y pureza.

#### III.4.2. Determinación de la longitud de onda máxima y selección del medio de disolución.

Para determinar la longitud de onda máxima ( $\lambda_{\text{máx.}}$ ) se realizaron espectros de absorción en la región del ultravioleta (UV) de 200 a 300 nm, tomando -- como base que la cafeína en cloroformo tiene su  $\lambda_{\text{máx.}}$  a 276 nm, como indica la USP (24). Los espectros realizados fueron los siguientes; a) cafeína en cloroformo como referencia, b) en buffer de fosfatos de pH=8.0, y c) en -- agua destilada. Utilizando la misma cantidad de Cafeína para cada uno de -- los medios.

Para seleccionar el medio de disolución a utilizar, únicamente se compararon los espectros de buffer de fosfatos pH=8.0 y de agua destilada.

#### III.4.3. Curvas de Calibración.

Para calcular la cantidad de cafeína en cloroformo en el contenido total por supositorio y la cantidad de cafeína en agua destilada, para seguir el curso de la disolución, es necesario preparar curvas de calibración de cafeína USP en los medios mencionados anteriormente. Las cuales se prepararon trabajando en el rango de 2 a 20 g/ml, las cuales cumplieron con la ley de Lambert y Beer en el intervalo trabajado, así como la prueba de hipótesis para intercepto.

#### III.4.4. Solubilidad de la Cafeína.

La solubilidad de la Cafeína se realizó en agua destilada a 25 y 37 °C de la siguiente manera. Un volumen de 30 ml de agua destilada se saturó con cafeína a baño maría a la temperatura deseada y con agitación periódica durante 48 horas. Transcurrido el tiempo, se filtra, se toma una muestra de 1 ml de filtrado y se hacen las diluciones pertinentes para obtener lectura en el espectrofotómetro a 276 nm. Las absorbancias así obtenidas se interpolan en la -- curva de calibración o patrón correspondiente, se obtienen las cantidades de g/ml, se saca la media, se consideran las diluciones y se cuantifica la can-

tividad de cafeína por cada 60 ml de medio de disolución y se compara con la -- especificación.

#### III.4.5. Evaluación de los Supositorios.

A los supositorios como producto terminado se les realizaron las siguientes - pruebas:

- Aspecto y homogeneidad, observando su apariencia y seccionándolos en varias direcciones.
- La variación de peso se realizó tomando 10 supositorios al azar, pesándolos y obteniendo su peso promedio, para posteriormente determinar la variación de cada uno.
- El tiempo de fusión se determinó utilizando el aparato para este fin tipo - Erweka, siendo utilizado como lo indica Helman (1), se mantiene la temperatura a  $37.0 \pm 0.5$  °C, determinándose el tiempo en el que el supositorio funde.
- La temperatura de fusión fue determinada en el aparato de la prueba ante--rior, únicamente que en esta varía la temperatura de 30 a 37 °C, conservando durante 10 minutos la temperatura, o sea cada grado, hasta determinar a cual el supositorio funde.

#### III.4.6. Determinación de Cafeína Total por Supositorio.

La determinación de contenido total de cafeína por supositorio se realizó de - acuerdo a la preparación de estándar de cafeína de la USP (24), debido a que el surfactante y la masa Henkel son altamente solubles en cloroformo al igual que la cafeína, pero a 276 nm se lee, únicamente, cafeína.

Se toman 3 supositorios y se trituran, se toman 5 muestras equivalentes a - - 2.96 mg de cafeína cada una y se les agregan 10 ml de cloroformo, se homoge--neizan y se toman 0.5 ml, a los cuales se les agregan otros 10 ml de cloroformo para un volumen final de 10.5 ml.

Las muestras, tratadas, se leen a 276 nm en el espectrofotómetro de UV y las absorbancias obtenidas se interpolan en la curva patrón de cloroformo, se - -

obtienen las cantidades en g/ml. Se consideran las diluciones y se cuantifica la cantidad de cafeína por supositorio de cada una de las bases preparadas.

#### III.4.7. Disoluciones.

El aparato utilizado en la prueba de disolución fue un 3G Aparatos, S. A. - de 6 unidades, el cual es utilizado en la industria farmacéutica y cumple con las especificaciones que señala la USP en la disolución de tabletas.

Como sistema de agitación se utilizaron paletas y dada la naturaleza hidrofóbica del excipiente, se cubrieron con una malla #20 como lo indica la Fig. 6.

El método de disolución empleado es una adaptación a nuestro caso muy particular con ayuda del trabajo realizado por Grant "et.al" (49), ellos colocan en diferentes posiciones el supositorio cubierto por una membrana (Fig. 7) obteniendo que en tres de las cuatro diferentes posiciones no sufren cambio en -- cuanto a la cantidad liberada, solo en una de ellas se ve disminuída; y la -- nuestra está dentro de las tres primeras.

Se realizaron 3 pruebas de disolución a cada una de las bases preparadas. La temperatura de trabajo fue de  $37 \pm 0.5$  °C y la velocidad de las paletas de -- 25 rpm.

Durante la disolución se tomaron muestras de 1.0 ml, las cuales se diluyeron a 25 ml, se filtraron y se leyeron a 276 nm. Se interpolan en la curva patrón de cafeína en agua destilada, se obtienen las lecturas en mg/ml, se consideran las diluciones y se cuantifica la cantidad de cafeína liberada en cada intervalo de tiempo.

El volumen de muestra extraída, se compensó con las misma cantidad de medio de disolución (agua destilada)

#### III.4.8. Determinación del Area de Exposición.

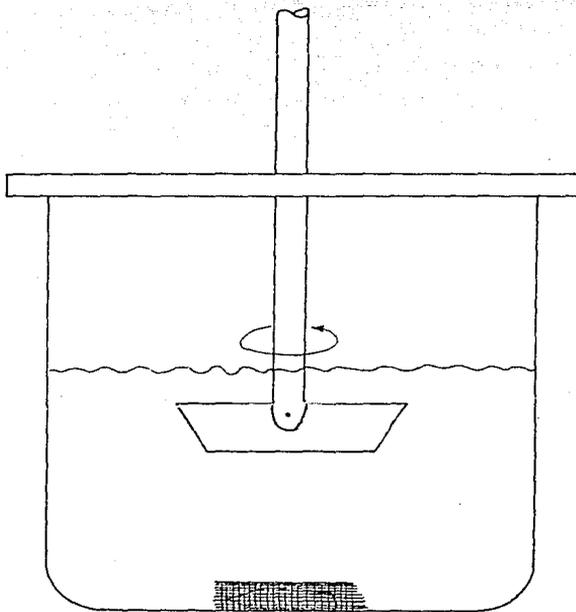
Para determinar el área de exposición de los supositorios de cada una de las

formulaciones trabajadas, se colocó un supositorio en una vaso de 1000 ml, -- conteniendo 500 ml de agua destilada, se calentó en baño maría hasta fusión total. Se saca el vaso del baño maría y se coloca en baño de hielo hasta solidificación total. Al solidificar forma un cilindro semejante a una moneda recostada sobre una superficie plana (Fig. 8).

Ya formado y solidificado totalmente el cilindro, se extráe, se retira el -- agua remanente y con un calibrador (Vernier) se determina el diámetro (d), -- con éste el radio (r) y la altura del cilindro (h).

Para nuestro caso y de acuerdo al modelo presentado en la figura , el área -- expuesta será la suma del área lateral del cilindro, más el área de una cara del mismo, quedando una expresión de la siguiente manera:

$$A_t = r^2 + 2 rh \dots \dots \dots (3)$$



**Fig.6 :** Sistema de disolución. El supositorio por su naturaleza tiende a flotar, siendo necesario mantenerlo en el fondo del vaso con una semicelda de malla # 20 .

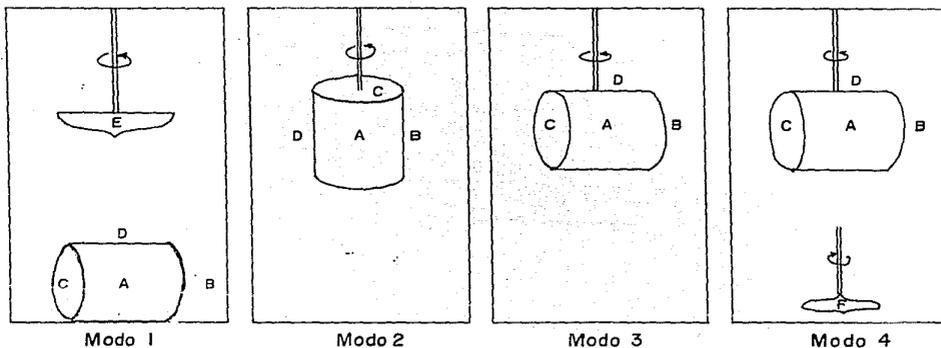
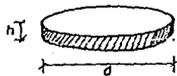
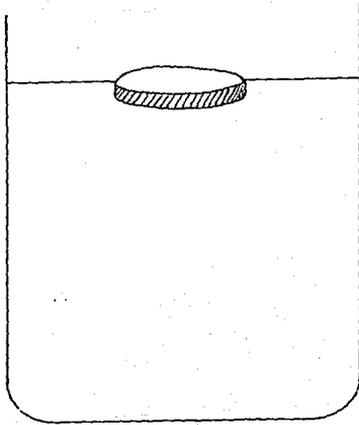


Fig.7 : Los cuatro modos de agitación de la celda membranosa usado para monitoriar la liberación "in vitro" de los supositorios.

