



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

CAMPO I

**ELABORACIÓN DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN
CONTROLADA A BASE DE MONOLEÍNA PARA
ADMINISTRACIÓN PARENTERAL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

ALEJANDRA PAMELA MORALES MONGE

ASESOR:

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2009



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES
ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Elaboración de un Sistema de Liberación
Controlada a base de Monoleína para
Administración Parenteral.

que presenta la pasante: Alejandra Pamela Morales Monge
con número de cuenta: 30031277-7 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de Octubre de 2009

PRESIDENTE DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL Dr. David Quintanar Guerrero

SECRETARIO Dra. Flora Adriana Ganem Rondero

PRIMER SUPLENTE Dra. Elizabeth Piñon Segundo

SEGUNDO SUPLENTE QFB. Adriana Gil García

“Para lograr grandes cosas no solamente tenemos que actuar, soñar y planear sino también creer”

Anatole France

A Dios por permitirme llegar hasta este momento y mostrarme el camino para ser una mejor persona.

A mi madre por su apoyo incondicional, por creer en mí y ser mi ejemplo. Gracias por enseñarme que puedo lograr todo lo que me proponga. Mamí te adoro.

A mis hermanos Elizabeth y Eduardo por ser mis compañeros de vida y por compartir conmigo sus sueños y 1000 aventuras más. A mi padre por todas sus enseñanzas.

A toda mi familia por su cariño y por estar siempre conmigo cuando los necesité. Son muy importantes para mí.

A ti Miguel por estar siempre a mi lado, por ser mi gran apoyo y mi mejor amigo, por compartir tu vida conmigo y hacerme muy feliz.

TE AMO, eres el amor de mi vida.

A Milky (Virí), Amanda (Susana), Jenny, Dalís, Mary, Paquito, Jimmy (Rafa), Vivís, Brenda, Pablo, Emma, Fabys, Carlos, Tamara, por compartir grandes momentos conmigo, sin ustedes mi vida no sería igual.

A José, Juanito, Daniel´s, Gaby, Cessar, Paty, por su amistad a lo largo de la carrera. Y gracias a todas aquellas personas que, aunque no menciono fueron parte importante de mi vida.

A mis amigos del laboratorio, por darme su apoyo y hacer mi estancia muy agradable: Clara, Eddy, Néstor, Geras, Lupita, Elí, Cítlallí, Marlen, Sergio, Malvina y Toño.

Al Dr. David Quintanar y a la Dra. Adriana Ganem por su apoyo, su confianza y por compartir sus conocimientos conmigo.

A la UNAM por darme las herramientas para crecer humana y profesionalmente.

Agradezco a las siguientes áreas por su ayuda en la realización de esta tesis:

Al departamento de Microscopía Electrónica por su apoyo en la toma de las fotografías de esta tesis, en especial al Técnico Rodolfo Rodríguez Robles.

Al Taller de Soplado de Vidrio en la realización de piezas clave en la realización de esta tesis, en especial al Sr. Draucín Jiménez Cellí.

“El arte de la vida consiste en hacer de la vida una obra de arte”

Voltaire



*Ampere**

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	1
LISTA DE FIGURAS	2
LISTA DE TABLAS.....	5
I. JUSTIFICACIÓN.....	6
II. MARCO TEÓRICO	7
1. Introducción	7
2. Sistemas de liberación por vía parenteral.....	9
2.1 Vía de administración parenteral.....	9
2.1.1 Ventajas e inconvenientes de la administración parenteral	12
2.2 Vía intravenosa.....	13
2.3 Vía intraarterial	13
2.4 Vía subcutánea	14
2.5 Vía intramuscular	14
3. Preparaciones de administración parenteral	16
3.1 Preparaciones inyectables	16
3.2 Preparaciones para diluir previamente a la administración parenteral	17
3.3 Preparaciones inyectables para perfusión.....	17
3.4 Polvo para preparaciones inyectables o para perfusión.....	17
3.5 Implantes o <i>pellets</i>	17
4. Sistemas de liberación modificada.....	18
4.1 Características de un sistema de liberación modificada	19
4.2 Ventajas y desventajas de los sistemas de liberación modificada.....	20
4.3 Clasificación de los sistemas de liberación modificada	22
4.3.1 Liberación retardada.....	22
4.3.2 Liberación prolongada.....	23

4.3.3 Liberación controlada (<i>Controlled released</i>)	23
4.3.4 Liberación repetida.....	24
4.3.5 Liberación lenta.....	24
4.3.6 Liberación específica, vectorización o liberación en el sitio blanco	24
5. Desarrollo de sistemas de liberación controlada por vía parenteral	26
5.1 Características fisicoquímicas del fármaco	27
5.1.1 Solubilidad	27
5.1.2 Estabilidad.....	28
5.1.3 Excipientes	29
5.1.3.1 Vehículos o disolventes.....	29
5.1.3.2 Vehículos no acuosos	29
5.2 Formulaciones de liberación controlada por vía parenteral	32
5.3 Sistemas de gelificación <i>in situ</i>	33
5.4 Tipos de sistemas de gelificación.....	34
5.4.1 Cristales líquidos	34
5.4.1.1 Clasificación de los cristales líquidos	35
a) Cristales líquidos termotrópicos.....	35
b) Cristales líquidos liotrópicos.....	35
6. Monoleína (Mon)	36
6.1 Fases líquido cristalinas de monoleína.....	37
6.1.1 Fase Lamelar (L_{α}).....	38
6.1.2 Fase Hexagonal (H_{II})	39
6.1.3 Fase Cúbica (C).....	39
6.1.3.1 Caracterización de la fase cúbica	41
a) Inspección visual.....	41
b) Microscopio de luz polarizada	41

c) Microscopía electrónica	41
d) Difracción de rayos X	42
e) Espectroscopía RMN	42
6.1.3.2 Fase cúbica como sistema de liberación de fármacos	43
6.1.3.3 Formación de la fase cúbica de monoleína <i>in vivo</i>	44
6.1.3.4 Mecanismo de liberación del fármaco a partir de la fase cúbica de monoleína	45
7. Cinética y mecanismos de liberación controlada	46
7.1 Modelo de Peppas o “Ley de la potencia”	47
7.2 Modelo de Higuchi	49
III. HIPÓTESIS.....	51
IV. OBJETIVO GENERAL	52
V. OBJETIVOS PARTICULARES.....	52
VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	53
8. Material y equipos	54
8.1 Material	54
8.2 Equipos	55
8.3 Reactivos	56
9. Prueba de solubilidad de la monoleína (Cualitativo)	57
10. Prueba de formación de la fase cúbica de la monoleína- disolvente en agua.....	57
11. Preparación de las celdas de difusión.....	57
12. Prueba de formación de la fase cúbica de la monoleína en agua cuando se adiciona una tercera sustancia (colorante lipofílico)	60
13. Prueba de tiempo de formación de la fase cúbica en agua	60
14. Prueba de retención de naproxeno sódico (fármaco modelo) en la fase cúbica de la monoleína	61
15. Caracterización del sistema monoleína – naproxeno sódico.....	62

15.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	62
15.2 Microscopía electrónica de barrido (MEB).....	64
16. Perfiles de liberación del sistema monoleína – naproxeno sódico <i>in vitro</i>	65
VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	67
17. Solubilidad de la Monoleína	67
18. Formación de la fase cúbica de Monoleína - disolvente en agua	68
19. Formación de la fase cúbica de monoleína en agua cuando se adiciona una tercera sustancia (colorante lipofílico).....	72
20. Tiempo de formación de la fase cúbica en agua	74
21. Retención de naproxeno sódico (fármaco modelo) en la fase cúbica de monoleína	76
22. Caracterización del sistema monoleína naproxeno sódico.....	79
22.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	79
22.2 Microscopía electrónica de barrido (MEB).....	83
23. Perfiles de liberación del sistema monoleína – naproxeno sódico <i>in vitro</i>	86
VIII. CONCLUSIONES	92
IX. PERSPECTIVAS	93
X. REFERENCIAS	94
XI. ANEXOS	98
A.- Clasificación ICH de solventes	98
B.- Propiedades fisicoquímicas de las sustancias utilizadas	101
1.- Monoleato de Glicerilo (Monoleína)	101
2.- Naproxeno.....	103
3.- Naproxeno sódico	104
C.- Curva de Calibración (Ns).....	105
D.- Promedios obtenidos del perfil de disolución para los tres sistemas.	107
E.- Datos obtenidos para la aplicación del modelo de Peppas e Higuchi de los sistemas 1, 2 y 3.....	108

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
C	Fase cúbica
C.V.	Coefficiente de variación
D.E.	Desviación estándar
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
f.f.	Forma farmaceutica
GMO	Monoleato de glicerilo
H _{II}	Fase hexagonal
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenosa
ICH	International Conference on Harmonisation
K _H	Constante de Higuchi
L _α	Fase lamelar
MEB	Microscopía Electrónica de Barrido
Mon.	Monoleína
Mt	Cantidad de fármaco liberada al tiempo t
N	Naproxeno
Ns	Naproxeno sódico
Prom.	Promedio
r ²	Coefficiente de determinación
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s.c.	Subcutánea
UV/Vis	Ultravioleta/visible
λ	Longitud de onda
Tm	Temperatura de fusión

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.- Sitio de aplicación de dos de las principales vías de administración parenteral, la vía subcutánea y la vía intramuscular.	9
Figura 2.- Diagrama que muestra las principales diferencias en la administración de un inyectable por vía intravenosa (i.v), intramuscular (i.m.) y subcutánea (s.c.).	11
Figura 3.- Sitio de aplicación de medicamentos por la vía de administración intramuscular.	15
Figura 5.- Diagrama que muestra una comparación entre los perfiles de liberación de formas farmacéuticas convencionales y de liberación modificada. (A) Liberación simple de formas convencionales. (B) Liberación prolongada. (C) Liberación múltiple. (D) Liberación controlada. Modificada de Barich <i>et al.</i> 2005.....	25
Figura 6.- Formula estructural de la monoleína. Biagini 2005.....	37
Figura 7.- Diagrama de fases del sistema monooleato de glicerilo – agua. El sistema describe la fase micelar inversa (L_2), la fase lamelar (L_a), la fase cúbica (C) y la fase hexagonal inversa (H_{II}). Shah <i>et al.</i> 2001.	38
Figura 8.- Representación esquemática de diversas fases líquido cristalinas formadas por monoleína en presencia de agua. Biagini 2005.....	40
Figura 9.- Desarrollo experimental seguido para realizar un sistema de liberación controlada a base de monoleína.....	53
Figura 11.- Malla empleada para separar las celdas de difusión.....	58
Figura 10.- Matraz Erlenmeyer adaptado para celda de difusión.....	58
Figura 13.- Sistema de celdas de difusión unido por una pinza especial.	58
Figura 12.- Pinza utilizada para unir las celdas de difusión.	58
Figura 14.- Sistema de celdas de difusión con control de temperatura que se emplea en la liberación <i>in vitro</i>	59
Figura 15.- Preparación de los sistemas utilizados en la caracterización por calorimetría diferencial de barrido y microscopía electrónica de barrido.....	61

Figura 16.- La imagen muestra el proceso de muestreo para la cuantificación de Ns en la fase cúbica de monoleína.	66
Figura 17.- Diagrama de fase de la monoleína en agua.	68
Figura 20.- Imágenes de la fase cúbica de la monoleína formada con el disolvente 1 en 100 ml de agua.	71
Figura 18.- Imagen de la monoleína como materia prima.	71
Figura 19.- Tiempo de formación de la fase cúbica cuando se varía la cantidad de monoleína.	75
Figura 20.- Transformación de naproxeno sódico a naproxeno por la pérdida de un Na ⁺	79
Figura 21.- Termograma de las sustancias utilizadas como materia prima. a) Monoleína, b) Naproxeno y c) Naproxeno sódico.	80
Figura 22.- Termograma de diversos sistemas de monoleína. a) Mezcla física de monoleína y naproxeno, b) fase cúbica de la monoleína, c) Fase cúbica de monoleína y naproxeno.	81
Figura 23.- Comparación de termogramas de diversos sistemas de monoleína en fase cúbica. a) monoleína en Fc. b) Sistema Mon (0.3 g) - Ns (0.02 g). c) Sistema Mon (0.3 g) – Ns (0.046 g), d) Sistema Mon (0.3 g) – Ns (0.05 g), e) sistema Mon (0.3 g) Ns (0.07 g), f) Sistema Mon (0.5 g) – Ns (0.07 g), g) Sistema Mon (0.05 g)- Ns (0.081 g).	82
Figura 24.- Micrografía del fármaco naproxeno a 450 x	83
Figura 25.- Micrografía del naproxeno a 1000 x.	83
Figura 26.- Micrografía de un sistema en fase cúbica compuesto por 0.3 g Monoleína – 0.070 g naproxeno a 100 x.	84
Figura 27.- Micrografía de un sistema en fase cúbica compuesto por 0.3 g Monoleína – 0.070 g Naproxeno a 450 x.	84
Figura 28.- Micrografía de un sistema en fase cúbica compuesto por 0.3 g Monoleína – 0.070 g Naproxeno a 450 x.	85
Figura 29.- Micrografía de un sistema en fase cúbica compuesto por 0.3 g Monoleína – 0.070 g Naproxeno a 1000 x.	85

Figura 30.- Porcentaje de naproxeno sódico en función del tiempo para los tres sistemas de liberación de Monoleína – Naproxeno sódico. 87

Figura 31.- Modelo de Peppas empleado sobre la liberación de los tres sistemas de Mon – Ns 88

Figura 32.- Modelo de Higuchi empleado sobre la liberación de los tres sistemas de Monoleína – Naproxeno sódico. 90

Figura 33 .- Estructura química de la monoleína. 101

Figura 34.- Estructura química del naproxeno 103

Figura 35.- Estructura química del naproxeno sódico..... 104

Figura 36 .-Espectro de absorción del naproxeno sódico en agua. 105

Figura 37.- Curva de calibración del Naproxeno sódico en agua a 230 mn..... 106

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.- Clasificación de los sistemas de liberación modificada.....	22
Tabla 2.- Disolventes no acuosos utilizados como vehículos y cosolventes en preparaciones inyectables [Vila, 2001]......	31
Tabla 3.- Mecanismos de transporte y tipos de liberación de acuerdo al modelo semiempírico de Peppas. Bernard <i>et al.</i> 2003.	49
Tabla 4.- Composición y características físicas de las muestras a analizar por DSC.....	63
Tabla 5.- Composición y características físicas de las muestras a analizar por MEB.....	64
Tabla 6.- Resultados de solubilidad de la monoleína en diferentes disolventes orgánicos.	67
Tabla 7.- Proporciones de monoleína y agua, a las cuales se forman cada una de las fases líquido cristalinas de la monoleína. González, 2006.....	69
Tabla 8.- Resultados de los sistemas de monoleína - colorante – disolvente.....	73
Tabla 9.- Tiempo de formación de la fase cúbica.	74
Tabla 10.- Resultados de la prueba de retención de naproxeno sódico.....	77
Tabla 11.- Valor del coeficiente difusional (n) y coeficiente de determinación obtenidos del modelo de Peppas, para los tres sistemas.....	88
Tabla 12.- Valor de K_H y coeficiente de determinación obtenidos del modelo de Higuchi, para los tres sistemas.	90
Tabla 13.- Ejemplos de solventes Clase 1 empleados en la industria farmacéutica.....	98
Tabla 14.- Ejemplos de solventes clase 2 empleados en la industria farmacéutica.....	99
Tabla 15.- Ejemplos de solventes clase 3 empleados en la industria farmacéutica.....	100
Tabla 16.- Promedio \pm d.e. del perfil de liberación obtenido para los sistemas 1, 2 y 3.....	107
Tabla 17.- Datos que se obtenidos para la aplicación del modelo de Peppas e Higuchi del sistema 1 que está compuesto por 0.05 g de NS – 1 g Monoleína.....	108
Tabla 18.- Datos obtenidos para la aplicación del modelo de Peppas e Higuchi del sistema 2 que esta compuesto por 0.10 g de NS – 1 g Monoleína.	109
Tabla 19.- Datos obtenidos para la aplicación del modelo de Peppas e Higuchi del sistema 3 que esta compuesto por 0.15 g de NS – 1 g Monoleína.	110

I. JUSTIFICACIÓN

El presente proyecto tiene como finalidad principal desarrollar una forma farmacéutica de liberación controlada inyectable que al entrar en contacto con los fluidos corporales y por la temperatura corporal sea capaz de gelificar, formando un sistema de depósito donde el principio activo será liberado de manera controlada.

Para el desarrollo del proyecto se empleará monoleína, que es un lípido polar con dominios tanto hidrofílicos como lipofílicos y que permite la incorporación de sustancias independientemente de su solubilidad, además tiene la capacidad de formar estructuras líquido cristalinas cuando es puesta en contacto con un medio acuoso. Las fases comúnmente observadas en la monoleína son: fase lamelar (L_a), hexagonal (H_{II}) y cúbica (C), esta última es de gran interés debido a que se presenta como un gel transparente muy viscoso, capaz de producir liberación controlada cuando algún fármaco es depositado en su interior. La principal limitante que presenta esta fase es que posee una viscosidad muy elevada que impide que pueda aplicarse por vía intramuscular y funcione como un sistema *depot* [Biagini Lopes, 2005].

La importancia de este proyecto radica básicamente en que:

- a) El sistema que se desarrollará podrá utilizarse en lugar de algunas formas farmacéuticas convencionales, sobre las cuales presenta ventajas significativas como:
 - Disminución de efectos adversos de los fármacos.
 - Reducción de la frecuencia de dosificación.
 - Propiciar que los niveles de fármaco sean constantes en el organismo.
 - Capacidad de integrar fármacos lipofílico e hidrofílicos.
- b) Se pretende encontrar una solución que sea viable y accesible para poder emplear la fase cúbica como sistema *depot*, para lo cual se propone utilizar un disolvente orgánico clasificado como ICH 3, que tenga la capacidad de disolver completamente a la monoleína para obtener un sistema líquido, que posteriormente al ser inyectado en un medio acuoso, difunda y forme la fase cúbica, la cual potencialmente puede retener y liberar de manera modulada una sustancia activa.

II. MARCO TEÓRICO

1. Introducción

El principal objetivo en la liberación de fármacos consiste en ajustar la administración del medicamento a las necesidades terapéuticas del paciente, de tal forma que, empleando las cantidades óptimas y mínimas de principio activo, sea posible curar o controlar un estado patológico. Esto supone que, en algunas situaciones, tendrá lugar una intensa liberación por un corto período de tiempo, mientras que en otras circunstancias será necesario prolongar el tiempo de los niveles plasmáticos eficaces, para poder conseguir una terapia más adecuada; para este último caso, a partir de los años sesenta se han hecho un gran número de avances en el descubrimiento de nuevas técnicas de liberación de fármacos, dando como resultado la aparición de formas farmacéuticas de liberación modificada. [Vila, 2001].

Estos sistemas terapéuticos permiten conseguir la liberación programada de la sustancia activa a una velocidad establecida para obtener la respuesta terapéutica requerida por cada paciente, pueden emplearse tanto para alcanzar efectos sistémicos como locales, y es posible administrarlos por diferentes vías. [Roman, 1990].

Otras ventajas que presentan estos sistemas son que la liberación del fármaco en el órgano blanco se puede dar por mecanismos que responden a los estímulos del medio ambiente al que se exponen (tales como pH, motilidad gastrointestinal), y que la velocidad de liberación del fármaco en forma programada está determinada por el mismo sistema, independientemente del medio que lo rodea [Swarbrick y Boylan, 1990; Roman, 1990].

Entre las formas farmacéuticas de liberación modificada destacan las formas farmacéuticas de liberación controlada, que tiene como objetivo incrementar la duración del proceso de liberación del principio activo y conseguir que los niveles plasmáticos eficaces se mantengan durante más tiempo, teniendo la ventaja de disminuir los efectos adversos secundarios y de brindar protección a los fármacos sensibles a la degradación, ya sea por enzimas o por el pH.

La liberación controlada se ha manejado principalmente para la administración parenteral de formas “*depot o retard*” (absorción lenta de un fármaco insoluble depositado en el músculo con el objeto de prolongar la acción). Debido a que por vía intramuscular o subcutánea la liberación de los medicamentos pueden actuar como factor limitativo de su absorción, lo que permite frecuentemente

retardar ésta y obtener efectos más o menos prolongados [Florez, 1997; Roman, 1990; Goodman-Gilman, 1996; Doménech, 2001].

Los sistemas empleados para lograr la liberación controlada pueden ser acarreadores en dispersión, como las nanopartículas, micropartículas, liposomas, sistemas *depot*, implantes, etc. Los sistemas *depot* constituyen la principal alternativa para la elaboración de formulaciones de liberación controlada que se emplean en la vía parenteral, estos se pueden lograr empleando suspensiones y soluciones oleosas, preparaciones con gelatina y oleato de etilo, así como suspensiones de zinc, en general para poder realizar estas formulaciones se utilizan: vehículos viscosantes, dispersiones en microcapsulas o en microesferas, implantación de formas farmacéuticas solidas y actualmente se están empleando los sistemas de gelificación *in situ* (proceso por el cual un sistema líquido experimenta un cambio a un sistema de depósito después de ser inyectado) .

En este trabajo se emplea monoleína como material para generar sistemas de gelificación *in situ*, dicha sustancia es una mezcla de glicéridos del ácido oleico y de otros ácidos grasos, formados principalmente de monoleato. Se describe como un lípido polar que contiene dominios tanto hidrofílicos como lipofílicos y que permite la incorporación de sustancias independientemente de su solubilidad.

Esta molécula tiene la capacidad de hincharse en agua dando lugar a varias fases líquido cristalinas, dependiendo de las condiciones de hidratación, temperatura y composición del lípido.

Se utilizó como sistema de liberación *depot* la fase cúbica de la monoleína que se caracteriza por ser un gel transparente bastante viscoso, isotrópico y termodinámicamente estable en presencia de exceso de agua (la monoleína es soluble en agua solo cerca de 10^{-6} M). Esta fase está formada por bicapas curvas que se extienden tridimensionalmente, separadas por dos canales congruentes de agua, el tamaño de los poros de agua formados en esta fase son de aproximadamente 5 nm cuando está totalmente hidratada. [Rani Singh, 1997; Ganem-Quintanar *et al.* 2000; González, 2003; Biagini, 2005].

2. Sistemas de liberación por vía parenteral

2.1 Vía de administración parenteral

Podemos describir una vía de administración como la forma en que un medicamento se pone en contacto con el organismo para ejercer su efecto ya sea local (en el sitio de acción) o sistémico (en un sitio diferente al sitio de aplicación). La expresión “administración parenteral” significa, etimológicamente, que la administración del medicamento se efectúa por una vía distinta de la digestiva o intestinal (*par enteron* = fuera del intestino). En la práctica se entiende por vía de administración parenteral aquella que se realiza a través de la piel mediante inyección.

Los preparados inyectables reciben la denominación de inyecciones si el volumen a inyectar es relativamente pequeño (1,2...hasta 20 ml); por el contrario, si se trata de grandes volúmenes (por ejemplo, uno o varios litros) se denominan perfusiones o preparados inyectables para profundir [Doménech, 2001].

Los fármacos administrados por vía parenteral se inyectan con una aguja hueca en distintos lugares del cuerpo y a profundidades diferentes. Las tres vías parenterales más importantes son la subcutánea (s.c.), intramuscular (i.m.) e intravenosa (i.v.). En las tres se obtiene un efecto sistémico. En el caso de las vías subcutánea e intramuscular (figura1), la absorción se hace por difusión sencilla y, en general, las concentraciones sanguíneas son más previsibles que las obtenidas con la administración oral.

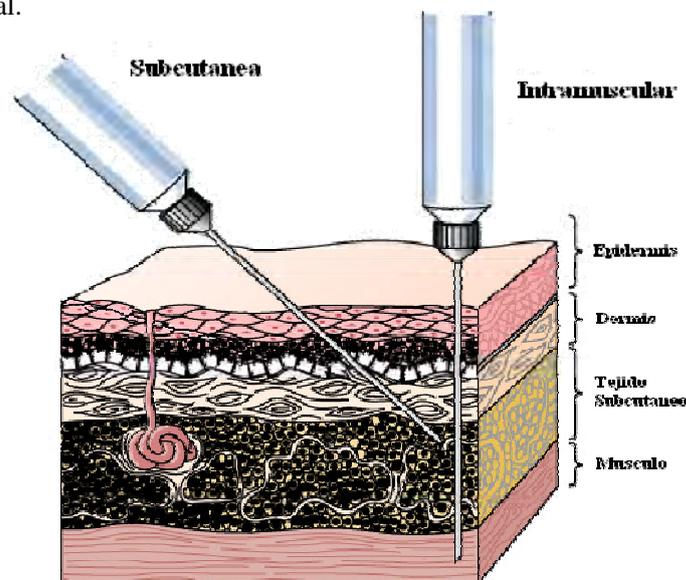


Figura 1.- Sitio de aplicación de dos de las principales vías de administración parenteral, la vía subcutánea y la vía intramuscular.

Los preparados inyectables suelen ser soluciones o suspensiones estériles de los fármacos en agua u otros vehículos adecuados y fisiológicamente aceptables [Aulton, 2004].

Cuando el inyectable es administrado por vía intravenosa, el principio activo pasa directamente al torrente circulatorio y el efecto sistémico es inmediato. En caso de utilizar una administración intramuscular o subcutánea el efecto sistémico es relativamente rápido. Una vez administrado el preparado, se forma un depósito de principio activo en el lugar de la inyección y el fármaco debe ser liberado antes de llegar al torrente circulatorio (figura 2). [Vila, 2001].

Los fármacos en solución se absorben con rapidez, mientras que cuando se inyectan suspensiones la acción es más lenta. Además, en los líquidos orgánicos, pueden prepararse fármacos suspendidos en vehículos oleosos de menor absorción, que actúan como preparados de depósito y proporcionan un reservorio de fármaco que se va liberando lentamente hacia la circulación sistémica, estos preparados suelen administrarse en inyección intramuscular profunda. El desarrollo de sistemas de liberación controlada aplicables a estas vía ha tomado gran importancia en los últimos años [Aulton, 2004].

En general, las rutas explotadas para la administración de sistemas de liberación controlada son la subcutánea, la intramuscular y la intravenosa (figura 2). Los productos van desde diminutos acarreadores en dispersión, tales como nanopartículas o liposomas, hasta dispositivos grandes que se pueden manipular y producir con mayor precisión como los implantes. Un aspecto importante de los sistemas de liberación controlada parenterales es que, además de poder satisfacer la liberación temporal, pueden ser diseñados con el propósito de lograr la vectorización de activos.

En las formas inyectables, la investigación se concentra en la elección de materiales que retarden la entrega del activo y en la posibilidad de modificar químicamente a la molécula (formación de sales o de ésteres). Las formulaciones *depot* constituyen los primeros intentos para modificar la liberación por vía parenteral. Sistemas como suspensiones y soluciones oleosas, preparaciones con gelatina y oleato de etilo, así como suspensiones de zinc, son ejemplos de sistemas capaces de modificar la biodisponibilidad¹ de principios activos. Varios de estos sistemas siguen siendo explotados comercialmente, principalmente aquellos utilizados en terapias hormonales. El activo se libera continuamente del depósito a una velocidad determinada por las características de cada formulación. Sin embargo, el principal inconveniente con estas formulaciones es que su duración

¹ **Biodisponibilidad.** Según FDA es la velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, se hace disponible en su lugar de acción [Doménech, 2001].

es, por lo general, de algunas horas o algunos días y, el control depende de las características fisicoquímicas del activo y del adyuvante y de varios factores biológicos, como la composición del medio circundante y el grado de movimiento de la parte del cuerpo que reciba al sistema [Bernard *et al.* 2003].

La biodisponibilidad de un fármaco administrado vía parenteral depende de sus características fisicoquímicas, de la forma farmacéutica y de las características anatomofisiológicas de la zona de inyección [Goodman-Gilman, 1996; Florez, 1997].

