

20
has



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"CARACTERIZACION DE LA VELOCIDAD DE
ENTREGA DE FUROSEMIDA A PARTIR DE
ALGUNOS SISTEMAS POLIMERICOS
HINCHABLES"

TESIS PROFESIONAL

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

EFREN HERNANDEZ BALTAZAR

DIRECTOR DE TESIS:
FERNANDO A. ALVAREZ NUÑEZ



1988

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

LISTA DE TABLAS LISTA DE FIGURAS

1 INTRODUCCION	1
1.1 TENDENCIAS EN LA INVESTIGACION FARMACEUTICA.....	2
1.2 SISTEMAS DE ACCION SOSTENIDA.....	4
1.2.1 SISTEMAS DE LIBERACION POR DIFUSION.....	6
1.2.2 SISTEMAS DE LIBERACION POR CONTRGL QUIMICO.....	7
1.2.3 SISTEMAS DE LIBERACION POR MAGNETISMO.....	8
1.2.4 SISTEMAS DE LIBERACION POR ACTIVACION DEL SOLVENTE..	8
2 SISTEMAS POLIMERICOS HINCHABLES.....	10
2.1 TRABAJOS PREVIOS.....	11
2.2 PERSPECTIVAS DE LOS SISTEMAS POLIMERICOS HINCHABLES.....	14
2.3 LOS SISTEMAS POLIMERICOS HINCHABLES.....	14
2.4 CONSIDERACIONES TERMODINAMICAS.....	16
2.5 MECANISMOS DE DIFUSION : EL MEDIO DE DISOLUCION.....	18
2.6 MECANISMOS DE DIFUSION : EL FARMACO.....	20
2.7 MECANISMOS DE DIFUSION : EL POLIMERO.....	21
3 MODELOS MATEMATICOS	23
3.1 ANALISIS MATEMATICO DE LOS SISTEMAS POLIMERICOS HINCHABLES.....	24
3.1.1 EL MODELO DE LEE.....	25
3.1.2 EL MODELO DE KORSMEYER.....	27
3.1.3 EL MODELO DE CARSTENSEN.....	29
3.1.4 EL MODELO DE PETERLIN.....	29
4 CARACTERISTICAS DE LA FUROSEMIDA.....	30
4.1 GENERALIDADES.....	31
4.2 EFECTOS ADVERSOS.....	32
4.3 POSIBILIDADES DE LA FUROSEMIDA EN ACCION SOSTENIDA	32
5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS	34
5.1 EL PROBLEMA	35
5.2 OBJETIVOS.....	35

6	PARTE EXPERIMENTAL	36
6.1	DESARROLLO DE LA INVESTIGACION	37
6.2	MATERIALES Y EQUIPO	38
6.3	EVALUACIONES PREVIAS	39
6.4	MANUFACTURA DE LAS MATRICES DE POLIMEROS POR COMPRESION	39
6.5	DETERMINACION DEL INDICE DE HINCHAMIENTO DEL GEL (GSI)	39
6.6	DISEÑO DE LOS SISTEMAS A UTILIZAR	39
6.7	MANUFACTURA DE LAS MATRICES DE POLIMERO-FARMACO POR COMPRESION DIRECTA	41
6.8	PRUEBAS DE DISOLUCION	42
6.9	ELECCION DE LOS SISTEMAS OPTIMOS	42
7	RESULTADOS	43
7.1	LOS INDICES DE HINCHAMIENTO DEL GEL (G.S.I.)	44
7.2	RESULTADOS DE LIBERACION DE ALGUNOS SISTEMAS PROBADOS	46
7.3	LOS SISTEMAS OPTIMOS	51
7.4	CARACTERIZACION DE LOS SISTEMAS OPTIMOS	51
7.5	COMPARACION DE LAS DISOLUCIONES DEL SISTEMA MC-CAF 3-7 CON ALGUNOS MODELOS DE DISOLUCION	54
8	DISCUSION	57
8.1	MODELOS MATEMATICOS UTILIZADOS	58
8.2	DISCUSION GENERAL	59
8.3	INVESTIGACIONES PROPUESTAS	63
8.4	CONCLUSIONES	64
	BIBLIOGRAFIA	65

LISTA DE TABLAS

1.- Trabajos expuestos en los congresos nacionales de ciencias farmacéuticas de 1986 y 1987.....	2
2.- Razones comerciales para el desarrollo de los sistemas de liberación sostenida.....	3
3.- Ventajas de los sistemas de acción sostenida.....	5
4.- Investigaciones con sistemas poliméricos hinchables.....	13
5.- Perspectivas de los sistemas poliméricos hinchables en la industria farmacéutica.....	14
6.- Resumen de los números de Deborah (De) y de hinchamiento (Sw).....	20
7.- Mecanismo de difusión de un soluto en función del exponente "n".....	24
8.- Sistemas de polímeros a utilizar.....	40
9.- Sistemas poliméricos con 2 polímeros hinchables.....	40
10.-Valores de GSI para el sistema CAR-CAF.....	44
11.-Valores de GSI para el sistema CMC-CAF.....	45
12.-Valores de GSI para el sistema HPC-CAF.....	45
13.-Valores de GSI para el sistema MC-CAF.....	46
14.-Resultados de la aplicación del método de mínimos cuadrados a los GSI de los sistemas probados.....	46
15.-Valores de cantidad liberada contra tiempo.....	48
16.-Valores de fracción liberada contra tiempo.....	49
17.-Resultados de la regresión lineal de Ft contra tiempo.....	49

18.-Resultados de la regresión lineal de Ln de Ft contra Ln tiempo.....	51
19.-Los sistemas óptimos.....	51
20.-Caracterización de los sistemas óptimos.....	54
21.-Valores de Ft de los modelos matemáticos probados.....	55
22.-Comparación estadística de los modelos utilizados.....	55

L I S T A D E F I G U R A S

1.- Gráfica de concentración sérica contra tiempo.....	4
2.- Sistemas de liberación por difusión: tipo reservorio.....	6
3.- Sistemas de liberación por difusión: tipo matriz.....	7
4.- Sistemas de liberación por control químico.....	7
5.- Sistemas de liberación por magnetismo.....	8
6.- Sistemas controlados por acción osmótica.....	9
7.- Sistemas controlados por hinchamiento.....	9
8.- Efecto del disolvente sobre la temperatura de gelificación.....	15
9.- Movimiento del soluto al inicio del hinchamiento.....	16
10.-Movimiento de las interfases en un hinchamiento dinámico.....	17
11.-Diagrama general de temperatura contra concentración del penetrante.....	18
12.-Estructura química de la furosemina.....	31
13.-Gráfica 1 GSI contra % de polímero hinchable.....	47
14.-Gráfica 2 Fracción liberada contra tiempo.....	50
15.-Gráfica 3 Regresión lineal de Ft contra tiempo.....	52
16.-Gráfica 4 Regresión lineal de Ln Ft contra Ln tiempo.....	53
17.-Gráfica 5 Comparación de Ft _n contra tiempo.....	56

C A P I T U L O 1

I N T R O D U C C I O N

1 INTRODUCCION

1.1 TENDENCIAS EN LA INVESTIGACION FARMACUTICA

En los últimos años la investigación farmacéutica ha expandido su influencia hacia campos más allá de los que tradicionalmente se le conferían. Esto se debe, por un lado, a los avances científicos y tecnológicos de las diferentes disciplinas que impactan el quehacer de las ciencias farmacéuticas y por otro, a la redefinición del papel que debe jugar el farmacéutico como miembro del equipo de salud. Por ello, es evidente la necesidad de desarrollar líneas de investigación que deben continuarse los próximos años.

Para tener un panorama de la investigación farmacéutica del país se presenta la tabla 1 con datos acerca de trabajos expuestos en los congresos nacionales de ciencias farmacéuticas de 1986 y 1987(1,2).

TABLA 1 Trabajos expuestos en los congresos nacionales de ciencias farmacéuticas de 1986 y 1987. Trabajos relativos a la investigación sobre acción sostenida y porcentaje del total.

AÑO	TRABAJO	CANTIDAD	TRABAJOS SOBRE ACCION SOSTENIDA	% DEL TOTAL
1986	CONFERENCIA	18	1	6
1986	MESA REDONDA	9	0	0
1986	FORO	2	0	0
1986	TRABAJOS LIBRES	80	2	3
1986	SIMPOSIA	2	0	0
1987	CONFERENCIA	17	1	6
1987	MESA REDONDA	4	0	0
1987	FORO	4	0	0
1987	TRABAJOS LIBRES	92	6	7
1987	SIMPOSIA	2	0	0
TOTAL		230	10	4

El hecho de resaltar el número de trabajos de investigación sobre acción sostenida es debido a que en la actualidad este tipo de investigaciones, a nivel internacional, ha tenido un impulso significativo, dado que obtener una forma farmacéutica que sea capaz de liberar al principio activo, en una cantidad constante durante determinado periodo, es una de las metas de la tecnología farmacéutica.

En general las formas farmacéuticas que se acercan a éste comportamiento se denominan sistemas de liberación sostenida(3,4,5).

Gracias a este auge los sistemas de liberación sostenida han sido adaptados para usarse con gran cantidad de principios activos(4).

El impulso que han tenido las formulaciones de acción sostenida se debe en gran medida a que existen poderosas razones comerciales para este desarrollo, ver tabla 2.

TABLA 2 Razones comerciales para el desarrollo de los sistemas de liberación sostenida(6).

- 1.- Provocan un mejor funcionamiento de los fármacos
- 2.- Tienen una gran probabilidad de ser más baratos que el encontrar un nuevo principio activo. Ya que se necesitan evaluar entre 5000 y 8000 compuestos para encontrar un nuevo principio activo y gastar 70 millones de dólares (en 1980)
- 3.- Dan protección (mediante una patente) a fármacos que no cuentan con ésta.
- 4.- Aumentan la longevidad y/o eficacia de los principios activos
- 5.- Entre 1974 y 1980 de 6440 nuevos principios activos solo el 2% (130 de ellos) consiguieron autorización de la FDA.

Ahora bien, cabe hacer notar que existe una marcada diferencia en las tendencias de investigación; el nivel nacional difiere del internacional(E.U.), ya que la investigación extranjera se inclina por estudios sobre acción sostenida y solo en el caso de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y en especial la sección Farmacia la tendencia ha sido y es la investigación sobre sistemas de acción sostenida.

1.2 SISTEMAS DE ACCION SOSTENIDA

En 1930 la liberación sostenida se intentó mediante formulaciones que liberaban al fármaco de manera lenta. Por ejemplo con sustancias que disminuían la solubilidad, envolvían con materiales que no se disolvían en el estómago, comprimiendo hasta formar tabletas muy densas o poniendo al fármaco en suspensiones o emulsiones(4).

Pero la cantidad de fármaco liberado esta influenciada por efectos del medio ambiente además de la idiosincracia del paciente. Aunado a esto la necesidad de repetidas aplicaciones del medicamento.

Como respuesta a ésta problemática y teniendo a partir de 1970 otro punto de vista, se han desarrollado formulaciones de acción sostenida con las que se ha podido llegar a tener una liberación continua hasta por 5 años con un solo dispositivo(4). También se debe considerar que los sistemas convencionales de medicación provocan la aparición de una serie de picos y valles al graficar concentración sérica de fármaco contra tiempo(ver figura 1). Es decir que una persona al empezar a tomar un medicamento se provoca la aparición de un nivel de fármaco en sangre, el cual aumenta hasta llegar a un máximo y empieza a declinar, eventualmente hasta cero, salvo que se registren nuevas medicaciones y aparezcan los picos y valles ya mencionados.

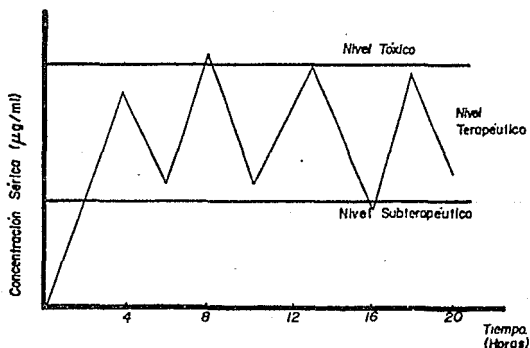


FIGURA 1 GRAFICA DE CONCENTRACION SERICA CONTRA TIEMPO (39).

Considerando, que cada fármaco tiene un nivel terapéutico, sobre el cual es tóxico y bajo el cual es inefectivo, entonces la oscilación de los niveles de fármaco puede causar periodos alternativos de toxicidad e ineficacia.

En cambio los sistemas de acción sostenida ofrecen múltiples ventajas, como se aprecia en la tabla 3(7).

TABLA 3 VENTAJAS DE LOS SISTEMAS DE ACCION SOSTENIDA

- 1.- Los niveles de fármaco pueden mantenerse continuamente dentro de niveles terapéuticos
- 2.- Fármacos de vida media muy corta pueden ser protegidos de la degradación, por ejemplo la FUROSEMIDA
- 3.- Fármacos con un efecto de primer paso elevado pueden mejorar su eficacia
- 4.- Se reducen notablemente los efectos secundarios
- 5.- La administración de fármaco en cantidades pequeñas pero continuas, gracias a la liberación sostenida, disminuye el consumo de fármaco
- 5.- Se eliminan molestias al paciente

Actualmente los sistemas de acción sostenida han incluido dentro de sus fórmulas gran cantidad de polímeros. En general un sistema de liberación sostenida está constituido por un principio activo (en algunos casos son más de uno) y por un polímero, el cual se va a encargar de permitir la liberación del fármaco de manera que se consiga una liberación sostenida.