- A= medio de disolución conteniendo el supositorio
- B=solución externa para analizar el fármaco liberado
- C=membrana celulósica
- D=celda cilíndrica de poli metilmetacrilato , y ,
- E=paleta de agitación
- F=agitador magnético



**Fig. 8:** Modelo aplicado para la determinación del área de exposición, según la ecuación 4 .

#### IV. RESULTADOS.

##### IV.1. Tablas.

La tabla 1, nos presenta los resultados del análisis de la cafeína como materia prima (ensayo y solubilidad) siendo el promedio de 5 determinaciones para el primero y de 3 para el segundo.

La tabla 2 nos indica los resultados de las pruebas realizadas a los supositorios como producto terminado. La variación de peso y temperatura de fusión fueron constantes para todas las formulaciones trabajadas, 2.7 g y 37.0 °C respectivamente. El contenido de cafeína por supositorio, es el promedio de 5 determinaciones.

La tabla 3 nos muestra los resultados de dos pruebas de disolución a diferentes velocidades de agitación (25 y 50 rpm) en supositorios sin surfactantes, en función del tiempo.

Para poder calcular la cantidad liberada por unidad de área expuesta (Q) es necesario calcular el área expuesta, que se reporta en la tabla 4, para cada una de las formulaciones trabajadas.

La tabla 5 nos presenta los resultados de la disolución a 25 rpm de supositorios sin surfactantes, así como los valores de  $Q$  ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) y  $t^{1/2}$ .

Las tablas 6,7,8 y 9, nos muestran los resultados de las disoluciones de cada una de los formulaciones trabajadas a 25 rpm y sus respectivos valores de  $Q$  ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) y  $t^{1/2}$ .

La tabla 10 presenta los resultados de lo que hemos llamado tiempo de transición entre la fase de liberación y la fase de saturación o liberación total en el medio de disolución, en cuya fase la concentración de cafeína liberada es constante.

La tabla 11 nos proporciona los resultados de las Q's (cantidades liberadas -

de cafeína por unidad de área de exposición) obtenidas teóricamente y experimentalmente, para observar la diferencia existente en ambos.

La tabla 12 nos indica el porcentaje de aumento en la liberación de cada una de las formulaciones trabajadas, con respecto a la formulación de referencia, o sea, a la cual no se le adicionó surfactante.

La tabla 13 es la representación de los coeficientes de difusividad de todas las formulaciones, comparándolos entre los diferentes surfactantes trabajados en este estudio.

Los coeficientes de difusividad se determinaron de acuerdo a la siguiente ecuación, cuya procedencia es la representación de la pendiente en la ecuación de T. Higuchi (ec. 7):

$$D = \frac{m^2}{2AS}$$

donde:

- D = Coeficiente de difusividad
- m = pendiente de las gráficas Q vs t<sup>1/2</sup>
- A = cantidad de medicamento presente en la matriz por unidad de volumen, dividiendo el contenido total de cafeína entre 3.1 ml, que es el volumen que ocupa el supositorio
- S = Solubilidad intrínseca de la cafeína en agua destilada (47 mg/ml)

TABLA I

Resultados del análisis de la cafeína como materia prima (Ensayo y Solubilidad)				
Materia prima	Ensayo (a)	Solubilidad en Buffer de fosfatos pH=8.0 a 37°C (b)	Solubilidad en agua destilada a 25°C (c)	Solubilidad en agua destilada a 37°C (d)
Cafeína (Materia prima)	100.0% (0.01)*	0.037 g/ml (0.06)*	0.019 g/ml (0.06)*	0.047 g/ml (0.04)*
Cafeína (Especificación) <sup>24</sup>	De 98.5% a 101.5% (24)	—	0.016 g/ml (26)	—

(a),(b),(c) y(d) Promedio de 4 determinaciones.

\* Coeficiente de variación.

Formulación	Contenido Total por supositorio de cafeína (mg) <sup>o</sup>	Tiempo de Fusión (min) <sup>Δ</sup>
1- Sin surfactante	206.4 (1.0)	30
2- Tween 20 0.5%	215.8 (0.2)	31
3- Tween 20 1.0%	205.1 (0.2)	30
4- Tween 20 2.0%	212.3 (0.7)	21
5- Tween 20 5.0%	212.7 (1.0)	15
6- Tween 20 10.0%	214.1 (0.7)	19
7- Tween 60 0.5%	202.7 (1.4)	31
8- Tween 60 1.0%	201.6 (0.6)	29
9- Tween 60 2.0%	208.4 (1.1)	24
10- Tween 60 5.0%	230.7 (0.9)	26
11- Tween 60 10.0%	232.7 (0.9)	19
12- Tween 80 0.5%	210.1 (0.5)	36
13- Tween 80 1.0%	210.1 (0.7)	29
14- Tween 80 2.0%	209.2 (0.2)	28
15- Tween 80 5.0%	218.7 (0.1)	32
16- Tween 80 10.0%	229.4 (0.8)	12
17- Myrj 52 0.5%	209.4 (1.0)	36
18- Myrj 52 1.0%	220.8 (1.3)	25
19- Myrj 52 2.0%	210.0 (0.5)	24
20- Myrj 52 5.0%	209.8 (0.5)	26
21- Myrj 52 10.0%	213.3 (0.7)	36

\* Coeficiente de variación

o Promedio de 4 determinaciones

Δ Promedio de 2 determinaciones

TABLA 2 : Resultados de la evaluación a los supositorios como producto terminado.

Liberaciones de cafeína de una base de masa Henkel a 25 y 50rpm.						
Tiempo (min)	10	20	30	40	50	60
mg liberados a 25 rpm	16.3	19.4	27.4	40.6	46.8	51.2
mg liberados a 50 rpm	34.0	83.6	123.8	146.5	163.0	184.7

TABLA 3

Formulación	Radio (cm)	Altura (cm)	Área (cm <sup>2</sup> )
1.- Sin surfactante	2.67	0.15	24.91
2.- Tween 20 0.5 %	2.17	0.20	17.52
3.- Tween 20 1.0 %	2.37	0.17	20.18
4.- Tween 20 2.0 %	2.14	0.18	18.81
5.- Tween 20 5.0 %	2.13	0.15	16.26
6.- Tween 20 10.0 %	2.02	0.21	15.48
7.- Tween 60 0.5 %	2.12	0.21	16.92
8.- Tween 60 1.0 %	2.43	0.17	21.14
9.- Tween 60 2.0 %	2.58	0.15	23.34
10.- Tween 60 5.0 %	2.09	0.19	16.22
11.- Tween 60 10.0 %	2.77	0.10	25.84
12.- Tween 80 0.5 %	2.58	0.14	23.18
13.- Tween 80 1.0 %	2.47	0.14	21.34
14.- Tween 80 2.0 %	2.48	0.17	21.97
15.- Tween 80 5.0 %	2.33	0.17	19.54
16.- Tween 80 10.0 %	2.38	0.28	21.98
17.- Myrj 52 0.5 %	2.28	0.19	19.05
18.- Myrj 52 1.0 %	2.12	0.22	17.05
19.- Myrj 52 2.0 %	2.20	0.21	18.11
20.- Myrj 52 5.0 %	2.21	0.18	17.84
21.- Myrj 52 10.0 %	2.10	0.21	16.62

TABLA 4

*Resultados de la determinación del área de exposición del supositorio al medio de disolución.*

Liberación de cafeína de supositorios sin surfactantes			
t (min)	Cantidad liberada (mg)	Cantidad liberada por área expuesta Q (mg/cm <sup>2</sup> )	t <sup>1/2</sup> (min <sup>1/2</sup> )
2	2.6	0.104	1.41
5	7.6	0.305	2.23
10	16.2	0.650	3.16
15	15.5	0.620	3.87
25	20.9	0.840	5.00
35	38.7	1.470	5.91
45	46.4	1.860	6.71
60	51.2	2.050	7.74

TABLA 5

*El curso de la disolución de referencia, supositorios sin surfactante.*

TABLA 6

Efecto de la concentración de Tween 20, sobre la liberación de cafeína en una base liposoluble (Novata B)					
t (min)	Cantidad Liberada (mg)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
2	13.5	8.11	21.5	35.6	18.11
5	29.3	21.87	78.1	95.0	25.6
10	48.8	96.87	182.5	193.7	65.0
15	87.6	137.50	190.6	206.9	170.6
25	145.3	183.75	208.1	206.9	210.6
35	175.7	202.80	209.2	208.5	214.1
45	185.9	205.4	212.3	212.7	214.1
60	185.6	205.4	212.3	212.7	214.1
t <sup>1/2</sup> (min <sup>1/2</sup> )	Cantidad liberada por unidad de área expuesta Q (mg/cm <sup>2</sup> )				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1.41	0.77	0.40	1.28	2.19	1.17
2.23	1.67	1.08	4.64	5.89	1.65
3.16	2.78	4.80	10.85	11.91	5.50
3.87	5.00	6.81	11.34	12.72	11.02
5.00	8.29	9.10	12.38	12.76	13.60
5.91	10.02	10.05	12.44	12.82	13.83
6.71	10.61	10.18	12.63	13.08	13.83
7.74	10.60	10.18	12.63	13.08	13.83