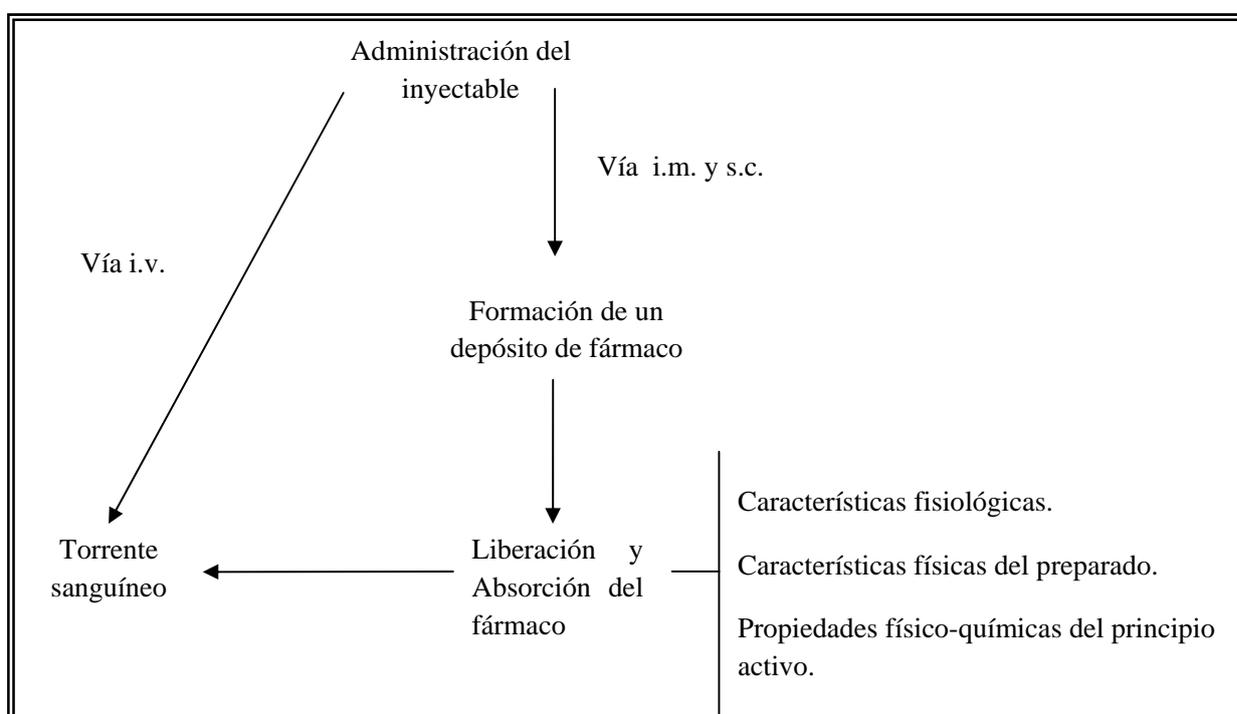


Figura 2.- Diagrama que muestra las principales diferencias en la administración de un inyectable por vía intravenosa (i.v), intramuscular (i.m.) y subcutánea (s.c.).

2.1.1 Ventajas e inconvenientes de la administración parenteral

Este modo de administración de medicamentos presenta ventajas que hacen recomendable su uso, entre las principales ventajas se encuentran:

- a) Se emplea cuando se requiere evitar la destrucción o la inactivación de los principios activos a causa de los jugos digestivos o por las condiciones particulares de las mucosas. La penicilina G, por ejemplo, se descompone en el estómago debido a la acidez gástrica. La morfina y la pentazocina sufren un importante efecto de primer paso hepático.
- b) En los casos en los que se requiere obtener un efecto inmediato o, incluso, instantáneo. Como sucede en las situaciones de urgencia.
- c) Cuando el fármaco no se absorbe por vía oral o lo hace muy mal. En estos casos la terapéutica parenteral es, casi siempre, la mejor alternativa.
- d) Por el estado del paciente (inconsciencia o incapacidad de ingerir) que dificulta o impide la administración por vía oral.
- e) Cuando se trata de fármacos con efectos indeseables sobre el tracto gastrointestinal, es decir, con efectos eméticos, purgantes u otros que hacen desaconsejable el uso de la vía oral.
- f) Cuando se quiere asegurar una absorción íntegra de la dosis administrada.
- g) Para conseguir una acción terapéutica localizada.
- h) Para obtener niveles plasmáticos predeterminados y constantes en el tiempo, durante períodos más o menos prolongados.
- i) Cuando es necesario controlar algún parámetro farmacocinético como el tiempo de inicio de la acción, la concentración del principio activo en distintos tejidos o la velocidad de eliminación [Kadir *et al.* 1993; Doménech, 2001; Villa, 2001].

Por último, hay que destacar una característica importante de esta vía: asegura, en general una biodisponibilidad del 100 %. Aunque en el caso de la administración de algunos fármacos como la digoxina por vía intramuscular, la biodisponibilidad puede verse reducida debido, posiblemente, a la degradación de una fracción de la dosis por enzimas tisulares.

En cuanto a los inconvenientes que pueden atribuirse a esta vía, se encuentran:

- a) A veces, la inyección es dolorosa a pesar de la utilización de anestésicos locales.
- b) Es la forma de administración menos económica, ya que necesita material especial como jeringas, agujas y otros accesorios, así como intervención de personal especializado.
- c) Los preparados inyectables poseen numerosas exigencias tecnológicas tales como isotonía, pH, apirogenicidad, esterilidad, contenido en partículas sólidas, características que, de no ser las adecuadas, pueden provocar graves repercusiones, sobre todo cuando la inyección es intravenosa [Doménech, 2001].

Entre las principales vías de administración parenteral podemos encontrar:

2.2 Vía intravenosa

La inyección intravenosa de fármacos en solución acuosa permite “esquivar” los factores que intervienen en la absorción por las vías digestivas, y obtener la concentración deseada del medicamento en la sangre, con una velocidad y exactitud que no son posibles por otras vías. Proporciona un efecto rápido del fármaco y una dosificación precisa, sin problemas de biodisponibilidad.

Puede presentar, graves inconvenientes, como la aparición de tromboflebitis (por productos irritantes, inyección demasiado rápida o precipitación en la disolución), así como problemas de incompatibilidades entre dos principios activos administrados conjuntamente en la misma vía.

Por esta vía no pueden administrarse preparados oleosos (posibilidad de embolia grasa) ni aquellos que contengan componentes capaces de precipitar algún componente sanguíneo o hemolizar los hematíes.

2.3 Vía intraarterial

Cuando los fármacos se proporcionan por vía intraarterial, se pierde el metabolismo de primer paso y los efectos depuradores de los pulmones. Se utilizada en el tratamiento quimioterápico de determinados cánceres; esta vía permite obtener una máxima concentración del fármaco en la zona tumoral, con unos mínimos efectos sistémicos.

2.4 Vía subcutánea

Por esta vía pueden inyectarse los productos que no irriten los tejidos, a fin de evitar la aparición eventual de dolor intenso y necrosis. La velocidad de absorción después de la inyección suele ser bastante baja y constante como para lograr un efecto sostenido. Sin embargo, dicha velocidad puede ser incrementada por distintos medios (e.g. añadiendo hialuronidasa o dando un masaje), o también disminuida (e.g. utilizando un vasoconstrictor como la adrenalina junto a un anestésico local).

La absorción de medicamentos implantados debajo de la piel en la forma de un granulo sólido (pellet) ocurre lentamente durante un periodo de semanas o meses; este recurso permite la administración eficaz de algunas hormonas [Kadir *et al.* 1993; Goodman-Gilman, 1996; Florez, 1997].

2.5 Vía intramuscular

La vía intramuscular (figura 3) es menos dolorosa que la subcutánea por existir menos terminaciones nerviosas sensitivas en la zona de aplicación, admite mayor volumen de líquido y suministra una absorción más rápida por poseer mayor irrigación sanguínea. Se emplea para la administración de fármacos que por vía oral se absorben mal (e.g. aminoglucósidos), que son degradados (e.g. penicilina G) o que tienen un efecto de primer paso hepático muy importante (e.g. lidocaína). También puede utilizarse para asegurar el cumplimiento terapéutico o como una opción a la vía oral y/o rectal en pacientes quirúrgicos o con vómitos. Además puede utilizarse para conseguir un efecto rápido ya que la rica vascularización del músculo permite una absorción de entre 10-30 min. [Florez, 1997; Doménech, 2001].

La inyección intramuscular es administrada en el interior de los músculos esqueléticos, entre las fibras musculares (Figura 3). El lugar de la inyección debe estar lo más alejado posible de los nervios y de los vasos sanguíneos, los puntos de inyección que se emplean con mayor frecuencia son: músculos glúteos, cara lateral de los muslos y deltoides (parte superior del brazo) [Kadir *et al.* 1993; Doménech, 2001].

Generalmente, el volumen máximo recomendado para ser administrado por vía intramuscular es de 1 a 10 ml, aunque volúmenes mayores de 5 ml pueden producir dolor por distensión² [Vila, 2001].

² **Distensión.** Causar una tensión violenta en los tejidos, membranas, etc. <http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta>

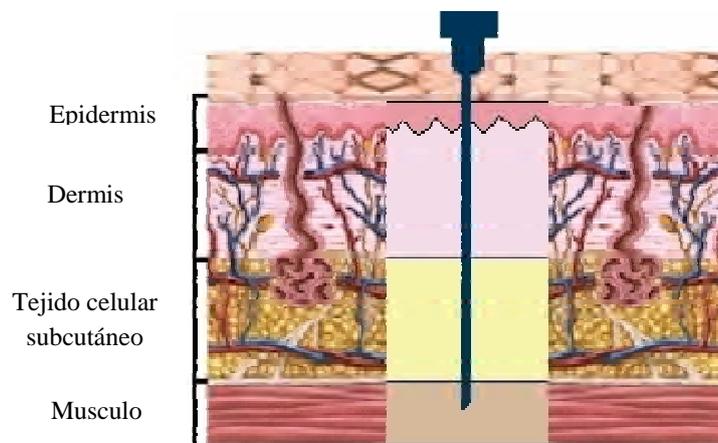


Figura 3.- Sitio de aplicación de medicamentos por la vía de administración intramuscular.

Por esta vía se pueden administrar soluciones acuosas y oleosas, emulsiones y suspensiones, además de que puede utilizarse para sustancias irritantes, sin embargo estas últimas pueden producir escaras³ o accesos locales [Vila, 2001].

Las soluciones acuosas se diseminan rápidamente en el perimio⁴, mientras que los aceites o grasas forman primero un glóbulo que se extiende lentamente a lo largo de los haces conectivos, ofreciendo una superficie pequeña de absorción, por lo que se adsorben más lentamente [Doménech, 2001].

Al ser el músculo un tejido con menor vascularización los efectos sistémicos conseguidos son menos rápidos, pero generalmente más duraderos que los reflejados tras la administración intravenosa. Además numerosos factores van a influir en la absorción desde el depósito de fármaco en el músculo al torrente circulatorio y la biodisponibilidad del fármaco (como el tipo de preparación empleada, la actividad muscular, la temperatura, la vascularización de la zona de inyección, grado de ionización y liposolubilidad del fármaco, volumen de inyección, etc.). Así en función del preparado inyectable, la velocidad de absorción puede variar ampliamente [Vila, 2001].

³**Escara.** Lesión de la piel formada por tejido necrosado (muerto) que tiende a ser eliminado. <http://www.asmainfantil.com/frontend/asmainfantil/letras.php?letra=e>

⁴**Perimio.** Cubierta conectiva que individualiza los haces musculares que forman el músculo. http://www.medicoscubanos.com/diccionario_medico.aspx

3. Preparaciones de administración parenteral

Las preparaciones para uso parenteral son preparaciones estériles destinadas a ser inyectadas, administradas por perfusión o implantadas en el cuerpo humano o animal.

Estas preparaciones se presentan en 5 formas farmacéuticas: preparaciones inyectables, preparaciones inyectables para perfusión, preparaciones a diluir para uso parenteral, polvos para uso parenteral e implantes. Todas estas deben ser elaboradas mediante un método que asegure su esterilidad, que evite la presencia de contaminantes y de pirógenos, así como el crecimiento de microorganismos.

Los dos grupos de preparaciones parenterales más importantes son las inyectables y las inyectables para perfusión [Vila, 2001].

En todos los casos, para que el fármaco administrado ejerza su actividad terapéutica, debe liberarse de la formulación, difundir desde el lugar de inyección o depósito y llegar a circulación sistémica. A diferencia de la administración intravenosa, en este caso se distingue la etapa de la liberación, que limita a la absorción, y puede ser modulada.

3.1 Preparaciones inyectables

La utilización de inyectables comienza realmente a desarrollarse hasta mediados del siglo XIX. Los primeros ensayos realizados para administrar medicamentos a través de una vía parenteral fueron realizados por Wood en 1853; pero no es hasta 1974 cuando tiene lugar el reconocimiento oficial de los inyectables como forma de administración de medicamentos.

Las preparaciones inyectables son disoluciones, emulsiones o suspensiones estériles. Se preparan por disolución, emulsificación o suspensión de los principios activos y, eventualmente, de los excipientes añadidos en agua, en un líquido no acuoso apropiado o en una mezcla de ambos vehículos.

- a) Preparaciones unidosis. El volumen de la preparación inyectable contenida es un recipiente unidosis correspondiente a la cantidad de preparación suficiente como para permitir la administración de la dosis nominal mediante una técnica habitual.

- b) Preparaciones multidosis. Estas preparaciones contienen múltiples porciones de una dosis nominal. Normalmente suelen tener diez dosis e incorporan un sistema conservador antimicrobiano adecuado a la concentración conveniente [Vila, 2001].

3.2 Preparaciones para diluir previamente a la administración parenteral

Son soluciones concentradas para preparaciones inyectables o para perfusión, son disoluciones estériles, destinadas a su inyección o perfusión después de su dilución en un líquido apropiado. Antes de su administración se diluyen hasta el volumen indicado en un líquido especificado.

3.3 Preparaciones inyectables para perfusión

Las preparaciones para perfusión son disoluciones o emulsiones acuosas, estériles y exentas de pirógenos cuya fase continua es agua; generalmente son isotónicas con la sangre. Están destinadas, principalmente, a su administración en grandes volúmenes, no contienen conservantes antimicrobianos.

3.4 Polvo para preparaciones inyectables o para perfusión

Los polvos para preparaciones inyectables o para perfusión son sustancias sólidas y estériles, acondicionadas en recipientes definidos que, rápidamente tras agitación, en presencia de un volumen prescrito de líquido estéril apropiado, dan lugar a soluciones prácticamente transparentes, exentas de partículas, o bien a suspensiones uniformes [Real Farmacopea Española, 2002].

3.5 Implantes o *pellets*

Los implantes son preparaciones sólidas y estériles, de tamaño y forma apropiados para su implantación parenteral. Deben asegurar la liberación de las sustancias activas incorporadas a un largo periodo de tiempo. Los implantes son acondicionados individualmente en recipientes estériles [Vila, 2001].

4. Sistemas de liberación modificada

Como ya se mencionó anteriormente el principal objetivo de la liberación de fármacos consiste en ajustar la administración del medicamento a las necesidades terapéuticas del paciente. Por lo que en algunas situaciones se requerirá que la liberación del fármaco se de de manera inmediata, mientras que en otros casos es necesario prolongar el tiempo de liberación o acción del fármaco.

Esto toma en consideración que el medicamento debe alcanzar una concentración adecuada en su lugar de acción (aspecto espacial) y que ha de mantenerse una concentración suficiente durante un cierto periodo de tiempo (aspecto temporal) [Vila, 2001].

Existen varios métodos para alcanzar este objetivo, el primero es la administración de una dosis simple, con una liberación inmediata del fármaco en el sitio de acción, por medio de una forma farmacéutica de liberación convencional⁵ (comprimidos, jarabes, suspensiones), este método es útil para tratamientos terapéuticos agudos que solo requieren un periodo corto de acción. Sin embargo para algunos medicamentos la llegada del principio activo al lugar de acción puede ser insuficiente o bien puede distribuirse a ciertos tejidos que determinan la aparición de efectos indeseables.

Para tratamientos crónicos, el objetivo es mantener al fármaco en niveles terapéuticos por un periodo de tiempo continuo y la administración de varias dosis (múltiple) es un método para conseguirlo. Desafortunadamente, hay muchas desventajas con la terapia de varias dosis, incluyendo variaciones en los niveles terapéuticos del fármaco durante el periodo de tratamiento y la necesidad de que el paciente cumpla con el régimen de dosificación requerido.

Para evitar estos problemas, en ambos casos, se pueden realizar optimizaciones, que se concentren en la modificación de las características de distribución del medicamento, y que se pueden conseguirse por medio de procedimientos tecnológicos [Vila, 2001; Barich *et al.* 2005].

Así es como a partir de los años sesenta, se han hecho un gran número de avances en el descubrimiento de nuevas técnicas de liberación de fármacos para conseguir que los niveles plasmáticos eficaces se mantengan durante más tiempo. Las modificaciones tecnológicas dieron lugar a la aparición de las formas farmacéuticas de liberación modificada.

⁵ **Formas farmacéuticas de liberación convencional.** Preparaciones en las que la liberación de la sustancia o sustancias activas no está deliberadamente modificada por un diseño de formulación particular ni por un método de fabricación especial (e.g. comprimidos, jarabes, suspensiones, etc). En el caso de una forma farmacéutica sólida, el perfil de disolución de la sustancia activa depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas. Término equivalente: forma farmacéutica de liberación inmediata [Real Farmacopea Española, 2002].

Se le denomina liberación modificada a cualquier preparación farmacéutica cuya velocidad de liberación de la sustancia activa sea diferente a aquella de una forma farmacéutica convencional destinada a la misma vía. Estas formas farmacéuticas están diseñadas para liberar el fármaco en el momento o lugar escogidos con el fin de lograr objetivos terapéuticos difíciles de conseguir con las formas convencionales o para hacer más cómodo el tratamiento. Entre las formas de liberación modificadas destacan la liberación prolongada, sostenida, controlada, retardada, etc. [Vila, 2001; Bernard *et al.* 2003].

Los productos de liberación prolongada, sostenida y controlada son capaces de regular el rango de liberación del fármaco, sostener la duración del efecto terapéutico y la liberación del fármaco en el órgano blanco por mecanismos que responden ante estímulos del medio ambiente al que se exponen (tales como pH o la motilidad gastrointestinal), y la velocidad de liberación del fármaco en forma programada está determinada por el mismo sistema, independientemente del medio que lo rodea [Swarbrick y Boylan, 1990; Roman, 1990].

4.1 Características de un sistema de liberación modificada

Dentro de las características que debe de tener un sistema de liberación modificada se encuentran:

- a) Ser capaz de controlar la cinética de liberación, de tal forma que pueda adaptarse a la farmacocinética de diversos fármacos (flexible).
- b) Ser aplicable a una gran variedad de ingredientes activos, independientemente de sus propiedades fisicoquímicas.
- c) Ser capaz de controlar en forma reproducible una velocidad constante de liberación del fármaco.
- d) No ser demasiado sensible a variables fisiológicas tales como: motilidad, vaciado gástrico, pH, volumen de fluido, contenido intestinal, concentración y presencia de enzimas, estado de ayuno, tipo de alimentación presente, posición física, nivel de actividad del paciente, variabilidad individual, estado del padecimiento entre otros.
- e) Estar fundamentado en principios fisicoquímicos.
- f) Ser capaz de conseguir el mayor nivel de dispersión del fármaco en el sitio de absorción.
- g) Mantener o incrementar la estabilidad del fármaco.
- h) La cantidad de excipiente que controla la liberación no debe agregar demasiado tamaño al producto [Roman, 1990].

4.2 Ventajas y desventajas de los sistemas de liberación modificada

Antes de señalar las ventajas que implica el empleo de este tipo de sistemas de liberación, es conveniente indicar que no todos los fármacos son susceptibles de ser formulados de esta manera, ya que deben reunir una serie de requisitos fisicoquímicos, que se exponen más adelante.

Dado que los sistemas de liberación modificada presentan casi siempre un mayor costo que los sistemas convencionales, su diseño y posterior comercialización están justificados siempre que se presenten una serie de ventajas clínicas o prácticas tales como:

- a) Mantener la concentración del fármaco con un rango de dosificación óptimo y tener una duración prolongada de un medicamento.
- b) Para tener un efecto terapéutico más constante de fármaco que las dosis múltiples.
- c) Se pueden utilizar cuando el medicamento se elimina muy rápidamente del organismo, de modo que su administración debe ser demasiado frecuente y se puede retardar su liberación, y frecuencia de administración, lo que es muy bueno en el caso de los inyectables.
- d) Para disminuir la fluctuación de los niveles plasmáticos, con el consiguiente aumento de la eficacia y seguridad del tratamiento.
- e) Cuando se trata de medicamentos destinados a suplir la deficiencia de un órgano, que se utilizan generalmente toda la vida del enfermo. En este caso, conviene espaciar la medicación parenteral tanto como sea posible aunque el medicamento no se elimine con demasiada rapidez.
- f) Mejoran el cumplimiento del régimen de dosificación por parte del paciente.
- g) Reducir la irritación del tracto gastrointestinal y de otros efectos secundarios indeseables relacionados con dosis elevadas [Doménech, 2001; Vila, 2001; Barich *et al.* 2005].

Los sistemas de liberación modificada no están exentos de inconvenientes, que hay que tener en cuenta, y que a través de la tecnología farmacéutica se pueden evitar, dado que la mayoría de ellos están relacionados con un diseño inapropiado de la forma de dosificación.

Los principales inconvenientes son los siguientes:

- a) Tienen un elevado costo.
- b) Correlaciones *in vitro* / *in vivo* impredecibles.

- c) Efecto de *dose dumping* o efecto *burst*⁶, esto es la liberación rápida de fármaco.
- d) Dificultad de ajuste de la dosificación.
- e) Incremento del efecto de primer paso y de baja biodisponibilidad.
- f) Para las formas de administración oral, existe el inconveniente adicional de que la liberación del fármaco está influenciada por los tiempos de tránsito gastrointestinal.
- g) Riesgo de acumulación.
- h) Falta de reproducibilidad.
- i) Pérdida de eficacia por ausencia de toma de dosis (incumplimiento del paciente).
- j) Posible desarrollo de tolerancia cuando un medicamento se administran en forma continúa durante un largo período de tiempo.
- k) Inhabilidad para detener la liberación si se observan reacciones adversas en el paciente [Doménech, 2001; Barich *et al.* 2005].

⁶ **Efecto burst.** Es un fenómeno en donde una cantidad relativamente grande de fármaco en una formulación controlada es rápidamente liberada, introduciendo cantidades tóxicas a la circulación general. El efecto burst reduce el tiempo de vida media del dispositivo. [Castañeda, 2004]

4.3 Clasificación de los sistemas de liberación modificada

En general, los sistemas denominados de liberación modificada se asocian con la idea de que son sistemas de liberación lenta, retardada, prolongada, etc. dichos conceptos serán descritos a continuación [Vila, 2001].

Para efectos de esta tesis podemos considerar que los sistemas de liberación modificada de fármacos se pueden clasificar como se observa en la siguiente tabla:

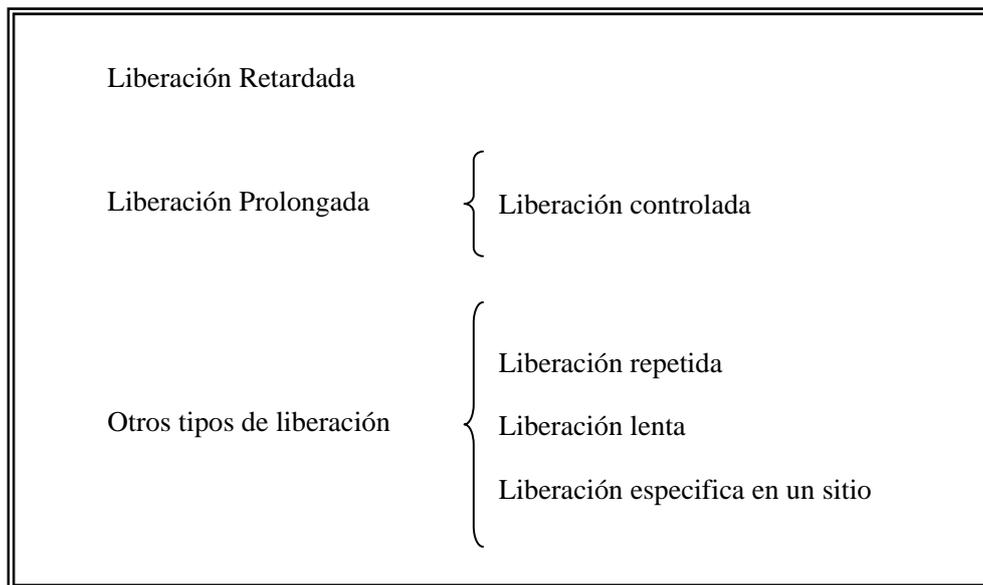


Tabla 1.- Clasificación de los sistemas de liberación modificada.

4.3.1 Liberación retardada

Es un sistema con un tipo específico de liberación modificada que no libera el fármaco de manera inmediata, después de su administración sino mas tarde, un ejemplo de este sistema son los comprimidos recubiertos a fin de que el fármaco no se libere en el estómago. Su objetivo es mantener al fármaco dentro de la forma de dosificación por algún tiempo antes de liberarlo.

La prolongación del efecto se apoya en una biotransformación y eliminación más lenta [Gennaro, 1998; De la Cruz García, 2005].

4.3.2 Liberación prolongada

Es cualquier sistema, suministro o disposición de fármacos que logre una liberación lenta del fármaco a lo largo de un periodo prolongado.

La liberación prolongada o extendida puede presentarse bajo dos modalidades: en uno de los casos, el proceso de liberación se hace de formas más lenta que en las formulaciones de liberación inmediata o convencional, mientras que, en otros casos, la liberación se modula de tal forma que se mantienen constantes en el tiempo los niveles plasmáticos terapéuticos, sin embargo la liberación a partir de la forma farmacéutica es globalmente más lenta [Vila, 2001].

En las formulaciones el medicamento se entrega inicialmente en cantidad suficiente para la acción o con un exceso no dañino para el organismo, posteriormente el medicamento se libera, en forma lenta a una velocidad no siempre igual a la de eliminación [González, 2004].

El objetivo es prolongar el tiempo de duración de la acción, así como reducir al menos dos veces la frecuencia de dosificación en comparación con los sistemas convencionales [Doménech, 2001; Bernard *et al.* 2003; De la Cruz García, 2005].

Muchos autores consideran que la liberación prolongada o extendida es equivalente al término liberación sostenida ya que cuando se habla de liberación sostenida se definen todas las formas de dosificación que proveen medicación sobre un extenso periodo de tiempo [Bernard *et al.* 2003].

4.3.3 Liberación controlada (*Controlled released*)

Se refiere a la terminología adoptada por la FDA (Food and Drug Administration) para definir aquellos sistemas de liberación de fármacos en los que se modifica su velocidad de liberación y/o el lugar donde se liberan, de forma que con ellos se alcancen objetivos terapéuticos que no pueden conseguirse con los sistemas convencionales [Doménech, 2001].

Un medicamento de acción controlada es una forma farmacéutica que contiene mayor cantidad de fármaco que una similar convencional, pero que lo libera mucho más lentamente (en periodos de horas, días y aun meses), además este sistema denota la posibilidad de predicción y mayor reproducibilidad de la cinética de su liberación en un periodo específico, de tal manera que se obtienen niveles más uniformes en la sangre, con la clara ventaja de poder reducir substancialmente la dosis requerida para obtener un efecto terapéutico y minimizar o eliminar completamente los

efectos secundarios. En esencia, lo que se pretende es que la duración del efecto terapéutico se determine fundamentalmente por el tiempo que tarda el fármaco en liberarse de la forma farmacéutica y no como sucede con los métodos de liberación rápida por las propiedades farmacocinéticas intrínsecas de la molécula. Aquí también pueden incluirse aquellos métodos que pretenden controlar el sitio de liberación y, cuando fuera posible, la combinación de ambos objetivos de control [Roman, 1990; Barich *et al.* 2005].

4.3.4 Liberación repetida

Son sistemas que utilizan dosificaciones repetitivas, en la que el principio activo se libera a determinados tiempos o en determinadas zonas a partir de unidades de liberación inmediata, las cuales constituyen una única forma de dosificación, es decir una dosis se libera poco después de su administración y más tarde se liberan intermitentemente una segunda o tercera dosis. Estos sistemas no producen ni mantienen niveles sanguíneos uniformes de un fármaco dentro del rango terapéutico, tales sistemas pueden tener dos o más niveles de picos de concentración plasmática con períodos intermediarios donde la concentración de fármaco cae por debajo de la concentración mínima eficaz (CME), pero son más efectivos en cuanto al cumplimiento de dosificación de las formas farmacéuticas convencionales. Éste sería el caso de una cápsula que contiene gránulos recubiertos cuya cubierta se disgrega a diferentes tiempos o en diferentes tramos del aparato digestivo [Vila, 2001; De la Cruz García, 2005].

4.3.5 Liberación lenta

Son aquellos que liberan al fármaco más lentamente que un sistema convencional, pero cuya velocidad de liberación no es lo suficientemente lenta como para permitir reducir la frecuencia de la administración. Se diseñan con la finalidad de prevenir o minimizar los efectos secundarios indeseables que puedan presentarse utilizando los sistemas convencionales, de forma que permiten disminuir el valor de la concentración plasmática máxima [Doménech, 2001].