Debido a la diversidad de sistemas de liberación sostenida, se han clasificado de acuerdo al mecanismo de liberación que presentan, en 4 grupos principales(7):

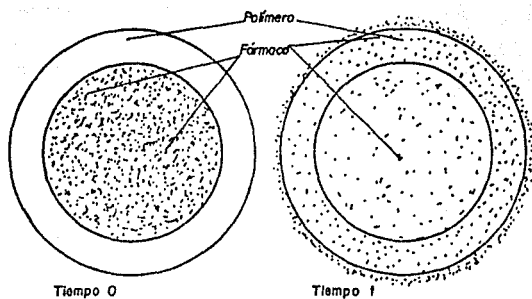
- 1.- Liberación por difusión
- 2.- Liberación por control químico
- 3.- Liberación por magnetismo
- 4.- Liberación por activación del solvente

1.2.1 SISTEMAS DE LIBERACION POR DIFUSION

Este tipo de sistemas es el más comun y su mecanismo consiste en la migración del fármaco desde una posición inicial en el polímero, hacia la capa externa del mismo y posteriormente ser absorbido por el paciente. Ahora bien, se han desarrollado dos tipos de sistemas de difusión controlada:

- a) tipo reservorio
- b) tipo matriz

En el sistema de reservorio un núcleo de fármaco es recubierto por una capa de polímero y al ser ingerido o implantado se inicia la difusión, figura 2:



tiempo = 0 (al inicio de la liberación)

tiempo = t (después de tiempo = 0)

• = una molécula de fármaco

FIGURA 2 Sistemas de liberación por difusión: tipo reservorio

Mientras que en los sistemas tipo matriz, el fármaco es distribuido uniformemente en el polímero. Para los sistemas tipo matriz existen 2 tipos de sistemas utilizados que son: matriz erosionable y matriz no erosionable, como se aprecia en las figuras 3a y 3b.

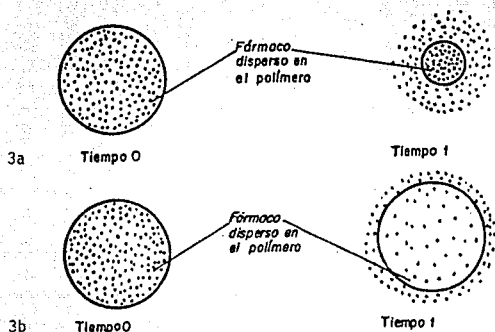


FIGURA 3 Sistemas de liberación por difusión: a) matriz erosionable
b) matriz no erosionable

1.2.2 SISTEMAS DE LIBERACION POR CONTROL QUIMICO

Este tipo de sistemas se caracteriza por una liberación acompañada de la biodegradación del polímero, ya que originalmente el fármaco va unido químicamente al polímero y en el organismo se produce un corte en el enlace que une al polímero con el fármaco, ver figura 4:

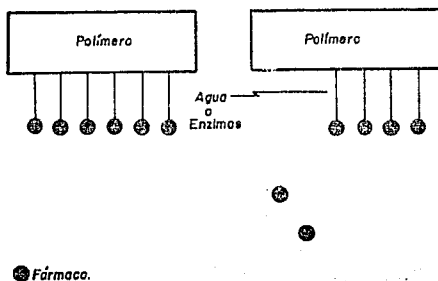
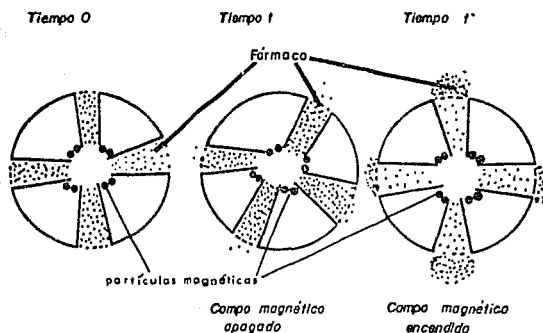


FIGURA 4 SISTEMAS DE LIBERACION POR CONTROL QUIMICO

1.2.3 SISTEMAS DE LIBERACION POR MAGNETISMO

La característica peculiar de estos sistemas es que el fármaco se distribuye junto con unas partículas magnéticas dentro de la matriz polimérica. Al ser expuesto el sistema a un medio ambiente fluido, la liberación del fármaco se produce por una difusión típica de sistemas matriciales. La diferencia se presenta en que se puede elevar la liberación a niveles más altos en presencia de un campo magnético oscilante porque el fármaco es empujado hacia afuera a través de los poros que generaron las partículas magnéticas, ver figura 5:



TIEMPO = t' es tiempo después del tiempo t

FIGURA 5 SISTEMAS DE LIBERACION POR MAGNETISMO

1.2.4 SISTEMAS DE LIBERACION POR ACTIVACION DEL SOLVENTE

Para estos sistemas existen dos mecanismos de acción: uno es por acción osmótica y el otro es por hinchamiento.

Para sistemas controlados por acción osmótica, el agua permea a través de la matriz polimérica debido a la presión osmótica, lo cual causa la formación de poros y la apertura de los mismos de manera que se produzca la liberación, ver figura 6:

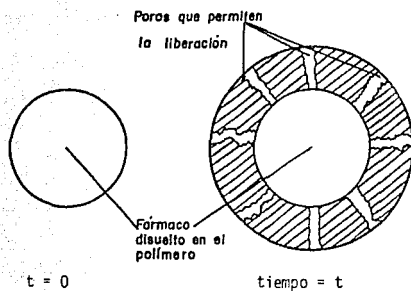


FIGURA 6 SISTEMAS CONTROLADOS POR ACCION OSMOTICA

Para sistemas controlados por hinchamiento, el fármaco es colocado entre las cadenas moleculares del polímero y al ser expuesto el sistema a un medio ambiente adecuado, la región más externa de la matriz comienza a hincharse permitiendo con esto la liberación del fármaco (ver figura 7) :

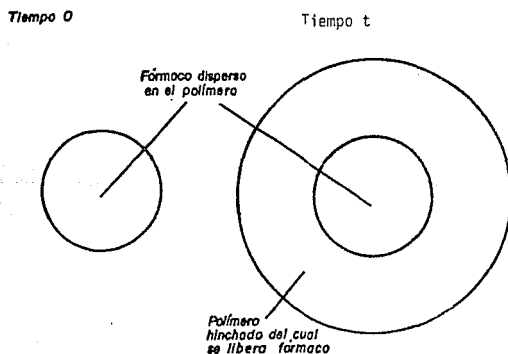


FIGURA 7 SISTEMAS CONTROLADOS POR HINCHAMIENTO

C A P I T U L O 2**S I S T E M A S P O L I M E R I C O S H I N C H A B L E S**

2 SISTEMAS POLIMERICOS HINCHABLES

2.1 TRABAJOS PREVIOS

Una de las metas dentro de la tecnología farmacéutica y de los sistemas de liberación sostenida es obtener un sistema de liberación con cinética de orden cero. Es decir un sistema que sea capaz de liberar una cantidad constante de fármaco durante un periodo de tiempo (3).

Para comprender las razones de este tipo de comportamiento se necesita considerar lo trascendental del comportamiento de una difusión fickiana* como lo describe la siguiente ecuación (la segunda ley de Fick):

$$\frac{\delta C}{\delta t} = D_i \frac{\delta^2 C_i}{\delta x^2}$$

donde:

C_i = concentración del soluto

D_i = coeficiente de difusión

t = tiempo

x = distancia (grosor)

Se han obtenido soluciones matemáticas de esta ecuación, delimitando las condiciones de trabajo. Bajo determinadas condiciones experimentales de liberación en agua o fluidos biológicos y para formas geométricas simples tales como láminas, cilindros, esferas. Estas muestran que el nivel de liberación de un soluto por area superficial ($dM_i / A dt$) es proporcional con " $t^{0.5}$ ". donde M_i es la cantidad de fármaco liberado al tiempo t y A es el area superficial de liberación (3.7). Entonces se puede llegar a la conclusión superficial de que un nivel de liberación constante no puede ser alcanzada con sistemas de tipo matriz.

Como se observa en la siguiente deducción matemática:

a partir de la primera ley de Fick $J = \frac{Mt}{A t} = \frac{dc}{dx}$

haciendo limites en una membrana de grosor x y de limites de solubilidad (S) y concentración de la solución (C_s). Y sustituyendo en la ecuación de Fick, tenemos:

$$\begin{aligned} 1. \dots \dots \dots \frac{dMt}{dt} &= \frac{DA(S-C_s)^0}{\dots} \\ 2. \dots \dots \dots dMt &= [A(S-C)] dx \end{aligned}$$

integrando la ecuación 2 y despejando x :

$$3 \dots \dots \dots x^2 = \frac{2ADct}{A(S-\frac{1}{2}C)}$$

igualando la ecuación 3 y la ecuación 1 obtenemos:

$$\frac{M_t}{A^2(S-\frac{1}{2}C)} = \frac{DA C t}{A(S-\frac{1}{2}C)}$$

rearrreglando

$$M_t^2 = \frac{2DCA(S-\frac{1}{2}C)^2 t}{A(S-\frac{1}{2}C)}$$

$$M_t = [2A^2DCS t]^{1/2}$$

Para los sistemas poliméricos hinchables los límites no son estáticos por lo que su estudio debe realizarse de manera puntual, es decir que la concentración cambia instantaneamente con respecto al tiempo, $\Delta C / \Delta t$, y que el flujo de materia cambia con respecto a la distancia, dJ/dx , entonces tenemos:

$$4 \dots \dots \dots \frac{J_C}{J_t} = - \frac{J_J}{J_x}$$

diferenciando la primera ley de Fick con respecto a x, se obtiene:

$$- \frac{J_J}{J_x} = D \frac{J_C^2}{J_x^2}$$

y sustituyendo J_C/J_t de la ecuación 4 se obtiene la segunda ley de Fick y es la expresión que explica de manera más acertada el comportamiento de los sistemas poliméricos hinchables.

Pero en años recientes se han presentado reportes de nuevos métodos de preparación de sistemas matriciales, los cuales pueden exhibir una cinética de liberación de orden cero, bajo condiciones experimentales específicas, tres de los métodos más exitosos son :

- a) Modificando la geometría de los dispositivos
- b) Usando polímeros porosos
- c) Usando sistemas poliméricos hinchables

Algunos de estos trabajos se pueden encontrar en las publicaciones de Langer y colaboradores (5,8,9) que diseñaron dispositivos monolíticos hemisféricos y láminas que exhibieron un comportamiento muy cercano a la cinética de orden cero. Korsmeyer y Peppas (3,12) examinaron sistemas poliméricos porosos hidrofóbicos, los cuales pueden liberar varios fármacos hidrosolubles a un nivel constante, finalmente en la investigación con sistemas poliméricos existe un gran número de investigaciones, como se aprecia en la tabla 4 :

TABLA 4 INVESTIGACIONES CON SISTEMAS POLIMERICOS HINCHABLES (10)				
POLIMERO	SOLUTO	CARGA INICIAL(%)	AUTOR(ES)	AÑO
POLIESTIRENO	ROJO SUDAN IV	1.0-2.2	HOPFENBERG Y HSU	1978
PHEMA				
reticulado	TIAMINA HCl	3.8-25.1	LEE	1982
PHEMA				
reticulado	FENILEFRINA HCl	2.0-7.0	PEPPAS Y BURI	1985
PHEMA				
reticulado	TRIFELNAMINA HCl	12.5-35.6	GOOD	1976
p(HEMA-MMA)	TEOFILINA	0.5	PEPPAS Y FRANSON	1983
p(HEMA-NVP)	TEOFILINA	6.0	KORSMEYER Y PEPPAS	1984
PVA reticulado	"	1.0	KORSMEYER Y PEPPAS	1981
PVA reticulado	PROXIFIDINA	7.6-42.8	GANDER, GURNY, DOELKER	1983
EVA	VERDE DE MALAQUITA		HOPFENBERG	1981
EVA	LiCl		GAETA, HOPFENBERG	1982
PSMA/PVAc	NaCl		GREIDANUS	1984

2.2 PERSPECTIVAS DE LOS SISTEMAS POLIMERICOS HINCHABLES

Los sistemas poliméricos hinchables son los nuevos miembros de la familia de los dispositivos de liberación controlada, los cuales tienen un gran potencial para aplicaciones farmacéuticas. ver tabla 5:

TABLA 5 PERSPECTIVAS DE LOS SISTEMAS POLIMERICOS HINCHABLES EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

- 1.- Producción por métodos tradicionales.
- 2.- Producción sencilla y barata.
- 3.- Tener un control de la velocidad de liberación.
- 4.- Producción de medicamentos con liberación de orden cero.
- 5.- Optimización del uso de fármacos con nivel de seguridad reducido.
- 6.- Obtención de dispositivos implantables (para enfermedades crónicas).