TABLA 7

Efecto de la concentración de Tween 60, sobre la liberación de cafeína en una base liposoluble (Novata B)					
† (min)	Cantidad liberada (mg)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
2	13.11	35.6	21.2	40.6	18.7
5	34.4	66.2	54.4	125.5	61.9
10	101.2	147.5	125.6	218.1	180.6
15	182.5	201.6	196.2	228.7	232.7
25	202.5	201.6	208.4	229.3	232.7
35	202.7	201.6	208.4	229.3	232.7
45	202.7	201.6	208.4	229.3	232.7
60	202.7	201.6	208.4	229.3	232.7
† <sup>1/2</sup> (min <sup>1/2</sup> )	Cantidad liberada por unidad de área expuesta Q (mg/cm <sup>2</sup> )				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1.41	0.77	1.68	0.91	2.50	0.72
2.23	2.03	3.13	2.33	7.73	2.39
3.16	5.98	6.98	5.38	13.44	6.99
3.87	10.78	9.53	8.40	14.10	9.00
5.00	11.97	9.53	8.93	14.16	9.00
5.91	11.97	9.53	8.93	14.16	9.00
6.71	11.97	9.53	8.93	14.16	9.00
7.74	11.97	9.53	8.93	14.16	9.00

TABLA 8

Efecto de la concentración de Tween 80, sobre la liberación de cafeína en una base liposoluble (Novata B).					
t (min)	Cantidad liberada (mg)				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
2	20.0	15.6	27.5	26.2	30.0
5	52.0	42.5	70.0	42.5	48.7
10	115.0	118.1	165.6	79.4	82.0
15	178.8	191.5	205.6	130.6	127.5
25	210.0	210.0	209.2	211.9	221.2
35	210.1	210.1	209.2	218.7	228.7
45	210.1	210.1	209.2	218.7	229.4
60	210.1	210.1	209.2	218.7	229.4
t <sup>1/2</sup> (min <sup>1/2</sup> )	Cantidad liberada por unidad de área expuesta Q (mg/cm <sup>2</sup> )				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1.41	0.86	0.73	1.25	1.34	1.36
2.23	2.24	1.99	3.18	2.17	2.22
3.16	4.96	5.53	7.54	4.06	3.73
3.87	7.71	8.97	9.36	6.68	5.80
5.00	9.06	9.84	9.52	10.84	10.01
5.91	9.06	9.84	9.52	11.19	10.41
6.71	9.06	9.84	9.52	11.19	10.44
7.74	9.06	9.84	9.52	11.19	10.44

TABLA 9

Efecto de la concentración de Myrj 52, sobre la liberación de cafeína en una base liposoluble (Novata B)					
† (min)	Cantidad liberada ( mg )				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
2	25.0	37.0	45.6	54.3	39.4
5	25.6	42.5	58.1	72.5	50.0
10	51.2	83.5	110.0	139.4	71.2
15	98.1	132.5	193.7	205.0	81.8
25	120.0	178.0	208.1	204.4	194.3
35	148.7	195.0	210.0	209.4	211.9
45	161.2	199.5	210.0	209.4	212.5
60	167.5	202.0	210.0	209.4	213.3
† <sup>1/2</sup> (min) <sup>1/2</sup>	Cantidad liberada por unidad de área expuesta Q (mg/cm <sup>2</sup> )				
	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%
1.41	1.31	2.17	2.52	3.04	2.37
2.23	1.34	2.49	3.21	4.06	3.01
3.16	2.69	4.90	6.07	7.81	4.28
3.87	5.15	7.77	10.69	11.49	4.92
5.00	6.30	10.44	11.49	11.49	11.69
5.91	7.80	11.44	11.59	11.74	12.75
6.71	8.46	11.70	11.59	11.74	12.78
7.74	8.79	11.85	11.59	11.74	12.83

Formulación	Q máx. (mg/cm <sup>2</sup> )	t <sup>1/2</sup> máx (min <sup>1/2</sup> )	t máx (min)
1.- Sin surfactante	-----	-----	-----
2.- Tween 20 0.5%	10.60	6.70	44.89
3.- Tween 20 1.0%	10.20	5.34	28.51
4.- Tween 20 2.0%	12.50	3.94	15.52
5.- Tween 20 5.0%	12.95	3.70	13.69
6.- Tween 20 10.0%	13.80	5.00	25.00
7.- Tween 60 0.5%	12.00	4.80	23.04
8.- Tween 60 1.0%	9.50	3.96	15.68
9.- Tween 60 2.0%	8.90	4.16	17.30
10.- Tween 60 5.0%	14.10	3.58	12.81
11.- Tween 60 10.0%	8.00	3.85	14.90
12.- Tween 80 0.5%	9.05	4.80	23.04
13.- Tween 80 1.0%	9.85	4.30	18.49
14.- Tween 80 2.0%	9.55	4.08	16.64
15.- Tween 80 5.0%	11.20	5.66	32.03
16.- Tween 80 10.0%	10.40	5.74	32.95
17.- Myrj 52 0.5%	8.80	6.70	44.89
18.- Myrj 52 1.0%	11.45	5.70	32.49
19.- Myrj 52 2.0%	11.60	4.84	23.42
20.- Myrj 52 5.0%	11.70	4.38	19.18
21.- Myrj 52 10.0%	12.83	6.36	40.45

TABLA 10.- Representación de los datos de los tiempos de transición durante la disolución.

	Tween 20		Tween 60		Tween 80		Myrj 52	
	Teórico	Exp.	Teórico	Exp.	Teórico	Exp.	Teórico	Exp.
0.5 %	12.51	10.61	9.80	11.97	9.72	9.06	11.81	8.79
1.0 %	11.91	10.18	9.74	9.53	9.72	9.84	12.45	11.85
2.0 %	12.31	12.63	10.07	8.93	9.68	9.52	11.84	11.59
5.0 %	12.33	13.08	11.15	14.16	10.12	11.19	11.83	11.74
10.0 %	12.41	13.83	11.24	9.00	10.62	11.44	12.03	12.83

**TABLA II:** Comparación entre el Q (cantidad liberada por unidad de área expuesta) Teórico y experimental.

	Tween 20		Tween 60		Tween 80		Myrl 52	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
0.5%	111	444	191	764	208	832	95	380
1.0%	165	660	200	800	208	832	156	624
2.0%	187	748	203	812	210	840	205	820
5.0%	200	824	230	920	180	720	210	840
10.0%	208	832	233	932	180	720	174	696

**TABLA 12 : Comparación del porcentaje de elevación en la liberación a los 20 minutos de iniciada la disolución entre los diferentes surfactantes, tomando como 100% de referencia la liberación de la formulación sin surfactante (25 mg - 100% ) .**

Difusividad  $D \times 10^5 \text{ cm}^2/\text{seg}$

	Tween 20	Tween 60	Tween 80	Myrj 52
0.5%	1.03	3.30	1.58	0.60
1.0%	1.83	2.97	3.00	1.33
2.0%	5.09	2.47	3.16	2.12
5.0%	5.44	5.78	1.54	3.18
10.0%	3.82	2.99	1.22	0.30

TABLA 13: Comparación de los coeficientes de difusividad de las diferentes formulaciones trabajadas. Para la formulación sin surfactante fue de  $0.03 \times 10^5 \text{ cm}^2/\text{seg}$ .

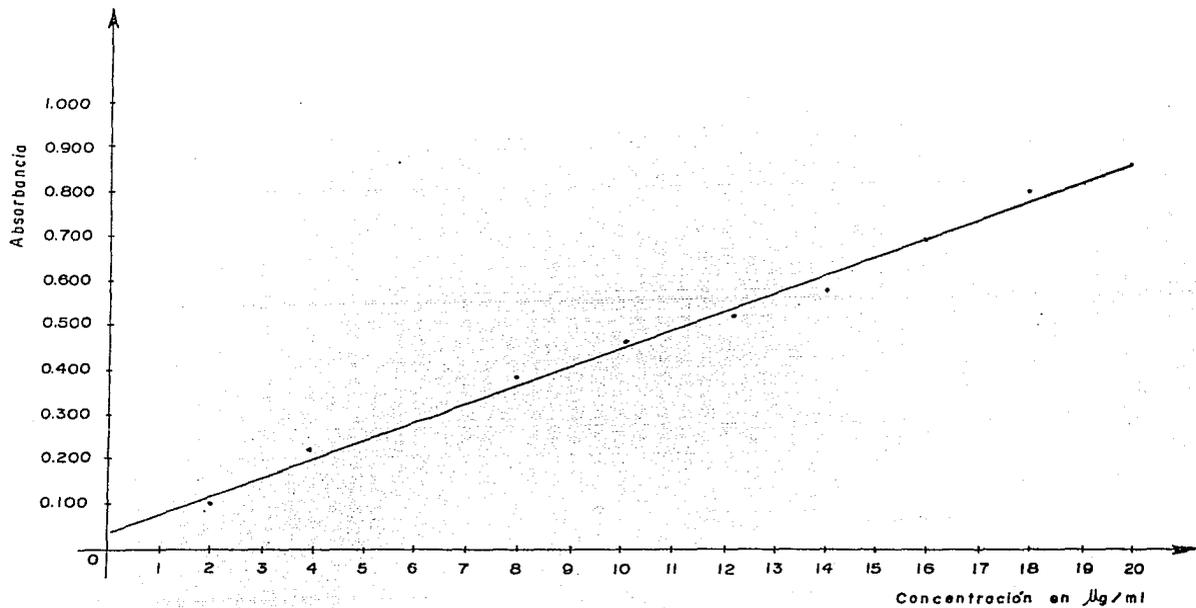
#### IV.2. GRAFICAS.

Las gráficas 1 y 2, nos presentan las curvas patrón de cafeína en cloroformo y de cafeína en agua destilada, respectivamente, las cuales nos fueron útiles en la determinación de contenido total de cafeína por supositorio, la primera, y el contenido de cafeína en cada tiempo durante las disoluciones, la segunda.