4.3.6 Liberación específica, vectorización o liberación en el sitio blanco

En esta liberación el objetivo es dirigir un sistema de liberación controlada a una región determinada. Estos sistemas intentan promover la localización del activo en la región óptima; esto es, localizar en el organismo el sistema donde el efecto es requerido o puede tener mayores efectos terapéuticos. La localización del sistema puede ser desde una región del cuerpo, órgano, tejido ó

célula y en ideas más futuristas hasta el interior del núcleo para tratamiento génico [Bernard *et al.* 2003].

En la figura 5 podemos observar las características de liberación de los diferentes sistemas de liberación modificada anteriormente descritos, y su comparación con sistemas de liberación convencionales.

Comparación entre formas farmacéuticas convencionales y de liberación modificada

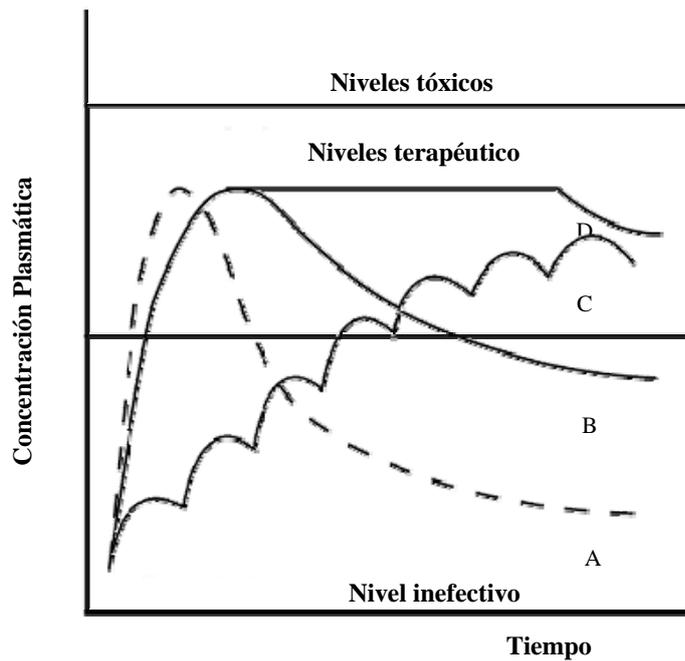


Figura 5.- Diagrama que muestra una comparación entre los perfiles de liberación de formas farmacéuticas convencionales y de liberación modificada. (A) Liberación simple de formas convencionales. (B) Liberación prolongada. (C) Liberación múltiple. (D) Liberación controlada. Modificada de Barich *et al.* 2005.

5. Desarrollo de sistemas de liberación controlada por vía parenteral

El concepto de liberación controlada se ha manejado principalmente para la administración parenteral de formas “*depot o retard*” (absorción lenta de un fármaco insoluble depositado en el músculo con el objeto de prolongar la acción) ya que es posible la liberación de los principios activos a partir del punto de inyección. Esto se debe a que por vía intramuscular o subcutánea la liberación de los medicamentos pueden actuar como factor limitativo de su absorción, en cuyo caso permite frecuentemente retardar ésta y obtener efectos más o menos prolongados, lo que posee importantes aplicaciones prácticas para el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas de dosificación. Tal vez por este motivo fueron los inyectables las primeras formas farmacéuticas a las que se aplicaron los principios de la liberación controlada [Goodman-Gilman, 1996; Roman, 1990; Doménech, 2001; Florez, 1997].

Existen muchos factores que se deben tomar en consideración en el desarrollo de un sistema de liberación controlada, siendo la duración del efecto uno de ellos. Para conseguir una adecuada duración del efecto se debe tener en cuenta las características fisicoquímicas del fármaco (solubilidad, pK_a , peso molecular), su potencia, su concentración a la hora de la administración, el tiempo que el fármaco debe permanecer a una concentración terapéutica y el ritmo de liberación inicial del fármaco para los sistemas de liberación controlada, así como las limitaciones físicas y químicas del sistema de liberación controlada seleccionado, además de factores como el sitio de acción (apuntado a una región específica del cuerpo o sistémico), y el método de liberación (ya que debe reflejar la ruta preferida). [Kadir *et al.* 1993; Vila, 2001; Barich *et al.* 2005].

Otro factor importante que hay que considerar es que el número de excipientes que pueden emplearse por vía parenteral es reducido, ya que se requiere que estos den lugar a partículas de tamaño adecuado, que sean compatibles con el principio activo, que originen sistemas que sean estables desde el punto de vista físico como químico y con una eficacia y un rendimiento de encapsulación adecuados. Además, de que los sistemas de liberación parenterales tienen requisitos de calidad rigurosos, en cuanto a esterilidad, disolventes orgánicos residuales, partículas con tamaño que puedan ser fácilmente inyectadas, estabilidad, etc. [Vila, 2001; Date y Nagarsenker, 2008].

En general, la formulación es dictada por las propiedades fisicoquímicas del fármaco y los excipientes. Cada método de liberación de fármacos es específico de una formulación [Barich *et al.* 2005].

En la actualidad no existe duda de que los sistemas de liberación controlada por vía parenteral van ejerciendo una gran influencia en la industria farmacéutica, especialmente por la posibilidad de liberar de forma eficaz los medicamentos actuales y los medicamentos futuros obtenidos por biotecnología [Vila, 2001].

5.1 Características fisicoquímicas del fármaco

Las características fisicoquímicas de un fármaco son diferentes para la administración oral de una tableta comparada con una solución para administración parenteral.

Las características fisicoquímicas del fármaco en solución y en estado sólido juegan un papel crítico en la formulación del fármaco. La forma del fármaco en estado sólido es a menudo preferible, porque es más estable químicamente, fácil de procesar y más conveniente de administrar que la forma líquida o en solución. Sin embargo, si el fármaco está en estado sólido, debe disolverse antes de que pueda ser terapéuticamente activo y una vez que está en solución, debe ser suficientemente soluble y químicamente estable. Por estas razones, es crítico determinar las características fisicoquímicas del fármaco en solución y en estado sólido [Barich *et al.* 2005].

5.1.1 Solubilidad

La solubilidad es afectada por diversos factores, uno de los más importantes es el pH, la concentración/composición de la solución amortiguadora y la fuerza iónica también puede tener un efecto, especialmente sobre la estabilidad química, otros factores incluyen la temperatura, la hidrofobicidad del fármaco, la forma sólida del fármaco y la presencia de agentes que formen complejos en solución.

Una forma de incrementar la solubilidad de un agente terapéutico es, hacer que la forma del fármaco corresponda a una sal, la cual debe hacerse de un ácido libre o de una base libre. Los ácidos carboxílicos son los grupos funcionales ácidos más comunes en moléculas de fármacos, mientras que las aminas son los grupos base más comunes.

Las sales son típicamente más solubles que las formas libres del fármaco, aunque esta conlleva un incremento de hidrofobicidad y una posible disminución de la estabilidad química, debido al incremento de la absorción. Las formas de ácidos libres en los fármacos usualmente tienen una adecuada solubilidad y disolución en rangos de pH encontrados en el intestino, y se prefieren las sales de las bases débiles a las formas libres debido a su alta solubilidad y tipo de disolución.

Otro factor que puede modificar la solubilidad de un fármaco es su forma en estado sólido, ya que puede existir en múltiples formas. Si estas tienen la misma estructura molecular pero diferente estado cristalino, son polimorfos.

El pseudopolimorfismo (solvatomorfo) difiere en el nivel de hidratación/disolución entre las formas. Los polimorfos y pseudopolimorfos en un principio tienen diferente solubilidad, punto de fusión, tiempo de disolución, etc. Mientras menor sea la estabilidad termodinámica del polimorfo tendrá mayor solubilidad; el polimorfo tiene el potencial para convertirse en la forma más estable termodinámicamente. Esta forma de conversión puede llevar a la reducción de la solubilidad del producto formulado [Barich *et al.* 2005].

5.1.2 Estabilidad

Se considera que existen dos tipos de estabilidad: la química y la física.

La estabilidad física es el cambio en la forma física del fármaco – por ejemplo, una forma amorfa que cambia a una forma cristalina, donde la composición química permanece igual, pero el fármaco ahora tiene diferentes características físicas.

La estabilidad química es un cambio en la estructura molecular por medio de una reacción química. La degradación química de un fármaco incluye reacciones tales como hidrólisis, deshidratación, oxidación, degradación fotoquímica o reacciones con excipientes.

La constante presencia de agua y oxígeno en nuestro medio significa que la exposición a la humedad o al oxígeno puede afectar la estabilidad de un compuesto. La estabilidad química es muy importante, no solo porque una cantidad suficiente de fármaco es requerida al momento de la administración para propósitos terapéuticos, sino también porque la degradación química de un producto puede afectar adversamente las propiedades del producto formulado y puede incluso ser tóxico. [Barich *et al.* 2005]

La temperatura es una de las variables más importantes en esta área, otro factor a considerar es la degradación del fármaco por el pH, el porcentaje de degradación depende del pH de la formulación y/o del compartimiento del fármaco en el cuerpo. Es por esto que determinar cómo se degrada un fármaco y que factores afectan su degradación es muy importante para el desarrollo de productos farmacéuticos.

5.1.3 Excipientes

Las preparaciones inyectables por lo regular son disoluciones de uno o varios activos y su composición suele constar de:

- a) Principio activo
- b) Vehículos⁷(s) o disolvente(s)
- c) Sustancias auxiliares (si fuese necesario)

Los excipientes ayudan a mantener el fármaco en forma deseada hasta la administración, ayudando en la liberación del fármaco, controlando el ritmo de liberación del fármaco, y haciendo que el producto sea más atractivo por algunas vías para el paciente. Se pueden requerir el empleo de excipientes, por ejemplo, para asegurar la isotonía con la sangre, ajustar el pH, aumentar la solubilidad, evitar la degradación de los principios activos o proveer a la preparación de propiedades antimicrobianas. Estos excipientes no afectan a la acción medicinal deseada ni provocan fenómenos de toxicidad o excesiva irritación local a las concentraciones utilizadas [Real Farmacopea Española, 2002; Barich *et al.* 2005].

Uno de los componentes más importantes en las preparaciones parenterales son los vehículos o disolventes que describiremos con más detalle a continuación:

5.1.3.1 Vehículos o disolventes

El vehículo o disolvente principal para la fabricación de preparados inyectables es el agua, debido principalmente a su característica de elemento fisiológico. Sin embargo, en ciertas condiciones, puede ser necesario utilizar otros disolventes para administrar principios activos poco solubles en soluciones acuosas, principios activos inestables en medios acuosos o para obtener un efecto prolongado [Vila, 2001].

5.1.3.2 Vehículos no acuosos

La selección de un vehículo no acuoso resulta delicada y se debe cuidar que no resulte tóxico, irritante o sensibilizante y que no ejerza ningún efecto adverso sobre alguno de los componentes de la formulación (tabla 2). Entre las propiedades de los vehículos no acuosos destacan:

⁷ **Vehículo.** Soporte, compuesto por uno o más excipientes, de la sustancia o sustancias activas en una preparación líquida. [Real Farmacopea Española, 2002]

a) La solubilidad y miscibilidad con el agua.

En función de estas dos propiedades los vehículos no acuosos pueden clasificarse en hidrosolubles y liposolubles. Esta característica de solubilidad o de miscibilidad con el agua influye sobre la difusión y, en consecuencia, sobre la rapidez de acción del principio activo.

b) Viscosidad.

Ciertos disolventes no acuosos son muy viscosos, hacen la inyección más dolorosa y ralentizan la difusión del principio activo. Esto último puede constituir una ventaja cuando se desea una acción prolongada del medicamento.

c) Pureza.

Los disolventes no acuosos tienen la ventaja de ser menos contaminables por microorganismos que el agua, pero, desde un punto de vista químico, pueden estar menos definidos. En los productos de síntesis es necesario comprobar la ausencia de productos derivados del método de obtención, que pueden ser potencialmente tóxicos.

d) Inocuidad.

Este es el problema más importante de los disolventes no acuosos. En principio un disolvente debería ser atóxico, perfectamente definido y tolerado, bien adsorbido y carente de acción fisiológica propia. Sin embargo, con excepción del agua, ningún disolvente cumple todas las condiciones previas [Vila, 2001].

Los disolventes no acuosos para vía parenteral son de naturaleza muy diversa, estos se pueden observar en la tabla 2. Entre ellos hay de naturaleza lipofílica (como los aceites vegetales y ciertos hidrocarburos) y de naturaleza hidrofílica (como el etanol y el propilenglicol). Los vehículos no acuosos hidrosolubles son miscibles con el agua y generalmente se usan para aumentar la solubilidad o para estabilizar un determinado principio activo que puede hidrolizarse en medio acuoso. Los vehículos liposolubles son inmiscibles con el agua y se destinan principalmente a principios activos de naturaleza lipofílica y a la obtención de preparados con efecto prolongado.

La utilización de disolventes no acuosos por vía parenteral es bastante reducida debido a que siempre hay inconvenientes al inyectar un líquido no fisiológico [Vila, 2001].

Tabla 2.- Disolventes no acuosos utilizados como vehículos y cosolventes en preparaciones inyectables [Vila, 2001].

Disolventes no acuosos	
Alcoholes	Etanol Alcohol bencílico
Poliolios	Etilenglicol propilenglicol Glicerol
Èsteres de alcoholes	Acetato de etilo Lactato de etilo Oleato de etilo Miristato de isopropilo Benzoato de benzilo
Èteres	Dietilenglicol Monoetilèter de dietilenglicol
Aceites vegetales	Aceite de algod3n Aceite de oliva Aceite de maíz Aceite de cacahuete
Otros	Transcutol® Metiletilcetona N,N-dimetilacetamida

Es importante destacar que son necesarios nuevos excipientes en la industria, debido a que no todas las necesidades de una formulaci3n se satisfacen con los excipientes actualmente conocidos. Esta situaci3n probablemente empeorara en un cierto tiempo para los nuevos productos, ya que cada uno se lleva a la etapa de desarrollo con requisitos potencialmente ùnicos. A pesar de esta necesidad, la introducci3n de nuevos excipientes llega a ser muy difìcil porque los nuevos excipientes hacen frente a requisitos regulatorios similares a los de los nuevos fármacos [Barich *et al.* 2005].

5.2 Formulaciones de liberación controlada por vía parenteral

Los sistemas *depot* o de depósito constituyen la principal alternativa para la elaboración de formulaciones de liberación controlada que se emplean en la vía parenteral, y para poder realizar esta formulaciones se pueden aplicar distintas técnicas, entre las más utilizadas encontramos las siguientes:

- a) Utilización de vehículos viscosantes, miscibles con el agua, como soluciones de gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o la polivinilpirrolidona, que retardan la difusión desde el lugar de inyección al torrente circulatorio.
- b) Formación de suspensiones tixotrópicas⁸, que limitan la cesión por disolución.
- c) Preparaciones de derivados muy poco solubles en el medio acuoso, como sales, complejos y ésteres.
- d) Dispersiones en microcápsulas o en microsferas de polímeros, como los de ácido láctico y glicólico o los copolímeros de ambos.
- e) Utilización de vehículos inmiscibles con el agua, como los aceites vegetales, los triglicéridos, con o sin sustancias hidrofóbicas como el monoesterato de aluminio o la utilización de cosolventes como el etanol, propileno glicol y polietileno glicol 400.
- f) Implantación de formas farmacéuticas sólidas en tejido subcutáneo.
- g) Sistemas de gelificación *in situ*.

Entre otro tipo de sistemas podemos encontrar:

La implantación de formas farmacéuticas sólidas en tejido subcutáneo.

Estas técnicas pueden utilizarse aisladamente o en combinación, de forma que existe una gran variedad para poder formular parenterales de liberación controlada [Doménech, 2001; Date y Nagarsenker, 2008].

Para la elaboración del sistema de liberación controlada en este trabajo se utilizó un sistema de gelificación *in situ* por lo que se describirá con más detalle a continuación.

⁸ **Fluido tixotrópico.** Son fluidos que manifiestan una disminución continua de su viscosidad con el tiempo durante un flujo cortante y la recuperación posterior de esta propiedad dinámica después de la suspensión del flujo. [Chávez *et al.* 2003]

5.3 Sistemas de gelificación *in situ*

El término “gelificación *in situ*” se utiliza ampliamente para describir cualquier proceso por el cual un sistema líquido experimenta un cambio a un sistema de depósito después de ser inyectado. Existen diferentes sistemas de gelificación *in situ* que varían en su composición química y en el método de gelificación, sin embargo todos ellos tienen dos características:

- 1.- Experimentan un cambio rápido de su forma física a un sistema de depósito tras la inyección.
- 2.- Son fluidos, con relativamente baja viscosidad antes de la inyección.

Este tipo de tecnologías ofrecen varias ventajas, porque son sistemas fácilmente inyectables, se encuentran bien adaptados para una colocación y liberación local, cambian de forma después de la inyección (muchos de ellos asumen formas amorfas y pueden fluir o llenar vacíos). Aunque las características post –inyección de las diferentes tecnologías varíen grandemente, todas ellas ofrecen cierto potencial para funcionar como dispositivos médicos.

Por ejemplo, un material que es inyectado como un líquido puede formar un sólido capaz de bloquear el flujo de sangre arterial o proporcionar una matriz que crece en el tejido. Una formulación en vial o en una jeringa encuentra un medio diferente tras una inyección subcutánea o intramuscular. Los cambios incluyen pH, osmolaridad, temperatura y concentración de agua. Además de estos cambios ambientales, también hay la posibilidad de que se inicien reacciones químicas, por ejemplo el entrecruzamiento de acrilatos. Mientras que un enorme número de posibles soluciones para la liberación de fármacos están disponibles, el desafío es trabajar dentro de márgenes estrechos de seguridad y toxicidad que sean aceptables. La multitud de tecnologías que se encuentran en desarrollo es un testimonio de lo que los formuladores persiguen en este nuevo método de liberación de fármacos.

Para describir esto, dividimos ampliamente la rama de tecnologías de gelificación *in situ* en dos subclases: los que experimentan un cambio físico – por ejemplo, un polímero en un solvente no acuoso que precipita después de la inyección – y los que experimentan un cambio químico – por ejemplo, un prepolímero que tras la inyección entrecruza sus cadenas.

5.4 Tipos de sistemas de gelificación

La gelificación *in situ* puede ocurrir como resultado de cualquier cambio físico o químico. Entre los sistemas que experimentaron un cambio físico para formar un gel se encontraron los siguientes: 1) Al exceder una solución a una temperatura crítica baja (LCST), 2) Por un cambio de fase líquido cristalina, 3) Por precipitación de polímeros y 4) Un sistema de precipitación de éster de sacarosa [Senior y Radomsky, 2000].

En este proyecto nos interesa formar un sistema de liberación *in situ* por medio de un cambio de fase líquido cristalina.

5.4.1 Cristales líquidos

Su uso en sistemas de gelificación *in situ* es basado en una variedad de moléculas – ácidos grasos de glicerol – que existen en una fase y a concentraciones altas de agua se transforma en una forma diferente, aumentando su viscosidad después de la inyección y dilución con más agua.

El primero en observar un cristal líquido fue el botánico austriaco Friedrich Reinitzer en 1888, cuando vio que el benzoato de colesterilo (una sustancia sólida derivada del colesterol) formaba un líquido turbio cuando lo calentaba hasta su temperatura de fusión. Al seguir calentando, la turbidez persistía hasta que a cierta temperatura el líquido se volvía transparente. Poco tiempo después se descubrieron otras sustancias que presentaban el mismo comportamiento y finalmente se ha demostrado que se trataba de un nuevo estado de la materia intermedio entre el sólido y el líquido. Precisamente en esta característica tan especial radica su interés pues reúne ciertos aspectos de los sólidos cristalinos, presentando diferentes propiedades en diferentes direcciones, junto con ciertas propiedades de los líquidos como movilidad y fluidez, por este motivo en 1889 el físico Otton Lehmann los llamó “Cristales Líquidos”, nombre con el que se les sigue conociendo en la actualidad [<http://www.unizar.es/icma/>].

La diferencia básica entre líquidos y cristales sólidos es el estado de orden, los cristales presentan orden posicional y orientacional, esto hace que algunas de sus propiedades cambien en función de la dirección que se considere, a esto se le denomina anisotropía. Mientras que en los líquidos las moléculas difunden libremente lo que les da su fluidez característica (capacidad de adoptar la forma del recipiente que lo contiene) y sus propiedades son isotópicas (no dependen de la dirección considerada) [Biagini Lopes, 2005; <http://www.unizar.es/icma/>, 2008].

Los cristales líquidos, por su parte, se caracterizan por mantener un orden orientacional, con sus moléculas alineándose a lo largo de una dirección específica, combinando la orientación del estado sólido con la fluidez y movilidad molecular del estado líquido, es decir los cristales líquidos conjugan la facilidad de movimiento de los líquidos con la anisotropía de los sólidos [http://www.unizar.es/icma/, 2008].

5.4.1.1 Clasificación de los cristales líquidos

Las fases líquido cristalinas se clasifican en dos grandes grupos: termotrópicas y liotrópicas.

a) Cristales líquidos termotrópicos

Los cristales líquidos termotrópicos (del griego *thérme*, calor, y *tropé*, cambio) se forman al calentar ciertos sólidos a una temperatura característica para cada sustancia. A otra temperatura, mayor y definida, desaparece el orden a nivel molecular y el sistema presenta las características de un líquido ordinario. Un ejemplo de estos cristales líquidos es el benzoato de colesterilo [Pasquali, 2007].

b) Cristales líquidos liotrópicos

Los cristales líquidos liotrópicos, en cambio, se presentan en un cierto rango de temperatura cuando algunas sustancias se dispersan en un líquido. Para una temperatura fija, este tipo de cristal líquido aparece en un intervalo de concentración. El nombre deriva del latín *lyo*, que significa desleír. Las fases liotrópicas que se presentan con mayor frecuencia en las formulaciones farmacéuticas y cosméticas son: laminar, hexagonal normal e inversa y cúbica [Pasquali *et al.* 2006].

Los sistemas liotrópicos más comunes están constituidos por dispersiones de tensoactivos en agua. La molécula de un tensoactivo puede ser encontrada como un monómero en disolventes hidrofílicos solo cuando su concentración es baja, una vez que la interacción entre la cola polar y el medio acuoso es altamente desfavorable. El aumento en la concentración del tensoactivo requiere que las moléculas se ordenen de manera que se reduzca la interacción entre las colas no polares y el medio hidrofílico. Una vez alcanzada la concentración micelar crítica, ocurre la formación de micelas, y las moléculas de tensoactivo pasan a interactuar entre sí. Tres interacciones son dominantes y determinan el número ideal de moléculas para la formación de agregados: repulsión entre los agrupamientos polares, interacción entre las cadenas no polares y entre las interfaces polar- no polar.

La reducción de la concentración del disolvente o una alteración en la temperatura favorece la formación de sistemas líquido-cristalinos, siendo que las interacciones intermicelares, asociadas a las interacciones entre las moléculas de la micela y la geometría del tensoactivo influyen el tipo de sistema formado [Biagini, 2005]

Los cristales líquidos liotrópicos también pueden ser formados por diversos tipos de sustancias anfífilas, tales como alcoholes, ácidos grasos, aminas y esteroides, cuyas moléculas se mantienen unidas a las del tensoactivo por fuerzas intermoleculares de Van der Waals y uniones con puentes de hidrógeno. Dependiendo de la geometría de la molécula, del contenido de agua y de la temperatura del sistema, diferentes mesofases (como la fase cúbica y lamelar) pueden ser formadas [Pasquali *et al.* 2005; Biagini, 2005].

La molécula que mejor se ha descrito que posee estas características es la monoleína o monooleato de glicerilo (GMO) [Senior y Radomsky, 2000].

6. Monoleína (Mon)

Los lípidos y los sistemas lípido/agua exhiben un rico mesomorfismo, debido a la habilidad de existir en diferentes arreglos estructurales, conocido como “fases líquido cristalinas”, dependiendo de las condiciones de hidratación, temperatura y composición del lípido. Un ejemplo de estas sustancias es la monoleína. En los últimos años se han hecho investigaciones acerca de sus características, tales como permeabilidad, transporte, textura, biocompatibilidad, la capacidad para encapsular sustancias activas y el efecto de liberación controlada de compuestos liposolubles e hidrosolubles [Rani Singh, 1997; González, 2003].

La monoleína (figura 6) es una molécula bien conocida generalmente utilizada como un agente emulsificante y como un aditivo en alimentos desde 1950, su potencial aplicabilidad en la industria farmacéutica no se ha considerado con gran detalle. Sin embargo recientemente, ha habido gran actividad referente a la posibilidad de usar monoleína como material para diferentes aplicaciones farmacéuticas. La explosión del interés en este campo es evidenciada por un aumento en el número de publicaciones en el área. Es hasta 1984 que la monoleína fue primeramente propuesta como un material de encapsulación biocompatible y de liberación controlada; desde entonces, ha tenido diversas aplicaciones, y nuevos usos han sido propuestos.

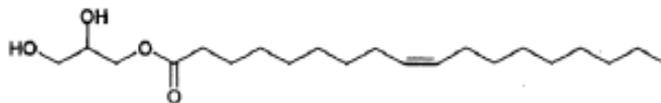


Figura 6.- Formula estructural de la monoleína. Biagini 2005.

La monoleína es una mezcla de glicéridos del ácido oleico y de otros ácidos grasos, formados principalmente de monoleato. Se describe como un lípido polar que contiene dominios tanto hidrofílicos como lipofílicos y que permite la incorporación de sustancias independientemente de su solubilidad, es un material ceroso y funde en forma pura a 35 °C.

La monoleína puede ser producida por esterificación directa de de ácidos grasos, principalmente oleico y glicerol, o por glicerólisis (transesterificación) de aceites vegetales refinados como el aceite de canola o el aceite de girasol. Es un material no tóxico, biodegradable y biocompatible, clasificado como GRAS (Generalmente reconocido como seguro), y está incluido en la Guía de Ingredientes inactivos de la FDA. Esta biodegradabilidad viene del hecho de que la monoleína está sujeta a la lipólisis por diversas clases de esterasas ubicadas en diferentes tejidos [Ganem-Quintanar *et al.* 2000].

6.1 Fases líquido cristalinas de monoleína

La monoleína es capaz de hincharse en agua dando lugar a varias estructuras líquido cristalinas liotrópicas. Desde el punto de vista farmacéutico, el comportamiento de las fases del sistema muestra un número de propiedades interesantes. Algunas fases pueden existir en equilibrio en soluciones con exceso de agua, e induciendo la temperatura ocurre una transición entre las fases con diferente reología.

Cuando la monoleína es colocada en agua se reorganiza en una bicapa de lípidos formando una fase micelar inversa (L_2) y tres tipos de fases de líquido cristalinas (fase lamelar, hexagonal inversa y cúbica) dependiendo de la temperatura y el contenido de agua.

El diagrama de fases (figura 7) muestra que a 37 °C y con la presencia de una pequeña cantidad de agua, la monoleína forma micelas en fase reversa (L_2) caracterizada por tener una textura aceitosa. Adicionando una mayor cantidad de agua, se forma un sistema semifluido, el cual corresponde a la fase lamelar (L_w). Cuando se adiciona más agua (20 - 40 %) domina una gran región de fase

isotrópica, esta fase, denotada como fase cúbica es caracterizada por su alta viscosidad y en realidad consiste principalmente de dos fases cúbicas con estructura similar, la fase cúbica de tipo G también conocida como Q230 (giroide), y la fase cúbica D o Q224 (diamante), la similitud estructural entre estas fases es tal que, en la práctica son consideradas equivalentes. Al aumentar el contenido de agua (> 40 %) la fase cúbica tipo D prevalece en equilibrio con agua esencialmente pura [Ganem-Quintanar *et al.* 2000].