2.3 LOS SISTEMAS POLIMERICOS HINCHABLES

La liberación de agentes bioactivos controlada por el mecanismo de hinchamiento está relacionada con la difusión de un soluto (fármaco) de y a través de un polímero originalmente en estado vítreo. bajo una contracorriente de difusión de agua o fluido biológico hacia adentro del polímero, provocando (al polímero) una transición hacia un estado elástico (3,4,7,10,18,19).

En sistemas poliméricos controlados por hinchamiento, el fármaco se dispersa o disuelve en una solución de polímero. Como el solvente se evapora, entonces obtenemos una matriz de polímero vítreo libre de solvente y con el fármaco disperso en ella.

Este sistema constituye una formulación farmacéutica hinchable. Y al realizar un experimento de liberación la difusión no es a través de una fase sólida porque el medio de disolución (agua, buffer de fosfatos, etc.) penetra la matriz y el polímero al contacto con el solvente empezará a hincharse.

Siempre y cuando exista una compatibilidad termodinámica* favorable entre el medio de disolución y el polímero.

*Compatibilidad termodinámica: Cuando el medio de disolución y el polímero se ponen en contacto, el calor de solubilización o ΔH de mezcla sea cero o cercano a este valor, entonces se habla de compatibilidad termodinámica. Por ejemplo polímeros hidrófilicos en agua.

Al empezar a introducirse el medio de disolución en el polímero éste va a presentar un descenso en su temperatura de gelificación**(T_g) y cuando la T_g cae por debajo de la temperatura de experimentación, entonces comienza el hinchamiento, ver figura 8 :

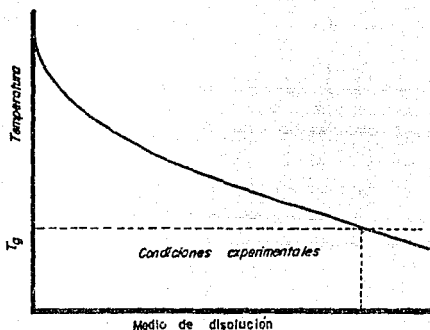


FIGURA 8 EFECTO DEL DISOLVENTE SOBRE LA TEMPERATURA DE GELIFICACION

Bajo estas condiciones se produce la transición vítreo-elástica del polímero, debido a la relajación de las redes moleculares que va a permitir mayor movilidad a las moléculas del fármaco de manera que se produzca la difusión hacia la capa externa de la matriz y la consiguiente liberación del mismo, ver figura 9:

**Temperatura de gelificación(T_g): Es la temperatura en la que se presenta la transición del estado vítreo al estado elástico.

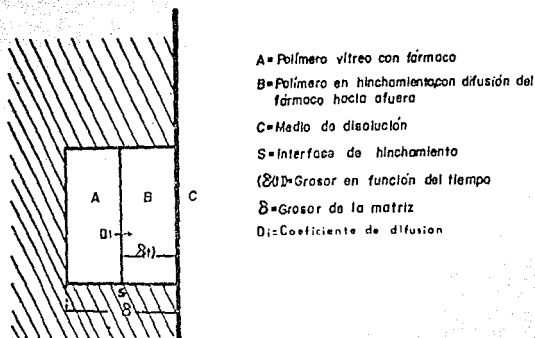


FIGURA 9 MOVIMIENTO DEL SOLUTO AL INICIO DEL HINCHAMIENTO

2.4 CONSIDERACIONES TERMODINAMICAS

Se debe mencionar que para hacer un análisis más profundo del comportamiento dinámico del hinchamiento del polímero y su efecto sobre la difusión del soluto se requiere comprensión sobre la termodinámica de sistemas binarios (polímero/solvente) y ternarios (fármaco/polímero/solvente) involucrados en éste tipo de liberación.

Como se hizo notar anteriormente, la penetración del solvente en el polímero en estado vítreo lleva a un considerable incremento en la movilidad macromolecular, lo cual es observado como un decremento continuo de la temperatura de transición vítreo-elástica (T_g), como se observa en la figura 8(3).

Desde un punto de vista termodinámico, la compatibilidad del medio de disolución por un polímero puede ser expresada en términos de parámetros de solubilidad de 2 componentes, δ , o del parámetro de interacción de Flory, χ , para el par en cuestión.

Esto es muy importante ya que si el medio de disolución es poco compatible con el polímero, entonces éste no será capaz de bajar lo suficiente su T_g como para que se alcance el estado elástico (ver figura 7) y por consiguiente no habrá hinchamiento. Además de que esta compatibilidad es un requisito para poder alcanzar una liberación de orden cero, ya que se necesita un mínimo de actividad del solvente, entre 0.5 y 1.0 (15).

Consecuentemente cuando los sistemas poco compatibles alcanzan el equilibrio termodinámico se obtiene un polímero en estado vítreo y la difusión a través de estos sistemas es muy lenta y por lo tanto sus aplicaciones farmacéuticas prácticas son limitadas(3).

Cuando un polímero entra en contacto con solventes termodinámicamente compatibles, un polímero en estado vítreo es casi seguro que presente la transición hacia el estado elástico. Este fenómeno dinámico de hinchamiento podría alcanzar un considerable volumen de expansión en relación al volumen original porque a nivel molecular y en el caso de polímeros hidrofílicos, los puentes de hidrógeno que existen entre las cadenas de polímero son sustituidos paulatinamente por puentes de hidrógeno con las moléculas de agua, de ahí que el hinchamiento depende de los grupos funcionales hidrofílicos del polímero (14).

Este comportamiento de hinchamiento presenta como característica 2 frentes o interfases: un frente separando al estado vítreo del estado elástico (interfase hinchable, S) el cual se mueve hacia el estado vítreo con velocidad, v , (penetración del solvente por unidad de tiempo) y un frente separando al polímero elástico del medio de disolución (interfase del polímero, P) el cual se mueve hacia afuera de la matriz, ver figura 10:

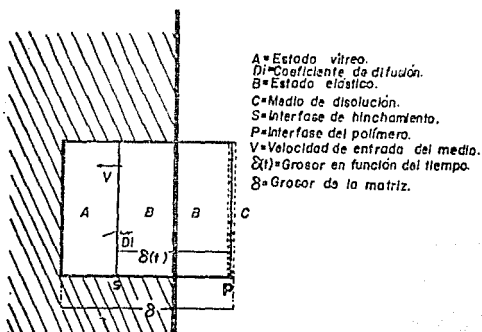


FIGURA 10 MOVIMIENTO DE LAS INTERFASES EN UN HINCHAMIENTO DINAMICO

En ausencia de restricciones físicas o moleculares para el hinchamiento, el polímero eventualmente se disolverá. Para fines de control de la liberación la disolución del polímero puede ser evitada trabajando con polímeros semicristalinos, amorfos o entrecruzados(3,11,13).

En este caso los cristales o entrecruzamientos actúan como uniones permanentes, previniendo con esto la disolución. Dependiendo de la naturaleza y estabilidad de las uniones generadas se pueden clasificar a los sistemas poliméricos hinchables en 3 tipos:

- a) No erosionables (con enlaces estables)
- b) Erosionables (con enlaces susceptibles de ruptura)
- c) Bioerosionables (con enlaces susceptibles de ruptura enzimática)

Si bien algunas formulaciones farmacéuticas pueden ser clasificadas como sistemas hinchables, el término de sistemas de liberación controlada por hinchamiento es usado para describir aquellas formulaciones donde la liberación del soluto es controlada por el fenómeno de hinchamiento llamado así por la posición relativa y la velocidad de la interfase de hinchamiento.

2.5 MECANISMOS DE DIFUSION : EL MEDIO DE DISOLUCION

El mecanismo de la difusión del fármaco en sistemas poliméricos hinchables depende del estado termodinámico del polímero durante la liberación(15). Se pueden observar mecanismos de difusión fickianos o anómalos(no fickianos) en la liberación del fármaco dependiendo de la dinámica de hinchamiento del polímero y de la movilidad relativa del fármaco en la red y del medio de disolución(16).

En general el hinchamiento del polímero se produce por una relajación molecular que es de gran importancia en el frente del polímero donde ocurre la transición vítreo-elástica.

Estas relajaciones pueden controlar el tipo de difusión y de liberación del fármaco. También se debe considerar la difusión en polímeros elásticos obtenidos después de alcanzar un equilibrio termodinámico(hinchados)con el medio de disolución, la cual es fickiana(17,18) pero en polímeros que no han alcanzado el equilibrio(debido a hinchamiento continuo) la difusión puede ser fickiana o no fickiana(15,7,18). Para la penetración del medio de disolución en el polímero(o hinchamiento) se puede hacer un análisis en términos del número de Deborah (De) el cual es adimensional y se define por la ecuación (3,16):

$$De = \frac{\lambda}{\theta}$$

donde:

λ = tiempo característico de relajación del sistema polímero-solvente

θ = tiempo característico de difusión
del solvente en el polímero

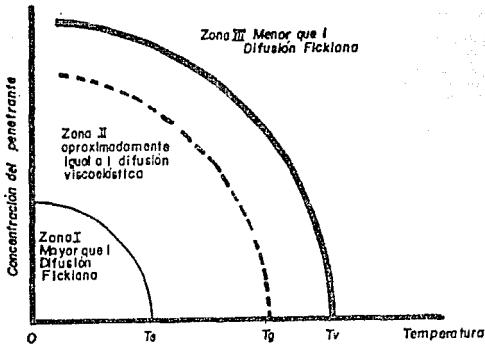
Vrentas y Duda (18) han intentado definir las regiones en las que se lleva a cabo una difusión fickiana o no fickiana en un medio de disolución. Esto por medio del cálculo del número de Deborah (De) encontrando los siguientes resultados:

De $\gg 1$ difusión fickiana en medio elástico

De $\ll 1$ difusión fickiana en medio viscoso

De = 1 difusión anómala en material visco-elástico

De manera más objetiva se puede apreciar en la figura 11:



T_g = temperatura de gelificación

T_e = temperatura donde dejan de predominar características elásticas

T_v = temperatura donde inicia el predominio de características viscosas.

FIGURA 11 DIAGRAMA GENERAL DE TEMPERATURA CONTRA CONCENTRACION DEL PENETRANTE

2.6 MECANISMOS DE DIFUSION : EL FARMACO

La solubilidad relativa del soluto a difundir (fármaco) con respecto al medio de disolución es un factor de control en el mecanismo de liberación. Para este propósito, es conveniente definir un número. El número de hinchamiento de la interfase (Sw) de acuerdo con la ecuación (3,10):

$$Sw = \frac{v \cdot d(t)}{D_i}$$

donde:

v = velocidad de entrada del solvente
 $d(t)$ = grosor de la capa elástica en función del tiempo
 D_i = coeficiente de difusión del fármaco

Cuando el coeficiente de difusión del fármaco a través de las regiones solvatadas es mayor que la velocidad a la cual avanza al frente vítreo-elástico. Entonces, el número de hinchamiento (Sw) es mucho menor que 1 y se puede observar una cinética de orden cero para la liberación del fármaco. Debido a que el término en función del tiempo tiene un efecto mínimo. Valores de Sw mayores que 1 se obtienen cuando el frente de hinchamiento presenta velocidades más altas que la difusión del fármaco. En este caso la difusión ocurre a través de un gel hinchado en cuasiequilibrio y se observa una liberación fickiana. Para valores de Sw igual a 1 se observa una difusión anómala y de orden diferente a cero.

Resumiendo los dos incisos anteriores se presenta la tabla 5:

TABLA 6 RESUMEN DE LOS NUMEROS DE DEBORAH (De) Y DE HINCHAMIENTO (Sw)

SI

$De \ll 1$	DIFUSION FICKIANA (EN MEDIO VISCOSO)
$De \gg 1$	DIFUSION FICKIANA (EN MEDIO ELASTICO)
$De = 1$	DIFUSION ANOMALA (EN MEDIO VISCO-ELASTICO Y PROBABLE CINETICA DE ORDEN CERO)
$Sw = 1$	DIFUSION ANOMALA
$Sw \gg 1$	DIFUSION FICKIANA
$Sw \ll 1$	DIFUSION ANOMALA (CON CINETICA DE ORDEN CERO)

2.7 MECANISMOS DE DIFUSION : EL POLIMERO

Los polímeros candidatos para la preparación de matrices con hinchamiento controlado deben responder a los siguientes criterios:

- Encontrarse en estado vítreo a la temperatura corporal.
- Ser insolubles (cierto grado) y sufrir un hinchamiento controlado en los medios acuosos y fluidos fisiológicos.
- No presentar toxicidad, sobre todo cuando estén en contacto con los fluidos fisiológicos.

En la práctica el hinchamiento controlado es obtenido ya sea por reticulación del polímero o por copolimerización de monómeros aptos para formar zonas cristalinas en el polímero. Por reticulación las uniones puntuales dificultan una dispersión y una disolución de las cadenas macromoleculares en el solvente (16).

En el caso de polímeros particulamente cristalinos, las zonas cristalinas tienen una cohesión molecular muy elevada y no interactúan prácticamente con el solvente. Los polímeros semicristalinos no han despertado todavía más que un débil interés farmacéutico.