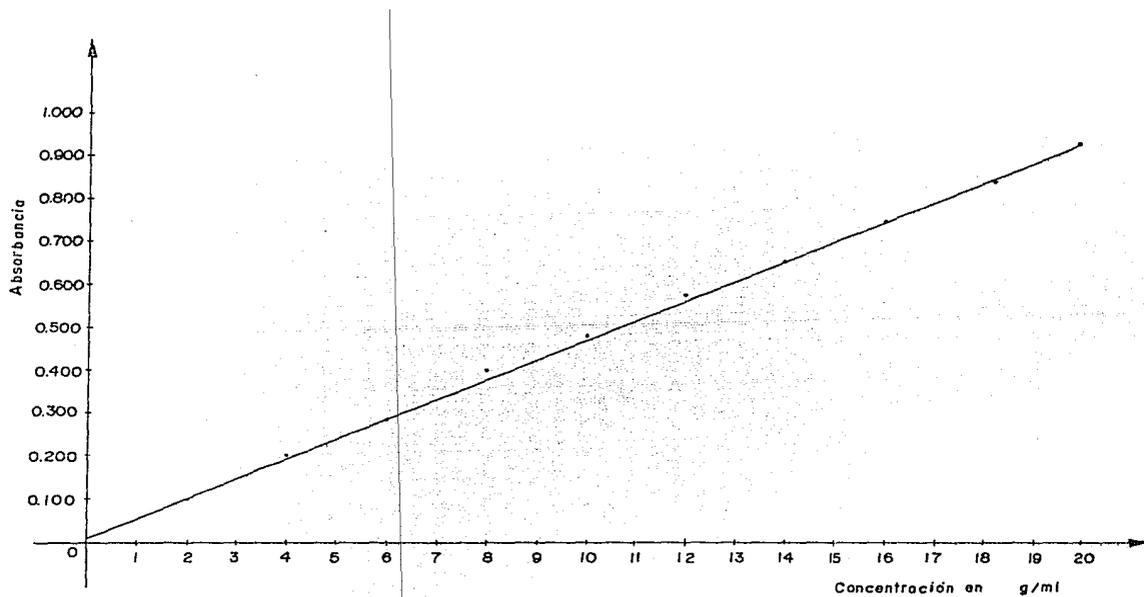
La gráfica 3, nos muestra la comparación de las disoluciones a 25 y 50 rpm de velocidad de agitación de las paletas, con supositorios referencia, o sea, sin surfactante.

Las gráficas 4, 5, 6 y 7, nos representan el curso de las disoluciones a 25 - rpm para cada una de las formulaciones trabajadas.

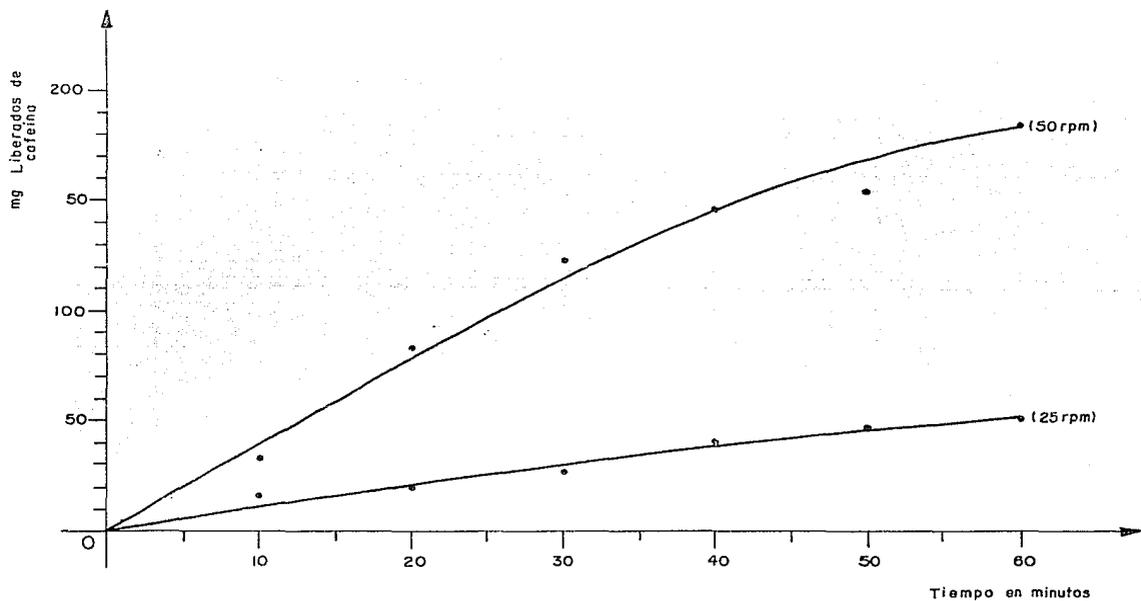
Las gráficas 8, 9, 10 y 11, nos muestran los tiempos de transición de cada formulación, después de graficar la cantidad liberada por unidad de área expuesta (Q) contra la raíz cuadrada del tiempo.



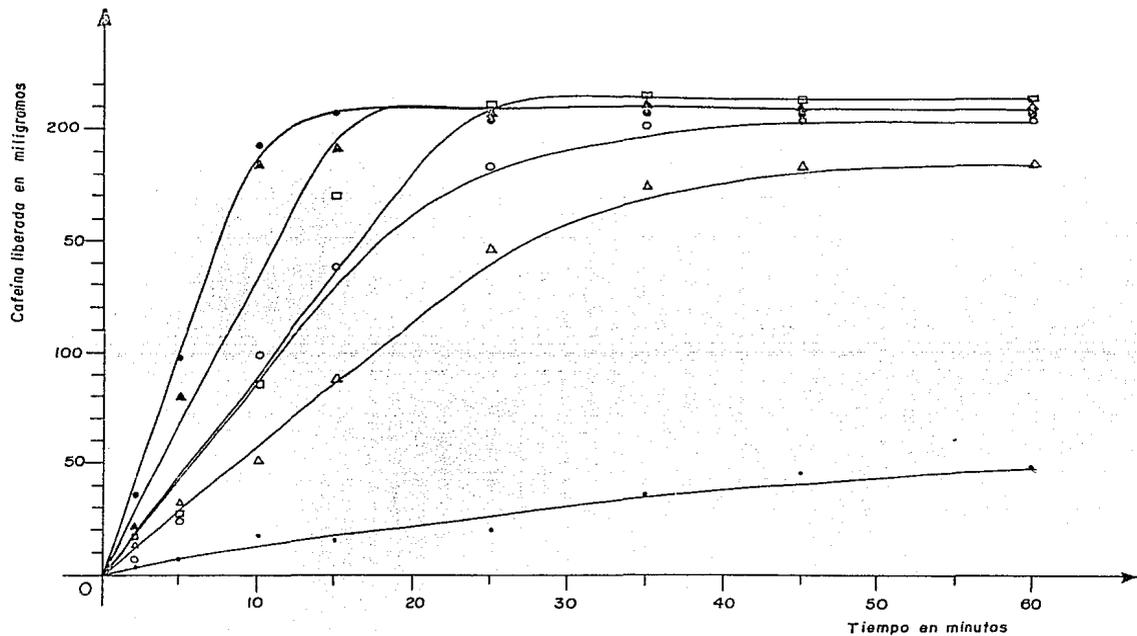
Gráfica 1 : Curva de calibración de cafeína en cloroformo.



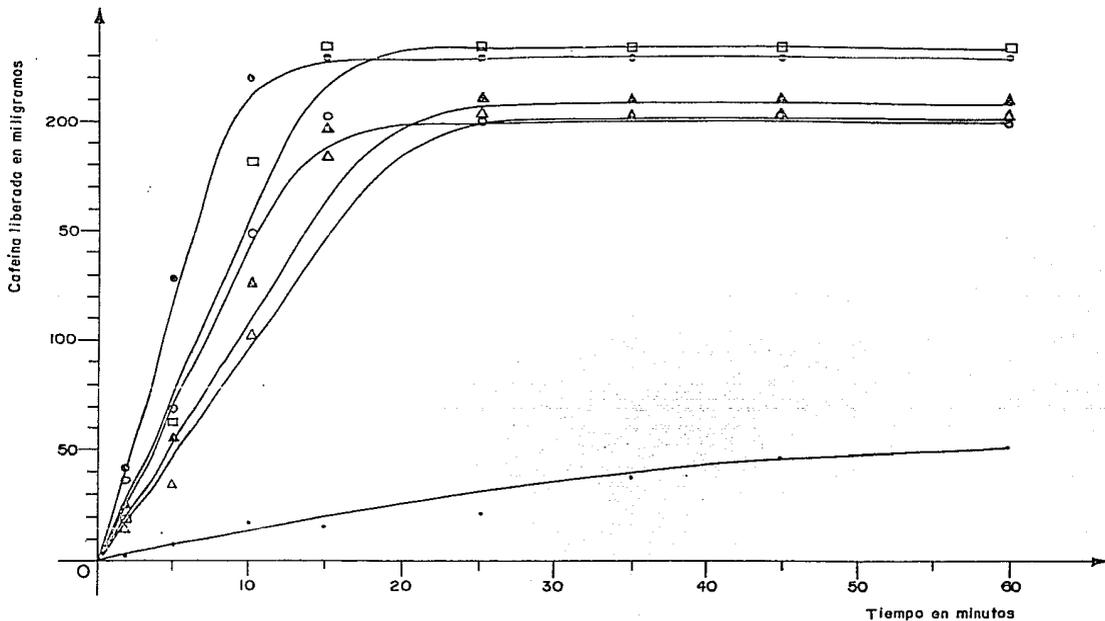
Gráfica 2 : Curva de calibración de cafeína en agua.



Gráfica 3: Comparación de la disolución de supositorios sin agente activo de superficie a diferentes velocidades de agitación (25 y 50 rpm).