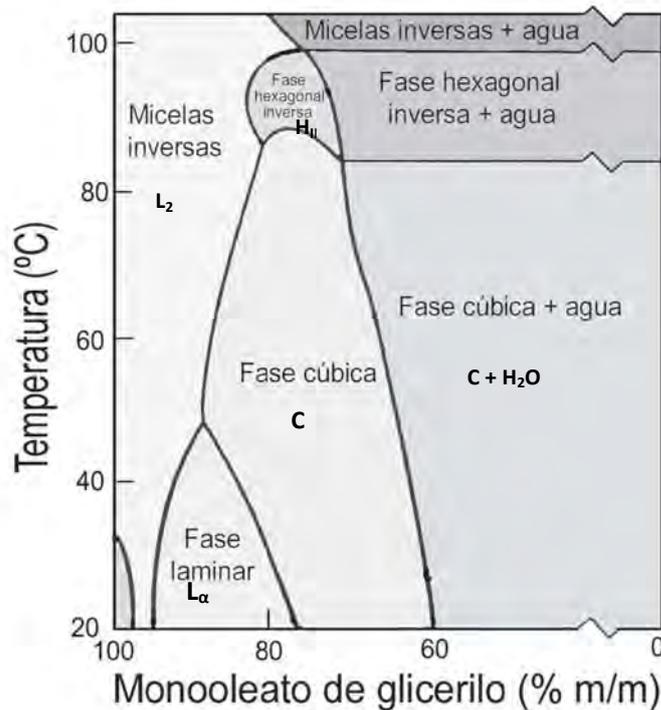


Figura 7.- Diagrama de fases del sistema monooleato de glicerilo – agua. El sistema describe la fase micelar inversa (L_2), la fase lamelar (L_α), la fase cúbica (C) y la fase hexagonal inversa (H_{II}). Shah *et al.* 2001.

6.1.1 Fase Lamelar (L_α)

La fase lamelar (L_α) esta constituida por bicapas lipídicas intercaladas por fases acuosas, en las cuales los agrupamientos polares de las moléculas se encuentran adyacentes y proyectados hacia la interface acuosa, mientras las cadenas hidrocarbonadas se encuentran dispuestas paralelamente (figura 8). El espesor de la bicapa tiende a reducirse con el aumento de la temperatura y del contenido de agua, pudiendo transformarse en otras fases liquido cristalinas por la influencia de estos factores. Esta fase es caracteriza por su fluidez y anisotropía, siendo estable en baja concentración de agua y a temperatura reducida.

6.1.2 Fase Hexagonal (H_{II})

La fase hexagonal (H_{II}) consiste en estructuras cilíndricas infinitas, en las cuales compartimientos acuosos pueden ser separados por capas lipídicas (fase hexagonal inversa) o viceversa (normal), esto se puede observar en la figura 8. La fase hexagonal es más viscosa que la lamelar y generalmente estable en temperaturas más elevadas. Su obtención a temperatura ambiente es posible por la adición de compuestos no polares al sistema, como triglicéridos o ácido oleico.

6.1.3 Fase Cúbica (C)

La fase cúbica (C) se presenta como un gel transparente, bastante viscoso, isotrópico y termodinámicamente estable en presencia de exceso de agua (la monoleína es soluble en agua solo cerca de 10^{-6} M). Esta mesofase presenta una estructura única, consiste en dos redes ordenadas de canales de agua rodeados por una bicapa curva que se extiende en tres dimensiones (figura 8). La dimensión de los poros de agua formados en la fase cúbica cuando está completamente hinchada es de aproximadamente 5 nm [Biagini, 2005].

La presencia de un dominio lipídico y acuoso dan propiedades especiales a la fase cúbica, tal como la habilidad de solubilizar compuestos liposolubles e hidrosolubles, así como sustancias anfifílicas. Muchos fármacos pueden ser incorporados del 10 -15 %, en la fase cúbica, pero esto depende por supuesto del tipo de fármaco [Ganem–Quintanar *et al.* 2000].

La fase cúbica formada por membranas lipídicas y agua fue descrita primeramente en los años de 1950's. En 1958 Brokaw describió un “estado de gel” formado por monomiristin - agua y Luzatti describió un “estado cúbico”.

Aunque la fase cúbica de la monoleína o del monooleato de glicerilo es el sistema más frecuentemente estudiado, otros lípidos son capaces de formar fases cúbicas bajo ciertas condiciones de composición y temperatura. Estos incluyen, pero no se limitan a, monoglicéridos, galactolípidos, lisofosfatidilcolinas (LysoPCs), glicerolípidos y un total de extractos lípidos polares de las bacterias y de las membranas de plantas. Una variedad de mezclas binarias de lípidos pueden formar fases cúbicas tal como 1-monoleína y agua, 1-lauroil-lisofosfatidilcolina y agua, 1-myristoilfosfatidilcolina y agua, entre muchos otros. Mezclas ternarias de GMO:dioléoylfosfatidilcolina-agua, fosfatidilcolina de huevo - colato sódico - agua, etc. pueden también formar la fase cúbica [Rani, 1997].

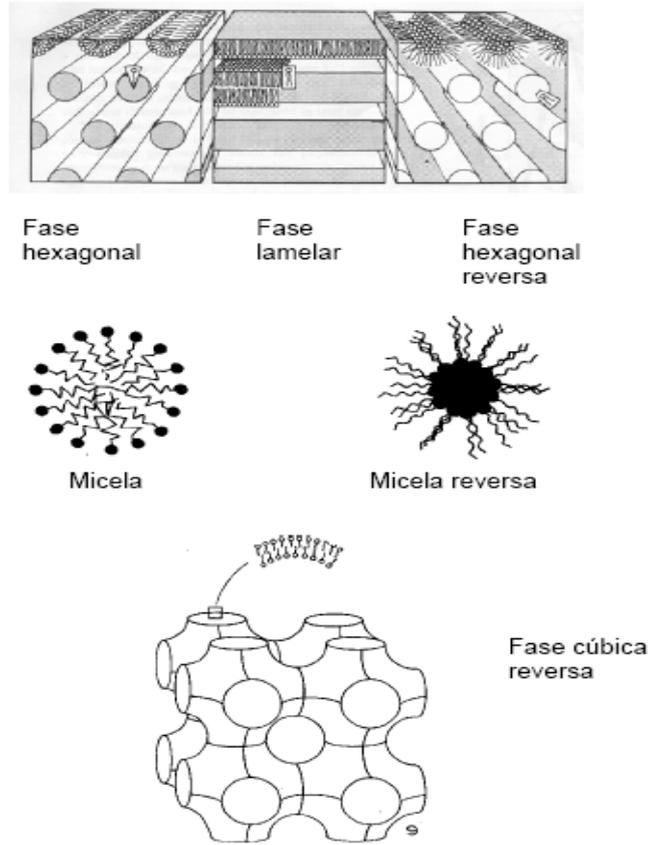


Figura 8.- Representación esquemática de diversas fases líquido cristalinas formadas por monolefina en presencia de agua. Biagini 2005.

6.1.3.1 Caracterización de la fase cúbica

La caracterización de la fase cúbica se puede llevar a cabo por diferentes métodos:

a) Inspección visual

Las fases líquido cristalinas pueden ser generalmente caracterizadas evaluando la viscosidad. La fase lamelar se presenta como un líquido viscoso, la fase hexagonal presenta una viscosidad semejante a la de un gel, mientras que la fase cúbica se identifica visualmente por ser completamente transparente, presentar una viscosidad muy elevada y ser ópticamente isotrópica.

La homogeneidad de la fase cúbica puede ser confirmada usando centrifugación para verificar que ninguna separación de fase este ocurriendo en la muestra [Rani, 1997].

b) Microscopio de luz polarizada

El microscopio de luz polarizada es una de las técnicas que permite clasificar las fases líquido cristalinas por medio de su anisotropía óptica. Bajo un plano de luz polarizada, la muestra que es anisotrópica es capaz de desviar el plano de luz incidente y la isotrópica no puede desviar la luz, las fase lamelar y la hexagonal son anisotrópicas, mientras que la fase cubica es isotrópica [Pasquali *et al.* 2005].

Las fases líquido cristalinas de la monoleína se pueden identificar en el microscopio de luz polarizada debido a que presentan diferentes texturas y características, la fase lamelar se visualiza como cruces de malta y cordones finos que representan bicapas, la fase hexagonal se observa como estrías coloridas y la fase cúbica se identifica como un campo oscuro [Biagini, 2005].

c) Microscopía electrónica

La fase cúbica también puede ser estudiada por microscopia electrónica de crió fractura, esta técnica ha sido aplicada al estudio de muchas fases líquido cristalinas. Las micrografías electrónicas para diferentes fases cúbicas muestran diferentes tipos de arreglos de partículas lipídicas. La forma y tamaño de las partículas lipídicas, así como el arreglo espacial de estas partículas, depende particularmente de la mezcla lípido – agua que ha sido estudiada.

d) Difracción de rayos X

La difracción de rayos X ha sido usada desde los años 1960's para determinar un gran número de sistemas anfifílicos que forman la fase cúbica. Uno de los mayores desafíos frente a los estudios de difracción de rayos X de la fase cúbica es la inequívoca determinación de las estructuras en fase cúbica. También, debido a que esta técnica solamente detecta estructuras con un orden largo de alcance, no es posible eliminar la heterogeneidad de la muestra basada solamente en los patrones observados en la difracción de rayos X. Por esta razón los datos de la difracción de rayos X son a menudo complementados con otros métodos, tal como RMN, para facilitar la determinación más exacta de la estructura de la fase cúbica.

e) Espectroscopía RMN

La solución del espectro de RMN para las fases cúbicas formadas por membranas lipídicas tiene bien identificados sus picos. Esto es debido a los movimientos moleculares dentro de estas fases isotrópicas y por consiguiente no hay interacciones en la medida de la escala. Por esta razón el espectro de RMN de la fase cúbica puede ser muy similar a la de las soluciones micelares. La presencia de los picos estrechos fue bien resuelta en RMN para los espectros de la fase cúbica, también hace favorable el estudio usando técnicas pulsadas de gradiente en el campo de la RMN. Este tipo de experimentos en RMN facilitan la medida directa de los coeficientes de difusión de la translación del lípido y del agua, que se pueden utilizar para distinguir entre los dos fundamentales tipos de fases cúbicas, los agregados cerrados y la bicontinua. El estado sólido ^2H y ^{31}P de RMN pueden ser usadas para el estudio del comportamiento de la fase cúbica formada por sistemas lípido – agua [Rani, 1997].

6.1.3.2 Fase cúbica como sistema de liberación de fármacos

Para funcionar como un sistema de liberación de fármacos, la fase cúbica tiene que ser capaz de disolver o dispersar fármacos de varias polaridades, desde baja hasta concentraciones moderadamente considerables para ajustar altas dosis. Con respecto a esto, se descubrió que la fase cúbica tiene gran flexibilidad, puede incorporar fármacos de muy diferente polaridad y tamaño [Shah *et al.* 2001].

Se ha visto que los fármacos son solubilizados preferentemente en la región lipofílica más que en la región hidrofílica de la fase líquido cristalina. Típicamente fármacos hidrofílicos pueden ser disueltos en agua y esta solución acuosa del fármaco puede ser usada para la formación de la fase cúbica. Similarmente, fármacos lipofílicos o liposolubles pueden ser disueltos en la fase lipídica del GMO, que entonces puede ser usado para preparar la fase cúbica. El sistema líquido cristalino mantiene un alto contenido de agua y generalmente ofrece una relativa rápida liberación de fármaco de menos de una semana [Cabañas, 1999; Shah *et al.* 2001].

Esta gran versatilidad de la fase cúbica fue claramente demostrada con la incorporación y liberación de sustancias y fármacos con variable peso molecular y solubilidad en agua, como la aspirina, vitamina E, bromuro de propantelina e hidrocloreuro de oxibutinina, metronidazol, tetraciclina, maleato de timolol, maleato de clorfeniramina, hemoglobina e insulina [Shah *et al.* 2001].

El factor limitante es la concentración del fármaco la cual no debe interferir en la formación del sistema cúbico, ya que la adición de un fármaco a estos sistemas líquido cristalinos puede modificar las propiedades de la fase del sistema, influyendo en la proporción y extensión de la liberación del fármaco [Cabañas, 1999].

Generalmente los lípidos y en particular el GMO están sujetos a la lipólisis debido a los diferentes tipos de actividad esterasa en diferentes tejidos y por consiguiente el gel de la fase cúbica es biodegradable. La estructura única y las características fisicoquímicas de la fase cúbica monoleína-agua forman una excelente matriz biodegradable *in situ*, para un sistema de liberación de fármacos [Shah *et al.* 2001].

El comportamiento especial de este lípido puede representar una solución para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos o ser una interesante alternativa para aquellos que ya se usan.

En el área farmacéutica la aplicación de la monoleína puede ser clasificada como: Agente emulsificante, agente solubilizante, sistema de liberación de fármacos por vía oral, vía parenteral, vía vaginal, sistema de liberación de fármacos periodontal, sistema acarreador coloidal, sistema de protección y almacenamiento de macromoléculas susceptibles a la degradación, como bioadhesivo y otros usos [Ganem-Quintanar *et al.* 2000].

En resumen, la alta viscosidad, biodegradabilidad, habilidad de incorporar y liberar fármacos de varios tamaños, de diversas solubilidades en agua, y la capacidad para realzar la estabilidad química y/o física de los fármacos incorporados hacen del gel de la fase cúbica un excelente candidato para ser usado como matriz de liberación de fármacos [Shah *et al.* 2001].

6.1.3.3 Formación de la fase cúbica de monoleína *in vivo*

La fase cúbica se puede formar de dos maneras, una puede ser mediante el hinchamiento de la monoleína en agua y la otra por adición de agua con incremento de la temperatura.

Debido a que la fase cúbica de la monoleína es muy viscosa no puede ser inyectada en el cuerpo, por lo que se han hecho investigaciones sobre la posibilidad de elaborar un precursor, es decir, fundir o dispersar el fármaco en el monooglicérido, utilizar una fase líquido cristalina de mayor fluidez, o agregar algún aditivo, y que ésta al entrar en contacto con los fluidos y la temperatura corporal forme la fase cúbica *in vivo* para la liberación sostenida de un fármaco [Cabañas, 1999; Biagini, 2005].

Los precursores para la fase cúbica pueden ser:

a) Monoleína pura

El principio activo y la monoleína pueden fundirse y mezclarse, y esta mezcla al contacto con los fluidos corporales puede formar la fase cúbica *in vivo* [Cabañas, 1999].

b) Fase lamelar (5-20 % peso agua)

Cuando la monoleína, es inyectada como fase lamelar, esta absorbe agua hasta equilibrio con un contenido de 35 % a 37 °C en la fase cúbica. El sistema es estable a la hidrólisis pero es degradado *in vivo* por las lipasas.

c) Adición de aditivos

Algunos aditivos han sido incorporados dentro del sistema líquido cristalino para facilitar su inyección (disminuyendo la viscosidad de la monoleína) y afectar la liberación del

fármaco, aditivos como el aceite de sésamo pueden ser usados en la formulación de un producto anhidro [Senior y Radomsky, 2000].

Si cualquiera de estos sistemas precursores es administrado a un sitio donde esté presente el agua, el precursor formará la fase cúbica, con un contenido final de alrededor de 35 % de agua [Cabañas, 1999].

6.1.3.4 Mecanismo de liberación del fármaco a partir de la fase cúbica de monoleína

El mecanismo para la liberación del fármaco se da por intercambio difusional de agua desde el medio externo hacia la matriz (fase cúbica de monoleína), con intercambio de fármaco y agua, desde la fase interior al medio externo. La rigidez y alta viscosidad de la fase cúbica proporcionan una difusión lenta, lo que puede provocar una liberación prolongada del fármaco incorporado. La duración máxima de la liberación puede ser alcanzada de 24 – 48 horas. Este intercambio parece exhibir una dependencia típica de la raíz cuadrada de liberación de fármaco; es decir, que los perfiles de liberación del fármaco que proporciona la fase cúbica de monoleína se adaptan al modelo de Higuchi, empezando porque un dispositivo tipo matricial al cual hace referencia Higuchi, es aquel en el cual el fármaco es dispersado en una matriz insoluble, y en el sistema fármaco/monoleína/agua el fármaco puede ser dispersado en la monoleína y ésta es insoluble en agua. Al igual que en los dispositivos matriciales, el sistema monoleína/agua permite primero la disolución del fármaco y después la difusión del mismo hacia fuera de la matriz. [Wyatt y Dorschel, 1992; Cabañas, 1999; Shah *et al.* 2001]

Al obtener el gráfico de la cantidad liberada de fármaco contra la raíz cuadrada del tiempo se tiene un comportamiento lineal ya que es un proceso controlado por la difusión [Cabañas, 1999; Biagini, 2005].

7. Cinética y mecanismos de liberación controlada

La liberación de un fármaco es un fenómeno complejo, que dependerá entre otros factores de la solubilidad, cristalinidad, cantidad y tamaño de partícula del fármaco, de factores dependientes del medio donde tienen lugar la liberación, y por último, de los demás componentes de la formulación, del tipo de forma farmacéutica y del método de elaboración. Resulta en consecuencia, un fenómeno difícil de modelizar. Quizás por ello, son numerosas las ecuaciones planteadas para intentar relacionar la cantidad de fármaco liberado (M) en función del tiempo (t). Los correspondientes modelos cinéticos destinados a describir la liberación desde formas de dosificación inmediata o modificada, se pueden agrupar en:

- a) Modelos matemáticos mecanicistas o reales, en los que la ecuación $M = f(t)$ tiene un sentido real y los parámetros que la constituyen surgen o se explican como resultado de un análisis teórico. Entre ellos se encuentran los denominados de orden 0, orden 1, modelo de la raíz cuadrada de Higuchi y de la raíz cúbica de Hixon-Crowell. El modelo conocido como “Ley de la potencia” o modelo de Peppas, así como las modificaciones posteriores de este modelo, son en esencia empíricos, aún cuando en determinadas ocasiones puedan dar una explicación mecanicista de la liberación.

A continuación se describen brevemente algunos de los modelos.

- La raíz cuadrada del tiempo o velocidades de liberación fickiana. Muestran una liberación inicial rápida, seguidas por una disminución en su liberación conforme pasa el tiempo. En este tipo de liberación el mecanismo dominante es el difusional.
- La cinética de orden cero o transporte caso II. Donde la velocidad de liberación no cambia con el transcurso del tiempo, es lineal. Este tipo de liberación generalmente es atribuido al mecanismo de hinchamiento.
- No fickianas, anómalas o de primer orden. Son las velocidades que se encuentran entre los dos tipos anteriores. Su liberación inicial es rápida, aunque más lenta que la liberación fickiana y va disminuyendo conforme transcurre el tiempo. Existe una combinación entre el mecanismo difusional y de hinchamiento.

- b) Modelos matemáticos empíricos, basados en ecuaciones cuyo éxito reside no tanto en su naturaleza real o mecanicista y si en su capacidad para ajustar distintas curvas experimentales. El ejemplo más usado es el denominado modelo de Weibull. [Bernard *et al.* 2003; Viseras, 2008].

7.1 Modelo de Peppas o “Ley de la potencia”

A partir de los años 70 se desarrollaron numerosos sistemas de liberación modificada con mecanismos basados en la difusión a través de matrices inertes o membranas, que pueden ser de intercambio iónico, ósmosis, hinchamiento, etc. El ajuste de las cinéticas de liberación de estos sistemas mediante las ecuaciones planteadas hasta esta fecha eran con frecuencia inapropiados. Empieza a resultar evidente que en numerosas ocasiones un solo mecanismo no es capaz de explicar el comportamiento de liberación. Wang y colaboradores propusieron que la cinética de liberación es resultado de la contribución simultánea de la difusión y disolución, cuyo peso en la liberación dependerá del sistema objeto de estudio.

Esto condujo al desarrollo de un modelo empírico (o semiempírico) en el que se relacionaba la cantidad de fármaco liberado desde sistemas poliméricos hidrofílicos con el tiempo, y cuya exposición fue desarrollando y aplicando Peppas en colaboración con otros autores [Viseras, 2008].

De forma general, la ecuación de Peppas describe la liberación de principios activos desde matrices con diferentes formas geométricas. De acuerdo con este modelo, la fracción liberada de una sustancia depende de una constante y de un exponente (n) que indica el probable mecanismo físico de transporte y el tipo de liberación. [Piñón, 2008]

La ecuación se escribe como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación 1}$$

Donde M_t , es la cantidad de fármaco liberada a tiempo t , M_∞ es la cantidad de fármaco que se liberaría a tiempo infinito (por tanto M_t/M_∞ es la fracción de fármaco liberado a tiempo t), K es una constante cinética que refleja las características estructurales y geométricas del sistema polimérico y del fármaco, t el tiempo, y n es el exponente que indica el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación del fármaco (coeficiente difusional) [Viseras, 2008].

El coeficiente difusional (n) se puede calcular a partir de la pendiente obtenida al graficar $\ln(M_t/M_\infty)$ en función del logaritmo natural del tiempo ($\ln t$).

Lo anterior lo expresamos de la siguiente manera:

$$\ln(M_t/M_\infty) = \ln K + n \cdot \ln t \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación 2}$$

El valor de n nos brinda información sobre la cinética de liberación del fármaco, por lo que si n es igual a 0,5 la liberación del fármaco tiene lugar a través de un fenómeno de difusión de tipo fickiano, (para intervalos de tiempo cortos), como el modelo matemático de Higuchi.

Si n toma valores entre 0,5 y 1 indica que la liberación del fármaco es debida a un mecanismo de difusión no fickiano o anómalo. En particular, si $n = 1$, la ecuación que se obtiene es la de cinética de orden cero, que Peppas considera un caso límite de transporte no-fickiano, denominándolo “transporte de caso II”. Esta cinética se corresponde a la obtenida a partir de matrices poliméricas en las que el frente de hinchamiento del polímero avanza de forma constante.

Valores de $n > 1$ aparecen usualmente cuando el tiempo de liberación es muy elevado. Este tipo de mecanismo de difusión anómalo no-fickiano lo denominan “transporte de Super caso II”. Por último, valores de $n < 0.5$, se asocian a la presencia de poros en la matriz polimérica, y la consiguiente difusión simultanea a través de la matriz hinchada y a través de los poros llenos de medio de disolución, los mecanismos anteriores se pueden observar en la tabla 3. [Andreetta, 2003; Viseras, 2008; Aragón et al. 2009].

Para los sistemas de liberación controlada por difusión: $n = 0.5, 0.45$ y 0.43 cuando las formas son tubular, cilíndrica y esférica, respectivamente. Si la liberación es controlada por el hinchamiento: $n = 1.0, 0.89$ y 0.85 para las geometrías tubular, cilíndrica y esférica, respectivamente.

Para las muestras de forma irregular, se espera que n adquiera valores entre 0.43 y 0.5 para las liberaciones controladas por difusión y de 0.85 a 1.0 si la liberación es controlada por hinchamiento (Piñón, 2008).

Tabla 3.- Mecanismos de transporte y tipos de liberación de acuerdo al modelo semiempírico de Peppas. Bernard *et al.* 2003.

Valores de n	Mecanismos de transporte	Tipos de liberación
0.5	Difusión fickiana	Dependiente del tiempo $f(t^{1/2})$
$0.5 < n < 1$	Transporte no fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$
1	Transporte caso II	Independiente del tiempo (orden cero)
$n > 1$	Transporte super caso II	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$

Este modelo al igual que el de Higuchi describen la liberación del fármaco cuando se considera un intervalo correspondiente a $Mt/M_{\infty} < 0.6$.

7.2 Modelo de Higuchi

La ecuación de la raíz cuadrada de Higuchi (1963) es utilizada para describir la velocidad de liberación controlada de un fármaco en un sistema matricial. Cuando se trata de matrices no hinchables en las que el fármaco se encuentra uniformemente disperso, se asume que el fármaco se disuelve en el seno de la matriz y posteriormente difunde a través de esta hasta la superficie. Conforme el fármaco se va liberando, la distancia de difusión se hace mayor. [Andreetta, 2003]

La ecuación básica del modelo propuesto es la siguiente:

$$Mt = A [D \cdot (2C_0 - C_s) \cdot C_s \cdot t]^{1/2} \text{ para } C_0 > C_s \quad \dots\dots \text{Ecuación 3}$$

Donde Mt es la cantidad absoluta de fármaco liberada al tiempo t , A el área superficial del sistema de liberación controlada, expuesto al medio de liberación, D es el coeficiente de difusión del fármaco en medio de la matriz polimérica, C_0 es la concentración inicial del fármaco en el sistema matricial y C_s es la solubilidad del fármaco en el medio polimérico.

La ecuación anterior sólo es válida hasta que se tienen el 60% de fármaco liberado y la podemos expresar como la fracción de masa liberada:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K_H t^{1/2} \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación 4}$$

Donde Mt es la cantidad absoluta de fármaco liberada al tiempo t , M_{∞} la cantidad total de fármaco liberada a tiempo infinito, la cual deberá corresponder a la cantidad total incorporada dentro del sistema a $t = 0$ y $k_H = [D.(2C_0 - C_s).C_s]^{1/2}$, es la constante de velocidad o constante de Higuchi y que tiene en cuenta las variables de diseño del sistema. La ecuación anterior se conoce como modelo simplificado de Higuchi o ecuación de la raíz cuadrada.

Higuchi describe la liberación como proceso de difusión, de tal manera que la fracción de fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo (alternativamente, la velocidad de liberación del fármaco es proporcional al recíproco de la raíz cuadrada del tiempo). Esta relación se puede utilizar para describir la disolución del fármaco en diversos dispositivos de liberación modificada, por ejemplo un sistema transdérmico o sistemas matriciales que contengan fármacos hidrosolubles.

Las condiciones que se deben tener en cuenta para que se cumpla este modelo son las siguientes:

- a) El análisis matemático se basa en la difusión unidireccional (de esta manera despreciamos efectos de contorno).
- b) El tamaño de partícula del fármaco suspendido en el sistema es tal, que el diámetro de la misma no es significativo frente al espesor del sistema.
- c) El hinchamiento o la disolución del dispositivo son insignificantes.
- d) La difusividad del fármaco es constante.
- e) En todo el proceso de liberación las condiciones sink se mantienen perfectamente.

Los puntos anteriores son válidos solamente para sistemas matriciales formados a base de polímeros inertes, no es así para sistemas formados a partir de polímeros hinchables. Se podría decir que este modelo se puede aplicar con mayor exactitud a aquellas matrices unidimensionales tales como películas de polímeros poco solubles que no sufran hinchamiento.

Como vemos, la ecuación de Higuchi tiene fuertes limitaciones en la interpretación de los procesos de liberación controlada. Sin embargo, debido a su gran simplicidad es ampliamente utilizada. [Bernard *et al.* 2003; Andretta, 2003; Viquez, 2006; Viseras, 2008; Aragón *et al.* 2009]

III. HIPÓTESIS

Si el sistema líquido monoleína-disolvente es capaz de formar la fase cúbica de la monoleína en condiciones similares a las corporales (temperatura, líquido corporal) por medio de la difusión del disolvente, entonces es factible que pueda ser empleada como un sistema de liberación controlada *depot* para administrarse por vía intramuscular y que podrá incorporar fármacos tanto hidrofílicos como lipofílicos.

IV. OBJETIVO GENERAL

Elaborar y evaluar *in vitro* una forma farmacéutica de liberación controlada que gelifique bajo condiciones fisiológicas (formando un depósito *in situ*) a base de glicerol monooleato para su posterior uso como sistema inyectable, principalmente destinado a vía intramuscular.

V. OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Encontrar el disolvente ideal que será capaz de disolver a la monoleína, por medio de pruebas de solubilidad, proporcionando una solución de baja viscosidad capaz de ser inyectada y de difundir cuando se coloque en agua, permitiendo la formación de la fase cúbica, el disolvente tienen que ser considerado de baja toxicidad.
- 2) Determinar el tiempo promedio de formación de la fase cúbica *in vitro* e identificar las variables que influyen en la formación y que deben ser controladas.
- 3) Agregar un fármaco modelo (naproxeno sódico) al sistema para determinar la cantidad máxima de este que puede colocarse en la fase cúbica de la monoleína, así mismo determinar el lugar en el cual se deposita el fármaco en el sistema por medio de calorimetría diferencial de barrido y microscopia electrónica barrido.
- 4) Determinar el mecanismo de liberación que sigue el fármaco desde la fase cúbica de monoleína, por medio de la realización de los perfiles de liberación *in vitro*.

VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL

En el siguiente diagrama se muestra la metodología aplicada para el desarrollo del sistema de liberación controlada a base de monoleína.