Los métodos de preparación y adecuación de los polímeros para responder a las características necesarias para un hinchamiento controlado son costosos y laboriosos, por ejemplo:

1.- RETICULACION QUIMICA

- usando un agente de reticulación (1-12 mol%) que tenga grupos polimerizables
- reticulación por transferencia de cadenas
- reticulación por reacciones intermoleculares

2.- RETICULACION FISICA

- por medio de calor
- por medio de radiación ultravioleta (radicales libres)

3.- COPOLIMERIZACION

Otros factores importantes en la difusión de un soluto a través de un polímero son:

- a) grado de cristalinidad (con poco interés farmacéutico).
- b) grado de entrecruzamiento.
- c) peso molecular promedio del polímero
- d) grado de hinchamiento del polímero (define la cinética de liberación del soluto).

A este respecto, en la práctica el determinar el grado de hinchamiento puede calcularse de varias maneras. Florence y colaboradores(19,20,21) hacen los estudios de hinchamiento mediante el G.S.I. (índice de hinchamiento del gel) al que definen como :

$$G S I = [W_t / W_o - 1] 100$$

donde el peso de la muestra al tiempo t es "Wt" y el peso inicial es "Wo"(es cuando la muestra está seca). En su trabajo Florence utiliza el GSI para poder evaluar el grado en que son suprimidas las características de hidrofili-
cidad de un polímero, con otro menos hidrofílico y si existe una relación de linealidad al respecto.

Por otro lado, Peterlin (22) no usa el GSI para sus estudios teóricos de transporte en un polímero inicialmente en estado vítreo, sino que propone que el incremento en peso puede ser relacionado con el tiempo y de la rela-
ción que se genere, obtener los parámetros que caractericen el fenómeno de transporte.

C A P I T U L O 3**M O D E L O S M A T E M A T I C O S**

3 MODELOS MATEMATICOS

3.1 ANALISIS MATEMATICO DE LOS SISTEMAS POLIMERICOS HINCHABLES

Para el analisis matemático de los datos de liberación a partir de un polímero vítreo que se encuentra simultaneamente bajo una contracorriente de solvente y una difusión del soluto, se propone el modelo matemático de Peppas(3):

$$F_t = M_i / M_{\infty} = K t^n$$

Donde F_t y M_i/M_{∞} son la fracción de fármaco liberado al tiempo t , siendo "K" y "n" constantes características del sistema que se obtienen al usar la forma logarítmica de la ecuación anterior:

$$\ln F_t = \ln K + n \ln t$$

El mecanismo de liberación del fármaco se determina por medio del valor de "n", como se muestra en la tabla siguiente.

TABLA 7 MECANISMO DE DIFUSION DE UN SOLUTO EN FUNCION DEL EXPONENTE "n"

EXPONENTE DE LIBERACION DIFUSIONAL	MECANISMO DE DIFUSION DEL SOLUTO	RELACION CON EL TIEMPO
Si $n = 0.5$	difusión fickiana	$F_t = Kt^{0.5}$ (dependiente del tiempo)
$0.5 > n > 1.0$	difusión anómala	$F_t = Kt^n$ (dependiente del tiempo)
$n = 1.0$	CASO II DE TRANSPORTE "CINETICA DE ORDEN CERO"	$F_t = Kt^{1.0}$ (INDEPENDIENTE DEL TIEMPO)
$n > 1.0$	super caso II	$F_t = Kt^n$ (dependiente del tiempo)

La velocidad de liberación por unidad de area se obtiene diferenciando la ecuación inicial:

$$dM_t / A dt = n C_0 K t^{n-1}$$

A= area de exposición, C_0 = Concentración inicial de fármaco en la matriz.

Si al igual que Carstensen(26) consideramos que la matriz al hincharse va a tener gran similitud con una esfera, entonces podemos calcular el coeficiente de difusión de la siguiente ecuación:

$$K = 4 \left(\frac{D_i}{\pi d^2} \right)^n \quad \text{donde: } d = \text{grosor}$$

En primera instancia este modelo podría explicar el tipo de transporte que se lleva a cabo en un sistema polimérico hinchable, pero existen diversas hipótesis y modelos matemáticos al respecto, tales como:

- EL MODELO DE LEE (24)
- EL MODELO DE KORSMEYER (3)
- EL MODELO DE CARSTENSEN (26)
- EL MODELO DE PETERLIN (22)

Particularizando acerca de estos modelos se puede decir esto, el que explica de manera más acertada el comportamiento de los sistemas hinchables. El modelo de Korsmeyer es una aproximación al estado estacionario. El modelo de Carstensen se utilizó para comparar una cinética de orden cero con otros modelos de liberación y el último modelo es una aproximación teórica acerca del comportamiento de los sistemas hinchables.

3.1.1 EL MODELO DE LEE

Debido a que en un sistema polimérico hinchable existen diversas interfasas en movimiento, 2 coeficientes de difusión (para el estado vítreo y para el estado elástico), y además existe una relajación continua de las cadenas moleculares es difícil expresar la liberación en términos de una ecuación adecuada.

El estudio del hinchamiento permite determinar con ciertas consideraciones la velocidad de penetración del solvente y la velocidad de liberación del principio activo.

La importancia relativa al hinchamiento y la difusión puede analizarse gracias a un número adimensional, α , propuesto por Hopfenberg (14) que compara la difusividad del soluto en el polímero hidratado, $D_i/L(t)$ (conductancia difusional en cm/seg) y la velocidad de penetración del frente del solvente en el polímero vítreo, v (cm/seg).

$$\alpha = D_i / L(t)v$$

donde D_i es el coeficiente de difusión en el polímero hinchado ($\text{cm}^2 \text{seg}^{-1}$) y $L(t)$ el espesor de la capa hinchada al tiempo t .

La importancia de tal número ha sido puesta en evidencia por Lee(24), que en 1983 obtiene un modelo para matrices erosionables (desgastables), pero que puede utilizarse para sistemas caracterizados por una relajación del polímero inducida por la penetración del solvente. Hopfenberg y Hsu (23) ya habían mencionado que la relajación del polímero puede ser considerada como una "erosión de fase", fenómeno comparable a la "erosión de masa" y que Lee define la liberación con el modelo :

$$M_t/M_0 = [4/3 \tau]^{1/2} + \frac{B \cdot L}{D_i} \tau$$

donde , B , es la velocidad de erosión de masa, L , es el espesor de la película, D_i , es el coeficiente de difusión del soluto en la matriz y , τ , es un tiempo adimensional definido por :

$$\tau = \frac{D_i \cdot t}{L^2}$$

Contrariamente a los sistemas de liberación controlada por erosión de masa donde la difusividad en la matriz hidratada debe ser débil (en relación con la velocidad de erosión), para los sistemas hinchables (con erosión de fase) el proceso se invierte y la relación D_i/L debe ser elevada, por lo tanto, el parámetro adimensional $B \cdot L/D_i$ es inverso para las matrices en cuestión y la ecuación se transforma en :

$$M_t/M_0 = [4/3 \tau]^{1/2} + \frac{D_i}{v \cdot L(t)} \tau$$

Esta ecuación pone en evidencia la importancia de la velocidad de hinchamiento y de la difusividad del soluto en el polímero hidratado sobre el mecanismo de liberación, cuando $v \gg D_i/L(t)$, la liberación es de tipo fickiano. Por el contrario si la difusividad en el polímero hinchado es muy elevada en relación con la penetración del solvente ($D_i/vL(t) \gg 1$), la liberación es del tipo caso II y si la difusividad y la velocidad de entrada del solvente son de la misma magnitud entonces la liberación es de tipo anómalo.

Más recientemente Peppas (3) propuso utilizar el inverso del número de Hopfenberg (14) y lo definió como el número de hinchamiento Sw (mencionado anteriormente en el punto 2.6).

Puesto que Sw cambia conforme al hinchamiento, conviene determinar : prácticamente un valor máximo de Sw que permita estimar el tipo de liberación:

$$Sw_{max} = \frac{v_{max} \cdot L_{max}}{D_i}$$

donde v_{max} , es la velocidad de penetración máxima del solvente y L_{max} , es el espesor de la capa hidratada al equilibrio. Como Sw_{max} es mayor que Sw , la cinética real de la liberación se acercará hacia el tipo anormal o hacia el tipo caso II.

3.1.2 EL MODELO DE KORSMEYER

Como se discutió anteriormente una condición necesaria para observar una cinética de orden cero en sistemas poliméricos hinchables es que el Sw sea mucho menor que uno. Pero esto no es suficiente para garantizar que se va a llevar a cabo una liberación de orden cero.

En 1983 Korsmeyer y Peppas examinaron las condiciones experimentales bajo las cuales el caso II de penetración del medio de disolución no lleva a una liberación de orden cero. Consideraron el caso de un polímero vítreo con teniendo inicialmente un fármaco uniformemente distribuido. Y colocando este sistema en un medio de disolución. Después de un corto tiempo, la situación es como la expuesta en la figura 9.

Para muchos sistemas de interés, el coeficiente de difusión de fármaco en la región vítrea es virtualmente cero, la concentración de fármaco en esta región permanece igual al valor inicial. Y se desarrolla un gradiente de concentración en la región solvatada. Usando una difusión fickiana el flujo superficial de fármaco puede ser calculado con la ecuación:

$$\frac{dM_i}{A dt} = - D_i \left[\frac{\partial C_i(x,t)}{\partial x} \right]_{x=0}$$

donde D_i es el coeficiente de difusión del fármaco en el polímero solvatado y - en la vecindad de $x=0$.

Entonces la cantidad total de fármaco liberado al tiempo t , M_i está dada por la ecuación :

$$M_i = ADi \int_0^t \left(\frac{C_i(x,t)}{x} \right) dt$$

NOTA: La notación entre parentesis nos indica la distancia (x) y el tiempo (t) a la que se determina la concentración de soluto.

Una liberación de orden cero se obtiene cuando el gradiente de concentración es independiente del tiempo a $x=0$.

Para usar esta aproximación en la determinación de niveles de liberación, necesitamos conocer el perfil de concentración de fármaco. En general, es to pretende resolver el valor del problema limitante:

$$\frac{C_i}{t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D_i \frac{\partial C_i}{\partial x} \right]$$

Suponiendo lo siguiente :

Se asume un estado pseudoestacionario

$$C_i(x,0) = C_{i0}$$

$$C_i(0,t) = 0$$

$$C_i(x,t) = C_{i0} \quad \text{para } x > L(t)$$

y donde $L(t) = vt$ para una penetración tipo caso II del medio de disolución. Además se asume un D_i constante en la región solvatada. El problema se simplifica a:

$$\frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} = 0$$

el cual se resuelve y nos da:

$$C_i = \frac{C_{i0}x}{L(t)}$$

Entonces el nivel de liberación se puede calcular derivando la ecuación:

$$\frac{d M_i}{d t} = -D_i \frac{C_{i0}}{L(t)}$$

Lo interesante de esta ecuación es que predice un nivel de liberación infinito al principiar el experimento donde $L(t)=0$.

Esta conclusión matemática es solo resultado de una aproximación al estado estacionario.

3.1.3 EL MODELO DE CARSTENSEN

Carstensen y colaboradores en 1979 proponen la siguiente ecuación para la caracterización de los sistemas hinchables:

$$\ln (m' / 100) = - (D / r_0^2) t$$

donde se conoce el radio inicial (r_0) y relacionando el logaritmo natural del peso no humectado (m') con el tiempo (t), entonces se podrá calcular el coeficiente de difusión del solvente (D).

El detalle más interesante de este trabajo es la comparación que hace con otros modelos de disolución (el modelo de la raíz cuadrada o de Higuchi y el modelo de la raíz cúbica o de Hixon & Crowell). Dicha comparación fué la que se utilizó en este trabajo.

3.1.4 EL MODELO DE PETERLIN

En 1979 se propone este modelo teórico, y dice, la determinación de las propiedades características del transporte de un solvente a través de un polímero se pueden calcular con la ecuación:

$$W(t) / W_{\infty} t^{1/2} = H + I t^{1/2}$$

donde "H" e "I" son constantes características del sistema, "W" es el peso de la matriz, y haciendo ciertas consideraciones para el caso de esferas o láminas Peterlin determina el coeficiente de difusión del solvente y la velocidad del mismo pero en el polímero vítreo.

C A P I T U L O 4

CARACTERÍSTICAS DE LA FUROSEMIDA

4 CARACTERISTICAS DE LA FUROSEMIDA

4.1 GENERALIDADES

La furosemida es un fármaco del tipo de los diuréticos de "techo alto" llamados así por su rapidez de efecto así como por la intensidad de éste.

Se trata de un derivado del ácido antranílico, figura 12. cuyo nombre químico es ácido 4-cloro-N-furfurilsulfamoylantranílico. Se presenta en forma de polvo blanco cristalino, que por efecto de la luz puede volverse ligeramente amarillento(31); es prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol etílico, soluble en metanol, muy soluble en acetona y soluciones acuosas alcalinas (por arriba de pH 8), así como en formamida. Es casi insoluble en ciclohexano y poco soluble en cloroformo.

El espectro de absorción ultravioleta de la furosemida tiene 3 picos de absorción a: 234, 271-274 y 330-338 nm. El pKa de la furosemida es 3.9 (32).

