



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MEXICO

**CAMPUS CHAPULTEPEC
QUIMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
INCORPORADO A LA U.N.A.M**

**“Efecto de la proporción de polímero y de la adición
de Pharmatoce DCL 11 sobre la liberación de
metronidazol desde matrices flotantes de
Carbopol 971P NF y Metocel K4M”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A
ERIKA YADIRA CEDILLO RAMÍREZ



DIRECTOR DE TESIS:
Q.F.B. Osvelia Gutiérrez Herrera.

MÉXICO D.F

2013



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.

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada agradezco a Dios infinitamente por darme la oportunidad de terminar un ciclo más de mi vida, por haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor, gracias Dios por darme mucha paciencia y poder terminar y no desertar en el intento.

A mis Padres Juan José Cedillo Flores, Patricia Ramírez Gonzales

PAPA. Gracias por que creíste en mí, por sacarme adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte hoy gracias a ti puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuve impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y por el orgullo que sientes por mí, fue lo que me hizo ir hasta el final. Gracias papa por los valores que me inculcaste, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación tanto académica como de la vida. Ya no voy a escuchar la palabra “para cuando Erika...!!”

Mama. MA por tu amor infinito e incondicional por haberme apoyado en todo momento, por tus consejos, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona bien, has sido una pieza clave en mi desarrollo profesional y personal, por cada vez que te hablaba de que no podía, gracias por estar siempre a mi lado.

A las 2 gracias por haber fomentado en mí, el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida, los amo tanto.

A mis Hermanos y Sobrinos

Juan Carlos por acompañarme en las noches haciendo tareas, por tus consejos y por brindarme tu apoyo e incondicional.

Ernesto Cedillo por decirme tu puedes échale ganas, por compartir conmigo buenos y malos momentos, por demostrarme la gran fe que tienes en mi.

Noé (Noechin) y Frida (Cutupidis) Por hacerme tantas preguntas, luchare siempre por ser un ejemplo a seguir en todos los aspectos de mi vida y que ustedes se puedan sentir siempre orgullosos.

Al amor de mi vida

Héctor Flores Por su constante amor inexplicable para que concluyera un ciclo más, porque siempre has estado conmigo y me has apoyado incondicionalmente.

A mis amigas

Edith Por estos 5 años de aguante en la escuela, por tus consejos gratificantes e inolvidables y por decirme “para cuando, si no lo divulgo”

Ivonee Por compartir conmigo gratas experiencias y consejos únicos y maravillosos.

A mis profesores que me brindaron su sabiduría en varios campos del conocimiento ayudándome en aspectos que requerí para mi desarrollo profesional.

	INDICE	Página
	Índice	1
1	Introducción	2
2 y 2.1	Marco Teórico y Antecedentes	9 y 11
3	Disolución y Absorción de Fármacos	12
3.1	Proceso de Disolución	14
3.1.2	Factores que afectan la Velocidad de Disolución	18
4	Modelo de Cinética de Liberación de Fármacos	19
5	Matrices Hidrofilicas	21
6	Hinchamiento del polímero	22
7	Vectores Farmacéuticos	24
8	Objetivos	24
9	Equipo y Material	25
9.1	Sustancias y Reactivos	26
10	Metodología	26
10.1	Preparación de la Matriz	26
10.2	Hidratación de la matriz y tiempo de Flotación	27
10.3	Estudios de velocidad de Disolución	28
11	Resultados	29
11.1	Tiempo de Flotación	28
12	Comportamiento de Hidratación de las Tabletas tipo Matriz	31
13	Liberación de metronidazol desde las matrices	33
14	Discusión	55
15	Conclusión	56
16	Referencias	57

1 INTRODUCCION

Diseñar tecnologías de liberación controlada es cada vez más importante y necesario en el área farmacéutica ya que los fármacos de liberación controlada presentan ventajas de dosificación con respecto a otras formas farmacéuticas, entre ellas se encuentran la disminución de los efectos letales secundarios, el tiempo de actividad prolongado, y el brindar protección a fármacos sensibles a ataques enzimáticos o degradación ácida debido al pH local, etc.

En la actualidad, todo estudiante involucrado en el área farmacéutica aprende que el diseño de la forma de dosificación puede modificar la acción de la sustancia activa. La idea de poder incluir excipientes capaces de modificar la liberación del activo y por lo tanto aumentar su efecto, fue la concepción original de los primeros sistemas orales de la década de los '40 y principios de los '50. Estos sistemas se basaron en los usos de materiales oleosos capaces de retener el principio activo y cederlo lentamente en el organismo. La propuesta de liberación controlada como una disciplina distinta en el área farmacéutica data de finales de la década de los '60 cuando nuevas tecnologías fueron exploradas. Muchos autores consideran este inicio cuando las compañías Alza en Estados Unidos y Elan en Irlanda comienzan a utilizar polímeros para controlar la liberación de la forma de dosificación, en la cual su función principal es mejorar las propiedades terapéuticas de los fármacos incorporándolos en un sistema, que permita su liberación a la velocidad adecuada y en el entorno adecuado del organismo.