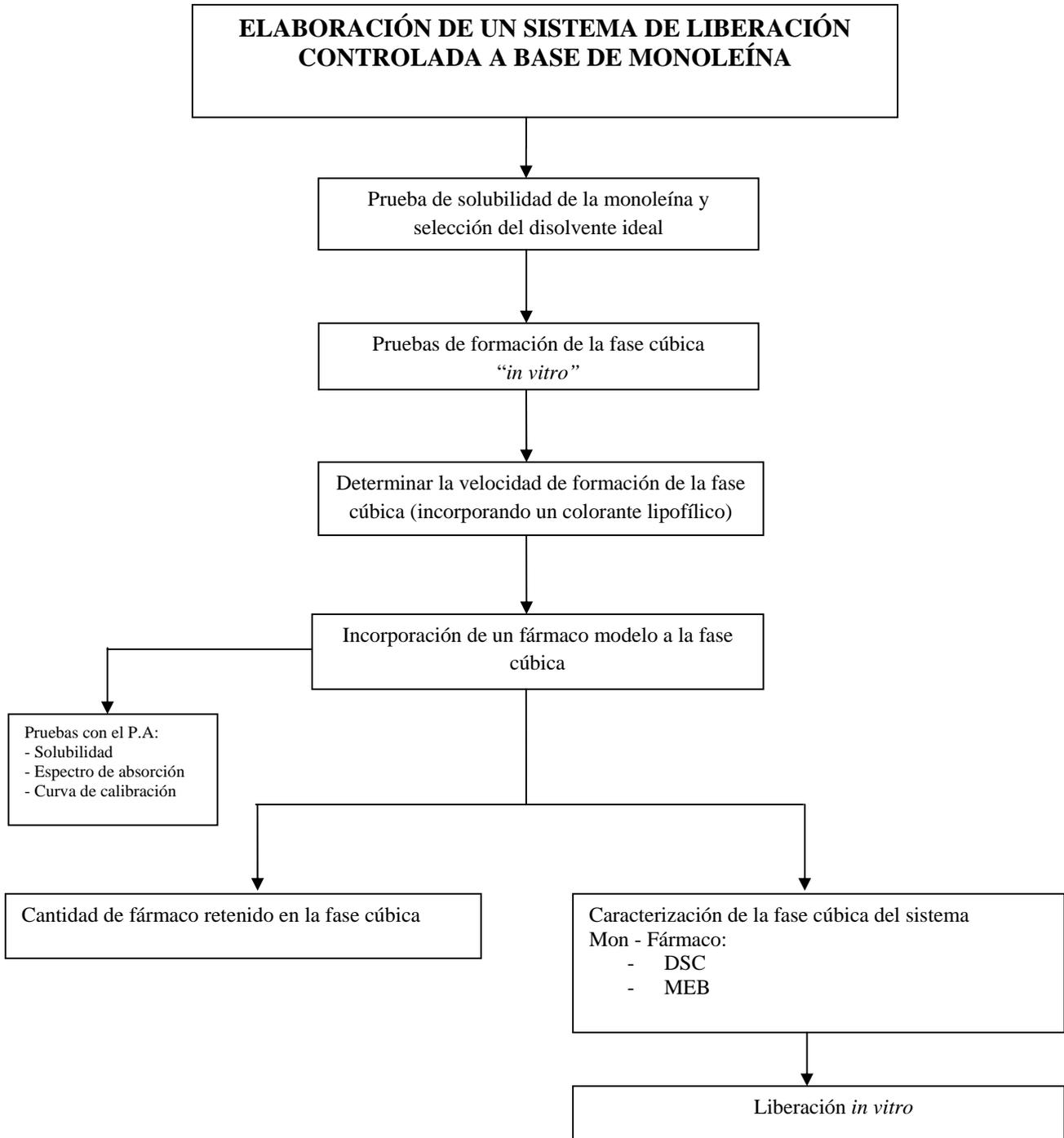


Figura 9.- Desarrollo experimental seguido para realizar un sistema de liberación controlada a base de monoleína.

8. Material y equipos

8.1 Material

Barras magnéticas

Celdas de especiales de difusión 50 ml (Taller de Soplado de Vidrio, FES-Cuautitlán)

Cubreobjetos

Espátula

Gradillas

Jeringa de 3 ml

Malla de acero inoxidable

Matraz volumétrico de 25 ml

Matraz volumétrico de 50 ml

Matraz volumétrico de 100 ml

Matraz volumétrico de 500 ml

Matraz volumétrico de 1000 ml

Pinzas para celda de difusión

Pipeta graduada de 5 ml

Pipeta graduada de 10 ml

Pipeta Pasteur

Pipeta volumétrica de 1 ml

Pipeta volumétrica de 2 ml

Pipeta volumétrica de 3 ml

Pipeta volumétrica de 4 ml

Pipeta volumétrica de 5 ml

Pipeta volumétrica de 6 ml

Pipeta volumétrica de 7 ml

Pipeta volumétrica de 8 ml

Piseta

Probeta de 100 ml

Propipeta

Reloj

Termómetro

Tubos de ensaye

Vasos de precipitados de 25 ml
Vasos de precipitados de 50 ml
Vasos de precipitados de 100 ml
Vasos de precipitados de 250 ml

8.2 Equipos

Agitador magnético (Velp Scientifica®)
Agitador magnético Magnestir® (Lab-Line instruments, USA)
Balanza analítica (BBC 32, Boeco, Alemania)
Balanza granataria OHAUS®
Calorímetro Diferencial de Barrido DSC (Q10, TA Instruments, Canadá)
Cámpana para recubrimiento con oro (JFC-1100; JEOL, Japón)
Espectrofotómetro UV- Vis (Varian® Cary 50 UV/Vis, Australia)
Microscopio electrónico de barrido. (JEOL® JMS- 25SII, Japón)
Multiagitador magnético (Velp Scientifica®)
Parrilla eléctrica con agitación (Cimatec®2 Termoline) USA.
pH metro Modelo 430 (CORNING®)
Recirculador de líquidos con termostato (termostato VWR Scientific, USA)
Sonicador (Bransonic® Branson 5210, USA)
Termómetro digital
Tacómetro
Ultrasonicador (Bransonic® Branson 5210, USA)

8.3 Reactivos

Ácido Fosfórico (J.T. Baker[®], S.A. México).

Agua destilada (obtenida del equipo Milli-Q[®], Millipore)

Disolventes orgánicos clasificados según la ICH como clase 3

Fosfato de sodio dibásico anhidro (J.T. Baker[®], S.A. México).

Fosfato monobásico de sodio (J.T. Baker[®], S.A. México).

Glicerol Monoleato (RYLO MG 19 Danisco Cultor Grindsted. Dinamarca)

Naproxeno (Helm[®], México)

Naproxeno sódico USP (Sintex[®], S.A.).

Poloxámero 407 (Pluronic F-127 Sigma[®] USA).

9. Prueba de solubilidad de la monoleína (Cualitativo)

Para realizar esta prueba se toma una pequeña cantidad de monoleína (aproximadamente 0.1 g) y se le añade 1 ml de un disolvente orgánico, posteriormente se agita. Esto se realiza empleando 5 disolventes diferentes que denominaremos como disolvente 1, disolvente2, disolvente 3, disolvente 4 y disolvente 5 debido a que se pretende patentar este proyecto.

Con lo anterior se determinaron los disolventes que son capaces de solubilizar totalmente a la monoleína. Cabe mencionar que esta prueba solamente es cualitativa y no se determinó la cantidad máxima de monoleína que es capaz de solubilizarse en el disolvente, solamente se evaluó si se solubilizo o no la monoleína.

10. Prueba de formación de la fase cúbica de la monoleína- disolvente en agua

Una vez determinados los disolventes capaces de solubilizar a la monoleína se prosigue a determinar si algún disolvente es capaz de permitir la formación de la fase cúbica en agua.

Para esta prueba se pesaron 0.1 g de monoleína y se disuelve en 1 ml de cada uno de los disolventes (1, 2 y 3). Una vez que la monoleína se solubiliza completamente se toma con una jeringa de 3 ml y se inyecta en cuatro cantidades diferentes de agua (1, 2, 10 y 100 ml) para cada mezcla monoleína – disolvente.

La formación de la fase cúbica se determina observando sus características físicas.

11. Preparación de las celdas de difusión

Las celdas de difusión se elaboraron en el taller de soplado de vidrio de la FESC, las cuales se obtienen por modificación de un matraz erlenmeyer de 50 ml, adaptándoles una boquilla especial como se observa en la figura 10.

Dos de las celdas de difusión se unen, colocando entre ellas una malla metálica (figura 11) y se sujetan con una pinza especial (figura 12), posteriormente se coloca en cada celda 50 ml del medio deseado y un agitador magnético en cada celda (figura 13), se colocan en un multiagitador y en caso de ser necesario se controla la temperatura colocándolas en un baño de agua (figura 14).

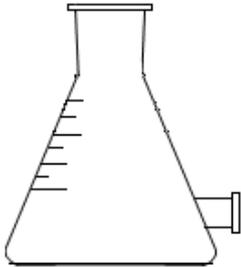


Figura 10.- Matraz Erlenmeyer adaptado para celda de difusión.



Figura 11.- Malla empleada para separar las celdas de difusión.



Figura 12.- Pinza utilizada para unir las celdas de difusión.

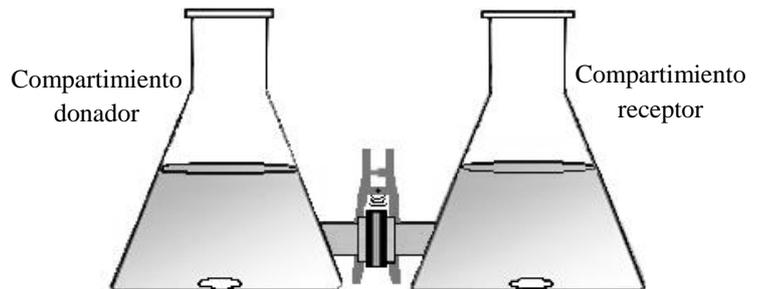


Figura 13.- Sistema de celdas de difusión unido por una pinza especial.

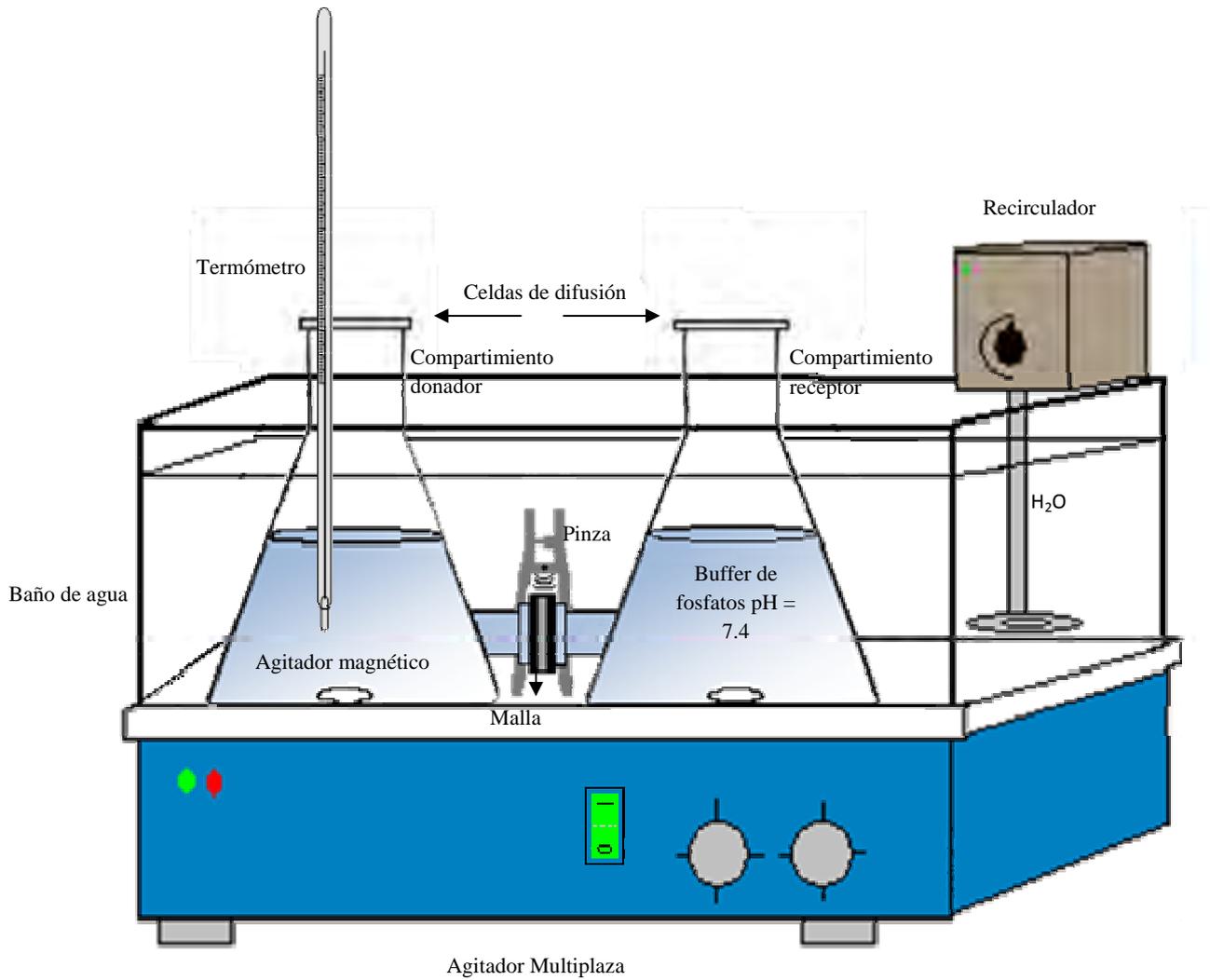


Figura 14.- Sistema de celdas de difusión con control de temperatura que se emplea en la liberación *in vitro*.

12. Prueba de formación de la fase cúbica de la monoleína en agua cuando se adiciona una tercera sustancia (colorante lipofílico)

Una vez que se determina el disolvente ideal o los disolventes capaces de formar la fase cúbica de monoleína, se procede a incorporar una tercera sustancia en el sistema monoleína – disolvente, para visualizar de mejor manera la formación de la fase cúbica y si se presentaba alguna alteración con la incorporación de otra sustancia.

Para esto se utiliza sudan III, que es un colorante lipofílico.

Se pesan 2 mg de sudan III, 0.1 g de monoleína y se añade 1 ml del disolvente (disolventes 1, 2 y 3) se agita hasta que se solubilice totalmente la monoleína y el colorante.

Con una jeringa de 3 ml se toma la solución anterior y se inyecta en las celdas de difusión (compartimiento receptor) previamente preparadas (figura 14), se trabaja con las celdas a temperatura ambiente y con temperatura controlada a 39 °C para los tres disolventes, se ajusta la velocidad de agitación a aprox. 600 rpm y se observa si se forma la fase cúbica o si existe algún cambio en el comportamiento de la monoleína.

13. Prueba de tiempo de formación de la fase cúbica en agua

Para llevar a cabo el siguiente estudio es necesario definir el disolvente a emplear, que en este caso es el disolvente 1, el cual forma la fase cúbica adecuadamente y es con el que se seguirá trabajando. Se adiciona un colorante lipofílico para poder evidenciar el proceso de formación de la fase cúbica de la monoleína.

Se preparan 9 sistemas con cantidades variables de monoleína, mientras que la cantidad de disolvente (1 ml) y colorante Sudan III (1 mg) permanecen constantes.

Se pesa 1 mg de colorante Sudan III y se pesan diferentes cantidades de monoleína 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 y 0.9 g. Posteriormente se adicionan 1 ó 2 ml del disolvente, una vez que todo está perfectamente disuelto se inyecta en las celdas de difusión, las cuales que contienen agua. Se regula la velocidad de agitación a 600 rpm, misma que permanecerá constante para todas las muestras y se reporta el tiempo que tarda en formarse la fase cúbica en cada uno de los casos.

Para las siguientes pruebas se reemplaza el colorante lipofílico por un fármaco modelo, debido a que no se encontró un medio ideal para realizar la liberación *in vitro* del colorante sin alterar la integridad de la fase cúbica de la monoleína.

La selección del fármaco modelo se realizó en base a sus propiedades de solubilidad. El fármaco que se propuso utilizar es Naproxeno sódico (Ns), ya que tienen la característica de ser soluble en pH arriba de 6 e insoluble en pH debajo de 4.

14. Prueba de retención de naproxeno sódico (fármaco modelo) en la fase cúbica de la monoleína

La siguiente prueba consiste en determinar qué cantidad de fármaco (Ns) es capaz de solubilizar e integrar al sistema la monoleína. Para lo cual se emplean diferentes cantidades de monoleína (0.1, 0.2, 0.3, 0.5 y 1 g), a las cuales se les adiciona el disolvente (1 ó 2 ml) y posteriormente Ns (hasta saturación) determinando el punto en el cual la monoleína ya no es capaz de disolverlo.

Posteriormente, todas las muestras se inyectarán en un medio de buffer de fosfatos pH = 3.5 con agitación constante, hasta la formación de la fase cúbica, esto se realiza para evitar que el Ns se libere de la fase cúbica.

Los sistemas obtenidos (Fase cúbica) se utilizarán para la caracterización con calorimetría diferencial de barrido y microscopía electrónica de barrido, tal como se observa en la siguiente figura.

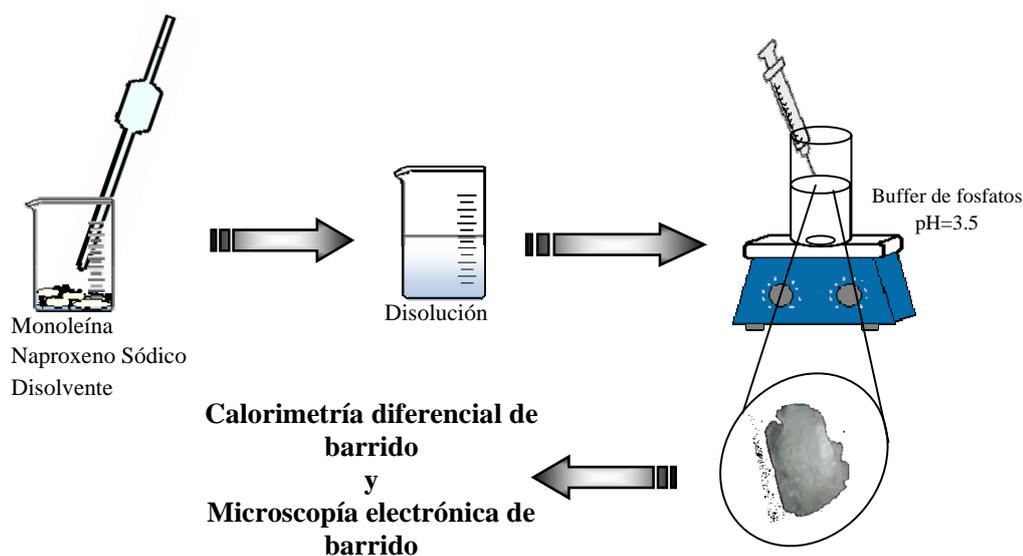


Figura 15.- Preparación de los sistemas utilizados en la caracterización por calorimetría diferencial de barrido y microscopía electrónica de barrido.

15. Caracterización del sistema monoleína – naproxeno sódico

Es conveniente destacar que la caracterización de la fase cúbica de la monoleína no se realizó, debido a que anteriormente, en el laboratorio de posgrado en farmacia se trabajó con dicha sustancia y se tiene perfectamente identificada la fase cúbica, por lo cual bastó con la observación de las características físicas del gel para asegurar que se contaba con la fase cúbica.

Esto puede observarse en la tesis de Gonzalez (2003), quien realizó un extenso estudio sobre las fases de la monoleína y la caracterización de cada una de ellas por medio de microscopía de luz polarizada.

Lo que se caracterizó en esta prueba es todo el sistema, es decir el sistema Mon – Ns para determinar cómo se encontraba el fármaco en la monoleína, por medio de diversas técnicas entre las que se encuentran la calorimetría diferencial de barrido y la microscopía electrónica de barrido (figura 15).

15.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La evaluación del comportamiento térmico del sistema de Mon – Ns se llevó a cabo mediante calorimetría diferencial de barrido.

La técnica consiste en realizar primeramente la calibración y después colocar las diferentes muestras de la fase cúbica del sistemas Mon – Ns (se encuentran en diferentes proporciones), las muestras fueron pesadas directamente en charolas de aluminio herméticas (2- 4 mg) y escaneadas en una rampa de 0 a 300 °C con un calentamiento de 10 °C/min, 5° C/min y un flujo de nitrógeno de 50 ml/min.

En la siguiente tabla se muestra la composición y características de cada una de las muestras analizadas por DSC.

Tabla 4.- Composición y características físicas de las muestras a analizar por DSC.

Muestra (composición)	Características físicas
DSC rampa de 0 – 300 °C calentamiento de 10 °C/min.	
Glicerol monooleato (RYLO MG 19 Danisco®)	Pasta de color blanco
Naproxeno sódico USP	Polvo blanco
Naproxeno base USP	Polvo blanco
Ns recristalizado por medio de un cambio en el pH.	Polvo blanco
Sistema Monoleína (en fase cúbica con disolvente)	Gel totalmente transparente
Sistema Mon (0.2g) - Ns (0.026g)	Gel transparente
Sistema Mon (0.3g) - Ns (0.002g)	Gel transparente
Sistema Mon (0.3g) - Ns (0.045g)	Gel transparente
Sistema Mon (0.3g) - Ns (0.046g)	Gel transparente
Sistema Mon (0.3g) - Ns (0.051g)	Gel transparente con presencia de cristales en forma de aguja
Sistema Mon (0.3g) - Ns (0.070g)	Gel transparente con presencia de cristales blancos en forma de aguja
Sistema Mon (0.5g) - Ns (0.072g)	Gel transparente con presencia de pocos cristales en forma de aguja.
Sistema Mon (0.5g) - Ns (0.081g)	Gel ligeramente blanco con presencia de cristales blancos en forma de aguja.
DSC rampa de 0 – 300 °C calentamiento de 5 °C/min.	
Sistema Mon (0.3g) - Ns (0.070g)	Gel ligeramente blanco con presencia de cristales en forma de aguja.
Sistema Mon (0.5g) - Ns (0.072g)	Gel transparente con presencia de pocos cristales en forma de aguja.

15.2 Microscopía electrónica de barrido (MEB)

Para esta prueba se utilizan diversas muestras, tanto de sustancias puras como del sistemas Mon – Ns (tabla 5) que se llevan al microscopio electrónico de barrido donde se observan las muestras con los siguientes aumentos 100 X, 450X y 1000 X

Las muestras de los sistemas Mon – Ns se preparan colocándolas en un cubreobjetos, se dejan secar y posteriormente se recubren con oro (≈ 20 nm) para poder ser observadas bajo el microscopio electrónico de barrido.

En la siguiente tabla se muestra la composición y características de las muestras analizadas por MEB.

Tabla 5.- Composición y características físicas de las muestras a analizar por MEB.

Muestra (composición)	Observaciones
Naproxeno sódico USP	Polvo blanco
Naproxeno base USP	Polvo blanco
Sistema Mon (0.3g) - Ns (0.045g)	Gel transparente
Sistema Mon (0.3g) - Ns (0.070g)	Gel ligeramente blanco con presencia de cristales en forma de aguja.
Sistema Mon (0.5g) - Ns (0.072g)	Gel transparente con presencia de pocos cristales en forma de aguja.
Sistema Mon (0.5g) - Ns (0.081g)	Gel ligeramente blanco con presencia de cristales blancos en forma de aguja.

16. Perfiles de liberación del sistema monoleína – naproxeno sódico *in vitro*

Para la realización de los perfiles de liberación primero se realizó una curva de calibración de naproxeno sódico en agua destilada, con un rango de concentraciones de 1 a 8 mcg/ml y una longitud de onda óptima de 230 nm (ver anexo C).

En esta prueba se empleó naproxeno como fármaco modelo en lugar de Ns para evitar que el fármaco se liberara en el medio antes de que la fase cúbica se haya formada, posteriormente debido a la sales y al pH del medio de liberación, el naproxeno pasa a la forma de Ns.

En los perfiles de liberación se empleó naproxeno, el cual era incorporado en la solución de monoleína – disolvente, una vez que estuviera totalmente disuelto se inyectó toda la solución en la celda de difusión (compartimiento receptor) que contenía buffer de fosfatos con $\text{pH} = 7.4$, la agitación se mantuvo constante en 1500 rpm. Inmediatamente después de inyectar la solución se formó un gel transparente y se empezó a muestrear.

Los perfiles de liberación se realizaron para tres sistemas, el sistema 1 contenía 0.05g de naproxeno, el sistema 2 contenía 0.1g de naproxeno y el sistema 3 contenía 0.15g de naproxeno, los perfiles se realizaron por triplicado para cada sistema. Es conveniente señalar que los estudios de liberación se realizaron bajo condiciones “sink”, y considerar que el naproxeno se convierte en naproxeno sódico, el cual es soluble en el medio de disolución empleado para la liberación y que su transformación es inmediata.

El muestreo se realiza a diferentes tiempos 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480 minutos y una última alícuota se toma a las 24 horas, tomándose 2 ml en cada muestreo y recuperando el volumen con buffer de fosfatos $\text{pH} = 7.4$. Posteriormente las alícuotas se llevan a una dilución de 2/25 ml y en caso de ser necesario se realiza una segunda dilución que puede ser de 4/25 ml, 2/25 ml, o 3/50 ml dependiendo de la cantidad de naproxeno utilizado en la preparación del sistema.

Las muestras se leen en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 230 nm. Lo anterior se resume en la figura 16.

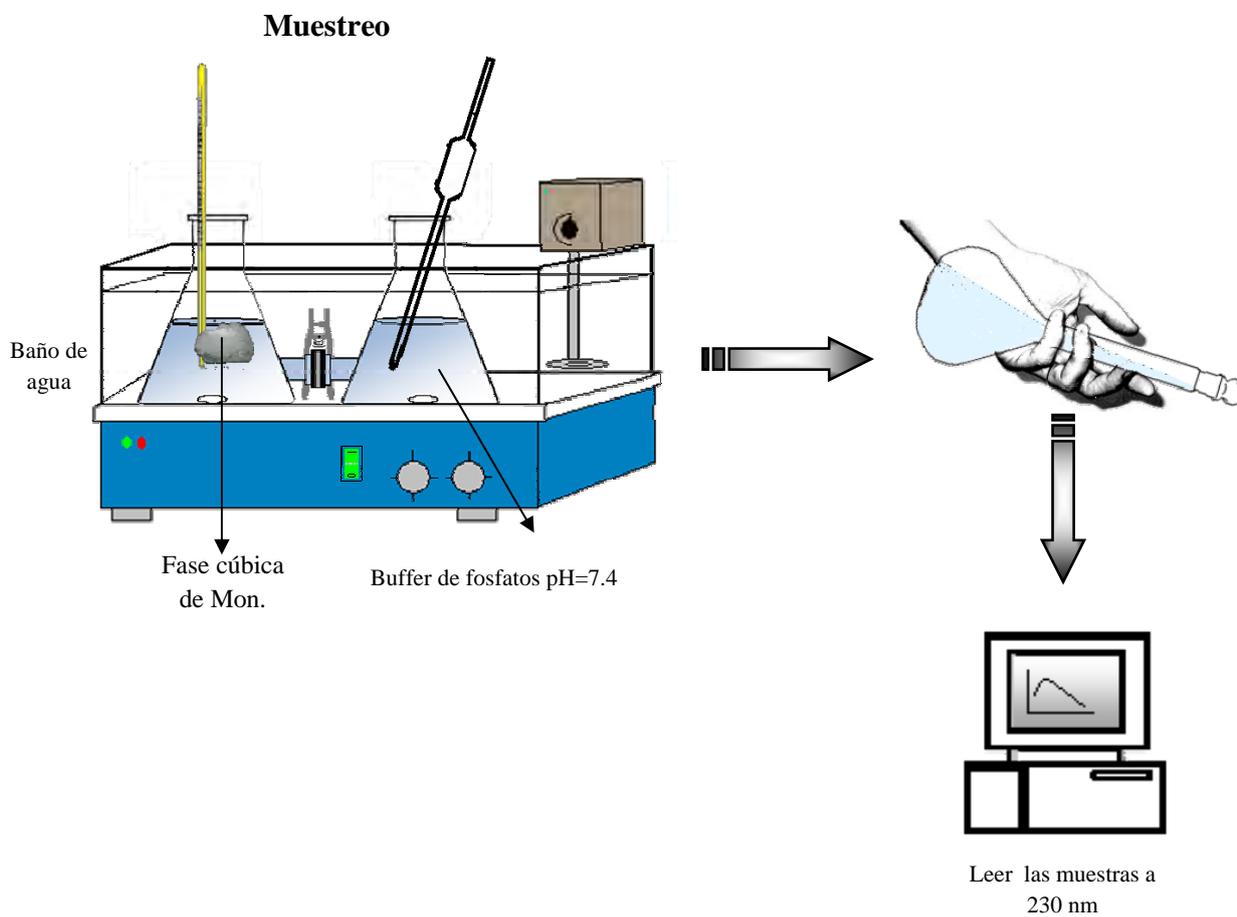


Figura 16.- La imagen muestra el proceso de muestreo para la cuantificación de Ns en la fase cúbica de monolefina.

VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se presentan los resultados obtenidos para las pruebas realizadas durante el desarrollo del sistema.

17. Solubilidad de la Monoleína

En esta prueba se emplearon 5 disolventes orgánicos clasificados según la ICH (*International Conference on Harmonisation*) como clase III, que son los que poseen el menor grado de toxicidad, menor riesgo para la salud humana y tienen un mayor límite permitido por día.

En la tabla 6 se observan los resultados obtenidos para la solubilidad de la monoleína con los diversos disolventes. Como se menciona anteriormente, debido a que se pretende patentar este proyecto, los disolventes empleados solo se enumeraran sin mencionar el disolvente del que se trata.

Tabla 6.- Resultados de solubilidad de la monoleína en diferentes disolventes orgánicos.

Disolvente	Solubilidad de la monoleína en el disolvente	Observaciones
Disolvente 1	Soluble	Formación de un sistema líquido
Disolvente 2	Soluble	La monoleína se disuelve muy lentamente, una vez disuelta el sistema es líquido.
Disolvente 3	Soluble	Formación de un sistema líquido
Disolvente 4	No es posible solubilizar la monoleína	La Mon se dispersa en el disolvente
Disolvente 5	Soluble	Formación de un sistema muy viscoso

Una vez realizada la prueba, los parámetros que se consideraron para continuar empleando el disolvente son los siguientes:

- Los disolventes deben de solubilizar totalmente a la monoleína.

- b) La cantidad de disolvente empleada para solubilizar la monoleína debe ser considerablemente baja, ya que el objetivo es que se logre un sistema inyectable.
- c) La solución que se forme debe ser líquida (no viscosa).

De acuerdo con los resultados, la monoleína se disolvió adecuadamente en los disolventes 1, 2 y 3, con los que se obtuvo una solución líquida con baja viscosidad, mientras que el disolvente 4 presentaba una proporción de agua, lo que provocó que la monoleína no pudiera ser solubilizada, simplemente se dispersó y es probable que haya formado una fase líquido cristalina. El disolvente 5 si solubilizó totalmente a la monoleína, sin embargo es descartado debido a que la solución formada presenta una viscosidad muy elevada y es imposible de inyectar. Los disolventes 4 y 5 se descartaron y solo se continuó trabajando con los disolventes 1, 2 y 3.

18. Formación de la fase cúbica de Monoleína - disolvente en agua

De acuerdo con la bibliografía (Ganem Quintanar *et al.* 2000; Biagini Lopes, 2005), la monoleína tiene la capacidad de formar diversas fases líquido cristalinas cuando se pone en contacto con el agua, la fase formada depende en gran medida de la cantidad de agua y de la temperatura a la cual se coloque, entre las fases más comúnmente observadas se encuentran la fase lamelar, la fase hexagonal y la fase cúbica (figura 17), siendo esta última de interés para este proyecto.

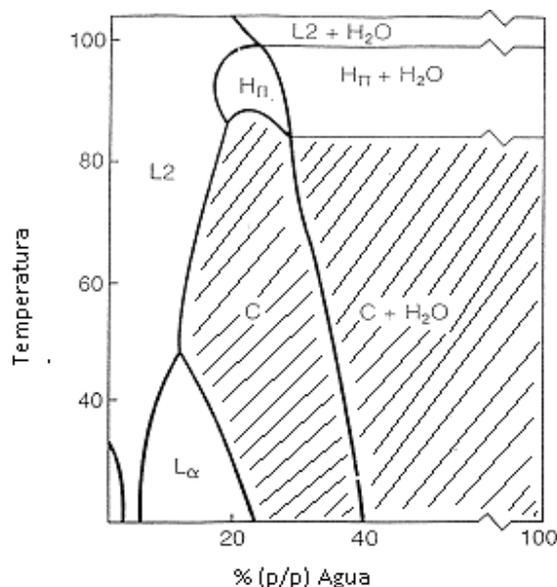


Figura 17.- Diagrama de fase de la monoleína en agua.

Considerando el diagrama de fases de la monoleína en agua podemos ver que, a temperatura ambiente con cantidades de agua del 5 % se forma la fase micelar inversa (L_2) que se caracteriza por ser fluida, parecida a un aceite completamente transparente, si el porcentaje de agua se aumenta del 10 – 22 % aproximadamente entonces se obtendrá la fase lamelar ($L\alpha$) que es una fase viscosa pero que fluye con agitación, al continuar aumentando el porcentaje de agua del 25 - 40 % se obtiene la fase cúbica (C), reportada como un gel transparente de viscosidad elevada, termodinámicamente estable en exceso de agua y finalmente cuando este porcentaje rebasa el 40 % y se aumenta hasta el 100 %, se obtiene la fase cúbica más agua ($C + H_2O$), ya que es termodinámicamente estable en exceso de agua [Shah *et al.* 2001; Engström, 1990].

En este proyecto la caracterización de la fase cúbica se realizó solamente mediante la inspección visual, ya que anteriormente en el Laboratorio de Posgrado en Farmacia, ubicado en la FES de Cuautitlán, Antonio González (2006) trabajo con la monoleína, en sus estudios identificó las proporciones de monoleína – agua que son necesarias para obtener cada una de las fases líquido cristalinas de la monoleína (tabla 7), que posteriormente caracterizó visualmente y por medio de microscopía de luz polarizada, con lo que se tiene perfectamente identificada cada una de las fases de la monoleína y solo basta con tener la proporción adecuada de monoleína - agua para asegurar que se cuenta con una determinada fase.

Tabla 7.- Proporciones de monoleína y agua, a las cuales se forman cada una de las fases líquido cristalinas de la monoleína. González, 2006.

Fase líquido cristalina	Monoleína % p/p	Agua % p/p
Cristales + agua	98	2
Micelas inversas	95	5
Lamelar	90	10
Lamelar	85	15
Cúbica	70	30

Para la prueba de formación de la fase cúbica de monoleína – disolvente en agua, se trabajo con 3 disolventes (disolvente 1, 2 y 3) y con cada uno de ellos se realizaron 4 soluciones de 0.1g m de monoleína (figura 19) y 1 ml de disolvente que posteriormente se inyectaron en 1, 2, 10 y 100 ml de agua.

Es importante considerar que para que se lleve a cabo la formación de la fase cúbica de la monoleína en agua a partir de la solución monoleína – disolvente, es necesario que el disolvente difunda en el agua, conforme este vaya difundiendo en el agua, la monoleína formara la fase cúbica, que corresponde a un gel transparente de elevada viscosidad y que es estable en exceso de agua.

Los resultados obtenidos con los diferentes disolventes se muestran a continuación:

Disolvente 1:

Una vez que se inyectó el disolvente 1 en volúmenes de agua de 1 y 2 ml, se observó la presencia de 2 fases, la fase acuosa y la fase orgánica, la formación de la fase cúbica no se observó inmediatamente, sino después de varios días, ya que el volumen de agua fue muy poco como para permitir que difundiera el disolvente, y la fase cúbica no se formó sino hasta que el disolvente se evaporó (debido a que los tubos de ensaye no se encontraban cerrados). Dadas las características del gel encontrado podemos decir que efectivamente se trata de la fase cúbica de la monoleína.

Con volúmenes de 10 y 100 ml la fase cúbica se formó en aproximadamente 1 hora, tiempo en el cual difundió todo el disolvente. Dando como resultado un gel transparente muy viscoso y que es estable en exceso de agua (figura 20). Durante la difusión del disolvente y formación de la fase cúbica no se observó la existencia de alguna otra fase intermedia de la monoleína ya que en cuanto el disolvente difundía se formaba la fase cúbica inmediatamente, debido a la cantidad de agua, que en proporciones rebasaba a la monoleína.

Disolvente 2:

Una vez que se inyectó la solución de monoleína - disolvente, no se presenta ningún cambio en volúmenes de agua de 1 y 2 ml, lo mismo se observó para volúmenes de 10 y 100 ml de agua. Todo el tiempo se observan 2 fases, el disolvente no difunde en el agua, atrapando a la monoleína en la fase orgánica, y evitando así la formación de la fase cúbica.

Cabe mencionar que se llevó un seguimiento de 7 días sin cambio alguno del sistema.

Disolvente 3:

Los resultados del sistema de monoleína - disolvente 3 son muy similares al anterior, ya que una vez que el sistema se inyecta en agua, se observan dos fases, tanto en volúmenes pequeños como en 10 y 100 ml de agua, por lo tanto la fase cúbica no se forma.

Es importante señalar que en ninguno de los sistemas se empleó agitación, y esto puede afectar la manera en que difunde el disolvente ya que este tarda más en difundir en agua y por lo tanto en formarse la fase cúbica. Por este motivo se realizó otra prueba en la cual los tres sistemas se formen con agitación y temperatura (25 y 37 °C).



Figura 18.- Imagen de la monoleína como materia prima.



Figura 20.- Imágenes de la fase cúbica de la monoleína formada con el disolvente 1 en 100 ml de agua.

19. Formación de la fase cúbica de monoleína en agua cuando se adiciona una tercera sustancia (colorante lipofílico)

Esta prueba se realizó con la finalidad de observar si incorporando una sustancia en el sistema de monoleína-disolvente se produce algún cambio que altere la formación de la fase cúbica en agua.

La sustancia incorporada en este caso es un colorante lipofílico (Sudan III) el cual es completamente solubilizado por la monoleína ya que como describen Shah *et al.* 2001, la monoleína tiene la capacidad de disolver o dispersar fármacos de polaridades y tamaños muy diversos, desde bajas concentraciones hasta moderadamente altas.

Ya que se tienen las soluciones, en este caso de color rojo, se inyecta en las celdas de difusión que contienen agua destilada, con una velocidad de agitación de aproximadamente 500 rpm y a las temperaturas de 25 y 39 °C. Se utilizaron dos diferentes temperaturas a 25 y 39 °C, para evaluar el comportamiento de la monoleína a ambas temperaturas, se utilizó la temperatura de 39 °C por dos razones, porque de acuerdo con el diagrama de fases (figura 17) el incremento de la temperatura favorece la formación de la fase cúbica y porque es la temperatura corporal de algunos animales de crianza y se pretende que este sistema también sea empleado en el ramo veterinario.

Otra modificación realizada en esta prueba es la velocidad de agitación, ya que se utilizó una velocidad de aproximadamente de 600 rpm, para ver si los disolventes lograban difundir en el agua de mejor manera o más rápidamente.

Los resultados obtenidos en la prueba son los siguientes:

Los tres sistemas de monoleína – disolvente integraron adecuadamente el colorante lipofílico, pero solo un sistema fue capaz de formar la fase cúbica de la monoleína adecuadamente. Si observamos la tabla 8 podemos decir que el disolvente más adecuado para formar la fase cúbica en agua desde la solución de monoleína – disolvente, es el disolvente 1, ya que este no afecta las propiedades de la monoleína, difunde rápidamente en agua, permitiendo la formación de la fase cúbica y la incorporación de sustancias, en este caso del colorante. La velocidad de agitación (aprox. 600 rpm) aceleró el proceso de formación de la fase cúbica, logrando la difusión del disolvente en menos tiempo que la prueba anterior. La temperatura no fue una variable que afectara o modificara la formación de la fase cúbica, a ambas temperaturas el gel se formó en aproximadamente 30 minutos, el factor principal para la formación de esta fase es la cantidad de agua en la cual se coloque el sistema monoleína – disolvente y como mencionamos anteriormente, la velocidad de agitación.

El disolvente 2, permitió la incorporación adecuada del colorante, sin embargo a ambas temperaturas difundió en aproximadamente 1 hora y no se llevó a cabo la formación de la fase cúbica, sólo se observaron precipitados de monoleína dispersos en toda la celda sin llegar a la formación de un gel viscoso característico de la fase cúbica, la velocidad de agitación ayudo a que el disolvente pudiera difundir en el agua, ya que sin agitación permanecen las dos fases (orgánica y acuosa), por lo que este disolvente es descartado y no se seguirá empleando en el proyecto.

El disolvente 3 permitió la adecuada incorporación del colorante, pero cuando se colocó el sistema en agua, todo el tiempo se observaron dos fases, la fase acuosa y la orgánica que contenía el disolvente, la monoleína y el colorante, por consiguiente, no se formó la fase cúbica de la monoleína. La agitación no ayudo a la difusión del disolvente. Al igual que el disolvente 2, no es adecuado para este proyecto por lo cual no se seguirá utilizando.

Tabla 8.- Resultados de los sistemas de monoleína - colorante – disolvente.

Disolvente	Temperatura	Observaciones
Disolvente 1	25 °C	Se observa la formación de un gel rojo, viscoso en la parte superior del la celda. La formación del gel se llevo a cabo en aproximadamente 30 minutos.
	39 °C	Se observa la formación de un gel rojo, viscoso en la parte superior de la celda. La formación del gel se llevo a cabo en aproximadamente 30 minutos.
Disolvente 2	25 °C	Con este disolvente se observa una dispersión de pequeños precipitados de monoleína en la parte inferior de la celda, pero sin llegar a formar un gel rígido.
	39 °C	Se observa una dispersión de pequeños precipitados en toda la celda sin formación de un gel rígido que corresponda a la fase cúbica.
Disolvente 3	25 °C	Se observan dos fases en la celda todo el tiempo, no hay presencia del gel.
	39 °C	Se observan dos fases en la celda todo el tiempo, no hay presencia de gel.

Las siguientes pruebas se realizaron empleando el disolvente 1, que resulto ser el ideal para este proyecto gracias a que permite la formación de la fase cúbica en poco tiempo.

20. Tiempo de formación de la fase cúbica en agua

Ya que se determinó que el disolvente 1 es el que asegura la formación de la fase cúbica se evaluó si la cantidad de monoleína en el sistema disolvente - Mon influye en el tiempo en el cual se forma la fase cúbica de monoleína.

En la tabla 9 se encuentran los resultados obtenidos para esta prueba. Podemos observar que el primer sistema con 0.1 g de monoleína tardó 34 minutos en formar la fase cúbica mientras que el sistema con 0.9 g de monoleína solo tardó 9 minutos en su formación, la gran diferencia de tiempo de gelificación o formación de la fase cúbica entre ambos sistemas está relacionada con la cantidad de monoleína, a mayor cantidad de monoleína menor es el tiempo de formación de la fase cúbica, siempre que el disolvente permanezca constante.

Tabla 9.- Tiempo de formación de la fase cúbica.

Cantidad Monoleína (g)	Cantidad de Acetato de Etilo (ml)	Cantidad de colorante Sudan III (g)	Velocidad de Agitación (rpm)	Tiempo de Gelificación (minutos)
0.1	1	0.001	600	34
0.2	1	0.001	600	28
0.3	1	0.001	600	26
0.4	1	0.001	600	24
0.5	1	0.001	600	20
0.6	1	0.001	600	18
0.7	1	0.001	600	15
0.8	1	0.001	600	12
0.9	1	0.001	600	9

Como se mencionó anteriormente, para que se forme la fase cúbica es necesario que el disolvente difunda en el agua, cuando tenemos poca monoleína en el sistema es necesario que primero difunda la mayor parte del disolvente para que la poca monoleína presente forme la fase cúbica, mientras

que cuando tenemos grandes cantidades de monoleína, en cuanto el disolvente comienza a difundir se forma la fase cúbica, por que se encuentra en mayor proporción en todo el sistema.

Entonces entre mayor es la cantidad de monoleína en el sistema, menor es el tiempo que tarda en formarse la fase cúbica (Figura 19).

Otro factor que se detectó y que influye en el tiempo de formación de la fase cúbica, es la velocidad de agitación a la cual se trabajo el sistema, debido a que existe una correlación entre la velocidad de agitación y la difusión del disolvente al medio, entre mayor sea la velocidad de agitación más rápido difunde el disolvente en el medio, provocando que se forme la fase cúbica con mayor rapidez. Sin embargo este factor no afecta esta prueba ni el resto de la experimentación ya que es constante en todas las pruebas.

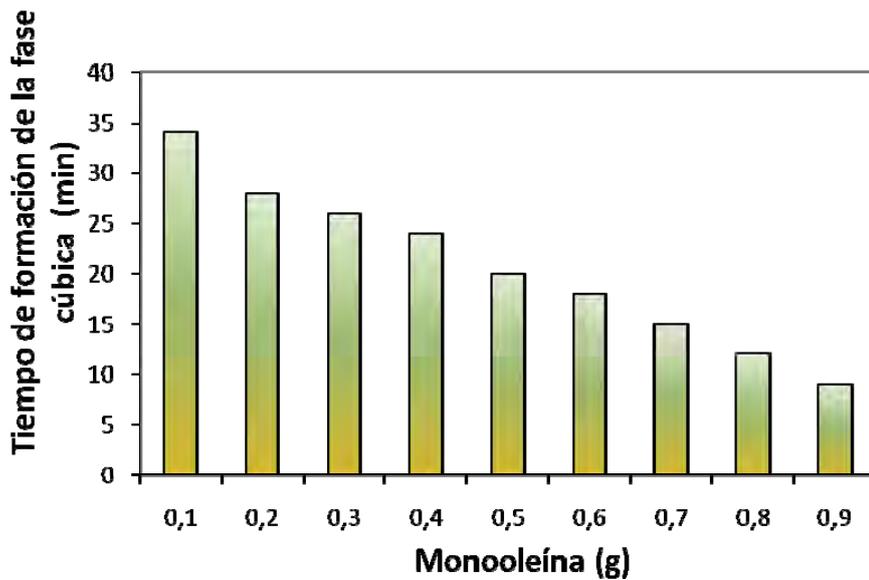


Figura 19.- Tiempo de formación de la fase cúbica cuando se varía la cantidad de monoleína.

21. Retención de naproxeno sódico (fármaco modelo) en la fase cúbica de monoleína

En esta prueba y las siguientes se reemplaza el colorante lipofílico por un fármaco modelo, debido a que no se encontró un medio adecuado para su liberación, sin alterar la integridad de la fase cúbica.

El fármaco seleccionado es el Ns, que es un fármaco soluble en agua cuando se encuentra en un pH arriba de 6 e insoluble a pH debajo de 4. Esta característica permitirá la formación de la fase cúbica de Mon – Ns en un pH por debajo de 4, evitando que el fármaco se libere al medio, quedando atrapado dentro de la fase cúbica, lo que será de gran utilidad para su análisis posterior. Es importante mencionar que el pH no altera la formación de la fase cúbica de la monoleína.

En esta prueba se prepararon diferentes sistemas con cantidades variables de monoleína (0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1.0 g) a los cuales se les agregó Ns hasta observar su punto de saturación, es decir el punto en el cual la monoleína no es capaz de solubilizar el fármaco, es importante mencionar que la monoleína se encuentra solubilizada en el disolvente 1 y que este no es capaz de solubilizar el fármaco, por lo tanto la cantidad de fármaco que se logre incorporar en el sistema depende totalmente de la monoleína. Los resultados pueden observarse en la tabla 10.

Esta prueba es de interés debido a que la cantidad de fármaco es un factor limitante en la formación de la fase cúbica de la monoleína ya que puede interferir con su estructura evitando que se forme y que sirva de reservorio para el fármaco [Cabañas, 1999].

Tabla 10.- Resultados de la prueba de retención de naproxeno sódico.

Mon (gramos)	Ac. Etilo (ml)	Ns (gramos)	Integración al sistema	Observaciones
0.10	1	0.01	pp.	No se disolvió totalmente el Ns, se observan precipitados. Gel transparente con cristales blancos en forma de aguja.
0.20	1	0.010	+	El naproxeno sódico se solubilizo totalmente en la monoleína, Una vez formada la fase cúbica se observa un gel totalmente transparente.
0.20	1	0.020	+	
0.20	1	0.025	+	
0.20	1	0.026	+	
0.20	1	0.027	pp.	El Ns no se logró solubilizar totalmente por lo que se observa la presencia de precipitados blancos. Una vez formada la fase cúbica, se observa un gel entre transparente y blanco, con cristales en forma de aguja en su interior.
0.20	1	0.030	pp.	
0.30	1	0.010	+	El naproxeno sódico se disolvió totalmente, en la monoleína, posteriormente se inyectó en buffer de fosfatos pH=3 donde se formó un gel transparente muy viscoso.
0.30	1	0.020	+	
0.30	1	0.030	+	
0.30	1	0.040	+	El Ns se disolvió adecuadamente en la monoleína, una vez obtenida la fase cúbica se observa de color transparente, con pequeños cristales en forma de aguja en su interior.
0.30	1	0.041	+	
0.30	1	0.045	+	
0.30	1	0.044	+	
0.30	1	0.046	+	
0.30	1	0.046	+	
0.30	1	0.047	+	
0.30	1	0.048	+	
0.30	1	0.049	+	
0.30	1	0.050	+	
0.30	1	0.051	pp.	No se logró solubilizar completamente el Ns en la monoleína quedando pequeños precipitados blancos. La fase cúbica se formó adecuadamente y el gel obtenido se observa entre transparente y blanco con cristales en forma de aguja en su interior.
0.30	1	0.053	PP.	

0.50	2	0.010	+	El naproxeno se solubilizo totalmente. La fase cúbica formada se observa transparente.
0.50	2	0.020	+	
0.50	2	0.030	+	
0.50	2	0.040	+	
0.50	2	0.050	+	
0.50	2	0.060	+	Se logró solubilizar en la monoleína todo el Ns.
0.50	2	0.070	+	Se formó adecuadamente la fase cúbica observándose ligeramente blanca, se observan cristales en forma de aguja en su interior.
0.50	2	0.071	+	
0.50	2	0.072	PP.	No se solubilizó todo el Ns en la monoleína por lo que se observo la presencia de precipitados antes de inyectarla en buffer. Sin embargo, la fase cúbica de la monoleína se formó sin ningún problema, observándose de color blanco con cristales en forma de aguja en su interior.
0.50	2	0.075	pp.	
0.50	2	0.078	PP.	
0.50	2	0.080	pp.	
0.50	2	0.081	PP.	
0.50	2	0.083	PP.	
0.50	2	0.085	pp.	
0.50	2	0.090	pp.	
1.00	2	0.15	+	En este caso la cantidad inicial que se tomo de Ns fue de 0.15 g. y se fue aumentando posteriormente. En todos los casos el Ns se disolvió totalmente. La fase cúbica formada se observa transparente con pequeños cristales en forma de aguja en su interior.
1.00	2	0.16	+	
1.00	2	0.17	+	
1.00	2	0.18	+	
1.00	2	0.19	pp.	El Ns no se pudo solubilizar en la monoleína totalmente, presentando precipitados. El gel obtenido se observa de color blanco y se aprecian cristales en forma de aguja en todo este.

Como se puede observar en los resultados (tabla 10), todos los sistemas de Mon – Ns formaron la fase cúbica, las cantidades incorporadas de Ns no interfirieron con la estructura de la monoleína por lo que pueden incorporarse sin problema alguno. La prueba anterior nos proporciona una idea de la cantidad de fármaco que puede incorporarse en estos sistemas, siendo de importancia para futuras experimentaciones con otros fármacos.

No se prosiguió la experimentación después de observar precipitados debido a que no era posible tomarlos con la jeringa y por tanto no formarían parte del sistema en la fase cúbica de la monoleína.

La causa probable por la cual algunos de los sistemas líquidos de monoleína que no presentaban precipitados, mostraron cristales en forma de aguja en la fase cúbica, se puede explicar considerando que la formación del gel se llevo a cabo en un $\text{pH} = 3.5$ en donde el naproxeno sódico sufre una transformación a naproxeno, el cual es insoluble en agua (figura 20) que entonces precipita en el interior de la fase cúbica, ya que esta posee canales de agua.

Los sistemas formados anteriormente se utilizarón para la caracterización del sistema Mon – NS por medio de calorimetría diferencial de barrido y microscopia electrónica de barrido.

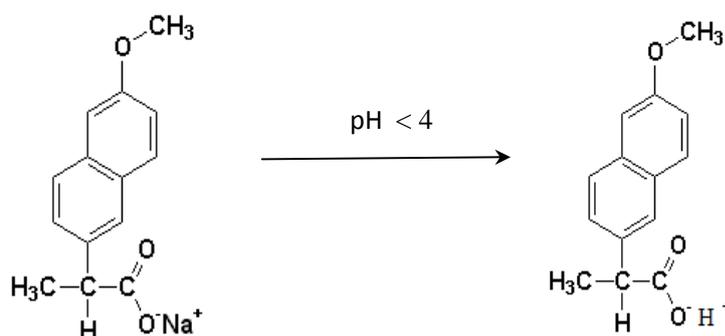


Figura 20.- Transformación de naproxeno sódico a naproxeno por la pérdida de un Na⁺.

22. Caracterización del sistema monoleína - naproxeno sódico

La caracterización de la fase cúbica de la monoleína se llevó a cabo por medio de dos técnicas, la calorimetría diferencial de barrido que nos proporciona datos sobre el comportamiento térmico de una sustancia y la microscopía electrónica de barrido que nos permitirá observar cómo se encuentra el fármaco en el interior de la fase cúbica de la monoleína.

La finalidad de utilizar estas técnicas es identificar como se encuentra el fármaco dentro de la fase cúbica de la monoleína, es decir cómo se encuentra el fármaco en la matriz.

22.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El primer termograma (figura 21) corresponde a las sustancias utilizadas como materia prima, el punto de fusión obtenido para la monoleína se encuentra alrededor de los 33 °C, sin embargo en la literatura se reporta de 35 -37 °C, probablemente alterado por la pureza de la muestra. En el mismo termograma (a) se aprecia otro cambio endotérmico que comienza alrededor de los 240 °C y se

prolonga hasta aproximadamente los 265 °C, entre estas temperaturas se encuentra el punto de ebullición de la monoleína [Ganem-Quintanar, 2000].

El punto de fusión del naproxeno y del naproxeno sódico se observan alrededor de 154 °C y 252 °C respectivamente, que no concuerdan del todo con la bibliografía, probablemente afectados por su pureza. Estos termogramas servirán como referencia, para observar si el fármaco se aprecia en la fase cúbica del sistema.

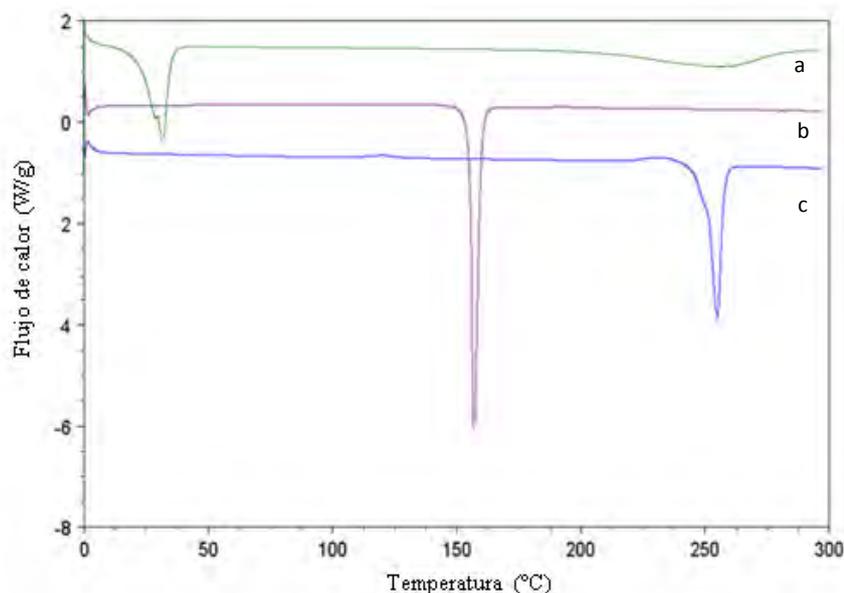


Figura 21.- Termograma de las sustancias utilizadas como materia prima. a) Monoleína, b) Naproxeno y c) Naproxeno sódico.

En la figura 22 se presenta un termograma en el que se comparan diferentes sistemas de monoleína, la muestra (a) corresponde a una mezcla física entre la monoleína y el naproxeno, en este termograma se observa un pequeño pico cercano al punto de fusión de la monoleína que pudo recorrerse a la izquierda probablemente debido a una interacción con el fármaco, sin embargo, no se observa el punto de fusión del fármaco que estaría alrededor de 154 °C, podemos explicar este comportamiento si se considera que el fármaco es soluble en la monoleína y esta al encontrarse fundida solubilizó al fármaco evitando que se observe en el termograma.