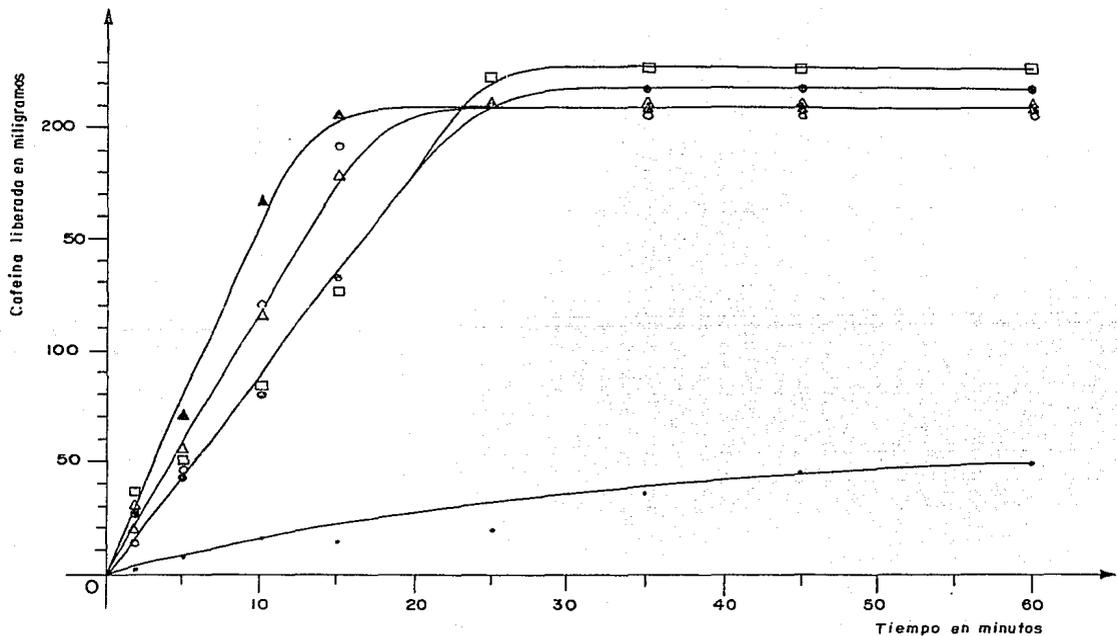


Gráfica 4: Tween 20 (mg liberados vs. tiempo)  
 • Sin surfactante,  $\Delta$  0.5%,  $\circ$  0.10%,  
 $\blacktriangle$  2.0%,  $\diamond$  5.0% y  $\square$  10.0%



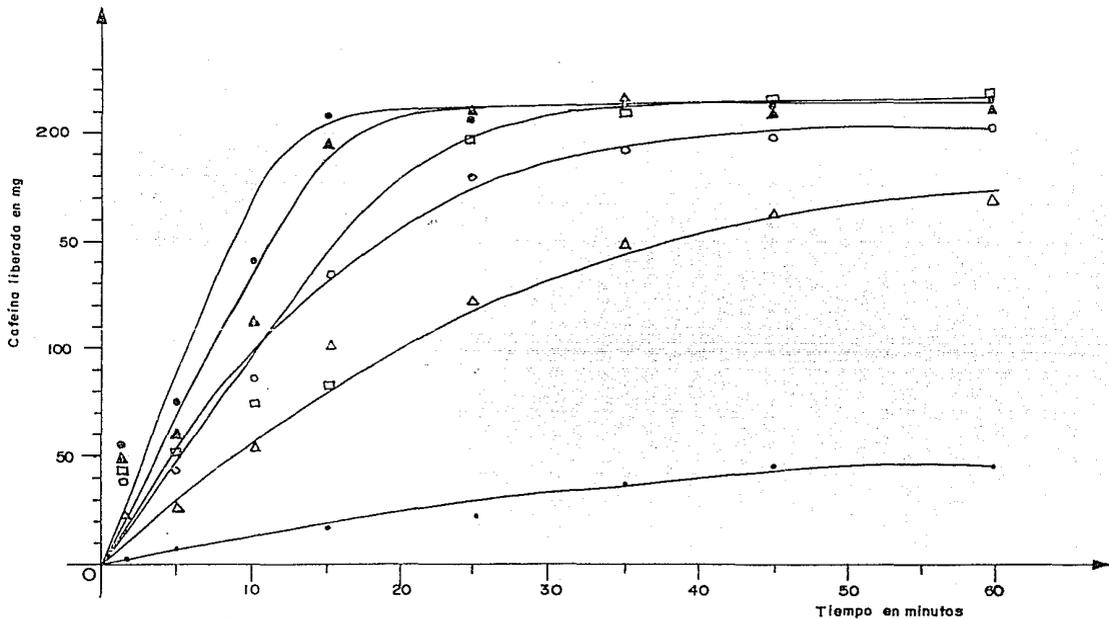
Gráfica 5: TWEEN 60 (mg liberados vs tiempo)

• Sin surfactante;  $\Delta$  0.5%,  $\circ$  1.0%,  
 $\Delta$  2.0%,  $\bullet$  5.0% y  $\square$  10.0%



Gráfica 6 : Tween 80 (mg liberadas vs tiempo)

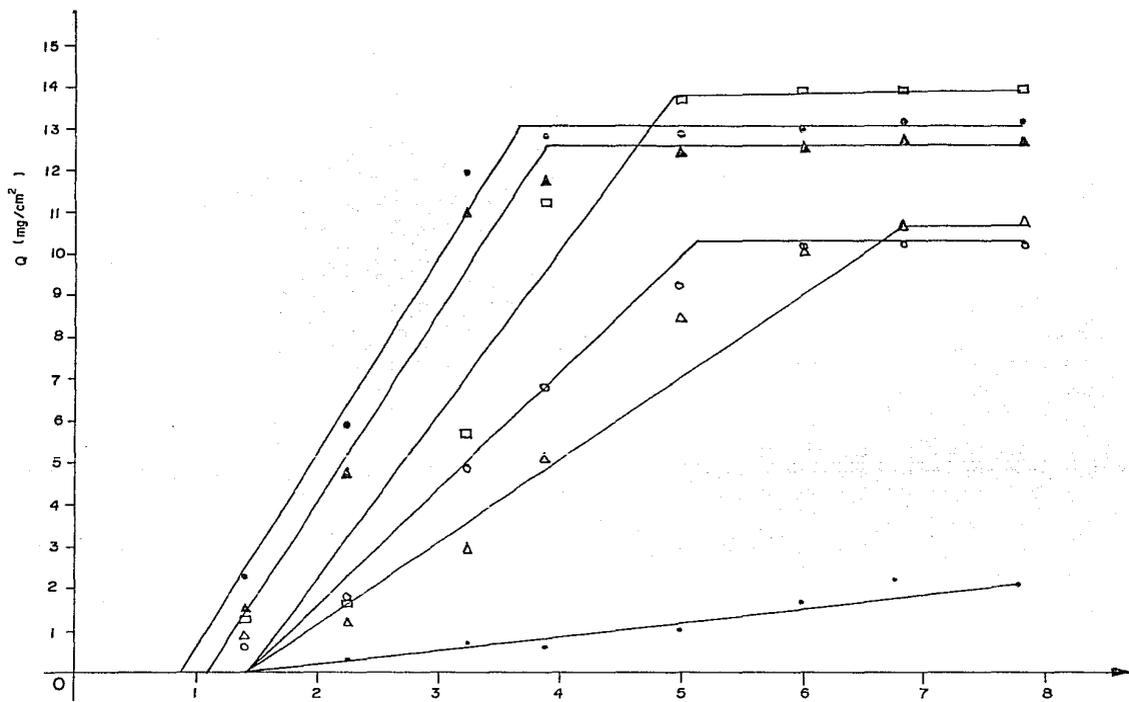
· Sin surfactante;  $\Delta$  0.5%,  $\circ$  1.0%,  
 $\Delta$  2.0%,  $\bullet$  5.0% y  $\square$  10.0%



Gráfica 7: Myrj 52 (mg liberados vs tiempo)

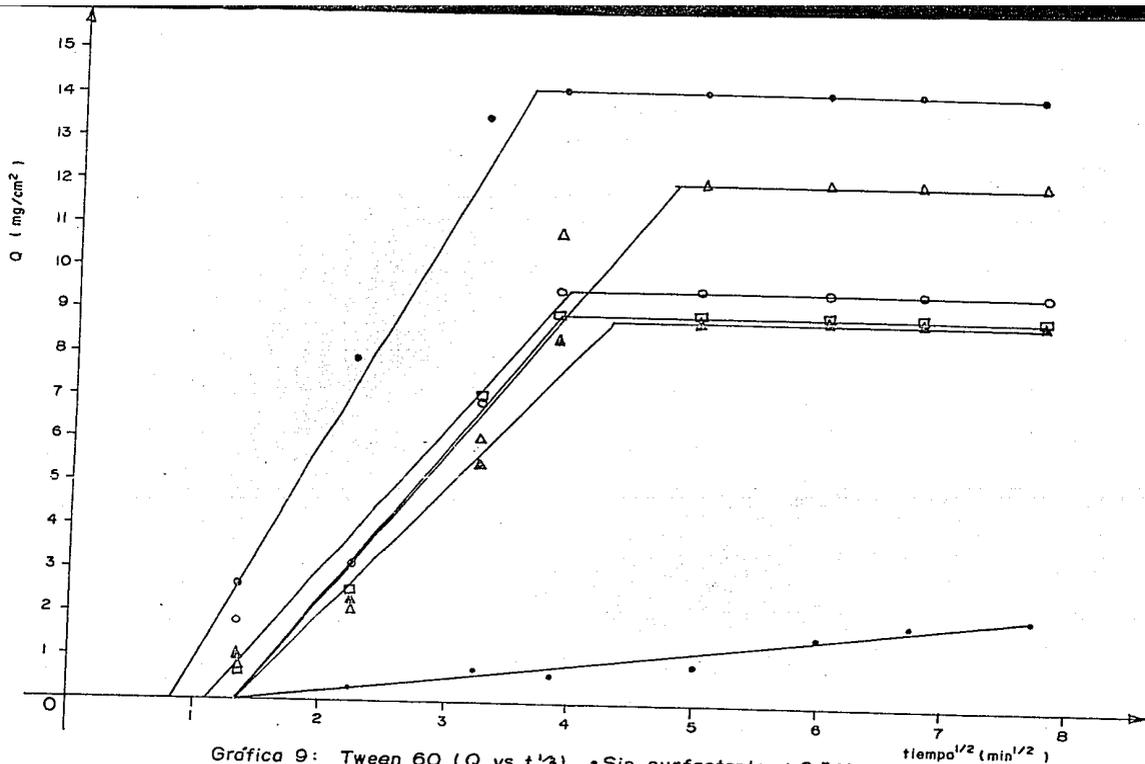
· Sin surfactante,  $\Delta$  0.5%,  $\circ$  1.0%,