Con estos sistemas se pretende evitar alguno de los inconvenientes que tienen las formas de dosificación convencional existentes hoy por hoy. Crear tecnologías de liberación controlada es cada vez mas importante y necesario en el área farmacéutica ya

que los fármacos de liberación controlada presentan ventajas de dosificación con respecto a otras formas farmacéuticas, entre ellas se encuentran la disminución de los efectos tóxicos secundarios, el tiempo de actividad prolongado, y el brindar protección a fármacos sensibles a ataques enzimáticos o por degradación ácida.

Los pioneros en los sistemas de liberación controlada (SLC), fueron comprimidos orales, cápsulas y en algunos casos sistemas transdérmicos. Varios de estos sistemas llegaron a ser comercializados exitosamente en los siguientes veinte años (80') y algunos de ellos continúan siendo líderes en el mercado farmacéutico. ⁽¹⁾

La aplicación farmacéutica de polímeros para controlar la liberación del fármaco, en un sistema de dosificación que da lugar a varias definiciones, tales como sistemas inteligentes, dirigidos, novedosos, programados, etcétera. Todos coinciden en que el sistema vivo es capaz de controlar la concentración del activo; o de su ubicación en el organismo o ambos. En otras palabras, el sistema intenta controlar la liberación del activo en forma planeada y predecible en el tejido donde debe actuar. Los SLC tratan de mantener niveles plasmáticos semejantes a los logrados con una infusión intravenosa continua. ⁽²⁾

Otra aplicación de los polímeros en los sistemas bioadhesivos, esta basada en que estos presenten propiedades de fijación o adhesión a un sustrato biológico durante un tiempo prolongado. La bioadhesión es de interés, debido a que incrementa el tiempo de residencia de la forma de dosificación en el sitio de absorción, incrementando así la biodisponibilidad del fármaco.

Un sistema bioadhesivo o mucoadhesivo puede unirse específicamente a las moléculas de mucina (glicoproteína predominante en la mucosa) producidas por el estómago, duodeno y colon. Permaneciendo en la superficie del epitelio y existiendo el

tiempo de tránsito gastrointestinal. El fármaco se libera de forma lenta y continua a partir del polímero para finalmente llegar a la circulación.

La preparación de sistemas bioadhesivos incluye la adición de polímeros en la formulación, los cuales se adhieren a la superficie del epitelio gastrointestinal. Por otro lado los polímeros permiten desarrollar flotabilidad en diferentes formas de dosificación.

En el estómago los polímeros tienen contacto con los fluidos gástricos, formando un gel hidratado que funciona como una barrera de gel coloidal que controla la velocidad del fluido penetrante en el dispositivo y por consecuencia, la velocidad de liberación del fármaco. Por otro lado estas matrices son resistentes al ataque microbiano y exhiben alta biocompatibilidad con el organismo, por lo que se presentan para su implante in situ en el tratamiento de distintas enfermedades. Los materiales, que alojan en su interior a los fármacos, han sido manipulados con la finalidad de lograr que estos sean liberados en el sitio específico de acción. ⁽¹⁾

Los polímeros son extensamente usados en las formas farmacéuticas en forma de una película para enmascarar el sabor del fármaco, mejorar su estabilidad, facilitar su manejo, así como para modificar su liberación. ⁽³⁾ Se han efectuado diferentes técnicas para incrementar la retención gástrica de diferentes formas de dosificación incluyendo la flotación, el hinchamiento y la adhesión. El término biomaterial engloba todos los materiales introducidos en los tejidos corporales con propósitos terapéuticos específicos, de diagnóstico, o con propósitos preventivos. Estos materiales deben de ser *biocompatibles* lo que significa que no deben causar ninguna respuesta adversa significativa del medio fisiológico que dañe el biomaterial tras la interacción con los tejidos y fluidos corporales,

deben de biodegradarse en componentes no tóxicos, tanto química como físicamente, o por una combinación de ambas.⁽¹⁾ El Sistema flotante fue descrito por primera vez por Davis en 1968, llamándolo “Sistema de baja densidad”. Este tiene suficiente flotabilidad sobre el contenido gástrico, reteniéndolo en el estomago por un periodo prolongado⁽⁴⁾. Este sistema muestra un incremento en los tiempos de retención gástrica manteniendo la concentración plasmática del fármaco⁽⁵⁾.

Desde los albores del siglo XXI, la infección por *Helicobacter Pilory*, sigue siendo desde su descubrimiento por los médicos australianos Barry Marshall y Robin Warren, uno de los fenómenos científicos de mayor envergadura de la literatura biomédica, desde el momento que ellos lograron su cultivo a partir de una biopsia gástrica.

Desde un principio, esta bacteria Gram negativo ha provocado un profundo interés entre bacteriólogos, gastroenterólogos, especialistas en enfermedades contagiosas, biólogos estudiosos del cáncer, epidemiólogos, patólogos y científicos farmacéuticos. La posibilidad de que una bacteria fuese el agente patógeno que causara la gastritis, las úlceras pépticas, y con el tiempo, la aparición de un cáncer, era un reto difícil de demostrar; por lo que, para convencer a sus colegas y al mundo científico, Barry Marshall bebió una suspensión de *Helicobacter Pilory* y con ello demostró y validó uno de los principios, de los postulados establecidos por Koch, sobre la patología bacteriana; en este caso específico, para la gastritis, y así confirmó la hipótesis, de que esta bacteria es el agente etiológico de este padecimientos gástricos.⁽³⁵⁾

A partir de la confirmación del agente patógeno, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad gastroduodenal ha cambiado drásticamente. La enfermedad de la úlcera

péptica, actualmente se considera como una enfermedad de tipo contagiosa, en la que la eliminación del agente etiológico, es la úlcera.