La muestra (b) pertenece a la fase cúbica de la monoleína sin fármaco. Podemos observar que por debajo o cerca de los 20 °C hay una endoterma, que es característica de la presencia de la fase cúbica (Qui y Caffrey, 2000). De acuerdo con varios autores (Razumas et al. 1996, Caeslik et al. 1995) la monoleína sufre diversas transiciones de fase, se ha descubierto que aproximadamente a 71 °C se da la transición de fase cúbica a fase hexagonal reversa, mientras que alrededor de los 105 °C se da la transición de fase hexagonal reversa a la fase micelar reversa. En este termograma se aprecia un pico ancho que comienza entre los 65 °C y se extiende hasta los 100 °C, tal cambio se puede atribuir a la evaporación de agua contenida en el gel o a alguna o inclusive las dos transiciones de fase anteriormente mencionadas.

El termograma (c) corresponde a la fase cúbica de un sistema de Mon – Ns, si comparamos el termograma (b) y el (c), podemos apreciar que hay muy poca diferencia, a pesar de que el termograma (c) corresponde a una mezcla de monoleína con fármaco. En ambos termogramas se observan dos picos a temperaturas muy similares, alrededor de 20 y 85 °C, que solo pueden ser provocados por la monoleína y sus transiciones de fase anteriormente mencionadas, ya que la muestra (b) no posee fármaco y es muy similar al (c) y a la temperatura que el fármaco funde no se observa ningún pico.

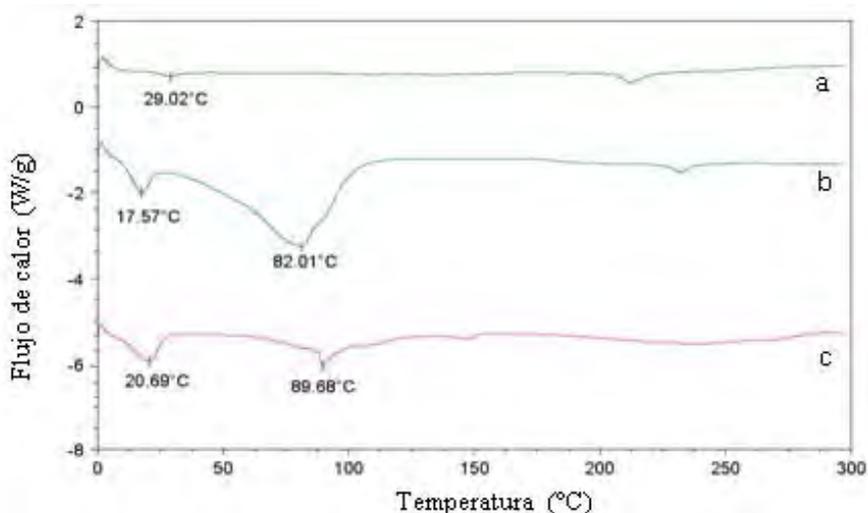


Figura 22.- Termograma de diversos sistemas de monoleína. **a)** Mezcla física de monoleína y naproxeno, **b)** fase cúbica de la monoleína, **c)** Fase cúbica de monoleína y naproxeno.

Los siguientes termogramas (figura 23) corresponden a varios sistemas de Mon – Ns en fase cúbica, la diferencia entre los termogramas (b, c, d y e), es que la cantidad de fármaco empleada para cada sistema es diferente, mientras que los dos últimos termogramas poseen una cantidad diferente de monoleína y fármaco (f y g), todos ellos se comparan con el termograma de la fase cúbica de monoleína que no contiene fármaco (a). Como se puede observar todos los termogramas son parecidos y no presentan picos mas allá de los 110 °C, uno de los picos es debido a la presencia de la fase cúbica de la monoleína (alrededor de los 20 °C) y el siguiente a una o a las dos transiciones de fase que sufre la fase cúbica de la monoleína que pueden ser primeramente a una fase hexagonal reversa y posteriormente a la fase micelar reversa. En ningún sistema se observa un pico atribuible al fármaco que de acuerdo con la teoría debería encontrarse entre los 150 °C, por lo tanto podemos decir que el fármaco se encuentra en el interior de la fase cúbica y por eso no se aprecia en ninguno de los termogramas.

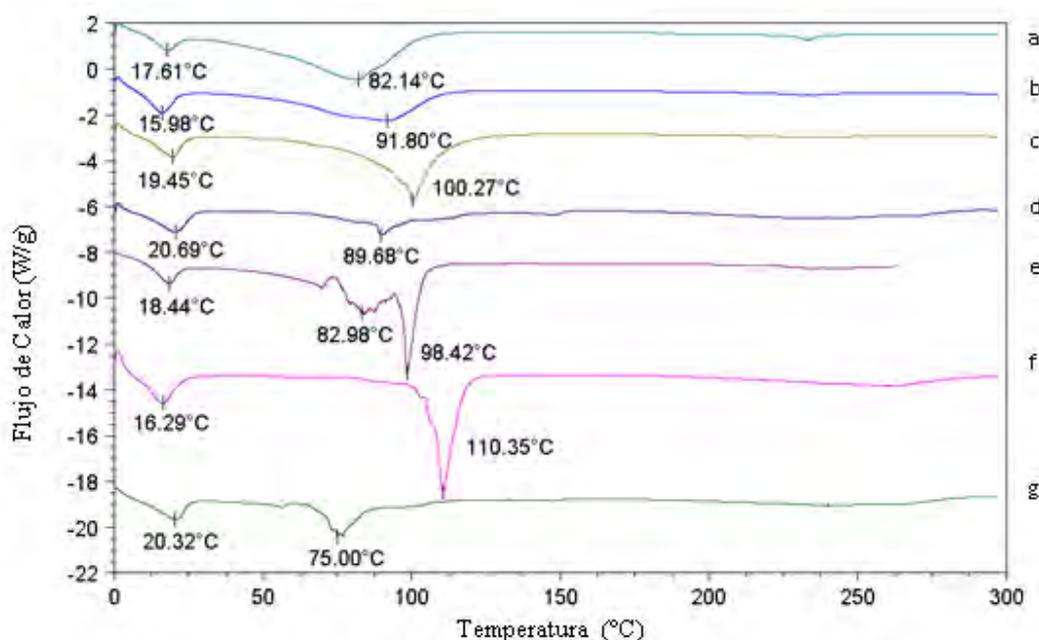


Figura 23.- Comparación de termogramas de diversos sistemas de monoleína en fase cúbica. **a)** monoleína en Fc. **b)** Sistema Mon (0.3 g) - Ns (0.02 g). **c)** Sistema Mon (0.3 g) – Ns (0.046 g), **d)** Sistema Mon (0.3 g) – Ns (0.05 g), **e)** sistema Mon (0.3 g) Ns (0.07 g), **f)** Sistema Mon (0.5 g) – Ns (0.07 g), **g)** Sistema Mon (0.05 g)- Ns (0.081 g).

22.2 Microscopía electrónica de barrido (MEB)

Esta técnica se utiliza con la finalidad de observar cómo se encontraban los cristales de naproxeno dentro de la fase cúbica de la monoleína, ya que por medio de calorimetría solo se dedujo que se encontraban en el interior de dicha fase.

Las primeras micrográficas (figura 24 y 25) corresponden al de naproxeno, que se observan como pequeños cristales de forma rectangular e irregular.

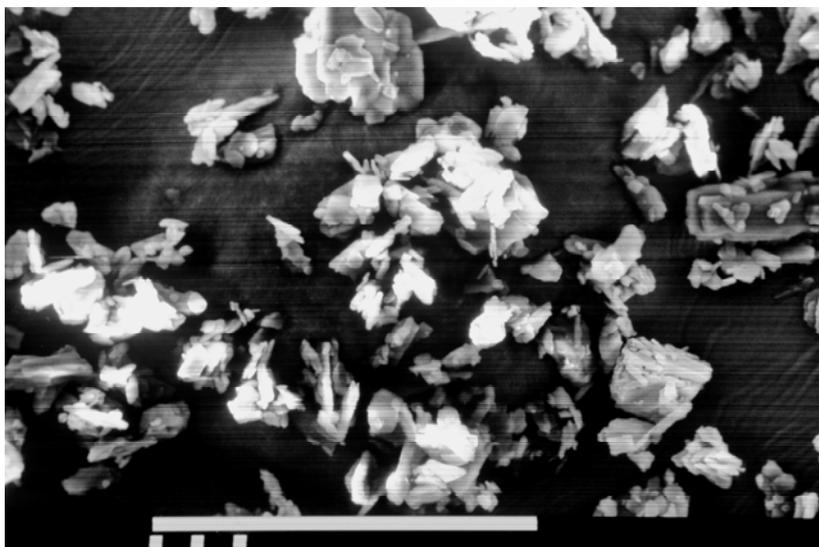


Figura 24.- Micrografía del fármaco naproxeno a 450 x (Barra = 100 μm).

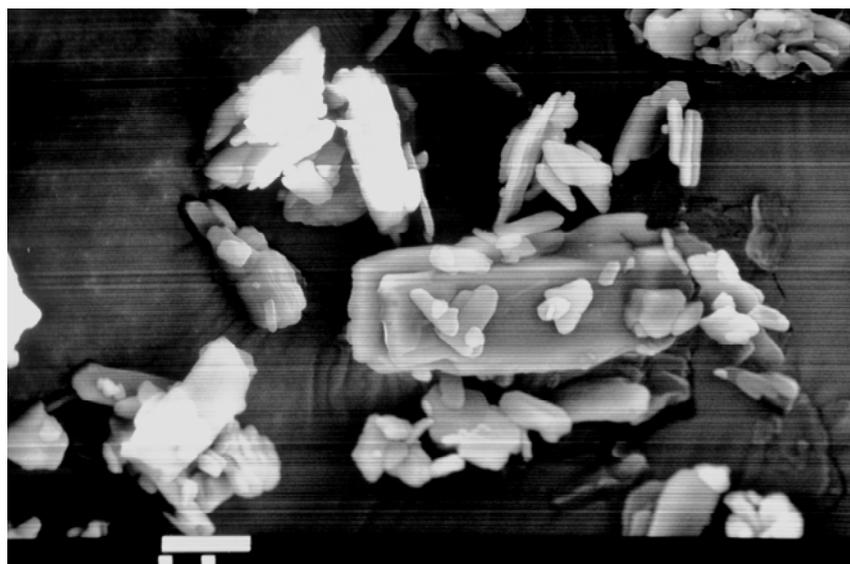


Figura 25.- Micrografía del naproxeno a 1000 x (Barra = 10 μm).

Las micrografías siguientes (figuras 26 – 29) corresponden al sistema de monoleína 0.3 g – naproxeno 0.070 g a diferentes aumentos, en las cuales se observan cristales pequeños, unos en forma de aguja y otros rectangulares; si comparamos estas imágenes con las micrografías del naproxeno, encontramos que la principal diferencia está en los cristales en forma de aguja, los cuales se formaron durante la recrystalización del fármaco dentro de la matriz al ser colocada en un pH por debajo de 4.

Esta técnica nos permite observar físicamente la manera en que está distribuido el fármaco dentro del sistema de monoleína, el cual se encuentra cristalizado y embebido dentro del gel de la fase cúbica, este resultado es congruente con el que encontraron Shah *et al.* 2001 con una proteína la cual se encontró cristalizada y embebida en la fase cúbica de la monoleína.

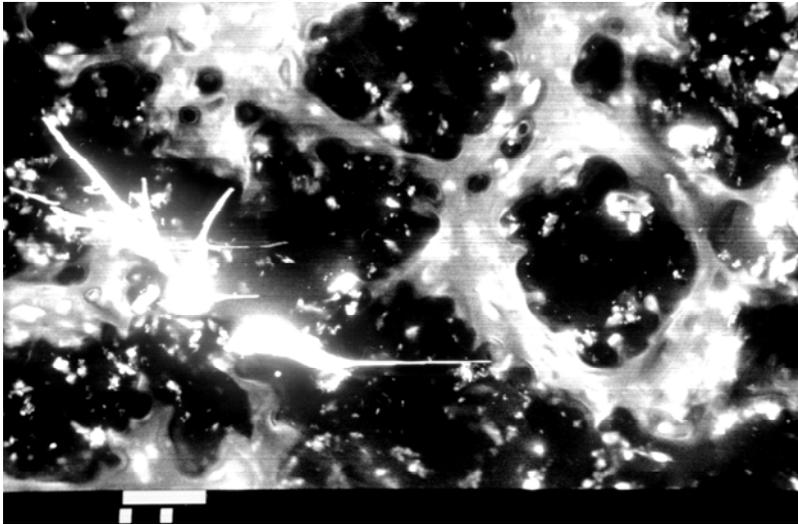


Figura 26.- Micrografía de un sistema en fase cúbica compuesto por 0.3 g Monoleína – 0.070 g naproxeno a 100 x (Barra = 10 μ m).

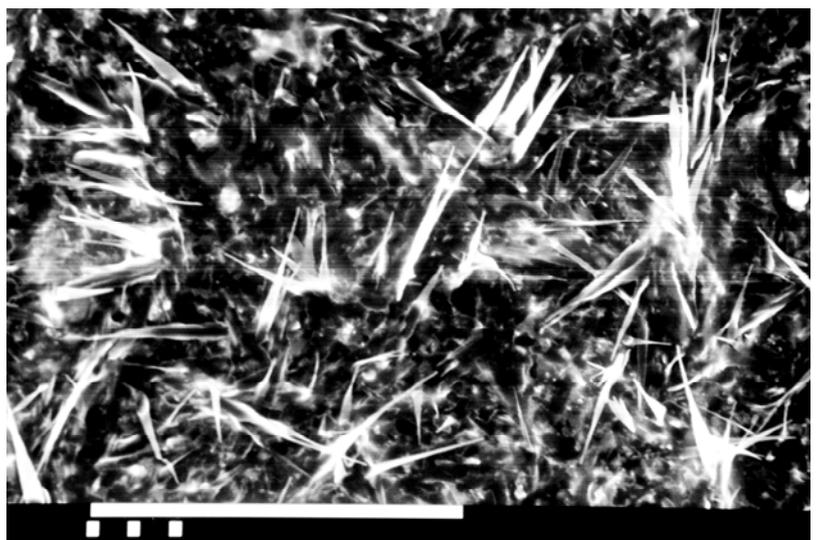


Figura 27.- Micrografía de un sistema en fase cúbica compuesto por 0.3 g Monoleína – 0.070 g Naproxeno a 450 x (Barra = 100 μ m).

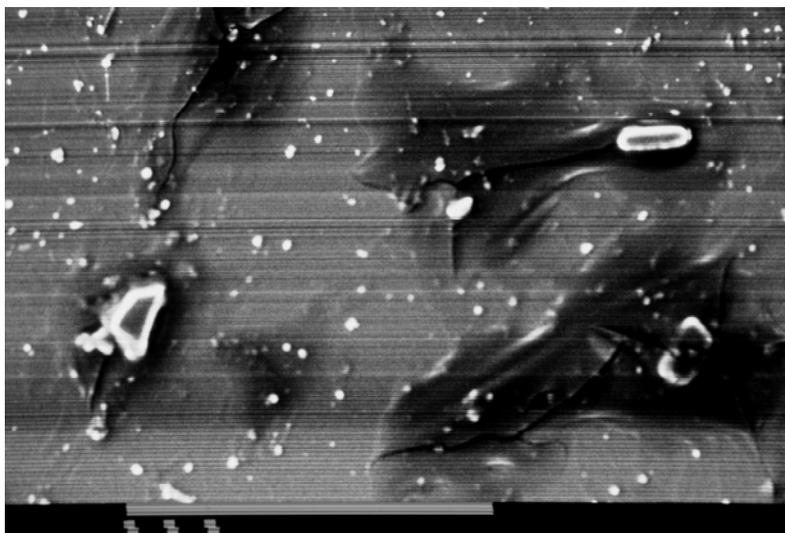
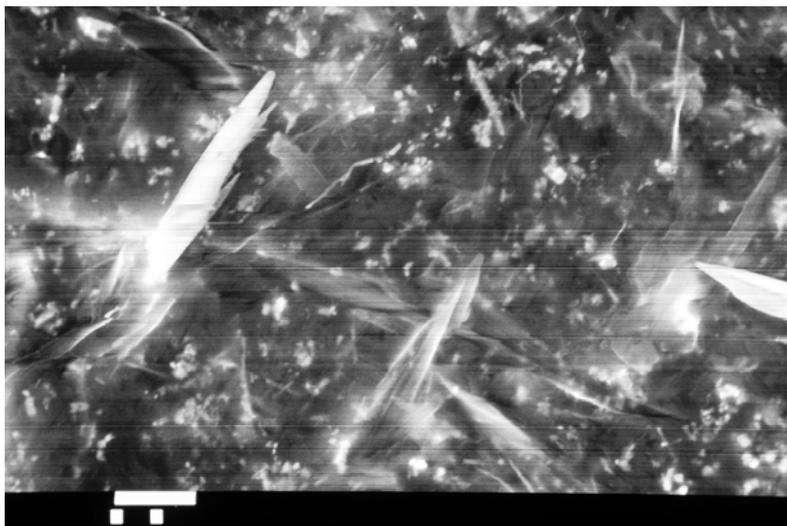


Figura 28.- Micrografía de un sistema en fase cúbica compuesto por 0.3 g Monoleína – 0.070 g Naproxeno a 450 x (Barra = 100 μ m).

Figura 29.- Micrografía de un sistema en fase cúbica compuesto por 0.3 g Monoleína – 0.070 g Naproxeno a 1000 x (Barra = 10 μ m).



Los demás sistemas con los que se trabajó muestran los mismos resultados por lo que solo se tomó un solo sistema como referencia para su presentación.

23. Perfiles de liberación del sistema monoleína – naproxeno sódico *in vitro*

El método que se empleo para realizar los perfiles de liberación *in vitro* se llevo a cabo por medio del empleo de celdas de difusión (figuras 11 – 14), las cuales consisten en dos compartimientos, uno donador y otro receptor, separados por una membrana artificial (una malla metálica), en donde la fase cúbica de la monoleína es colocada en el compartimiento donador y al liberarse el fármaco pasa por difusión al compartimiento receptor, de donde son tomadas las alícuotas [Piñón, 2003].

En la figura 30 se muestran el porcentaje de fármaco liberado en función del tiempo para los tres sistemas, sólo se muestran las primeras 8 horas de liberación para tener una mejor apreciación gráfica y porque en la siguiente muestra que fue tomada a las 24 horas no presenta un cambio significativo en la liberación. Los datos empleados para realizar este gráfico se pueden encontrar en el anexo D, el cual muestra el promedio y la desviación estándar de la liberación para cada uno de los sistemas.

En este gráfico podemos observar que el perfil de liberación para los tres sistemas es muy parecido y que la cantidad de naproxeno incluida en cada sistema no modifica de manera significativa el perfil de liberación, contrario a lo que se suponía, ya que se pensaba que el sistema que contenía una menor cantidad de fármaco (sistema 1) tendría una liberación más lenta y que el sistema con mayor cantidad (sistema 3) liberaría una cantidad mayor de fármaco más rápidamente. Sin embargo, observando el perfil de disolución de los sistemas encontramos que son semejantes. También se puede apreciar que el 80 % del fármaco se libera en las primeras 2 horas y que a las 24 horas el 95 % del fármaco ya se encontraba liberado.

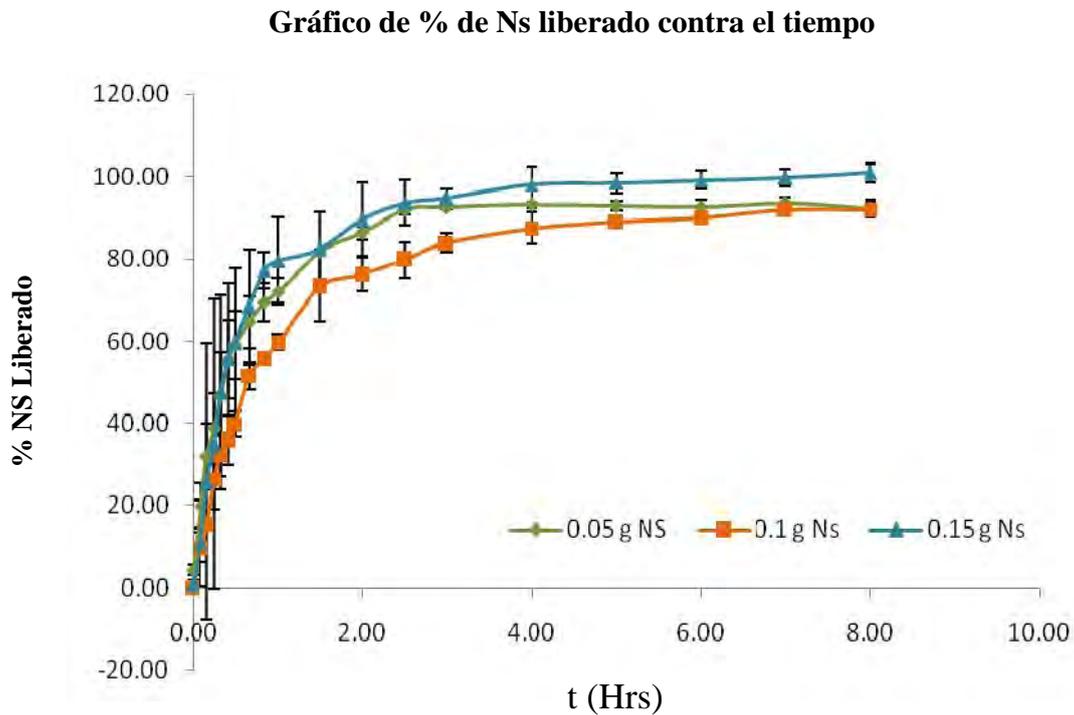


Figura 30.- Porcentaje de naproxeno sódico en función del tiempo para los tres sistemas de liberación de Monoleína – Naproxeno sódico.

Para poder determinar cuál es mecanismo probable que presentan los tres sistemas se utilizó el modelo de Peppas, empleando la ecuación $\ln (Mt/M\infty) = \ln K + n \cdot \ln t$ (ecuación 2), en la cual el valor de n brinda información sobre el mecanismo de transporte y liberación del fármaco, cuando $n = 0.5$ el mecanismo de transporte del fármaco se da a través de un fenómeno de difusión fickiana y su liberación es dependiente del tiempo, si el valor es $0.5 < n < 1$ se mecanismo de transporte es no fickiano (anómalo), dependiente del tiempo y si $n > 1$ es un mecanismo de transporte de super caso II, en donde la liberación es dependiente del tiempo.

En la figura 31 se representan los datos obtenidos para los tres sistemas de acuerdo al modelo de Peppas y la tabla 11 muestra los valores de n y del coeficiente de determinación encontrados para cada sistema, el tiempo que se reporta en cada caso varía debido a que se tomó el intervalo de tiempo con el que se obtuvo la máxima linealidad de la recta.

En el anexo E se muestran los datos que se emplearon para la realización de los gráficos 2, 3 y 4.

Gráfico del modelo de Peppas aplicado a los tres sistemas de liberación

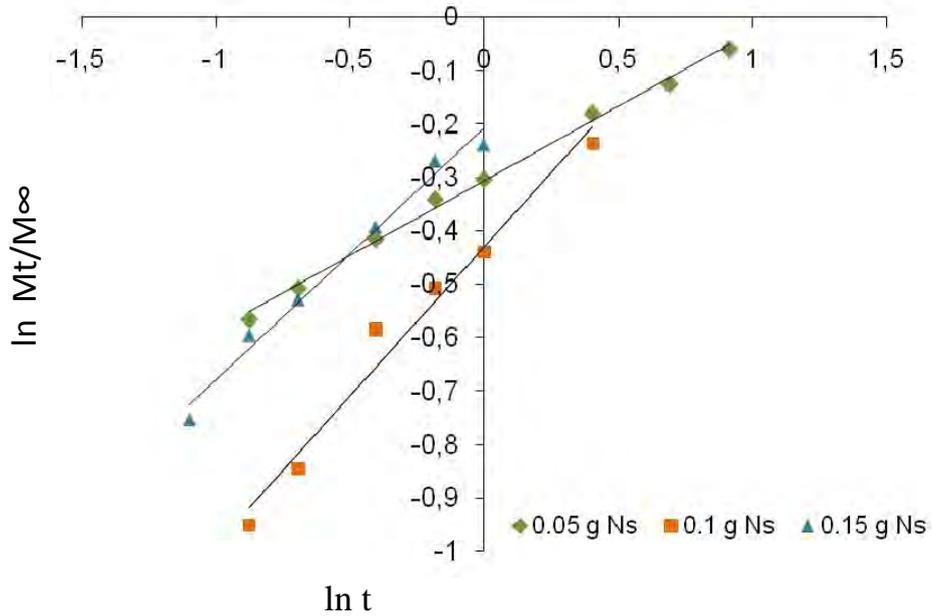


Figura 31.- Modelo de Peppas empleado sobre la liberación de los tres sistemas de Mon – Ns.

Tabla 11.- Valor del coeficiente difusional (n) y coeficiente de determinación obtenidos del modelo de Peppas, para los tres sistemas.

Sistema	Valor de n	Valor de r^2	$t(\text{min})$
Sistema 1	0.279	0.995	25 - 150
Sistema 2	0.557	0.975	25 - 90
Sistema 3	0.472	0.984	20 - 60

Observando los valores del coeficiente difusional encontramos que todos son cercanos a 0.5. En los sistemas 1 y 3 el valor de n es menor a 0.5 lo que puede explicarse por factores como:

- a) La forma geométrica del sistema de liberación, en este caso el gel es irregular por lo que el valor de n oscila entre 0.43 y 0.5 para sistemas controlados por difusión (Piñón, 2003).
- b) La presencia de poros en el sistema, lo que provoca valores de $n < 0.5$ (Andreetta, 2003; Viseras, 2008; Aragón et al. 2009).

El sistema 2 presenta un valor de n por encima de 0.5, sin embargo su mecanismo de transporte se tomara como de difusión fickiana debido a que es una matriz no hinchable.

Por lo anterior se considera que para los tres sistemas el mecanismo de transporte del fármaco es por medio de la difusión fickiana y que su liberación es dependiente del tiempo.

La figura 32 corresponde al modelo de Higuchi, este modelo cumple con la ley de Fick y estudia la liberación de los fármacos a partir de sistemas matriciales no hinchables en las que el fármaco se encuentra uniformemente disperso.

En este modelo se presume que el fármaco sólido se disuelve desde la capa superficial del dispositivo en primer término y que cuando el fármaco de esta capa se agota, empieza a agotarse la capa siguiente mediante disolución y difusión a través de la matriz hacia la solución externa, formando lo que se denomina como capa de hidratación. Si la velocidad de hidratación de la matriz es menor que la disolución del fármaco contenido en la matriz, la liberación obedece el modelo de la raíz cuadrada de Higuchi. Esta ecuación se puede utilizar para describir la disolución del fármaco en diversos dispositivos de liberación modificada. (Andreetta, 2003; Gonzalez, 2004; Piñón, 2003).

La tabla 12 presenta los valores de la constante de Higuchi (KH) y del coeficiente de determinación encontrados para los tres sistemas por medio de una regresión lineal. El intervalo de tiempo que se reporta es el que corresponde al 75 % de la liberación y también es el intervalo de máxima linealidad del sistema. En la tabla podemos apreciar que el valor del coeficiente de determinación para los tres sistemas es mayor a 0.98, lo que permite decir que el modelo de Higuchi es adecuado para describir la liberación del Ns a través de la fase cúbica de la monoleína

Tabla 12.- Valor de K_H y coeficiente de determinación obtenidos del modelo de Higuchi, para los tres sistemas.

Sistema	Valor de K_H	Valor de r^2	T(min)
Sistema 1	0.751	0.980	0 - 60
Sistema 2	0.797	0.988	5 - 90
Sistema 3	1.056	0.986	5 - 50

Gráfico del modelo de Higuchi aplicado a los tres sistemas de liberación

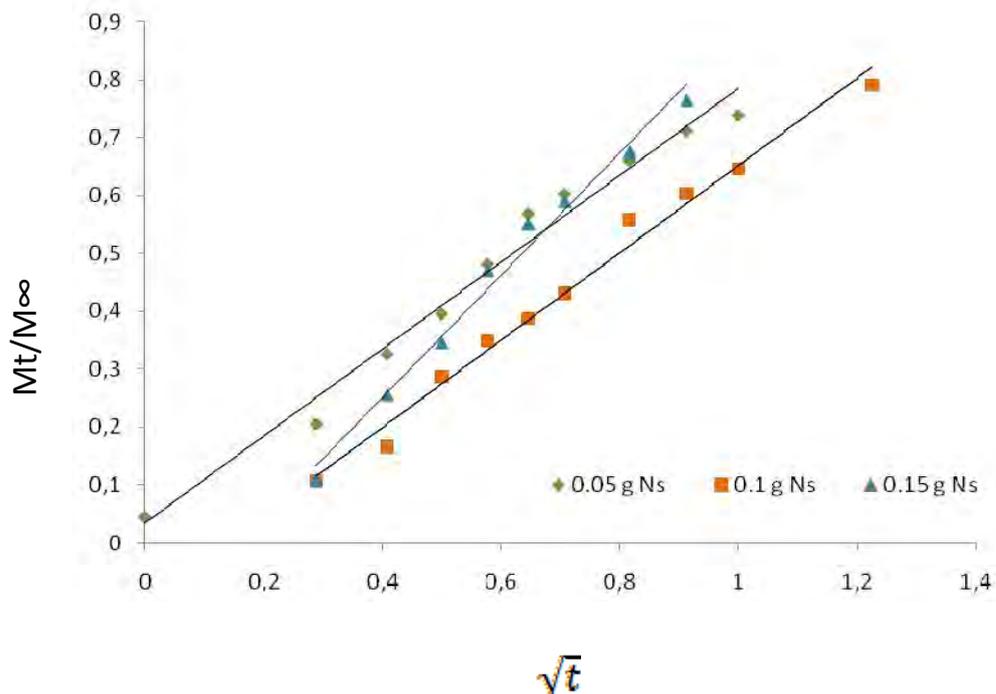


Figura 32.- Modelo de Higuchi empleado sobre la liberación de los tres sistemas de Monoleína – Naproxeno sódico.