$\nabla$  2.0%,  $\square$  5.0% y  $\diamond$  10.0%



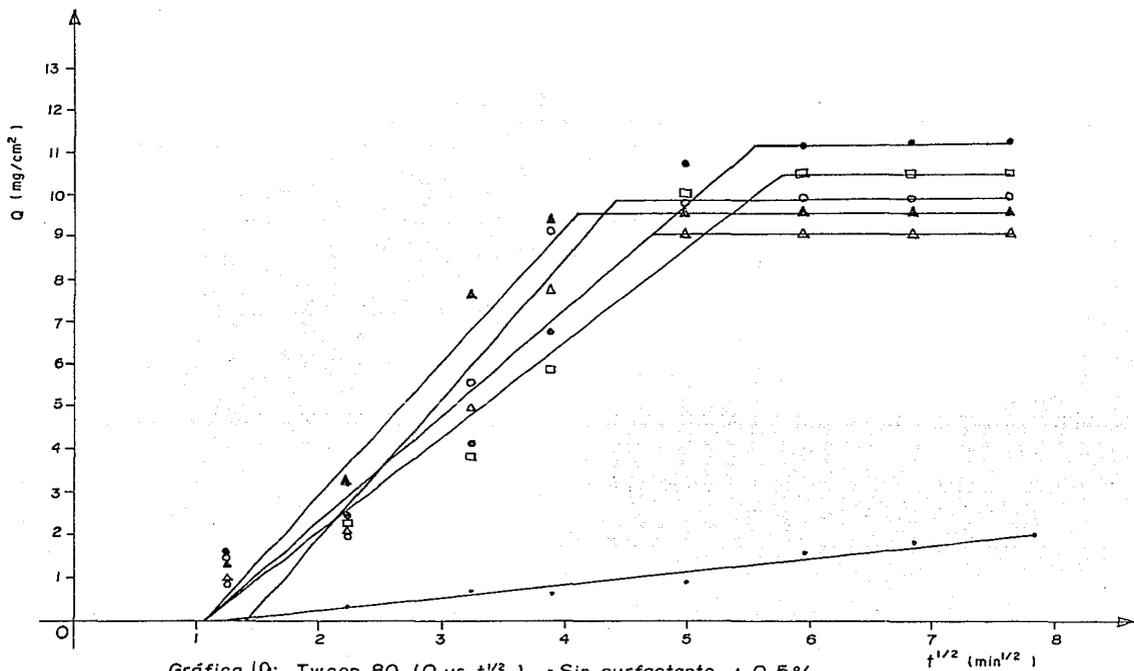
Gráfica 8: Tween 20 ( $Q$  vs  $t^{1/2}$ ) • Sin surfactante,  $\Delta$  0.5%,  
 $\circ$  1.0%,  $\Delta$  2.0%,  $\bullet$  5.0% y  $\square$  10.0%

$t^{1/2}$  (min<sup>1/2</sup>)

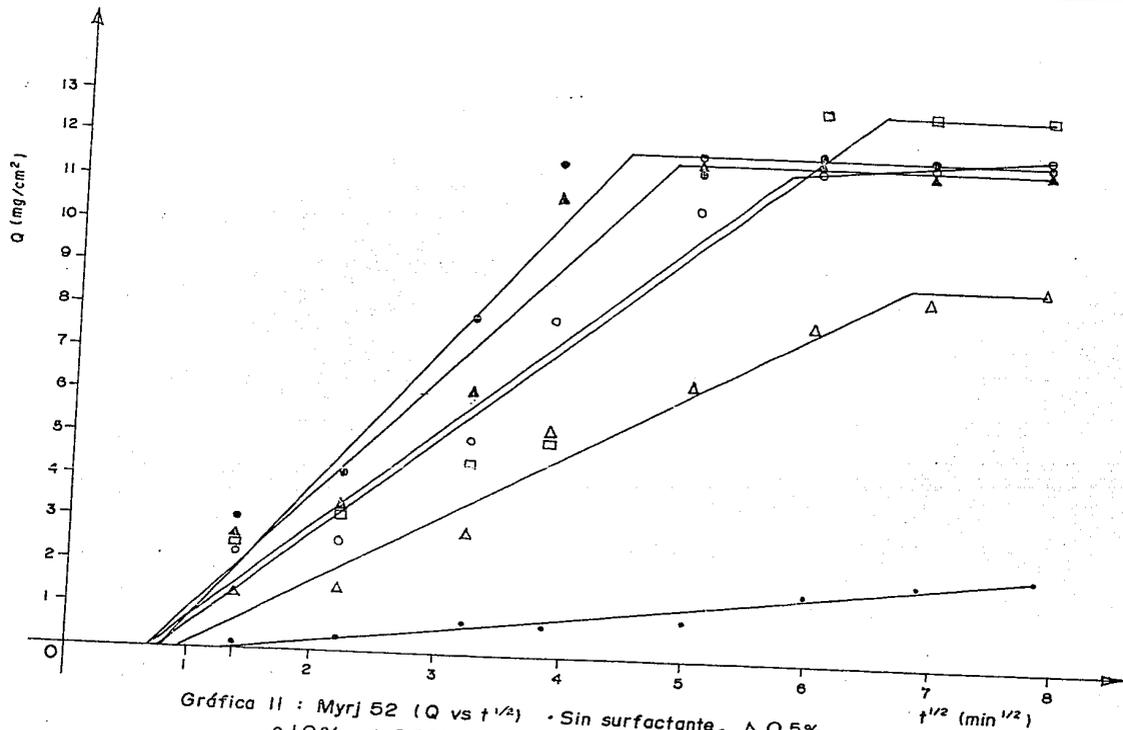


Gráfica 9: Tween 60 (Q vs  $t^{1/2}$ ) • Sin surfactante, △ 0.5%,  
○ 1.0%, ▲ 2.0%, ⊙ 5.0% y □ 10.0%

$t^{1/2}$  (min<sup>1/2</sup>)



Gráfica 10: Tween 80 ( $Q$  vs  $t^{1/2}$ ) • Sin surfactante, ▲ 0.5%,  
 ○ 1.0%, △ 2.0%, ● 5.0% y □ 10.0%



## V. DISCUSION.

Los supositorios, como una alternativa de forma farmacéutica para mejorar la absorción de varios medicamentos, han venido siendo estudiados por varios autores midiendo diferentes aspectos: tamaño de partícula (2,12,13); método analítico "in vitro" (23,35,37); correlaciones "in vitro" e "in vivo" en diferentes animales de experimentación (32,33,35) e inclusive, en algunos casos, correlaciones "in vitro" e "in vivo" en humanos (22,36). Dentro de estas investigaciones ha existido mucho interés por analizar el efecto de agentes activos de superficie incorporados a diferentes bases hidrosolubles y liposolubles. En el presente estudio, el enfoque principal, ha sido, la experimentación dirigida hacia la definición de la naturaleza del efecto fisicoquímico que tienen diferentes agentes activos de superficie no-iónicos, sobre la liberación de la cafeína, que indudablemente estará influenciada por el tipo de agente activo de superficie y por la concentración del mismo en la formulación.

Otro enfoque adicional que se le dió a este estudio, fue tratar de caracterizar la metodología analítica, así como la forma y velocidad de liberación del fármaco de la base.

Un aspecto que no se analizó en el presente estudio y queda para futuras investigaciones, es evaluar la influencia de la solubilidad intrínseca del fármaco con la velocidad de entrega del mismo fármaco, considerando el tipo y concentración de agente activo de superficie derivado de este estudio.

Un parámetro fundamental que se debe considerar en este tipo de estudios es el de la solubilidad intrínseca o solubilidad en el medio de disolución. En el presente estudio, se realizó la prueba en tres diferentes condiciones, -- como puede apreciarse en la tabla I, habiendo presentado una diferencia de -- 10 mg/ml entre el agua destilada y el buffer de fosfatos de pH = 8.0 a 37.0°C. Sin embargo, los resultados posteriores, están reportados en agua destilada, -- con el objeto de disminuir la posible interferencia del buffer en la determinación de cafeína, durante la disolución.

Otro aspecto que interesó caracterizar fue la velocidad de entrega del fármaco de la base en función de la velocidad de rotación del agitador. En la tabla 3 y en la gráfica 3, se pueden apreciar las liberaciones del fármaco sin agente activo de superficie a 25 y 50 rpm teniendo una máxima liberación a 60 minutos de 51.2 y 184.7 mg, respectivamente.