Ante las evidencias que se acumulan día con día, se incrementa el consenso de reconocer cada vez más, la importancia que la infección por *Helicobacter pylori* que tiene sobre el desarrollo del cáncer gástrico, además de evaluar también la posible acción patógena que esta bacteria puede generar en otras enfermedades del tracto gastrointestinal.

(37)

La infección de *Helicobacter pylori* es una de las dos causas más comunes de la úlcera péptica. Por consecuencia, la erradicación de *H. Pylori* es ahora reconocida como una alternativa eficaz para el tratamiento de esta enfermedad con terapias convencionales. Una terapia satisfactoria no solo incluye nuevos fármacos, sino que incluye también formulaciones adecuadas de un sistema de liberación ⁽⁶⁾.

La amoxicilina y el metronidazol son fármacos efectivos en el tratamiento de infecciones de *H. Pylori* en situaciones in Vitro, probablemente pueden ser usada en el tratamiento de infecciones en situaciones “in vivo”. El fracaso que se ha reportado de estos antimicrobianos se atribuye a que presentaron concentraciones sub efectivas en el sitio de acción, después de la administración oral ⁽⁷⁾. Para superar algunas deficiencias del metronidazol, se propuso una estrategia de liberación gastroretentiva en forma de tabletas tipo matriz ⁽⁸⁾.

Los sistemas flotantes intragástricos son usados farmacéuticamente para mantener la liberación de los componentes activos. Para este fin se han utilizado aditivos con baja densidad (por ejemplo, ácidos grasos y alcoholes grasos) y agentes que generan gas, como el bicarbonato, el cual será conveniente para este propósito ⁽⁹⁾. Los sistemas flotantes de

liberación se han utilizado también para diferentes usos clínicos, obteniendo buenos resultados ⁽¹⁰⁾.

El sistema flotante de liberación que consiste en un tipo de efervescencia es una matriz polimérica que contiene componentes efervescentes como el bicarbonato de sodio. Las matrices se diseñaron para flotar en el estomago. El dióxido de carbono que es liberado por acidificación de la matriz en el contenido gástrico queda atrapado en el gel hidrocoloidal produciendo un empuje ascendente que mantiene la forma de dosificación flotando. Los componentes que genera el dióxido de carbono se mezcla íntimamente con los demás componentes para formar una tableta homogénea ⁽¹¹⁾.

De acuerdo a Smart (1992), entre los polímeros bioadhesivos más utilizados tenemos la siguiente lista, empezando por los polímeros de mayor poder bioadhesivo: carboximetilcelulosa, carbopol, policarbofilo, goma de tragacanto, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, pectina, goma acacia, povidona. La lista anterior nos indica que los polianiones con alta densidad de carga son muy adhesivos. De entre los polianiones se ha encontrado que los que contienen grupos carboxílicos, como los polímeros poliacrílicos, muestran gran adhesión ⁽¹⁾.

Los polímeros hidrofílicos son excelentes bioadhesivos por muchas razones. Debido a su naturaleza química, estos polímeros de alto peso molecular, se hinchan en contacto con el agua generando una gran superficie adhesiva con un máximo contacto con la mucina y controlando farmacéuticamente la liberación del fármaco desde la Hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC) que es un polímero frecuentemente usado en la formulación para controlar la disolución debido al mecanismo por el cual retarda la disolución del fármaco atribuido a la rápida gelificación de la periferia de la matriz

expuesta a los fluidos gástricos ⁽¹²⁾. El fármaco se liberó desde la matriz por difusión a través de los poros llenos de agua. Por consecuencia la velocidad de liberación se atribuyo a la porosidad y profundidad de la matriz. La flotación de las matrices es atribuida a la presencia de poros llenos de aire ⁽¹³⁾.

El Carbopol 971P NF es un polímero con elevado grado de enlaces cruzados, el cual provee viscosidad y bastante fuerza mucoadhesiva, este polímero tiene facilidad de hidratación y absorción en el agua que podría mantenerlo flotando rápidamente así como una rápida eficiencia en la gelificación ^(14,15). Las dispersiones acuosas de los polímeros de Carbopol muestran un intervalo de pH de aproximadamente 2.8 a 3.2. Las moléculas de carbómero en estado seco se encuentran enrolladas fuertemente. Cuando e dispersan en agua las moléculas se deben desarrollar completamente. Esto ocurre cuando se neutraliza el polímero con una base apropiada. El Carbopol 971 NF tiene características semi-entéricas, permite una liberación lenta en el estómago y una liberación inmediata del fármaco conforme el pH aumenta, en el tracto intestinal. Los Carbopoles tienen como rasgo característico una extremadamente rápida y eficiente gelificación ⁽¹⁵⁾.

Cambios severos en los factores de formulación como los tipos de excipientes y los procesos de manufactura, modifican la liberación del fármaco desde las tabletas tipo matriz.