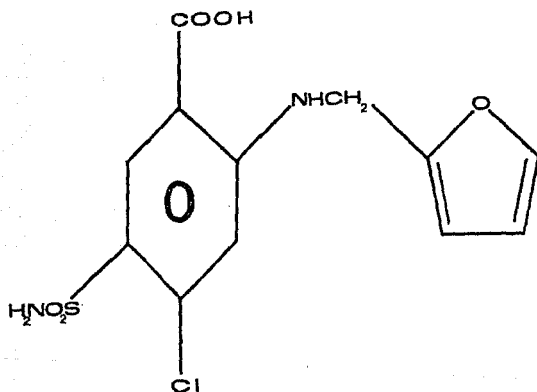


FIGURA 12 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA FUROSEMIDA

La acción principal del fármaco es a nivel tubular(33); inhibe la reabsorción activa de cloruros en la rama ascendente del asa de Henle, previniendo la reabsorción de sodio que pasivamente sigue al cloruro (como también lo

hace el potasio). Su sitio de acción específico parece ser la superficie de la luz tubular, y se ha postulado (33); que inhibe en especial al transporte activo de cloruros en el borde luminal del túbulo de la rama ascendente.

Debido a que se enlaza altamente a las proteínas del plasma, el acceso del fármaco al sitio de acción ocurre a través de secreción activa por medio de la vía de secreción no específica de ácidos orgánicos (34). Otro posible mecanismo adicional de la acción de la furosemida puede ser a través de prostaglandinas, ya que inhibe enzimas degradativas de prostaglandinas de la rata "in vivo" y éstas pueden ocasionar algunos efectos diuréticos, a niveles mayores a los normales. Por su acción diurética, la furosemida se ha usado en el tratamiento de edema de origen cardíaco, hepático y renal (35); pudiendo usarse incluso en casos de insuficiencia renal aguda. También se ha usado en el tratamiento de la hipertensión, aunque se usa pocas veces por la enorme diuresis inicial. Se administra por vía oral o intravenosa.

4.2 EFECTOS ADVERSOS

En general, la furosemida puede provocar desequilibrios electrolíticos tales como hipokalemia por pérdida de potasio (que puede provocar trastornos cardíacos en pacientes digitalizados), hiponatremia y alcalosis hipoclorémica (35). causada por el aumento de bicarbonato en la sangre por compensación con la pérdida de cloruro. Otras reacciones adversas son más raras; pueden incluir trastornos gastrointestinales hemorrágicos, parestésias, disfunción hepática y depresión de elementos figurados de la sangre. Por sobredosis, puede producir hipoglucemia aguda; en ocasiones da lugar a hipoacusia transitoria, es decir sorde-ra, y reacciones inmunológicas.

4.3 POSIBILIDADES DE LA FUROSEMIDA EN ACCION SOSTENIDA

Se ha reportado (36), que la diuresis provocada por dosis normales (40 mg vfa oral) es de una duración relativamente corta, de 4 a 6 horas (37) y además que su efecto inicial es muy potente, y en ciertos casos inconveniente, sobre todo cuando se trata de una terapia de mantenimiento. Se ha sugerido que una formulación que libere furosemida a un ritmo más lento pero constante (una formulación de acción sostenida) podría eliminar la exagerada diuresis inicial reemplazándola por un efecto global más prolongado. Este enfoque está siendo

probado actualmente en Europa (38); donde se han desarrollado 2 formulaciones de liberación controlada de furosemida y que actualmente están bajo pruebas químicas. Una de estas formulaciones ha probado ser igualmente potente que la hidroclorotiazida en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva cuando ambos fármacos se administran una vez al día, y también tiene aplicaciones en el tratamiento de la hipertensión. La biodisponibilidad de las formulaciones de furosemida de liberación controlada ha sido menor que la de las tabletas convencionales y los niveles obtenidos en sangre con las primeras son relativamente bajos(36). También han podido abatirse algunos efectos adversos de la furosemida al formularse en acción sostenida.

C A P I T U L O 5

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

5.1 EL PROBLEMA

Los sistemas poliméricos hinchables tanto económica como tecnológicamente cuentan con perspectivas que los hace acercarse mucho a un sistema ideal de liberación prolongada. Su estudio apenas comienza y todavía no se conoce de manera satisfactoria el o los mecanismos que controlan la liberación de un soluto a través de un polímero hinchado, bajo una contracorriente de solvente. Lo que hasta ahora se sabe de los polímeros hinchables es que presentan una serie de características que los hace potencialmente muy importantes de ahí que se requiera realizar estudios más profundos que nos permitan dilucidar de manera íntegra la serie de fenómenos que se presentan en dichos sistemas.

Se eligió a la furosemida como principio activo para la caracterización de la cinética de liberación a partir de sistemas poliméricos hinchables por ser un principio activo de fácil detección, por su solubilidad en soluciones alcalinas y por ser un diurético con buenas posibilidades dentro de las formulaciones de acción sostenida.

En base a estas consideraciones se propone el trabajo: Caracterización de la velocidad de entrega de furosemida a partir de algunos sistemas poliméricos hinchables.

5.2 OBJETIVOS

- Estudiar y evaluar la capacidad de hinchamiento de algunos polímeros para su utilización en sistemas poliméricos hinchables.
- Proponer algunos sistemas poliméricos hinchables para su caracterización.
- Determinar el perfil de disolución de los sistemas propuestos.
- Determinar si el comportamiento de liberación de los sistemas poliméricos hinchables es fickiano o anómalo (en base al modelo matemático $F_t = Kt^n$).
- Elegir el o los sistemas que presentan una velocidad de entrega óptima para una acción sostenida de 8 horas.
- Contrastar los perfiles de disolución de algún sistema óptimo mediante algunos modelos de disolución.

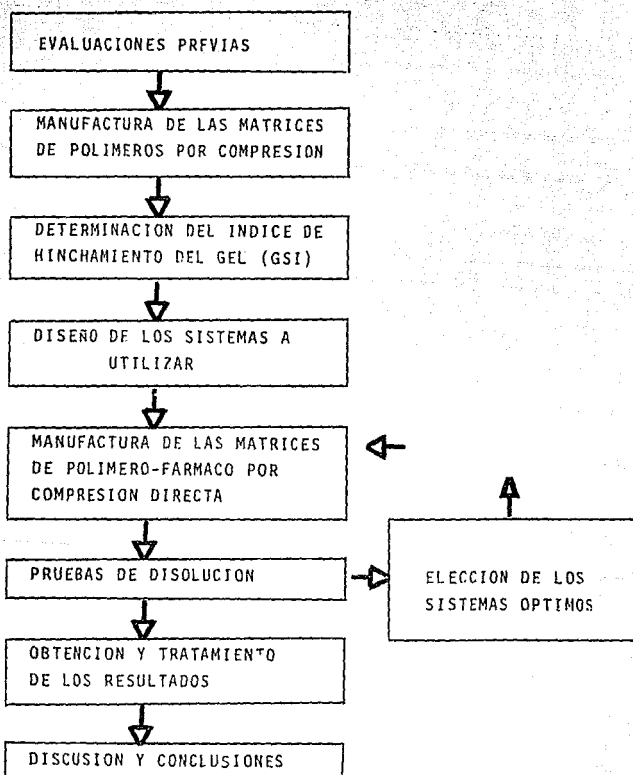
C A P I T U L O 6

P A R T E E X P E R I M E N T A L

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1 DESARROLLO DE LA INVESTIGACION

En el siguiente diagrama de flujo se muestran, las distintas etapas para el desarrollo del presente trabajo:



6.2 MATERIALES Y EQUIPO

Las materias primas, principio activo y reactivos para el medio de disolución fueron respectivamente:

- a) Acetato Ftalato de Celulosa (CAF) Droguería Cosmopolita
(único polímero no hinchable)
- b) Carbopol 941 (CAR) " "
- c) CarboxiMetil Celulosa Sódica (CMC) " "
- d) HidroxiPropil Celulosa (HPC) Merck
- e) Metil Celulosa 100 (MC) Droguería Cosmopolita

a) Furosemida Megafarma

a) Hidroxido de Sodio Backer

El equipo de manufactura y detección fué respectivamente:

- a) Prensa Hidraulica Osyra con manómetro integrado.
 - b) Balanza digital Beckman PL 200.
-
- a) Aparato de disolución de 6 vasos con paletas (USP II)
de aparatos B.G.S.A.
 - b) Espectrofotómetro Beckman UV / visible Spectronic 710 B&L.

6.3 EVALUACIONES PREVIAS

a) Determinación de la pureza de la furosemina en base a la técnica reportada en la USP XX. La determinación dió una pureza del $99.6 \pm 0.6\%$.

b) Determinación del tamaño de partícula de la furosemina en base al método microscópico reportado por Carstensen (40). La distribución del tamaño de partícula obtenida fue la siguiente:

Intervalo de tamaño μm	% en número
1-5	48
5-10	34
10-25	17
25-50	1

El diámetro volumen-superficie, dado por la ecuación en base a números, $d_{vs} = \frac{\sum Nd^3}{\sum Nd^2}$ resultó ser de $17.91 \mu\text{m}$.

c) Se realizó un barrido en el espectro de UV encontrando una longitud de onda óptima para las determinaciones de furosemina de 271 nm .

d) Elaboración de una curva de calibración para la furosemina, utilizada en la determinación del principio activo.

6.4 MANUFACTURA DE LAS MATRICES DE POLIMEROS POR COMPRESION

Se comprimieron 500 mg de polímero en la prensa hidráulica con una fuerza de compresión de 403.33 Mpa, durante 10 segundos.

6.5 DETERMINACION DEL INDICE DE HINCHAMIENTO DEL GEL (GSI)

Se realizó con las matrices de polímeros y siguiendo el método reportado por Florence(19,20). Las muestras secas se pesaban y se sometían al medio de disolución, determinandose el incremento en peso a las 8 horas (temperatura de 37°C). El GSI se determinó con la fórmula mostrada en el inciso 2.7.

6.6 DISEÑO DE LOS SISTEMAS A UTILIZAR

Se realizó un diseño experimental, para trabajar con mezclas binarias de polímeros (un polímero hinchable y otro no hinchable) variando la proporción de los mismos. Se establecieron los siguientes parámetros como constantes:

- carga de principio activo (furosemida) 20% p/p (100 mg por cada matriz).
- peso final de las matrices 500 mg \pm 5% .
- diámetro de las matrices 0.5 pulgadas.
- fuerza de compresión 403.33 Mpa durante 10 segundos.
- temperatura de trabajo 37 °C y el mismo medio de disolución.

Los sistemas propuestos se resumen en la tabla 8:

TABLA 8 SISTEMAS DE POLIMEROS A UTILIZAR

Partes de polímero hinchable	Partes de polímero no hinchable (CAF)									
CAR	10-0	9-1	8-2	7-3	6-4	5-5	4-6	3-7	2-8	1-9
CMC	10-0	9-1	8-2	7-3	6-4	5-5	4-6	3-7	2-8	1-9
HPC	10-0	9-1	8-2	7-3	6-4	5-5	4-6	3-7	2-8	1-9
MC	10-0	9-1	8-2	7-3	6-4	5-5	4-6	3-7	2-8	1-9

Nota: El primer número corresponde a las partes de polímero hinchable.

Se seleccionaron los sistemas con mayor cantidad de polímero hinchable para someterlos a disolución y con los resultados se ajustaron y eligieron los sistemas posteriores.

Con los primeros resultados de disolución y con los datos de GSI se plantearon otros sistemas, ahora con 2 polímeros hinchables (el CAR presentó un limitado hinchamiento, adecuado para el control de los nuevos sistemas).

Por lo que se diseñó la siguiente tabla de sistemas poliméricos:

TABLA 9 SISTEMAS POLIMERICOS CON 2 POLIMEROS HINCHABLES

Partes de polímero hinchable	Partes de polímero hinchable de control (CAR)				
CMC	9-1	4-1	7-3	3-2	1-1
HPC	9-1	4-1	7-3	3-2	1-1
MC	9-1	4-1	7-3	3-2	1-1

Nota: El segundo número corresponde al polímero hinchable de control (CAR).

Siguiendo el mismo procedimiento se probaron los sistemas con mayor cantidad de polímero hinchable

6.7 MANUFACTURA DE LAS MATRICES DE POLIMERO-FARMACO POR COMPRESION DIRECTA

De manera esquemática el proceso consistía en 4 pasos (5):

1.- Mezcla de polímeros
con el fármaco

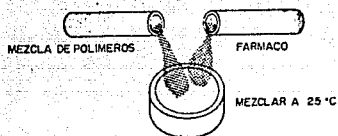


FIGURA 1

2.- Colocar la mezcla en
un molde cilíndrico

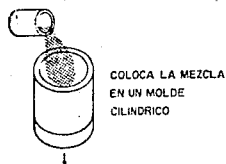


FIGURA 2

3.- Comprimir a las condiciones
previstas

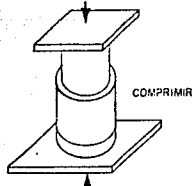


FIGURA 3

4.- Remover la matriz y exponer al medio de disolución

6.8 PRUEBAS DE DISOLUCION

Para las pruebas de disolución se siguió el procedimiento que marca la USP XX y se establecieron las siguientes condiciones de trabajo:

- a) El medio de disolución fue hidróxido de sodio 0.02N.
- b) Las revoluciones por minuto se establecieron en 50.
- c) El tiempo de disolución fue de 8 horas, tomando muestras de 1 ml cada hora, se reponía el volumen de la muestra con medio fresco.
- d) Al finalizar la prueba se adicionaban 5 ml de medio a cada muestra y se procedía a leer en el espectrofotómetro.
- e) Las lecturas de absorbancia se interpolaban con la curva de calibración.
- f) La temperatura del baño de agua del aparato de disolución fue de 37°C.