Como el objetivo primordial era medir la velocidad de entrega del fármaco más que un método total de análisis, con base a los resultados anteriores, se resolvió realizar el estudio a 25 rpm para poder seguir paso a paso la liberación del fármaco de una manera congruente. Además, es importante recordar -- que en el lugar de residencia del supositorio, una vez insertado, la agitación mínima, que fue otra razón de juicio para escoger la velocidad de agitación más baja. Aquí cabe señalar que la velocidad de liberación "in vitro" -- es función no sólo de la velocidad de liberación normal del fármaco total, -- sino de otros parámetros como el tamaño de partícula, densidad aparente, solu bilidad, disolución, pH, pKa y deberán ser correlacionados "in vivo" antes de que cualquier producto pueda ser comercializable.

#### V.1. Disoluciones.

Para la medición de la liberación del fármaco y su cuantificación, es necesario conocer el contenido por supositorio. Estos resultados se encuentran reportados en la tabla 2. En esta tabla se puede observar que el Tween 60 a 5.0 y 10.0 % de concentración, así como el Tween 80 al 10.0 %, prácticamente se -- encuentran fuera de especificaciones, esto puede deberse a que durante la manu factura no se agitó adecuadamente durante el llenado, pudiéndose ocasionar un exceso de cafeína por asentamiento.

Otro parámetro que se determinó fue el área de exposición del supositorio, -- esto se realizó para cada concentración de agente activo de superficie de -- acuerdo a la ecuación 4. (Ver tabla 4)

Si consideramos el modelo del área de exposición de la figura 8 como puede -- apreciarse en la tabla 4 para el Tween 20, se tiene un rango de 15.40 a --

a 20.18 cm<sup>2</sup>, con un promedio de 17.25 cm<sup>2</sup>; para el Tween 60, refleja un rango de 16.22 a 25.84 cm<sup>2</sup>; para el Tween 80, de 19.54 a 23.18 cm<sup>2</sup>; y para el Myrj 52, de 16.62 a 19.05 cm<sup>2</sup>.

Sin embargo, con los datos obtenidos, no puede establecerse experimentalmente un patrón constante de exposición de área en función de la concentración de agente activo de superficie. Lo que sí se puede establecer es la gran diferencia que existe, aproximadamente, de seis órdenes de magnitud con relación a la formulación sin agente activo de superficie, implicando que existe una concentración molecular, debida fundamentalmente al surfactante. Se esperaba en función de esta relación, que a menor cantidad de agente activo de superficie se acercara más a la formulación, sin éste; sin embargo, esto sólo se cumple para el Tween 80 (0.5%) y de una manera aproximada para el Myrj 52 con 23.18 y 19.05 cm<sup>2</sup>, respectivamente.

Otro concepto importante que se puede deducir es la gran influencia que tienen todos los agentes activos de superficie en la liberación y que ésta no es función del área expuesta, sino de la concentración del agente activo de superficie en la fórmula; ya que como puede verse en las tablas 5, 6, 7, 8 y 9, la velocidad de entrega del fármaco se puede establecer en relación a la cantidad liberada en el menor tiempo, siendo el Tween 60 y 80 los que en promedio liberan la máxima concentración en el supositorio, en 20 minutos. Este hecho, contrasta con el trabajo de Othman y Muty (48), quienes trabajaron con supositorios de Whitepsol y novata con Lauril Sulfato de Sodio, Tween 80 y sulfosuccinato-dioctil-sodio, como agentes activos de superficie en concentraciones de aproximadamente 0.1 y 0.5%, respectivamente. El efecto sobre la liberación, es que el Tween 80 disminuye la liberación de la Indometacina, y el sulfosuccinato-dioctil-sodio aumenta la cantidad de Indometacina liberada a las concentraciones mencionadas. Independientemente de la concentración de agente activo de superficie, contrastando con patrones de liberación del Tween 20 y Myrj 52, cuyas liberaciones van de un rango de 20 a 60 minutos en función de la concentración de agente activo de superficie para 5.0 y 0.5%, respectivamente.

En función de lo expuesto, se puede ver que para el fármaco, en las condiciones de experimentación trabajadas, el Tween 60 y 80 serán los agentes activos de superficie de elección.

Es importante resaltar el hecho de que el Tween 20 y 80 se presentan como líquidos haciendo fácil su incorporación en la formulación final, así como el Tween 60, que se presenta en estado semisólido; y el Myrj 52, es sólido, lo que dificulta su incorporación independientemente de la concentración agregada, hecho que se refleja en las liberaciones tan disímolas que se obtienen -- no pudiéndose presentar un patrón de liberación debido quizá a la falta de -- uniformidad de contenido, no del principio activo, sino del agente activo de superficie. De ahí la gran diferencia que se encuentra entre los 15 y 25 minutos, como se puede apreciar en la tabla 9.

Una forma de optimizar el uso de la concentración de agente activo de superficie en función de la cantidad liberada y para caracterizar, al mismo tiempo, el sistema, se puede ver en lo que se podría llamar el tiempo de transición, es decir, el tiempo en el cual se alcanza la máxima liberación. Siendo los -- tiempos óptimos para las concentraciones de 5.0% para los Tweens 20 y 60, y -- de 2.0% para el Tween 80, de 13.69, 12.81 y 16.67 minutos, respectivamente, -- siendo para el Myrj 52, de 5.0% también a un tiempo de 19.18 minutos. Ver -- Figs. 8, 9, 10 y 11.

## V.2. Modelo Matemático.

En 1961, Higuchi (50), desarrolla un modelo matemático para describir la velocidad y forma en que un fármaco sale de una matriz hidrófoba. Considera, -- básicamente, un modelo de tipo geométrico y lo correlaciona con la primera -- ley de Fick, considerando, además, que la salida del fármaco se debe dar -- hacia la solución y que ésta debe ser un perfecto "sink", debe de haber un -- exceso de soluto en la matriz y el coeficiente de difusividad deberá permanecer constante durante el curso de la liberación, además de que no deberá existir interacción entre el fármaco y la matriz. La relación matemática que -- obtuvo Higuchi puede verse en la siguiente ecuación:

$$Q = \sqrt{Dt (2A - S) S} \dots \dots \dots (5)$$

donde:

- Q = cantidad de fármaco liberado al tiempo t por unidad de área expuesta.  
 D = difusividad del fármaco en la matriz.  
 A = cantidad de fármaco presente en la matriz por unidad de volumen  
 S = solubilidad del fármaco en la matriz

Si consideramos los mecanismos de liberación de estos sistemas, se tendría, - básicamente, dos maneras de explicarlo: 1) La extracción del medicamento por un simple proceso de difusión a través de la matriz homogénea que la rodea. El fármaco supuestamente, va de la superficie del cristal hacia el seno de la matriz de donde sale hacia el medio de disolución, que deberá actuar, como ya se indicó, como un perfecto "sink", y 2) La salida del medicamento provocado por el medio de disolución que deberá ser capaz de penetrar la fase fármaco-matriz a través de poros, capilares y espacios intergranulares. El fármaco, supuestamente, se disuelve lentamente en el fluido y posteriormente sale y difunde del sistema a través de esos canales de liberación, los cuales - - están llenos de medio de disolución.

En el presente estudio, a través de diferentes concentraciones de agentes activos de superficie, se puede percibir que, aparentemente, el número y tamaño de los capilares y poros de liberación es mayor conforme aumenta la concentración de agente activo de superficie en la matriz, llegándose a una etapa de saturación a través de lo que se ha denominado tiempo de transición, como puede verse en la tablas 6, 7, 8 y 9. Los sistemas con Tween 20, 60 y Mirj 52 en concentración de 5.0% y Tween 80 al 2.0%, son los que mejor respuesta nos dan en este sentido. Por otro lado, en función de la ecuación (5), una forma de visualizar la eficiencia del sistema es a través de la consideración de una  $Q_{teórica}$  de acuerdo a la siguiente relación:

$$Q_{teórica} = \frac{\text{mg. por supositorio de fármaco}}{\text{Area promedio de cada agente activo de superficie trabajado}} \dots \dots (6)$$

que, como puede verse en la tabla 11, la relación entre la  $Q$  teórica y la  $Q$  experimental, para todos los sistemas, se mantienen dentro de rangos aceptables, lo que indica que la entrega del fármaco es adecuada, independientemente, de la concentración de agente activo de superficie en este contexto.

Es indudable, que la influencia de los agentes activos de superficie en la liberación, tanto "in vivo" como "in vitro", está ampliamente demostrada en el caso de los supositorios de Lincomicina, donde se obtienen resultados de eliminación urinaria aumentada hasta en dos veces (36). Así como el caso de la insulina donde con la adición de polioxietileno (9) lauril-alcohol-éter mejora sensiblemente la absorción. (33)

Aunque por otro lado, Plaxo y Foreman (32) trabajando con supositorios de aminofilina y agentes activos de superficie no-iónicos, no encuentran correlaciones adecuadas entre los resultados "in vivo" e "in vitro", por lo antes expuesto, se puede definir ya en términos generales, que los agentes activos de superficie mejorarán la velocidad de entrega del fármaco y el mecanismo deberá ser en función de un mejoramiento sustancial de la difusividad del fármaco tanto en la matriz como en el medio de disolución. En la tabla 12, se pueden apreciar comparativamente las concentraciones de los agentes activos de superficie en relación al supositorio que no contiene a éstos; a los 20 min. de iniciada la disolución, incrementos que van en función de la concentración de agente activo de superficie aunque existen dos casos el Tween 80 y Myrj - 52, los cuales a este tiempo presentaron una máxima liberación a las concentraciones de 2.0 y 5.0%, respectivamente.