El efecto de la adición del excipiente no poliméricos a la matriz produce un incremento de la velocidad de liberación si el excipiente es soluble como la lactosa; el incremento es menor si el excipiente es insoluble, como el fosfato tricalcico. Sin embargo el efecto dependerá de la concentración del mismo y a concentraciones bajas los

excipientes insolubles producen un descenso en la velocidad de liberación mientras que a concentración elevada se produce un incremento en la velocidad de liberación ^(16,17,18,19,20)

2. MARCO TEORICO

La velocidad de disolución de una droga se ve directamente influenciada por su solubilidad acuosa, lo cual se ve reflejado en el análisis de la siguiente ecuación:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD(C_s - C)}{h}$$

Donde **dC/dt** es la velocidad de disolución. **A** es el área disponible para la disolución, **D** es el coeficiente de difusión del compuesto, **C_s** es la concentración de la droga en el medio a tiempo **t** y **h** es el espesor de la capa de difusión.

De acuerdo a este análisis, entre las principales estrategias para aumentar la velocidad de disolución se encuentra la posibilidad de incrementar la superficie específica disponible para la disolución (disminuir el tamaño de partícula), modificar las propiedades hidrodinámicas del medio (disminuir el espesor de la capa de difusión y asegurar las condiciones) y aumentar la solubilidad aparente del compuesto en las condiciones fisiológicas más relevantes.

Una de las alternativas para aumentar la velocidad de disolución de fármacos, es la utilización de dispersiones sólidas (DS). Este término describe aquellas formulaciones donde la droga es dispersada homogéneamente en una matriz biológicamente inerte.

Estos sistemas han sido definidos como la “dispersión de uno o más principios activos en estado sólido en una matriz inerte (soporte) preparada para fusión, disolución con un solvente orgánico o una combinación fusión-disolución.

Como soporte para estos sistemas son utilizados materiales hidrosolubles como polietelenglicoles (PEG), polovinilpirrolidona (PVP) y azúcares. Sin embargo, la utilización de polímeros poco solubles, también ha sido evaluada a los fines de desarrollar tantos sistemas de liberación inmediatamente como de liberación prolongada. Más recientemente, se han incorporado el agregado de surfactantes a las dispersiones sólidas a los fines de mejorar las propiedades de disolución de la droga.

Actualmente es de gran importancia obtener formas farmacéuticas sólidas que presenten un sistema de Liberación Controlada (SLC). Estos sistemas tienen como objetivo incrementar la duración del efecto del principio activo, y conseguir que los niveles plasmáticos sean eficaces y se mantengan durante más tiempo.

La velocidad de disolución se puede definir como la cantidad de fármaco que se disuelve en cada unidad de tiempo, a partir de una forma sólida de dosificación (condiciones: estándar de temperatura, composición del medio ambiente e interfase sólido /líquido).

Las formas de dosificación de liberación sostenida se hallan en el centro de la investigación en cuanto a una terapia mejorada, tanto por medio de una mejor adaptación al paciente como por medio de menores incidencias de reacciones adversas de los fármacos. De manera ideal, una forma de dosificación de liberación controlada proporcionara una

concentración terapéutica del fármaco en la sangre que se mantiene por todo el intervalo de dosificación con una reducción de la relación de concentración

La velocidad de disolución de los fármacos administrados en forma sólida, puede ser el paso limitante en el proceso de absorción. La liberación del fármaco esta determinada por las variables de la forma farmacéutica, incluyendo las propiedades fisicoquímicas del fármaco y factores de formulación, como los materiales y métodos usados en la manufactura.

La velocidad de disolución es un elemento clave en el control de la duración del efecto del fármaco, y por ello diferentes formas del mismo medicamento pueden tener los mismos ingredientes activos, pero difieren en la velocidad de disolución. Si se supe una droga en una forma que no es rápidamente disuelta, el fármaco puede ser liberado más gradualmente en el tiempo alcanzando una más larga duración en su acción. El tener esa larga duración en su acción puede mejorar su compliance siendo que el medicamento no tiene que ser tomado tan a menudo. Además, una forma de liberación lenta mantendrá concentraciones en rangos terapéuticos aceptables por un período de tiempo más duradero.

2.1 ANTECEDENTES

En vista de la importancia que tiene la velocidad de disolución para la liberación del principio activo a nivel de forma farmacéutica, así como el posible tratamiento de infecciones con *H. Pylori*, se vio la necesidad de hacer un estudio de las características de disolución de tabletas “tipo matriz”. En este estudio se utilizaría una prueba física “in vitro”, para estimar la liberación del ingrediente activo desde una forma farmacéutica oral, buscando ciertas ventajas a la forma farmacéutica como:

1. Mayor efectividad terapéutica
2. Disminuir la intervención del paciente (menor frecuencia de administración)
3. Optimizar el uso del activo (menor cantidad requerida)
4. Reducir los efectos irritantes
5. Favorecer el paso de sustancias a través de membranas biológicas
6. Mejorar las propiedades de compactación
7. Mayor valor en el mercado de los medicamentos (preferencia del usuario).
8. Sencillez en su manufactura (procesos y maquinaria)

La finalidad de todas las preparaciones de liberación controlada es proporcionar una mayor duración de respuesta farmacológica después de la administración de la forma de dosificación que se experimenta ordinariamente después de la administración de una forma de dosificación de liberación inmediata. Tales períodos más largos de respuesta proporcionan muchos beneficios terapéuticos inherentes que no se logran con los productos de liberación inmediata de breve acción.

3. DISOLUCION Y ABSORCION DE FARMACOS

El proceso de absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación presistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad y la cantidad con que el fármaco accede a la circulación sistémica y los factores que pueden alterarla. El conocimiento de las características de absorción de un fármaco es útil para seleccionar la

vía de administración y la forma farmacéutica óptimas para cada caso, así como para conocer las repercusiones que puedan tener sobre la respuesta.