6.9 ELECCION DE LOS SISTEMAS OPTIMOS

Para la elección de los sistemas de liberación óptimos se determinaron 2 parámetros de elección los cuales fueron:

- Liberación del principio activo superior al 85 %.
- Tener un exponente de liberación "n" cercano a 1.0.

C A P I T U L O 7

R E S U L T A D O S

7 RESULTADOS

7.1 LOS INDICES DE HINCHAMIENTO DEL GEL (G.S.I.)

Las tablas 10-13 muestran los resultados de GSI para los diferentes sistemas binarios de polímeros:

TABLA 10 VALORES DE GSI PARA EL SISTEMA CAR-CAF

% DE POLIMERO HINCHABLE	Wo (g)	Wt (g)	GSI (%)	PROMEDIO
100	0.4954	8.00	1514	
100	0.4913	7.70	1467	1490
50	0.5130	4.40	757	
50	0.5110	3.80	643	700
30	0.4949	4.00	708	
30	0.4941	4.40	790	749
20	0.5126	2.10	309	
20	0.5035	3.20	535	422
10	0.5040	0.80	58	
10	0.5004	0.60	19	38
00	0.4983	0.49	00	
00	0.5004	0.50	00	00

Nota: Wo=peso inicial de la matriz, Wt=peso de la matriz después de 8 horas de hinchamiento, el promedio es de las lecturas expuestas. Las curvas de GSI únicamente indican si existe o no factibilidad de control del hinchamiento. La notación es la misma en las siguientes 3 tablas.

TABLA 11 VALORES DE GSI PARA EL SISTEMA CMC-CAF

% DE POLIMERO HINCHABLE	Wo (g)	Wt (g)	GSI (%)	PROMEDIO
100	0.5039	4.70	832	
100	0.5100	4.80	841	837
80	0.5120	4.00	681	
80	0.5127	4.50	777	729
60	0.5104	3.20	526	
60	0.5071	3.00	491	509
40	0.4844	3.10	539	
40	0.5073	3.10	511	525
20	0.4953	2.40	384	
20	0.5061	2.40	374	379

TABLA 12 VALORES DE GSI PARA EL SISTEMA HPC-CAF

% DE POLIMERO HINCHABLE	Wo (g)	Wt (g)	GSI (%)	PROMEDIO
100	0.5062	4.20	729	
100	0.4982	3.50	602	665
80	0.4999	4.30	760	
80	0.5002	4.65	829	795
60	0.5006	2.60	419	
60	0.4847	2.70	457	438
40	0.5033	3.00	496	
40	0.4974	1.60	222	359
20	0.5054	1.50	197	
20	0.5000	1.45	190	193

TABLA 1 3 VALORES DE GSI PARA EL SISTEMA MC-CAF

% DE POLIMERO HINCHABLE	W ₀ (g)	W _t (g)	GSI (%)	PROMEDIO
100	0.5170	5.90	1041	
100	0.5100	5.20	919	980
80	0.5024	4.70	835	
80	0.5086	4.90	863	851
60	0.5064	1.90	275	
60	0.4982	1.60	221	248
40	0.5007	1.20	139	
40	0.5032	1.40	178	159
20	0.5158	0.70	35	
20	0.4921	0.85	72	53

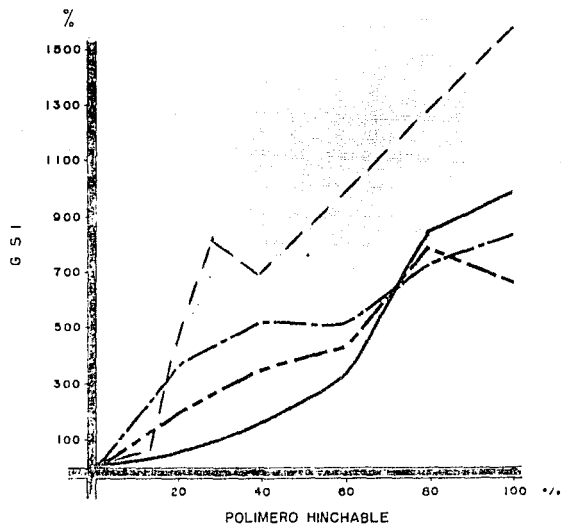
Estos resultados se muestran en la gráfica 1. Aplicando el método de mínimos cuadrados para los resultados de las tablas 10-13 se genera la tabla 14:

TABLA 1 4 RESULTADOS PARA LA APLICACION DEL METODO DE MINIMOS CUADRADOS A LOS GSI DE LOS SISTEMAS PROBADOS

	S I S T E M A			
	CAR	CMC	HPC	MC
r	0.958	0.948	0.922	0.928
r ²	0.918	0.898	0.851	0.861
m	14.722	7.473	7.450	10.546
b	51.962	122.070	36.095	-145.400

De esta tabla únicamente se utilizó el valor de ordenada al origen para explicar el orden de afinidad de los polímeros utilizados con el medio de disolución. Esto por la baja linealidad mostrada por los sistemas.

GRAFICA 1 GSI CONTRA % DE POLIMERO HINCHABLE



MC - CAF ————
 HPC - CAF - - - -
 CMC - CAF - · - · -
 CAR - CAF - - - -

7.2 RESULTADOS DE LIBERACION DE ALGUNOS SISTEMAS PROBADOS

La tabla 15 reúne los datos de liberación de algunos sistemas probados:

TABLA 15 VALORES DE CANTIDAD LIBERADA CONTRA TIEMPO

TIEMPO (hr)	S I S T E M A						
	MC-CAF 3-7 (mg)	CAR-CAF 1-4 (mg)	CMC-CAR 19-1 (mg)	HPC-CAR 19-1 (mg)	MC-CAR 19-1 (mg)	HPC-CAR 9-1 (mg)	MC-CAR 9-1 (mg)
1	8.74	0.79	11.18	10.02	9.52	5.49	4.29
2	22.08	5.71	29.28	28.28	23.54	14.27	12.57
3	35.63	11.27	48.40	46.08	40.02	23.89	21.57
4	45.92	15.83	63.19	59.43	49.69	34.06	31.00
5	58.37	21.76	75.83	72.26	61.10	46.15	41.56
6	69.15	27.52	89.22	83.76	70.97	54.59	57.60
7	78.73	-----	96.28	91.64	79.27	64.47	57.60
8	86.60	38.65	100.00	100.00	86.95	70.47	63.06

Para el cálculo de la fracción liberada de estos sistemas se hizo la siguiente consideración, a partir de:

$$F_t = M_t / M_{\infty} \quad \text{o} \quad F_t = 1 - M_r / M_o \quad \text{y} \quad M_r = M_o - M_t$$

donde F_t es la fracción liberada de fármaco, M_t es la cantidad liberada al tiempo t , M_{∞} es la cantidad liberada al tiempo ∞ , M_r es la cantidad remanente al tiempo t y M_o es la cantidad inicial de fármaco en la matriz. Al desconocer el valor de M_{∞} entonces se procedió a esta consideración:

igualando las primeras ecuaciones $M_t / M_{\infty} = 1 - M_r / M_o$

reacomodando terminos $M_t / M_{\infty} = M_o / M_o - M_r / M_o$

sustituyendo la tercer ecuación $M_t / M_{\infty} = M_o / M_o - [(M_o - M_t) / M_o]$

reacomodando $M_t / M_{\infty} = M_o / M_o - M_o / M_o + M_t / M_o$

eliminando terminos $M_t / M_{\infty} = M_t / M_o$

por lo tanto se puede considerar a M_o igual a M_{∞} y de esta manera obtener la

fracción liberada para poder aplicar la ecuación del modelo de Peppas(3).

Haciendo uso de la consideración anterior se calcula la fracción liberada para los sistemas y se genera la tabla 15:

TABLA 16 VALORES DE FRACCIÓN LIBERADA CONTRA TIEMPO

TIEMPO (hr)	S I S T E M A						
	MC-CAF*	CAR-CAF*	CMC-CAR*	HPC-CAR*	MC-CAR*	HPC-CAR*	MC-CAR*
	3-7	1-4	19-1	19-1	19-1	9-1	9-1
1	0.0874	0.0079	0.1181	0.1002	0.0952	0.0549	0.0429
2	0.2208	0.0571	0.2928	0.2828	0.2354	0.1427	0.1257
3	0.3563	0.1127	0.4840	0.4608	0.4002	0.2389	0.2157
4	0.4592	0.1583	0.6319	0.5943	0.4969	0.3406	0.3100
5	0.5837	0.2176	0.7583	0.7226	0.6110	0.4615	0.4156
6	0.6915	0.2752	0.8922	0.8376	0.7097	0.5459	0.5037
7	0.7873	-----	0.9628	0.9164	0.7927	0.6447	0.5760
8	0.8660	0.3865	1.0000	1.0000	0.8695	0.7047	0.6306

* Los resultados son promedio de 5 determinaciones.

Estos resultados se muestran en la gráfica 2.

Aplicando el método de regresión lineal por mínimos cuadrados a los resultados de la tabla 13 se obtuvo la tabla 17:

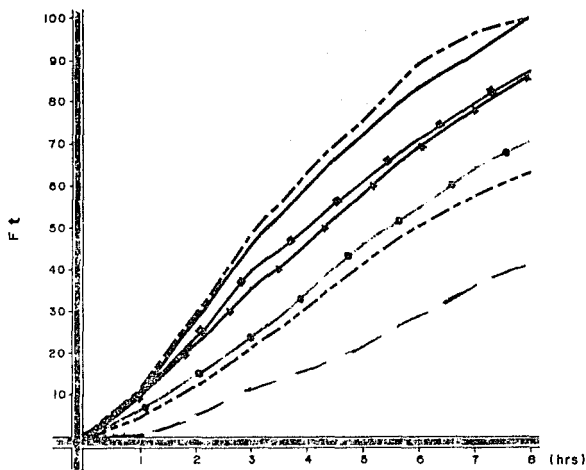
TABLA 17 RESULTADOS DE LA REGRESION LINEAL DE Ft CONTRA TIEMPO.

	S I S T E M A						
	MC-CAF	CAR-CAF	CMC-CAR	HPC-CAR	MC-CAR	HPC-CAR	MC-CAR
	3-7	1-4	19-1	19-1	19-1	9-1	9-1
r	0.9984	0.9927	0.9806	0.9898	0.9938	0.9960	0.9962
r ²	0.9968	0.9853	0.9616	0.9796	0.9804	0.9920	0.9923
m	0.1122	0.0505	0.1299	0.1287	0.1121	0.0949	0.0846
b	0.0010	-0.0311	0.0567	0.0284	0.0191	-0.0291	-0.0252

De esta tabla el valor más importante es la pendiente que nos representa la velocidad de liberación del principio activo. (marcada con la letra m)

Aplicando logaritmo natural al modelo de Peppas y después el método de regresión lineal por mínimos cuadrados y usándolo en los valores de Ft contra tiempo, se generó la tabla 18 :

GRAFICA 2 FRACCION LIBERADA CONTRA TIEMPO



MC - CAR 19:1	—■—
MC - CAR 9:1	- - -
MC - CAF 3:7	—▲—
CAR - CAF 1:4	—
HPC - CAR 19:1	- - -
HPC - CAR 9:1	—●—
CMC - CAR 19:1	—

TABLA 18 RESULTADOS DE LA REGRESION LINEAL DE Ln Ft CONTRA Ln TIEMPO

	S I S T E M A						
	MC-CAF 3-7	CAR-CAF 1-4	CMC-CAR 19-1	HPC-CAR 19-1	MC-CAR 19-1	HPC-CAR 9-1	MC-CAR 9-1
r	0.9956	0.9792	0.9875	0.9876	0.9921	0.9979	0.9958
r ²	0.9914	0.9588	0.9753	0.9753	0.9842	0.9959	0.9917
**m	1.0947	1.8147	1.0575	1.0867	1.0534	1.2426	1.3004
*b	-2.3321	-4.4584	-2.0309	-2.1215	-2.2240	-2.8365	-3.0368

* Este es el valor de K en el modelo de Peppas.

** Este es el valor de n en el modelo de Peppas

Los resultados de las tablas 17 y 18 se muestran en las gráficas 3 y 4 respectivamente.