Si consideramos la ecuación de Higuchi (5) donde, en términos generales, cuando la concentración dentro de la matriz es siempre mayor que la solubilidad intrínseca, la ecuación se reduce a la siguiente:

$$Q = \sqrt{2ADSt} \dots \dots \dots (7)$$

De las pendientes obtenidas en las gráficas 8, 9, 10 y 11, para los cuatro sistemas trabajados, se calcularon los coeficientes de difusividad (D), cuyos

datos pueden verse en la tabla 13, presentándose, el concepto de una mejor - difusividad para el Tween 20, 60 y Myrj 52, a una concentración de 5.0% y el Tween 80 a una concentración del 2.0%. El que haya existido una liberación mejor a menor concentración de agente activo de superficie, puede deberse a un involucimiento micelar del fármaco.

La mejor respuesta en difusividad que se está obteniendo para el Tween 60 y 80, quizá esté vinculado a su balance hidrófilo-lipófilo que son similares, siendo 14.9 y 15.0, respetivamente.

## VI. CONCLUSIONES.

- La velocidad de entrega del fármaco es proporcional a la velocidad de rotación del agitador para el sistema "in vitro" que se utilizó.
- La caracterización de estos supositorios requiere del conocimiento del -- área total expuesta una vez fundido el supositorio se deberá considerar el número total de caras expuestas para disolución.
- Caracterizando el sistema a través de la máxima cantidad liberada en el -- menor tiempo, el Tween 60 y 80 presentan un tiempo máximo, de entrega del fármaco, de 25 minutos.
- El modelo matemático que explica este tipo de liberación es el de Higuchi, presentando difusividades que correlacionan adecuadamente, siendo el Tween 80 el que mejor respuesta nos da.
- El modelo matemático anterior, implica que la entrega del fármaco se realiza a través de poros, capilares y espacios intergranulares.
- La concentración mínima efectiva que nos permite una máxima liberación es - 5.0% para el Tween 20, 60 y Myrj 52, y 2.0% para el Tween 80.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Helman, J., Supositorios, Cap. 58, "Farmacotecnia Teórica y Práctica", Tomo 7, CECSA, México 1982. pp. 2023-2053.
- 2.- Lachman, L., Lieberman, H. y Kaning, J., Supositorios. Cap. 8 "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Lea & Febiger, Filadelfia EEUU 1970, pp 245-270.
- 3.- Senior, N. "Pharmaceutical Society of Great Britain", 709-712, Dec. 13 (1969).
- 4.- Bird, C.J., Am. Pharm. Assoc., Vol. XXVI, 6, June, 475-479 (1937).
- 5.- Gross, H.M. y Becker, Ch.H., J. Pharm. Am. Assoc., Vol. XLII, 2, February, 90-95 (1952).
- 6.- Riegelman, S., y Crowell, W.J., J. Pharm. Am. Assoc., Vol. XLVII, 2, - - February, 115-122 (1958).
- 7.- Nishihata, T., Okamura, Y., Kamada, A., Higuchi, T., Yagi, T., Kawamari, R., y Shichiri, M., J.Pharm. Pharmacol, 37; 22-26 (1985).
- 8.- Setnikar, I. y Fantelli, S., J. Pharm. Sci., 566-571 (1961).
- 9.- Anesa, Noguier, Rizzoli y Larousse., "El Mundo de la Medicina desde la A hasta la Z", América Norildis Editores, S.A. para América Latina, Tomos I y IV, 113, 114, 205 (1974).
- 10.- Reader's Digest, Selecciones del, "Gran Diccionario Enciclopédico Ilustrado", Tomo II y X, 558, 1098 (1979).
- 11.- Entrekín, D.N., Hartman, C.W. y Fincher, J.H., J. Pharm. Sci., Vol. 55, 1, January, 23-28 (1966).

- 12.- Parrott, E.L., *J. Pharm. Sci.*, Vol. 64, 5, May, 878-880 (1975).
- 13.- Schoonen, J.M., Moolenaar, F., Reuvers, K.A., y Huizinga, T., *Int. J. - Pharm.*, 7, 29-43 (1980).
- 14.- Liversidge, G.G., D.J.W. Grant y J.M. Padfield., *Int. J. Pharm.*, 7, 211-223 (1981).
- 15.- Setnikar, I. y S. Fantelli., *J. Pharm. Sci.*, Vol. 52; 1, January, 38-43 (1963).
- 16.- Kellaway, I.W. y Ch. Marriott, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 64, 7, July, 1162-1165 (1975).
- 17.- Weiss, A.L. y B.J. Sciarrone, *J. Pharm. Sci.*, 58, 8, 980-982 (1969).
- 18.- Waxman, Ph. y J.J. Eiler, *Am. Pharm. Assoc.* XXXIII, 232-233 (1944).
- 19.- Coben, L. J. y N.G. Lordi., *J. Pharm. Sci.*, 69, 8, 955-960 (1980).
- 20.- Lowenthal, W. y J.F. Borzelleca, *J. Pharm. Sci.*, 54, 12, 1790-1794 (1965).
- 21.- Gennaro, R.A., Remington's Pharmaceutical Science, Publishing Company - The Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17 th. Edition, 1985, Mack, Cap. 35, pp. 653-666.
- 22.- Davis, S.S., Burnham, W.E., Wilson, P., y O'Brien, J., *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 28, 2, 211-215 (1985).
- 23.- Vidras, N.J., Reid, V.E., Bohidar, N.R., y Plakoglannis, F.M., *J. Pharm - Sci.*, 71, 8, 945-948 (1982).
- 24.- "The United States Pharmacopeia", XXI ed., Mack Publishing Co. Easton Philadelphia, EEUU, 1980 pp. 287, 105.

- 25.- "The British Pharmacopeia", London, Her Majesty's Stationary, Office by the University Printing House, Cambridge. 1973, pp. 68.
- 26.- The Merck Index an Encyclopedia of Chemical and Drugs, 8 th Edition, -- Published by Merck & Co. Inc., Rahway, N.J., U.S.A., 1968, Printed in - the USA, pp. 188.
- 27.- Ward, W.C., J. Am. Pharm. Assoc., 39, 265-266 (1949).
- 28.- Atlas Surface Active Agents, Caps. 2, 3, 19-43 (1978).
- 29.- Whitworth, C.W. y J.P. Larroca, J. Am. Pharm. Assoc., XLVIII, 6, 353-355 (1958).
- 30.- Riegelman, S. y W. Crowell, J. Am. Pharm. Assoc., XLVII, 2, 123-127 (1957).
- 31.- Plaxco, J.M. Jr., C.B. Free y C.R. Rowland, J. Pharm. Sci., 56, 7, 809-814 (1967).
- 32.- Plaxco, J.M. Jr. y F. Foreman, J. Pharm. Sci., 57, 4, 698-701 (1967).
- 33.- Shichiri, M., Yamasaki, Y., Kawamori, R., Kikuchi, M., Hakui, N., Abe, N., J. Pharm. - Pharmacol, 30, 806-808 (1978)
- 34.- Ichikawa, K., Ohata, J., Mitomi, M., Kawamura, Sh., Maeno, H., y Kawata, H., J. Pharm. Pharmacol, 32, 314-318 (1980).
- 35.- Palmiery, A., Drug Development and Industrial Pharmacy, 7, 2, 247-259 - (1981).
- 36.- Brookes, L.G. y R.C. Marshall, J. Pharm. Pharmacol, 43P (1981).
- 37.- Gross, H.M. y Ch. H. Becker, J. Pharm. Am. Assoc., XLII, 2, 96-100 (1952).
- 38.- Ponce Sandoval, J.M., Tésis, "Efecto de Tensoactivos no-iónicos sobre la

- liberación de Acetaminofén de Supositorios de Polietilenglicol", FES-Cuauhtitlán (1987).
- 39.- Henkel, Química, de México S.A. de C.V., Folleto de Información Técnica, "Productos Dehydag México".
- 40.- Pagay, S., R. Poust y J. Colaizzi, J. Pharm. Sci., 63; 44 (1974).
- 41.- Clark, E.G.C., "Isolation and Identification of Drugs", I, London The -- Pharmaceutical Press, 1a. Ed. Reimp. (1974).
- 42.- Reader's Digest, Selecciones del, "El Gran Libro de la Salud", Tercera - Edición, EEUU, 218,855 (1971).
- 43.- Goodman, L.S., A. Gilman, "Bases Farmacológicas de la Terapéutica", Cuarta Edición, Ed. Interamericana, México, D.F., pp. 299, 230, Cap. XIX - - (1974).
- 44.- Ernest, G., D.J. Gray y R. O'rahilly, "Anatomía", Segunda Edición, Ed. - Salvat, Barcelona, España, Cap. 45, pp. 604 a 611 (1971).
- 45.- Stravchansky, S., M. Garabedian, M. Martin, A., Wu. P. y Loper, A., Drug Dynamics Institute College of Pharmacy University Of Texas, Austin, - - Texas (1978).
- 46.- Shangraw, R. y Walkling, D. J. Pharm. Sci., 60, 600 (1971).
- 47.- Cobby, J., M. Mayersohn y G. Walker, J. Pharm. Sci., 63, 725 (1974).
- 48.- Othman, S. y H. Muti, Drug Development and Industrial Pharmacy, 12 (11-13), 1813-1831 (1986).

49.- T. Higuchi, J. Pharm. Sci., 52, 1145-1149 (1963).

50.- T. Higuchi, J. Pharm. Sci., 50, 4, 874-875 (1961).