Un principio básico de la absorción de fármacos, es que esta se lleva a cabo únicamente después de que el fármaco este en solución.

El diseño actual de formas farmacéuticas, esta basado particularmente en principios teóricos de difusión y de disolución.

Cuando una tableta es introducida en el tracto gastrointestinal la matriz sólida se va desintegrando en gránulos y estos gránulos se desintegran en partículas finas. La desintegración, disgregación y la disolución pueden ocurrir simultáneamente con la liberación del fármaco.

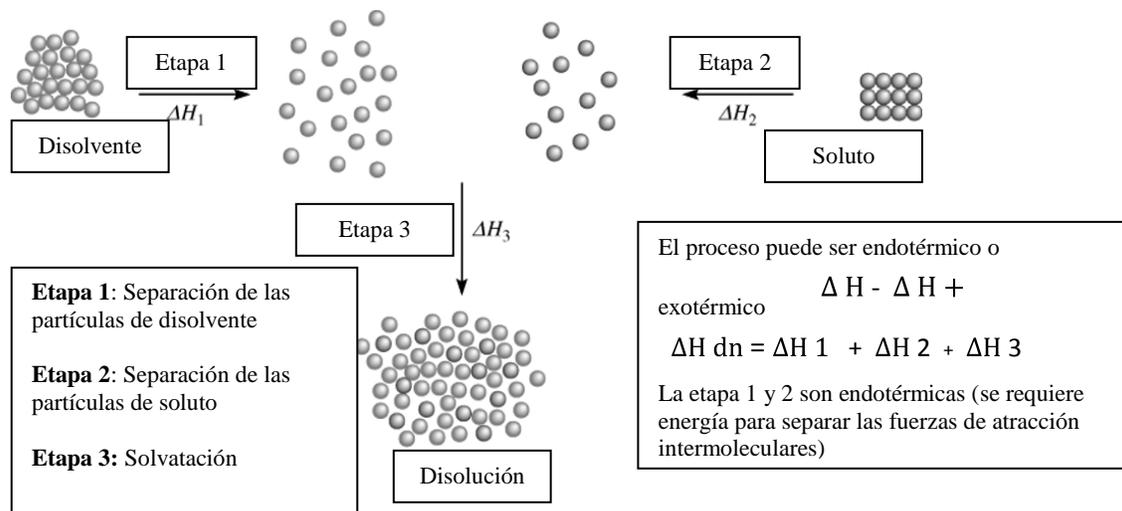
La efectividad de la liberación del principio activo desde la tableta, para la absorción sistémica, depende algunas veces del tiempo de desintegración y de la disgregación de los gránulos. Sin embargo, de mas importancia es la velocidad de disolución del fármaco; frecuentemente la disolución es el paso limitante en la biodisponibilidad de fármacos con bajas solubilidades. Esto se debe al retraso de las diversas etapas involucradas en la liberación del Principio Activo y que en consecuencia disminuyan el acceso del mismo a la circulación sistemática.

Como el proceso de disolución precede al proceso de absorción, cualquier factor que influya sobre la velocidad de disolución, ha de influir también sobre la absorción y puede afectar la intensidad y la duración de la respuesta biológica. Por lo tanto, se considera que el proceso de absorción es regulado por el proceso de disolución⁽²¹⁾.

3.1 PROCESO DE DISOLUCION

En los estados líquido y sólido, las moléculas se mantienen unidas por atracciones moleculares. Cuando un soluto se disuelve en un disolvente las partículas del soluto ocupan posiciones de las moléculas de disolvente. El que una partícula de soluto pueda reemplazar a una de disolvente depende de la fuerza de las interacciones:

- ❖ SOLUTO-SOLUTO S-S
- ❖ DISOLVENTE DISOLVENTE D-D
- ❖ SOLUTO-DISOLVENTE S-D



El proceso de solubilidad se considera un proceso físico si ocurre una solvatación e hidratación y un proceso químico si ocurre una ionización. Si la atracción S-D es más fuerte que la atracción S-S ó D-D, el proceso de disolución es favorable o exotérmico ($\Delta H_{dn} < 0$).

Si la atracción S-D es más débil que la atracción S-S ó D-D; el proceso de disolución es endotérmico ($\Delta H_{dn} > 0$).

El proceso de disolución está regido por dos factores:

- ❖ Energético determina si el proceso es endotérmico o exotérmico.
- ❖ Aleatorio, este factor se refiere a la tendencia natural hacia el desorden o entropía.

El factor aleatorio justifica el por qué un soluto puede disolverse aún si la atracción entre sus propias partículas es más fuerte que la atracción S-D (Proceso de disolución endotérmico). Al mezclar las partículas de soluto y disolvente se produce un aumento en el desorden o entropía, el aumento en el desorden del sistema favorece la solubilidad de una sustancia. por lo general: En un proceso de disolución endotérmico, un aumento de temperatura aumenta la solubilidad de la sustancia en un determinado disolvente. En un proceso exotérmico un aumento de temperatura disminuye la solubilidad, si una sustancia con proceso de disolución endotérmico aumenta su solubilidad al aumentar la temperatura; significa que el factor aleatorio está influyendo más que el energético.