7.3 LOS SISTEMAS OPTIMOS

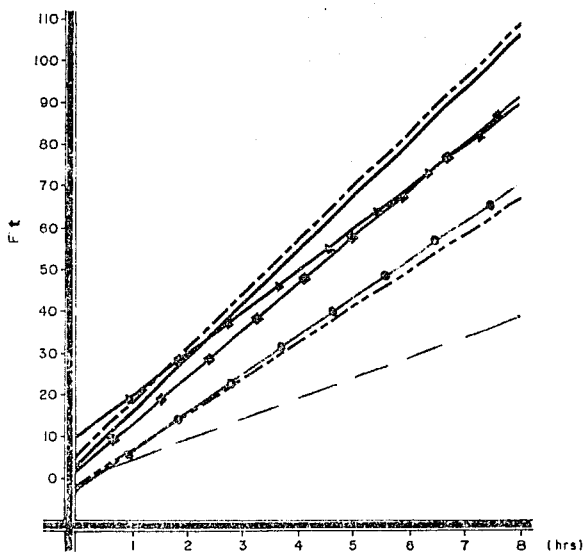
En base a los criterios definidos en el inciso 6.9 se procedió a clasificar a los sistemas óptimos generando con esto la tabla 19:

TABLA 19		LOS SISTEMAS OPTIMOS		
SISTEMA	EXPONENTE "n"	VELOCIDAD (mg/hr)	Ft(en 8 hr)	
MC-CAF 3-7	1.0947	11.22	0.8660	
HPC-CAR 19-1	1.0867	12.87	1.0000	
CMC-CAR 19-1	1.0575	12.99	1.0000	
MC-CAR 19-1	1.0534	11.21	0.8695	

7.4 CARACTERIZACION DE LOS SISTEMAS OPTIMOS

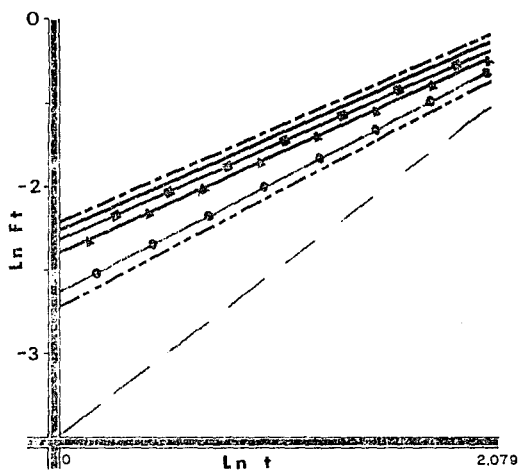
Se procedió a la caracterización matemática de los sistemas considerados como óptimos, para ello se obtuvieron los valores de "n" y "K" de la tabla 18, se determinó el coeficiente de difusión mediante la consideración hecha en el inciso 3.1 y utilizando un valor de grosor constante igual al valor del d_{vs} de las matrices utilizadas el valor promedio de 50 matrices fué 0.1085 cm, se procedió a determinar el valor del número de hinchamiento por lo que se hizo necesario utilizar el modelo de Lee (ya que el número de hinchamiento Sw esta implícito en su modelo), se obtuvo el valor de Ft (de 8 hrs) de la tabla

GRAFICA 3 REGRESION LINEAL DE Ft CONTRA TIEMPO



MC - CAR 10 : 1 —■—■—
 MC - CAR 9 : 1 - - - - -
 MC - CAF 3 : 7 —▲—▲—
 CAR - CAF 1 : 4 ———
 HPC - CAR 10 : 1 - - - - -
 HPC - CAR 9 : 1 —●—●—
 CMC - CAR 10 : 1 ———

GRAFICA 4 REGRESION LINEAL DE Ln DE Ft CONTRA TIEMPO



MC - CAR	10:1	—□—□—
MC - CAR	9:1	-----
MC - CAF	3:7	—△—△—
CAR - CAF	1:4	-----
HPC - CAR	10:1	-----
HPC - CAR	9:1	—○—○—
CMC - CAR	10:1	————

16 y se consideró el valor de $t_{1/2}$ como el tiempo en que la matriz liberaba el 50% de fármaco.

Con todos estos valores se construyó la tabla número 20 y que resume las características de los sistemas considerados como óptimos.

TABLA 20 CARACTERIZACION DE LOS SISTEMAS OPTIMOS

SISTEMA	n	K	$D_i \times 10^7$ ($\text{cm}^2 \cdot \text{seg}^{-1}$)	$S_{w_{\max}}$	Ft	$t_{1/2}$ (hr,min)
MC-CAF 3-7	1.0947	0.097	6.97	4.69	0.8660	4,32
HPC-CAR19-1	1.0867	0.119	6.33	5.16	1.0000	3,50
CMC-CAR19-1	1.0575	0.1312	7.82	4.18	1.0000	3,52
MC-CAR 19-1	1.0534	0.1082	5.05	6.47	0.8695	4,27

7.5 COMPARACION DE LAS DISOLUCIONES DEL SISTEMA MC-CAF 3-7 CON ALGUNOS MODELOS DE DISOLUCION.

Para poder realizar una comparación de este tipo es necesario que el parámetro dependiente sea colocado de manera congruente a todos los modelos, por lo que los modelos a utilizar (cinética cero, Hixon Crowell y Higuchi) se reacomodaron de la siguiente manera:

- Cinética cero 1.- $m = 100 - M t$
 Hixon y Crowell 2.- $m = [100^{1/3} - k t]^3$
 Higuchi 3.- $m = 100 - Q t^{1/2}$

donde:

m = % de fármaco no liberado
 M, k y Q son las constantes de cada modelo.

Al aplicar estos modelos a los datos de liberación del sistema MC-CAF 3-7 se genero la tabla 21:

TABLA 21 VALORES DE Ft DE LOS MODELOS MATEMATICOS PROBADOS

TIEMPO (Hr)	Ft(MC-CAF 3-7)	Ft ₁ *	Ft ₂ *	Ft ₃ *
0	0.0000	0.0000	0.2876	-0.3636
1	0.0874	0.1136	0.2931	0.0674
2	0.2208	0.2258	0.2984	0.2421
3	0.3563	0.3380	0.3242	0.3782
4	0.4592	0.4502	0.3742	0.4929
5	0.5837	0.5624	0.4566	0.5940
6	0.6915	0.6747	0.5795	0.6854
7	0.7873	0.7869	0.7511	0.7694
8	0.8660	0.8991	0.9794	0.8477

* Ft_n el subíndice indica el número del modelo que le corresponde.

Posteriormente se hizo la grafica 5 donde se muestra el comportamiento de estos modelos. Se realizó una comparación estadística como en el trabajo de Carstensen (26) en base a las desviaciones estandar, para demostrar que los modelos probados son totalmente diferentes y que el que mejor predice el comportamiento de los sistemas poliméricos hinchables es el de cinética cero.

Los resultados se muestran en la tabla 22 :

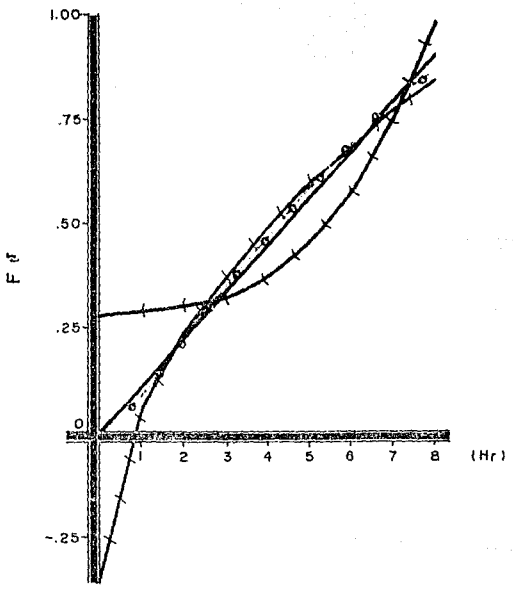
TABLA 22 COMPARACION ESTADISTICA DE LOS MODELOS UTILIZADOS

TIEMPO	Ft(MC-CAF 3-7)	Ft ₁ -Ft	Ft ₂ -Ft	Ft ₃ -Ft
0	0.0000	0.0000	0.2876	-0.3636
1	0.0874	0.0262	0.2057	-0.0227
2	0.2208	0.0050	0.0776	0.0213
3	0.3563	-0.0183	-0.0321	0.0210
4	0.4592	-0.0090	-0.0850	0.0337
5	0.5837	0.0213	-0.1269	-0.0103
6	0.6915	-0.0169	-0.1120	-0.0061
7	0.7873	-0.0005	-0.0362	-0.0179
8	0.8660	0.0331	0.1134	-0.0183
		0.0004	0.0260	0.0193

$$F_{3-1} = \frac{0.0193}{0.0004} = 48.25 > 5.1 = F_{crit} (5\%)$$

$$F_{2-1} = \frac{0.0260}{0.0004} = 65.00 > 5.1 = F_{crit} (5\%)$$

GRAFICA 5 COMPARACION DE Ft_n CONTRA TIEMPO



- Ft (MC-CAF 3:7) ○ ○ ○
- Ft1 (caso II) —————
- Ft2 (H & C) / / / / /
- Ft3 (Higuchi) / / / / /

C A P I T U L O 8

D I S C U S I O N

8.1 MODELOS MATEMATICOS UTILIZADOS

El modelo matemático de Peppas es de uso general y únicamente es indicati vo de si el proceso es fickiano o anómalo (3,7,10), se utilizó para definir el tipo de liberación en base al exponente "n" y la constante de liberación "K". La velocidad de liberación se obtiene diferenciando la ecuación original de Peppas, el coeficiente de difusión se obtuvo bajo la consideración de que al hincharse la matriz se acerca a la forma de una esfera.

Acerca del modelo de Lee se puede decir que es el modelo que hasta ahora explica de mejor manera el comportamiento de los sistemas hinchables(3); este modelo es resultado de un metodo refinado de integración que se ha utilizado con éxito en problemas de liberación de un soluto de una matriz polimérica cuando existen diferentes frentes en movimiento (24). Las principales consideraciones del modelo son: condiciones "sink" perfectas y volumen externo finito . Las so--luciones de este modelo son más precisas que los resultados de modelos como el de Higuchi y el de Hixon & Crowell.

El modelo de Korsmeyer (3) es únicamente una hipótesis acerca del compor--tamiento de los sistemas poliméricos hinchables, y con dificultad se acerca al comportamiento real de sistemas donde los frentes de difusión no esten bién de--finidos. Este modelo considera que la carga de soluto siempre será mayor que la solubilidad del mismo, que el cambio de volumen es muy pequeño, que el coeficien--te de difusión no se ve afectado por el gradiente de concentración que se genera al ponerse en contacto el sistema con el medio de disolución. También considera que la difusión del soluto en la región vítrea es virtualmente cero y que en cam--bio en la región elástica el coeficiente de difusión es grande.

Finalmente se hizo un tratamiento a los datos semejante al utilizado por Carstensen y colaboradores(26) y se utilizó para comparar los datos de libera--ción obtenidos con los modelos de Higuchi y Hixon & Crowell, esto unicamente con la intención de descartar algunas hipótesis que versan sobre cuál es el factor que determina la velocidad de liberación en un sistema hinchable, entre ellas pueden mencionarse las siguientes:

- La permeación del medio de disolución.
- La velocidad de erosión de fase (hinchamiento).
- La velocidad de disolución del fármaco en el medio que ha penetrado la matriz.
- La velocidad de difusión del fármaco en la fase elástica.

- La penetración del solvente a través de poros según Higuchi.

Existen investigaciones sobre la difusión de un penetrante en un polímero vítreo y con frentes en movimiento, como el modelo de Peterlin (22) para explicar un comportamiento tipo II. Pero este modelo no se dedica al problema de una liberación simultánea de un soluto, pero puede ser utilizada como un buen punto de partida para un modelo matemático más riguroso.

8.2 DISCUSION GENERAL

Para la caracterización de la capacidad de hinchamiento se procedió de la forma mencionada en el inciso 6.5. Como se puede observar en las tablas 10-13, se encontró un polímero que no hinchaba, el CAF, y cuatro polímeros que hinchaban. Por lo que se determinó usar el CAF como polímero de control del hinchamiento. Explicando su comportamiento en base a los grupos funcionales y a la baja compatibilidad que pudiesen tener éstos con el medio de disolución.

La elección de un polímero para el control del hinchamiento motivó la realización de las curvas de GSI (gráfica 1) donde se aprecia el comportamiento de mezclas binarias de polímeros, uno hinchable y el otro no hinchable, observándose que el CAF regulaba el grado de hinchamiento pero que los datos son insuficientes para poder determinar si dicho comportamiento sigue alguna tendencia.

También se eligió al CAR como polímero de control del hinchamiento por el comportamiento que presenta en la gráfica 1 donde se observa que existe un intervalo donde el CAR alcanza un equilibrio de hinchamiento con el medio de disolución de manera que ya no se hincha. En base a este comportamiento se eligió al CAR como segundo polímero de control del hinchamiento.

Al someter los datos de GSI contra porcentaje de polímero hinchable a una regresión lineal se encontró una correlación baja de manera que no se puede afirmar si el comportamiento es lineal o no. Lo que se puede decir es que los valores de ordenada al origen (ver tabla 11) nos muestran la afinidad de los polímeros con el medio de disolución, obteniéndose el siguiente orden:

CMC > CAR > HPC > MC

Y este resultado es lógico si se considera el tipo de grupos funcionales con que cuenta cada polímero.

Algunos autores han reportado que el control de la disolución de los polímeros se puede conseguir por diversos métodos, principalmente por métodos que generen uniones permanentes o estables de manera que se retarde la liberación

(3,5,11,13,16). Entre los métodos más utilizados se encuentra el de generar la reticulación de monómeros y crear cierto grado de entrecruzamientos que van a formar una especie de red para entrapar al fármaco. En este trabajo dicha metodología fué sustituida por un método más sencillo, que consistió en hacer mezclas binarias de polímeros de manera que uno de ellos hinchara y el otro no, este polímero actuó como retardador del hinchamiento. Como se observa en la gráfica 1. Además que se disminuyó la probabilidad de la presencia de residuos químicos en las matrices (17,19,20,21,25).