Diversos autores (Wyatt y Dorschel, 1992; Cabañas 1999; Shah *et al.* 2001) concuerdan que el mecanismo de liberación del fármaco desde la fase cúbica de la monoleína es por intercambio difusional de agua desde el medio externo hacia la matriz (monoleína), con intercambio de fármaco y agua, desde el interior de la fase al medio externo.

Debido a la alta viscosidad y rigidez que presenta la fase cúbica de la monoleína, se da una lenta difusión del fármaco, lo que puede proporcionar una liberación sostenida, y que el mecanismo de liberación del fármaco *in vitro* siga una cinética de liberación que se adapta al modelo de Higuchi debido a que es un dispositivo tipo matricial controlado por difusión. (Wyatt y Dorschel, 1992; Cabañas 1999; Shah *et al.* 2001;)

VIII. CONCLUSIONES

Se desarrolló una forma farmacéutica de liberación controlada a base de glicerol monooleato y un disolvente orgánico, los cuales al mezclarse forman una solución de baja viscosidad que cuando se inyecta en condiciones *in vitro* forma un gel transparente de viscosidad elevada correspondiente a la fase cúbica de la monoleína.

El disolvente elegido e ideal en este proyecto fue el disolvente 1, ya que es capaz de disolver totalmente a la monoleína y de difundir rápidamente en agua permitiendo que se lleve a cabo la formación de la fase cúbica de la monoleína. Los factores principales que intervienen en el tiempo de formación de la fase cúbica son: la cantidad de monoleína que se utilice en la f.f, la velocidad de agitación presente en el medio en el cual se inyecta la solución de monoleína- disolvente y la cantidad de agua presente en el mismo.

Es bien conocido que la monoleína es capaz de integrar fármacos de diversas polaridades, tamaños y formas, en este caso se empleó como fármaco modelo el Ns, lográndose incluir en la solución de Mon (1g) – disolvente (2 ml) hasta 0.18 g de Ns sin presencia de precipitados.

La caracterización de la fase cúbica de la monoleína se llevó a cabo por medio de la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Microscopía Electrónica de Barrido (MEB) con las que se determinó que el naproxeno se encontraba en forma de cristales y que estaba embebido en la fase cúbica de la monoleína.

Se realizaron los perfiles de liberación para tres diferentes sistemas con las siguientes composiciones: sistema 1(0.05g de Ns – 1 g de Mon), sistema 2 (0.1g de Ns – 1 g de Mon), sistema 3 (0.15g de Ns – 1 g de Mon) en los cuales se observó que el 80 % del fármaco se libera durante las primeras 2 horas.

Al aplicar el modelo de Peppas se determinó que el mecanismo de transporte del fármaco es mediante difusión fickiana y que su liberación es dependiente del tiempo.

Por medio del modelo de Higuchi se puede describir hasta el 75 % de la liberación del Ns a través de la fase cúbica de la monoleína, ya que el valor de r^2 obtenido fue mayor a 0.98 para los tres sistemas.

IX. PERSPECTIVAS

Para darle continuidad a este proyecto se propone realizar diferentes pruebas, principalmente encaminados a su estudio *in vivo*, ya que este proyecto se enfocó en el desarrollo del sistema y su evaluación *in vitro*.

Se propone realizar estudios de formación de la fase cúbica *in vivo*, por medio de la utilización de animales de laboratorio.

También se propone evaluar la toxicidad *in vivo* del sistema monoleína – disolvente.

Posteriormente se puede agregar al sistema algún fármaco ajustando su dosificación.

Realizar estudios farmacocinéticos.

Evaluar el escalamiento del proceso de elaboración y estudios de costo beneficio para su preparación comercial.

X. REFERENCIAS

Andreetta Héctor A. Fármacos de Acción Prolongada: Mecanismos de Liberación. Usos de Distintos Modelos. *Lat. Am. J. Pharm.* 22 (4), (2003) 355-64.

Aragón Fernández Javier, González Santos Ramón, Brizuela Guerra Nayrim, Oliver Valdés Lisy. Estudio cinético de liberación in vitro en un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. *Revista Iberoamericana de Polímeros* 10(2), (2009) 119-130.

Aulton E. Michael. *Farmacología. La ciencia del diseño de las Formas Farmacéuticas*. Elsevier. 2ª ed. España 2004.

Barich D.H; Munson E. J; *Physicochemical Properties, Formulation and Drug Delivery*. En: *Drug Delivery Principles and Applications*. Wiley & Sons Inc, New Jersey, 2005, pp 58-70

Bernard Bernard María Josefa, Ganem Rondero Adriana, Melgoza Contreras Luz María, Quintanar Guerrero David. *Tópicos selectos de tecnología farmacéutica. Sistemas de liberación controlada de activos farmacéuticos*. AFM. México. 2003.

Berne y Levy. *Fisiología*. 4ª ed. Elsevier. Madrid España. 2006.

Biagini Lopes Luciana. *Estrategias para el aumento de la penetración cutánea de fármacos peptídicos: evaluación in vitro e in vivo de sistemas de liberación de moléculas acarreadoras*. Universidad de San Paulo. Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirao Preto (2005).

Cabañas Rodríguez María Inés. *Desarrollo de un sistema disperso de liberación controlada a partir de una fase cúbica cristalina líquida de monoleína-agua*. UNAM. FESC. México. 1999.

Castañeda Gallardo Liliana. *Studio de la factibilidad para la aplicación de alginatos en la liberación de sistemas matriciales para controlar la liberación de fármacos*. UNAM. FESC. México. 2004.

Chávez Castellanos Ángel Enrique, Noguez Méndez Norma Angélica, Rubio Martínez Alejandro, Burgos Jara Domitila. *Tópicos Selectos de Tecnología Farmacéutica. Reología y sistemas dispersos*. AFM. México. 2003. pp. 18.

-
- Date A. Abhijit, Nagarsenker S. M.. Parenteral microemulsions: an overview. *International Journal of Pharmaceutics* 355, (2008) 19–30.
- De la Cruz García Belem. Sistemas de liberación modificada de fármacos en medicina veterinaria. UNAM. FESC. México. 2005. pp 7-10
- Doménech Martínez. Tecnología Farmacéutica. Biofarmacia y farmacocinética. Vol. II. Síntesis. España. 2001. pp 95-104, 113-118, 314-333.
- Engström Sven. Drug delivery from cubic and other lipid-water phases. *Lipid Techn.* 2(21), (1990) 42-45.
- Florez Jesús. Farmacología Humana. 3ª ed. MASSON. Barcelona España. 1997.
- Ganem-Quintanar Adriana, Quintanar-Guerrero David, Buri Pierre. Monoolein: a review of the Pharmaceutical applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 26(8), (2000) 809-820.
- Ganong F. William. Fisiología Médica. 19 ed. El Manual Moderno. Madrid, España. 2004.
- García J. E. S; Revisión bibliográfica de los sistemas terapéuticos de liberación controlada, 1982-1992, UNAM. FESC. México. 1993.
- Gennaro, R. A; Remington farmacia, 19ª, Tomo II, Medica Panamericana, Buenos aires. 1998.
- Gonzalez Ayub Barrera Fadia Lilia. Caracterización de un sistema matricial de cefalexina – etilcelulosa aplicando un modelo de percolación. UNAM: FESC. México. 2004. pp 35-37.
- González Sanchez Luis Antonio. Uso de la fase cubica del Monooleato de Glicerilo para la elaboración de partículas sub-hecto-nanométricas. UNAM. FESC. México. 2003.
- Goodman Gilman Alfred. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª edición. Mc GRAW-HILL. México. 1996. pp. 7,8,10.
- Kadir Faridia, Zuidema Jan, Crommelin Daan. Liposomes as intramuscular and subcutaneous injection drug delivery systems. En: *Pharmaceutical particulate carriers: therapeutic applications carriers*. Marcel Dekker. New York. 1993. pp 185-193.
-

Pasquali Ricardo, Bregni Carlos, Serrano Rosa. Características e identificación de los cristales líquidos liotrópicos. *Revista mexicana de las ciencias farmacéuticas* 37(2), (2006) 38-53.

Pasquali Ricardo, Bregni Carlos, Serrano Rosa. Identificación de fases líquido cristalinas con el microscopio polarizante. *Revista de la Asociación Argentina de Químicos Cosméticos* 59, (2005) 25-36.

Pasquali Ricardo. "Los cristales líquidos y sus aplicaciones farmacéuticas y cosméticas". Universitas, Córdoba, 2007.

Piñón Segundo Elizabeth. Desarrollo y caracterización de partículas sub micrónicas poliméricas como vectores terapéuticos para el tratamiento de enfermedades periodontales. Tesis Maestría. FESC. UNAM. México. 2003

Piñón Segundo Elizabeth. Diseño, elaboración y caracterización de vectores farmacéuticos a partir de nanopartículas poliméricas y sonogel de SiO₂. Tesis Doctorado. FESC. UNAM. México. 2008. pp 98,99.

Qiu Hong y Caffrey Martín. The phase diagram of the monoolein/water system: metastability and equilibrium aspects. *Biomaterials*. 21, (2000) 223 – 234.

Rani Singh Laila Maria. NMR Studies of membrane-Binding peptides in monoolein cubic phases. Honours Bachelor of Science, University of Waterloo. 1997.

Razumas Valderamas, Lasson Kare, Miezi Yvonne, Nylander Tommy. A cubic Monoolein – Cytochrome c – Water phase: x-ray diffraction, FT-IR, differential scanning calorimetric and electrochemical studies. *J. Phys. Chem.* 100 (28), (1996), 11760-11774.

Real Farmacopea Española. 2^a edición. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. España. 2002

Roman Fernando. "Innovación y desarrollo farmacéutico". Asociación Farmacéutica mexicana. México. 1990. pp 118-133.

Senior Judy, Radomsky Michael. Sustained – Release injectable products. Informa Health Care Interpharm/CRC. 2000.

Shah Jaymin, Sadhale Yogesh, Murthy Chilukuri Dakshina. Cubic phase gels as drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* 47, (2001) 229–250.

Vila Jato José Luis. *Tecnología Farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas. Síntesis.* Madrid, España. 2001.

Viseras Iborra María Teresa. *Desarrollo galénico de preparados obtenidos por interacción del ácido 5-amino salicílico con halloysita.* Universidad de Granada. Facultad de farmacia. 2008.

Viquez Pérez Hugo Leoncio. “Estudio in silico del efecto de la tortuosidad sobre la liberación de activos farmacéuticos desde sistemas matriciales inertes porosos. Tesis de licenciatura. UNAM. FESC. México. 2006.pp38-42.

Yang Da, Armitage Bruce y Merder Seth. *Angew. Chem. Int.* 43, (2004) 4402-4409.

Yie W. Chien. *Novel drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc; New York U.S.A; 1982, pp. 315-316, 465-466.

Wyatt David y Dorschel Debra. A cubic – phase delivery system composed of glyceryl monooleate and water for sustained released of water – soluble drugs. *Pharmaceutical Technology.* (1992) 116-122.

PAGINAS WEB

<http://www.unizar.es/icma/>

<http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta>

<http://www.asmainfantil.com/frontend/asmainfantil/letras.php?letra=e>

http://www.medicoscubanos.com/diccionario_medico.aspx

XI. ANEXOS

A.- Clasificación ICH de solventes

Los residuos de solventes en la industria farmacéutica son definidos como químicos orgánicos volátiles que son usados o producidos en la manufactura fármacos o excipientes, en la preparación de productos farmacéuticos. Los solventes empleados son removidos pero no son completamente eliminados.

Los solventes han sido clasificados en base a su toxicidad en tres clases:

Clase 1: solventes que serán evitados

Solventes conocidos como agentes carcinogénicos en humanos y peligrosos para el medio ambiente.

Tabla 13.- Ejemplos de solventes Clase 1 empleados en la industria farmacéutica.

Solvente	Concentración límite (ppm)	Riesgo
Benceno	2	Carcinogénico
Tetracloruro de carbono	4	Tóxico y peligro ambiental
1,2-dicloroetano	5	Tóxico
1,1,1-tricloroetano	1500	Peligro ambiental

Clase 2: Solventes que se limitaran

Solventes que son agentes carcinógenos en animales no genotóxicos o posibles causantes de una toxicidad irreversible como neurotoxicidad o teratogenicidad.

Solventes sospechosos de otras toxicidades significativas pero reversibles.

Tabla 14.- Ejemplos de solventes clase 2 empleados en la industria farmacéutica.

Solvente	PDE (mg/día)	Concentración límite (ppm)
Acetonitrilo	4.1	410
Clorobenceno	3.6	360
Cloroformo	0.6	60
Ciclohexano	38.8	3880
Diclorometano	6.0	600
Etilenglicol	6.2	620
Hexano	2.9	290
Metanol	30.0	3000
Metil butil cetona	0.5	50
Piridina	2.0	200
Tolueno	8.9	890

Clase 3: Solventes con baja toxicidad

Solventes con baja toxicidad para los humanos; no hay límite de exposición necesario. Los solventes de clase 3 tienen una exposición diaria permitida (PDE) de 50 mg por día o más. [Guía ICH solventes residuales]¹⁹

Tabla 15.- Ejemplos de solventes clase 3 empleados en la industria farmacéutica.

Solventes		
Ácido acético	Ácido fórmico	Metil etil cetona
Acetona	Heptano	Metil isobutil cetona
Butanol	Acetato de isobutilo	Pentano
Etanol	Acetato de isopropilo	propanol
Acetato de etilo	Acetato de metilo	tetrahidrofurano

B.- Propiedades fisicoquímicas de las sustancias utilizadas

1.- Monoleato de Glicerilo (Monoleína)

El monoleato de glicerilo o monoleína (ácido 9-octadecanoico (Z)-monoéster) se obtiene por esterificación de glicerina con ácidos grasos, principalmente ácido oleico.

Puede presentarse en forma de un líquido aceitoso o una pasta blanca de olor característico.

Es un lípido polar que tiene la capacidad de hincharse en agua dando varias fases líquido cristalinas con diferentes propiedades reológicas. Una de ellas es la fase cúbica, que tienen la capacidad de permanecer estable en exceso de agua y puede ser usada como un sistema de liberación para diversos fármacos solubles en agua.

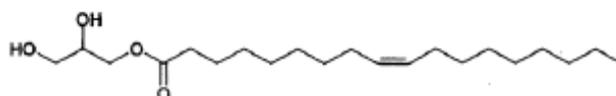


Figura 33 .- Estructura química de la monoleína.

Numero CAS	25496-72-4
Formula condensada	C ₂₁ H ₄₀ O ₄
Peso molecular	356.55 (para la sustancia pura)
Punto de fusión	35 °C - 37 °C (36 °C forma pura)
Punto de ebullición	238-240 °C
Densidad	0.942 g/cm ³
HLB	3 - 4

Solubilidad

Soluble en cloroformo, etanol (95 %), éter, aceite mineral y aceites vegetales. Prácticamente insoluble en agua (S=10⁻⁶ M), el grado auto-emulsificable es dispersable en agua.

Usos

Se usa en formulaciones tópicas, como agente emulsificante para formar emulsiones agua/aceite.

Puede ser usada para la liberación sostenida de varios fármacos.

Toxicidad

El monoleato de glicerilo es considerado como un excipiente no tóxico, biodegradable y biocompatible, por lo que se clasifica como un material GRAS (*Generally recognized as Safe*) y está incluido en la Guía de Ingredientes Inactivos de la FDA. La monoleína se degrada por acción de esterasas que se encuentran presentes en diversos tejidos y es el mayor producto de la hidrólisis enzimática de triglicéridos.

2.- Naproxeno

Ácido (S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico

Es una sustancia blanca, inodora y cristalina.

Numero CAS 22204-53-1

Formula condensada $C_{14}H_{14}O_3$

Peso molecular 230.26

Punto de fusión 152 - 154 °C

Solubilidad

Fácilmente soluble en cloroformo y etanol; soluble en alcohol; poco soluble en éter; casi insoluble en agua.

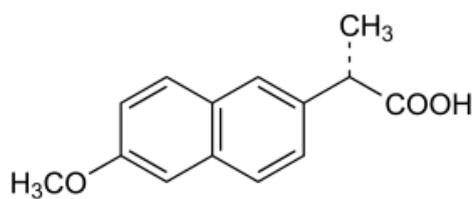


Figura 34.- Estructura química del naproxeno .

3.- Naproxeno sódico

(S)-2-(6-Metoxi-2-naftil)propanoato de sodio

Es un polvo cristalino blanco

Solubilidad

Soluble en agua y en metanol; poco soluble en alcohol, muy ligeramente soluble en acetona y prácticamente insoluble en cloroformo y en tolueno.

Numero CAS	2659-34-2
Formula condensada	$C_{14}H_{13}NaO_3$
Peso molecular	252.24
Punto de fusión	244 a 246 °C

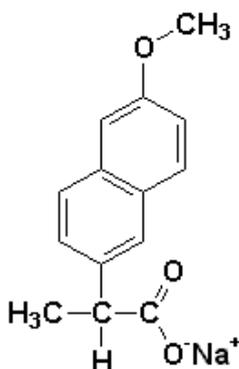


Figura 35.- Estructura química del naproxeno sódico.

C.- Curva de Calibración (Ns)

Para poder cuantificar la cantidad de Ns que es liberada del sistema en fase cúbica durante la experimentación, es necesario realizar una curva de calibración.

Primero se realizó un barrido con naproxeno sódico en agua destilada de 200 – 350 nm, del cual se obtuvo el espectro de absorción del naproxeno (figura 36) y nos sirve para poder estimar las concentraciones adecuadas de fármaco en la curva de calibración y la longitud de onda óptima.

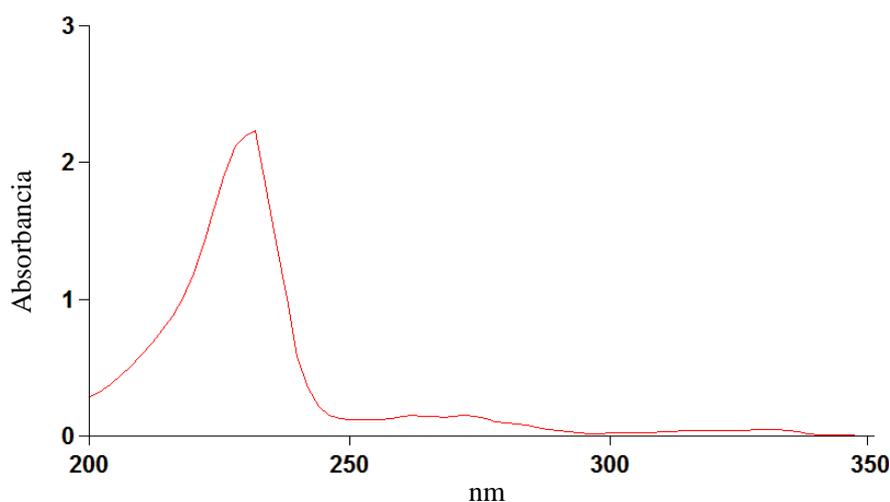


Figura 36 .-Espectro de absorción del naproxeno sódico en agua.

La concentración máxima de naproxeno sódico a emplear es de 8mcg/ml y la longitud de onda óptima es de 230 nm.

Para la realización de la curva se pesa exactamente 0,0125 g de naproxeno sodico, los cuales se disuelven en agua destilada y posteriormente se llevan a un aforo de 500 ml en agua destilada. (STOCK 1)

Posteriormente se toman alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 ml del STOCK 1 y cada una se coloca en un matraz aforado de 25 ml, todas fueron llevas a la marca de aforo con agua destilada. Esto se realiza por triplicado.

Las concentraciones obtenidas son las siguientes:

Concentración del Stock 1: 25 mcg/ml

Concentración de las alícuotas a partir del Stock 1:

De 1 ml/25 ml: 1 mcg/ml

De 2 ml/25 ml: 2 mcg/ml

De 3 ml/25 ml: 3 mcg/ml

De 4 ml/25 ml: 4 mcg/ml

De 5 ml/25 ml: 5 mcg/ml

De 6 ml/25 ml: 6 mcg/ml

De 7 ml/25 ml: 7 mcg/ml

De 8 ml/25 ml: 8 mcg/ml

Los parámetros que se obtuvieron de la curva de calibración son los siguientes:

Media = 0.2755

Desviación estándar = 0.0052

Coefficiente de variación = 1.899

Coefficiente de correlación = 0.999

Siendo la ecuación del grafico la siguiente:

$$X = (Y - 0,032) / 0,2662$$



Figura 37.- Curva de calibración del Naproxeno sódico en agua a 230 nm.

D.- Promedios obtenidos del perfil de disolución para los tres sistemas.Tabla 16.- Promedio \pm d.e. del perfil de liberación obtenido para los sistemas 1, 2 y 3.

t (min)	Sistema 1 (0.05g NS- 1g MO) Promedio \pm d.e.	Sistema 1 (0.10g NS- 1g MO) Promedio \pm d.e.	Sistema 1 (0.15g NS- 1g MO) Promedio \pm d.e.
0	2.1650 \pm 1.2437	0.0000 \pm 0.0000	1.3542 \pm 0.8542
5	10.0021 \pm 5.4131	9.1375 \pm 3.5486	16.4792 \pm 10.4812
10	15.9286 \pm 7.9671	14.2305 \pm 1.0455	38.7661 \pm 33.5982
15	19.3278 \pm 8.7685	23.1743 \pm 7.5817	52.4672 \pm 35.1890
20	23.5161 \pm 10.0226	28.8713 \pm 5.1965	71.3042 \pm 23.5939
25	27.7703 \pm 9.5032	31.6230 \pm 6.1990	83.5645 \pm 18.2688
30	29.4348 \pm 8.3505	36.9248 \pm 3.0682	89.4073 \pm 18.2806
40	32.2627 \pm 6.2967	47.5877 \pm 3.3122	102.4523 \pm 14.1154
50	34.7654 \pm 4.6905	50.9857 \pm 0.9226	115.9732 \pm 4.3206
60	36.0785 \pm 3.3254	60.0705 \pm 1.8605	119.5136 \pm 10.2974
90	40.8252 \pm 0.7873	75.0489 \pm 8.4861	123.5011 \pm 9.2377
120	43.1426 \pm 1.5665	78.9527 \pm 4.1699	134.3604 \pm 8.8675
150	46.0289 \pm 1.3686	81.7800 \pm 4.3293	140.4477 \pm 5.4932
180	46.3252 \pm 0.7389	84.8049 \pm 2.2115	142.1696 \pm 2.1299
240	46.5271 \pm 0.6974	88.6391 \pm 3.9504	147.1754 \pm 4.3919
300	46.4257 \pm 1.2078	90.1372 \pm 0.3390	147.6638 \pm 2.3048
360	46.2929 \pm 1.8093	90.9231 \pm 0.1624	148.7043 \pm 2.2195
420	46.7478 \pm 1.6298	92.9401 \pm 1.0014	149.6520 \pm 2.1852
480	46.1843 \pm 1.9303	92.2850 \pm 1.6823	151.3250 \pm 2.3655
1440	48.8267 \pm 0.9218	95.1000 \pm 1.9132	151.6710 \pm 2.3529

E.- Datos obtenidos para la aplicación del modelo de Peppas e Higuchi de los sistemas 1, 2 y 3.

Tabla 17.- Datos que se obtenidos para la aplicación del modelo de Peppas e Higuchi del sistema 1 que está compuesto por 0.05 g de NS – 1 g Monoleína.

t (min)	$t^{1/2}$	ln t	Mt/M∞	ln (Mt/M∞)
0	0.0000	-----	0.0443	-3.1158
5	0.2887	-2.4849	0.2048	-1.5855
10	0.4082	-1.7918	0.3262	-1.1202
15	0.5000	-1.3863	0.3958	-0.9267
20	0.5774	-1.0986	0.4816	-0.7306
25	0.6455	-0.8755	0.5688	-0.5643
30	0.7071	-0.6931	0.6028	-0.5061
40	0.8165	-0.4055	0.6608	-0.4144
50	0.9129	-0.1823	0.7120	-0.3397
60	1.0000	0.0000	0.7389	-0.3026
90	1.2247	0.4055	0.8361	-0.1790
120	1.4142	0.6931	0.8836	-0.1238
150	1.5811	0.9163	0.9427	-0.0590
180	1.7321	1.0986	0.9488	-0.0526
240	2.0000	1.3863	0.9529	-0.0482
300	2.2361	1.6094	0.9508	-0.0504
360	2.4495	1.7918	0.9481	-0.0533
420	2.6458	1.9459	0.9574	-0.0435
480	2.8284	2.0794	0.9459	-0.0556
1440	4.8990	3.1781	1.0000	0.0000

Tabla 18.- Datos obtenidos para la aplicación del modelo de Peppas e Higuchi del sistema 2 que esta compuesto por 0.10 g de NS – 1 g Monoleína.

t (min)	t^{1/2}	ln t	Mt/M_∞	ln (Mt/M_∞)
0	0.0000	-----	0.0000	-----
5	0.2887	-2.4849	0.1067	-2.2380
10	0.4082	-1.7918	0.1660	-1.7960
15	0.5000	-1.3863	0.2860	-1.2517
20	0.5774	-1.0986	0.3482	-1.0551
25	0.6455	-0.8755	0.3865	-0.9506
30	0.7071	-0.6931	0.4300	-0.8440
40	0.8165	-0.4055	0.5574	-0.5845
50	0.9129	-0.1823	0.6028	-0.5062
60	1.0000	0.0000	0.6451	-0.4383
90	1.2247	0.4055	0.7903	-0.2354
120	1.4142	0.6931	0.8230	-0.1948
150	1.5811	0.9163	0.8606	-0.1501
180	1.7321	1.0986	0.9058	-0.0990
240	2.0000	1.3863	0.9435	-0.0582
300	2.2361	1.6094	0.9613	-0.0395
360	2.4495	1.7918	0.9718	-0.0286
420	2.6458	1.9459	0.9922	-0.0079
480	2.8284	2.0794	0.9920	-0.0080
1440	4.8990	3.1781	1.0000	0.0000

Tabla19.- Datos obtenidos para la aplicación del modelo de Peppas e Higuchi del sistema 3 que esta compuesto por 0.15 g de NS – 1 g Monoleína.

t (min)	t^{1/2}	ln t	Mt/M_∞	ln (Mt/M_∞)
0	0.0000	-----	0.0089	-4.7185
5	0.2887	-2.4849	0.1087	-2.2196
10	0.4082	-1.7918	0.2556	-1.3642
15	0.5000	-1.3863	0.3459	-1.0615
20	0.5774	-1.0986	0.4701	-0.7548
25	0.6455	-0.8755	0.5510	-0.5961
30	0.7071	-0.6931	0.5895	-0.5285
40	0.8165	-0.4055	0.6755	-0.3923
50	0.9129	-0.1823	0.7646	-0.2684
60	1.0000	0.0000	0.7880	-0.2383
90	1.2247	0.4055	0.8143	-0.2055
120	1.4142	0.6931	0.8859	-0.1212
150	1.5811	0.9163	0.9260	-0.0769
180	1.7321	1.0986	0.9374	-0.0647
240	2.0000	1.3863	0.9704	-0.0301
300	2.2361	1.6094	0.9736	-0.0268
360	2.4495	1.7918	0.9804	-0.0198
420	2.6458	1.9459	0.9867	-0.0134
480	2.8284	2.0794	0.9977	-0.0023
1440	4.8990	3.1781	1.0000	0.0000