La mayoría de los fármacos que son suficientemente solubles en agua, son absorbidos por un proceso de primer orden y por lo tanto no tienen problemas de biodisponibilidad. Sin embargo, algunos fármacos que son pocos solubles tienen baja velocidad de disolución, por lo cual, es una paso limitante en el proceso de absorción. La disolución y finalmente la biodisponibilidad de fármacos poco solubles pueden ser influida por diversos factores. Entre los factores más importantes que son propios del fármaco se encuentran: la solubilidad, el tamaño de partícula, la forma del cristal y grado de hidratación.

Las teorías que describen el mecanismo de disolución ó solvatación de un sólido, derivada de los estudios sobre la transferencia de masa de soluto, han permitido el desarrollo de tres teorías de transferencia de masa en la interface sólido-líquido.

- 1) La teoría de la capa
- 2) La teoría de penetración
- 3) La teoría de renovación de superficie

Se ha propuesto como más conveniente la combinación de la teoría de la penetración con la teoría de capa. Mientras que estas teorías difieren en algunas cosas, todas hacen la suposición de que el equilibrio en la concentración de saturación, se encuentra en la interface sólido-líquido y que la transferencia de masa es el paso lento, por lo tanto, es el paso que controla la velocidad de disolución.

De acuerdo a la teoría de la capa de difusión, la disolución de un fármaco se efectúa mediante:

- a) La disolución del fármaco sobre la superficie sólida (interfase)
- b) La transferencia al medio de disolución

La interacción de estos procesos determina la proporción de la disolución del fármaco. Para un fármaco hidrofóbico el proceso de disolución influye mas en la liberación, mientras que en un fármaco hidrofílico influye mas el proceso de transporte (absorción)

La disolución puede ser considerada como un proceso complejo, compuesta de la interacción sólido-solvente. El proceso involucra el rompimiento de enlaces interionicos o intermoleculares en el soluto, la separación de las moléculas del solvente para proveer espacio para el soluto y la interacción entre el solvente y la molécula del soluto.

Los Factores que influyen en la velocidad de disolución:

- Propiedades fisicoquímicas del fármaco
- Factores relacionados con la forma farmacéutica
- Factores de almacenaje y empaque

Propiedades fisicoquímicas que influyen en la disolución

- Estado amorfo o cristalino
- Grado de hidratación
- Estado químico (ácido, base o sal)
- Tamaño de partícula

Factores del fármaco que influyen en la disolución

- Área superficial y tamaño de partícula
- A menor tamaño de partícula mayor disolución
- Forma amorfa y cristalina
La forma amorfa es más soluble que la cristalina
- Polimorfos: La forma metaestable es más soluble
- Formas anhidras e hidratadas: La forma anhidra es más soluble
- Sales: Las sales sódicas o potásicas se disuelven más rápidamente que el ácido libre. Las sales de aluminio de ácidos débiles y sales de palmoato de bases débiles presentan una disolución más baja.
- Sales

3.1.2 FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Una de las propiedades fisicoquímicas que es influida significativamente por el grado de hidratación es la solubilidad acuosa por lo cual, generalmente la forma anhidra de un compuesto orgánico es más soluble que la forma hidratada.

Existen otros factores que están relacionados con la forma farmacéutica, su composición y el método de fabricación. Entre ellos tenemos: la concentración del fármaco; la presencia, cantidad y tipo de excipiente así como la fuerza de compresión.

La velocidad con la cual el sólido entra en solución al disolverse en un líquido, fue propuesta en términos cuantitativos por Noyes y Whitney como:

$dc/dt = kS(C_s - C_t)$ donde la velocidad de disolución se expresa (dc/dt), k es la constante de la velocidad de disolución, como diferencia de la concentración con respecto al tiempo S es el área superficial del sólido que disuelve, el C_s es la concentración de la saturación del fármaco en la capa de difusión y C_t es la concentración, a un tiempo dado, del fármaco en un medio disolución. Una forma para aumentar la velocidad de la disolución de fármacos probablemente solubles es la de aumentar la superficie disponible para la disolución. Esto se hace reduciendo el tamaño de partícula o dividiendo la forma de dosificación en dos tabletas o cápsulas más pequeñas, con un área superficial combinada más grande⁽²²⁾.

La velocidad de Disolución depende:

- ❖ La agitación
- ❖ El grado de subdivisión
- ❖ La temperatura
- ❖ La presión en el caso de los gases

La velocidad de disolución aumenta con:

La agitación ya que habrá mayor contacto entre las partículas de soluto y de disolvente. Un aumento en el grado de subdivisión de las partículas sólidas o líquidas (esta última por aspersion por ejemplo: puesto que se aumenta la superficie de contacto y habrá mayor exposición de partículas S-D. Un aumento de temperatura, aumenta la energía cinética de las partículas, hay mayor posibilidad de separación de las partículas de S y las D; se disminuye el tiempo para que se de el proceso de disolución. Un aumento de presión en sistemas gaseosos, aumenta el contacto de las partículas S-D.

4. MODELOS DE CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Existen muchas desventajas asociadas al empleo de determinados fármacos. Éstos se distribuyen en el organismo según sus propiedades físicas, tales como la solubilidad, coeficiente de partición y carga. En consecuencia, los fármacos pueden alcanzar gran variedad de sitios en los cuales puede que se encuentren fuera de su intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva, y por tanto, con efectos secundarios negativos.