En base a los resultados obtenidos en las tablas 10-13 se propusieron diversos sistemas para su caracterización en base a pruebas de disolución, tal como se ve en el inciso 6.6 y algunos resultados se aprecian en la tabla 15. Donde se puede observar que algunos sistemas eran capaces de reunir las características para considerarlos óptimos.

Un sistema polimérico hinchable necesariamente presenta una transición vítreo-elástica para poder controlar la liberación del soluto y todavía no existe un modelo que explique de manera satisfactoria la liberación a partir de estos sistemas. Y ante el problema de caracterizar la velocidad de entrega de furosemida y con el antecedente de que los sistemas poliméricos hinchables no han sido caracterizados perfectamente, se procedió a utilizar un modelo matemático que fuese de uso general y a partir de dicho modelo iniciar la caracterización.

Los primeros resultados de este trabajo fueron alentadores, el valor del exponente "n" resultó muy cercano a la unidad y esto trae consigo una liberación con cinética de orden cero (3,5,7,10,15,23); como se puede apreciar en la tabla 16.

El obtener dicho exponente no era prueba suficiente de que los sistemas utilizados tuviesen una cinética de orden cero, se determinó el coeficiente de difusión, con la consideración de un grosor constante. De los valores obtenidos se confirmó que se trataba de una liberación anómala -respecto a la ley de Fick- y que los sistemas óptimos eran capaces de liberar de manera constante al cabo de 8 horas de disolución (por ejemplo el sistema MC-CAR 19-1 presentó una liberación de 11.21 mg/hr. Ver tabla 16).

La caracterización por medio de pruebas de disolución de los sistemas dió la pauta para seleccionar determinados sistemas, observándose los resultados en las tablas 17 y 18.

La elección de los sistemas óptimos se realizó en base a los parámetros del inciso 6.9 y aquellos sistemas que cumplieran con dichos requisitos se mues-

tran en la tabla 18 donde se observa que presentan una cinética muy cercana al orden cero por su exponente "n" bastante cercano a uno.

El modelo que mejor explica el comportamiento de los sistemas poliméricos hinchables es el modelo de Lee donde se maneja el concepto de erosión de masa como análogo al concepto de erosión de fase, donde en primer termino se refiere a sistemas con erosión de superficie y en segundo maneja el concepto de hinchamiento.

La caracterización de los sistemas óptimos se hizo en base al tratamiento mencionado en el inciso 7.4 y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 19 donde se puede apreciar que los sistemas óptimos presentan las características requeridas en el inciso 6.9 y además presentan un valor de coeficiente de difusión alto, un número de hinchamiento bajo y una vida media aceptable.

Las características que presentan los sistemas óptimos se pueden atribuir a diferentes hipótesis:

- El coeficiente de difusión del soluto es mayor que la velocidad de entrada del solvente (3,14,22,24). Esto se confirmó en los sistemas óptimos donde se podía apreciar un núcleo seco hasta poco antes de la disolución total.
- Una actividad del medio de disolución alta y compatible con el polímero hinchable (10,15,16,17).
- Una energía de activación elevada (entre 20 y 50 Kcal/mol) necesaria para la relajación molecular de los polímeros (14,15,23).
- Los polímeros presentaban un coeficiente de difusión muy bajo en estado vítreo y un coeficiente de difusión muy alto en estado elástico (3,10,15,22).

Los resultados de las tablas 21-22 muestran la comparación de uno de los sistemas óptimos con los modelos de cinética cero, Higuchi y Hixon & Crowell y además de demostrar que los 2 últimos modelos no son capaces de predecir el comportamiento de los sistemas poliméricos hinchables, también descartan algunas hipótesis acerca de qué procesos son determinantes en la liberación de un soluto a partir de los sistemas poliméricos hinchables.

Se descarta el proceso de permeación del medio de disolución por que los polímeros pueden actuar como "buffers" y de esta manera evitar un cambio drástico en las condiciones de liberación. Además de que la sustitución de enlaces puente de hidrógeno retarda el efecto que pudiese provocar el solvente.

También se elimina que el proceso de disolución del fármaco sea determinante en la liberación ya que las condiciones establecidas permitían su fácil disolución.

Otro proceso que se descarta es el de liberación por poros, ya que como se ve en la tabla 22 el modelo de Higuchi no es capaz de predecir el comportamiento

de los sistemas poliméricos hinchables.

La interpretación de las tablas 21-22 se reduce al punto de que 2 procesos son determinantes en la velocidad de entrega del soluto:

- La difusión del medio de disolución en la matriz (26,22).
- La difusión del fármaco a través de la capa elástica (3,14,22,26); la cuál debe ser rápida.

Finalmente los sistemas poliméricos hinchables tienen bastantes implicaciones. Por un lado se acercan a un sistema ideal de liberación sostenida de acuerdo a las características discutidas anteriormente, y por otro lado están relacionados con problemas donde existen frentes en movimiento como: procesos de cambio de estado, procesos de oxidación, etc. Ahí radica la importancia de investigar los procesos que involucran sistemas poliméricos hinchables.

8.3 INVESTIGACIONES PROPUESTAS

Se proponen las siguientes investigaciones para continuar el estudio sobre los sistemas poliméricos hinchables:

- 1.- Estudiar el efecto del peso molecular del soluto a liberar y hasta que límites se obtiene una liberación cercana a la cinética de orden cero.
- 2.- Estudiar el efecto de los excipientes sobre la Tg (temperatura de gelificación) y sobre la velocidad de entrega de fármaco.
- 3.- Determinar el efecto que ejerce la temperatura sobre estos sistemas.
- 4.- Determinar si existe el efecto Burst en estos sistemas y las implicaciones que con lleva el mismo.
- 5.- Que efecto tiene el pH sobre estos sistemas y si la isotonicidad del medio altera la velocidad de entrega.
- 6.- Un estudio sobre la influencia de la fuerza de compresión sobre el hinchamiento y la velocidad de entrega.
- 7.- Un estudio de estabilidad y el efecto de la humedad relativa sobre estos sistemas.
- Realizar una caracterización termodinámica de los sistemas poliméricos hinchables.

Los sistemas poliméricos hinchables obtenidos y que se consideraron óptimos presentaron las siguientes características:

- 1.-Son sistemas erosionables.
- 2.-Presentan una transición vítreo-elástica.
- 3.-Liberan al soluto por el mecanismo del hinchamiento.
- 4.-Presentan una liberación de FUROSEMIDA superior al 85 % en 8 horas además de una velocidad de entrega constante.
- 5.-Presentan una cinética cercana a la de orden cero - caso II de transporte , esto es liberación independiente del tiempo - y esto se manifestó con la presencia del exponente "n" para el modelo de Peppas con un valor cercano a 1.
- 6.-Presentan un número de hinchamiento cercano a uno.
- 7.-Presentan un coeficiente de difusión elevado.
- 8.-Los factores más importantes en la liberación a partir de un sistema polimérico hinchable son la velocidad de entrada del solvente y la difusión del fármaco en la capa elástica.
- 9.-Tienen una vida media de alrededor de 4 horas, debida a la compatibilidad termodinámica existente entre polímero y solvente

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

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

- 1.- REVISTA OFICIAL DEL XIX CONGRESO NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS DE 1986.
- 2.- REVISTA OFICIAL DEL XX CONGRESO NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS DE 1987.
- 3.- R.W. KORSMEYER Y N.A. PEPPAS IN "CONTROLLED RELEASE DELIVERY SYSTEMS" T.J. ROSEMAN, S.Z. MAUSDORF (ED) MARCEL DEKKER, N.Y. 77-90, (1983).
- 4.- R. LANGER, "DRUG THERAPY" , 217-231 (1983).
- 5.- R.A. SIEGEL Y R. LANGER, "PHARMACEUTICAL RESEARCH" , 1-9 (1984).
- 6.- CURSO DE ACCION SOSTENIDA, 1984, INSTITUTO TECNOLOGICO DE MASSACHUSETTS.
- 7.- R.S. LANGER Y N.A. PEPPAS. " BIOMATERIALS " , 2 , 201-214 (1981).
- 8.- D.S.T. HSIEH, W.D. RHINE Y R. LANGER, "J. PHARM. SCI. " , 72, 17-22 (1983).
- 9.- W.D. RHINE, D.S.T. HSIEH Y R. LANGER, "J. PHARM. SCI. " , 69, 265-269 (1980) .
- 10.- B. GANDFR, R. GURNY, E. DOELKER, " PHARM. ACTA HELV. " , 61 , 172 -184 (1986).
- 11.- R. LANGER Y N. PEPPAS, " J.M.S. REV. MACROMOL. CHEM. PHYS " , 61-126 (1983).
- 12.- R.W. KORSMEYER, R. GURNY, E. DOELKER, P. BURI Y N.A. PEPPAS, " INT. J. PHARM. " , 25-35 (1983) .
- 13.- C.T. REINHART, R.W. KORSMEYER Y N.A. PEPPAS , " INT. PHARM. TECH. " , 2, 9-16 (1981).
- 14.- H.B. HOPFENBERG, A. APICELLA Y D.E. SALEEBY, " J. MEMB. SCI. " , 8, 273-282 (1981).
- 15.- H.B. HOPFENBERG Y H.L. FRISCH. " POLYMER LETTERS" , 7, 405-409 (1969).
- 16.- N.A. PEPPAS Y R. GURNY, " PHARM. ACTA HELV. " , 58, 2-8 (1983).
- 17.- J.S. VRENTAS, C.M. JARZEBSKI Y J.L. DUDA, " AIChE JOURNAL" , 21, 894-901 (1975).

- 18.- J.S. VRENTAS Y J.L. DUDA, " J. POLYMER SCI. " ,15, 441-453 (1977).
- 19.- T.K. LAW, T.L. WHATELEY Y A.T. FLORENCE, " INT. J. PHARM. " ,21, 277-287 (1984).
- 20.- T.K. LAW, A.T. FLORENCE Y T.L. WHATELEY, "INT. J. PHARM. " ,33, 65-69 (1986).
- 21.- A.A. AL-SADEN, A.T. FLORENCE Y T.L. WHATELEY, " INT. J. PHARM. " ,5, 317-327 (1980).
- 22.- A. PETERLIN " J. POLYM. SCI. " ,17, 1741-1756 (1979).
- 23.- H.B. HOPFENBERG Y K.C. HSU, " POLYM. ENG. SCI. " ,18, 1186-1191 (1979).
- 24.- P.I. LEE , " J. MEMB. SCI. " ,7, 255-275 (1980).
- 25.- P.I. LEE . " J. PHARM. SCI. " ,73, 1344-1347 (1984).
- 26.- M. BAMBA, F. PUISIFUX, J.P. MARTY Y J.T. CARSTENSEN, "INT. J. PHARM. " ,2, 307-315 (1979).
- 27.- M. BAMBA, F. PUISIEUX, J.P. MARTY Y J.T. CARSTENSEN, "INT. J. PHARM. " ,3, 87-92 (1979).
- 28.- F.B. RUDOLPH, " J. POLYM. SCI. " ,17, 1709-1718 (1979).
- 29.- N.A. PEPPAS Y C.T. REINHART, " J. MEMB. SCI. " ,15, 275-287 (1983).
- 30.- N.A. PEPPAS, R. GURNY, E. DÖELKER Y P. BURJ. " J. MEMB. SCI. " ,7, 241-253 (1980).
- 31.- WINDHOLTZ , " THE MERCK INDEX ", MERCK & CO., RAHWAY, USA (1978).
- 32.- J.R. NIXON , " MICROENCAPSULATION DRUGS AND THE PHARM. SCI. " , MARCEL DEKKER, INC., N.Y. (1976).
- 33.- GOODMAN Y GILMAN , " LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA " , ED. MEDICA PANAMERICANA, MEXICO (1982) , 6a. ED. , PAGINAS 892 - 897 y 1659.
- 34.- L.Z. BEHET, " J. PHARMACOKIN. BIOPHARM. " , 7, 1-25 (1979).
- 35.- M. LITTFR, "FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL Y CLINICA" , ED. EL ATNEO, B.A. ARG. (1980), CAPITULO X . PAGINAS 837-846.

- 36.- B. BEFRMAN, " CLIN. PHARMACOL. THER. ", 32, 584-591 (1982)
- 37.- A. GENNARO (Editor), " REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES", MACK PUBLISHING CO. PHIL. USA (1985), 17 ed. PAG. 943
- 38.- A. VERGUEI, " BR. J. CLIN. PRACT. ", 37, 67-68 (1983)
- 39.- A. MARTIN , " PHYSICAL PHARMACY " , ED. LEA AND FEBIGER 3A. ED. (1983) PHILADELPHIA, USA, PAGES. 579.
- 40.- J.T. CARSTENSEN, " PHARMACEUTICS OF SOLIDS AND SOLID DOSGE FORMS" , WILEY INTERSCIENCE PUBLICATIONS, N.Y., USA(1977), PAGES. 44,224-8.