Actualmente existen dos métodos para mejorar la acción de los fármacos:

1. *Liberación controlada*, que trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo. Se trata de alcanzar una cinética de liberación de orden cero y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo (comparándolo con los cambios intermitentes de concentración en las dosificaciones convencionales), y

2. *Liberación dirigida hacia lugares específicos*, que trata de asegurar que el fármaco es liberado en el lugar requerido, y al mismo tiempo mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo.

Los sistemas avanzados de liberación controlada ofrecen un grado significativo de libertad en la elección del lugar de aplicación. Mientras que muchas formulaciones *tradicionales* deben ser inyectadas o ingeridas, los sistemas poliméricos de liberación controlada pueden ser localizados virtualmente en cualquier cavidad corporal, de modo que estos soportes de fármacos pueden situarse en el organismo en, o cerca de la zona enferma, pueden ser implantados, o pueden ser adheridos externamente a la piel, gracias a ello han aparecido nuevas rutas posibles de administración de fármacos. Se ha investigado la administración sistémica de medicamentos a través de las membranas nasales (ruta nasal), de las membranas mucosas de la boca (ruta oral), del ojo (ruta oftálmica), de la piel (ruta transdermal), entre otras. ⁽²²⁾

La liberación oral ofrece una accesibilidad excelente, de modo que los sistemas de liberación de fármacos pueden ser incorporados y eliminados con facilidad. La membrana mucosa de la boca también proporciona una ruta de administración para las terapias sistémicas. La adhesión a la mucosa se consigue empleando un polímero o combinación de polímeros como la hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, polimetacrilato de metilo y poliacrilato de sodio, que presentan propiedades adhesivas en contacto con la saliva

En la siguiente tabla se encuentran los posibles mecanismos de transporte y tipo de liberación de los fármacos en el organismo:

Valores de n	Mecanismo de transporte	Tipos de liberación
0.5	Difusión fickiana	Dependiente del tiempo $f(t^{1/2})$
$0.5 < n < 1$	Transporte (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 $f(t^{n-1})$

Tabla 1. Mecanismo de transporte y tipos de liberación de acuerdo al modelo semiempírico de Korswayer Pepas.

- a) *La raíz cuadrada del tiempo o velocidad de liberación fickiana.* Muestran una liberación rápida, seguidas por una disminución en su liberación conforme pasa el tiempo. En este tipo de liberación el mecanismo dominante es el difusional.
- b) *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.
- c) *Anomalías.* Son las velocidades que se encuentran entre los dos tipos anteriores. Su liberación inicial rápida, aunque mas lenta que la liberación fickiana y va disminuyendo conforme transcurre el tiempo. Existe una combinación entre el mecanismo difusional y de hinchamiento ⁽²³⁾.

5. MATRICES HIDROFILICAS

Las matrices hidrofílicas contienen polímeros gelificantes que al entrar en contacto con los fluidos gástricos, sufren una rápida hidratación seguida por su hinchamiento. El

sistema matricial así formado puede pasar a través del tracto gastrointestinal sin romperse, liberando el fármaco progresivamente.

La liberación del principio activo puede realizarse por dos procesos simultáneos (figura 1):

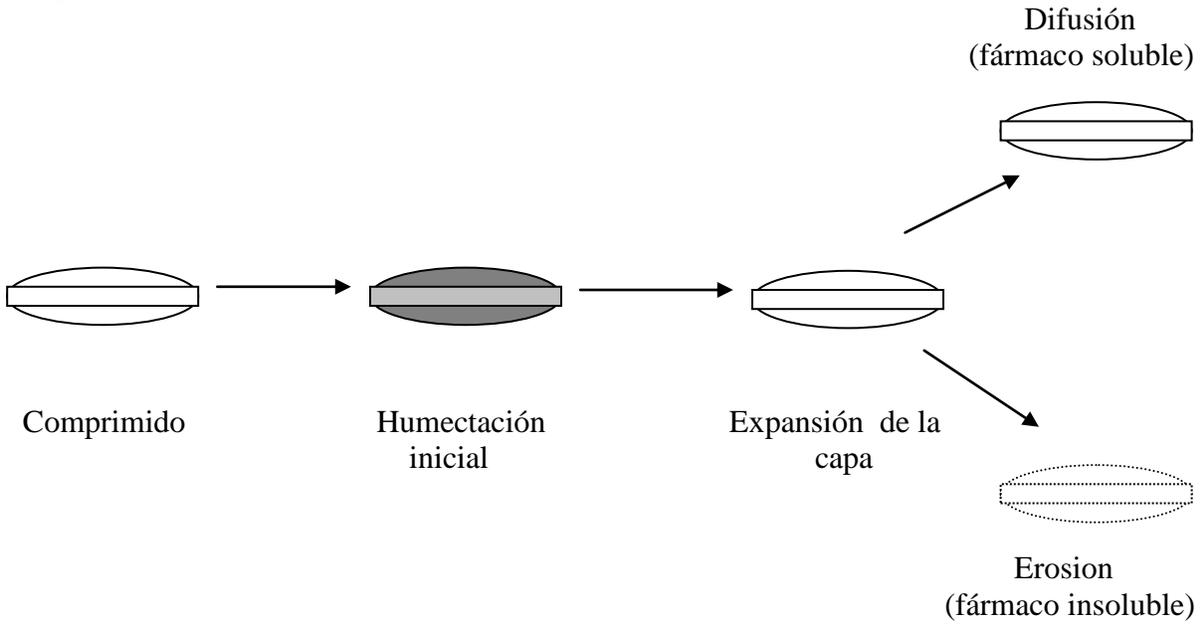


FIGURA 1. Mecanismos de liberación de matrices hidrofílicas

El predominio de uno u otro mecanismo está directamente relacionado con la hidrosolubilidad del principio activo. Si el fármaco es hidrosoluble predomina su difusión a través del gel barrera y si el fármaco es poco soluble en agua, la erosión será el proceso principal en la liberación ⁽¹⁾.

6. HINCHAMIENTO DEL POLIMERO

Sistema que es activado por el disolvente, es decir, la liberación del fármaco está regulada por la velocidad de hinchamiento del polímero. Los polímeros reticulados

químicamente por uniones covalentes o físicamente, al estar en contacto con el disolvente acuoso se hincharán y formaran un hidrogel.

Los perfiles de liberación obtenidos en estos sistemas dependen tanto de la velocidad de hinchamiento así como de la velocidad de difusión del fármaco, los cuales están determinados por las propiedades y proporciones del fármaco y el tipo de gel así como del grosor de la capa a través de la cual difunde el fármaco. Así, es posible encontrar los siguientes casos:

Caso 1. Cinética de liberación en función de la raíz cuadrada del tiempo (perfiles fickianos). Se presenta cuando al penetrar en el disolvente la hidratación del polímero es más rápida que la difusión del fármaco a través del sistema.

Caso 2. Perfiles no fickianos. El hinchamiento del polímero y la difusión del fármaco a través de la matriz generalmente no sigue una liberación fickiana, debido a la existencia de una relajación molecular. El polímero utilizado se hidrata lentamente y en consecuencia la velocidad de hinchamiento también es lenta. Al existir la penetración del disolvente existe un fenómeno de transición de fase de una estructura vítrea a la del hule. En estos perfiles no fickianos pueden obtenerse cinéticas de orden cero o transporte caso II, donde la velocidad de liberación no cambia con el transcurso del tiempo, es lineal.

Caso 3. Combinación de cinéticas. Pepas y Sholin (1989) propusieron un modelo heurístico y derivaron una ecuación, la cual es muy útil para cuantificar la cantidad aproximada del fármaco liberado por difusión fickiana y por relajación del polímero.

$$\frac{Q_1}{Q_\infty} = k_1 t^{1/2} + k_2 t$$

Donde el primer término del lado derecho representa la contribución fickiana y el segundo término el caso II de la contribución de relajación, k_1 y k_2 corresponde a las velocidades de liberación para los mecanismos del caso I y caso II respectivamente ^(1,23).

7. VECTORES FARMACÉUTICOS

Los beneficios de los sistemas de liberación controlada de fármacos son muchos, destacando la disminución de los efectos secundarios, la posibilidad de disminuir la dosis y el aumento de tiempo entre dosificaciones.

Los efectos de liberación controlada abarcan una amplia gama de técnicas, desde aerosoles para la terapia de inhalación hasta cápsulas de alta tecnología que liberan su carga a sitios específicos en el cuerpo. Otra forma diferente de lograr esta finalidad se refiere al uso de transportadores que lleven el fármaco al lugar de acción en la dosis y tiempos destacados.

La idea de usar transportadores no es nueva. Paul Erlich, uso el termino “la bala mágica” para un dispositivo que liberaba los fármacos directamente a un lugar específico. Sin embargo, la primera tecnología potencialmente útil se encontró muchos años después, en 1958, con el descubrimiento de los liposomas ⁽²⁴⁾.

8. OBJETIVOS:

- La infección de *Helicobacter pylori* es una de las dos causas mas comunes de la ulcera péptica, por consecuencia, el propósito fundamental del presente trabajo es

diseñar una forma farmacéutica de liberación controlada (SLC) la cual nos permita mantener concentraciones plasmáticas constantes por periodos extensos, dándonos como resultado que sin las variaciones en el nivel del activo se prevengan los efectos adversos, mediante un sistema tipo matriz, donde las partículas del fármaco, en este caso metronidazol, estén distribuidas uniformemente en el seno de un polímero llamándolo “Sistema flotante tipo matriz”.

- Examinar los efectos de bicarbonato de sodio, Lactosa DCL 11, así como el comportamiento de flotación e hidratación sobre el perfil de liberación del metronidazol en matrices poliméricas de Carbopol 971P NF y Metocel K4M. Obteniendo resultados para entender mejor la flotabilidad de la tableta y el control de la liberación.

9. EQUIPO Y MATERIAL

- Espectrofotometro BECKMAN DU-650 UV- VISIBLE, Digital
- Disolutor TEMSA – JT R09, Mexico
- Pulverizador TEKMAR A-10, Janke and Kunkel GmbH, Germany
- Prensa hidráulica
- Microscopio Digital DC2-156-S con cámara adaptada para microfotografías.
- Balanza Análítica Sartorius Digital MOD.45033 MICRO.
- Bernier (General Tools, New York).

9.1 SUSTANCIAS Y REACTIVOS

- Carbopol 971P NF B.F. Goodrich Co., por Noveon-Mexico.
- Metocel K4M por COLORCON de México.
- Metronidazol por Quimica ALKANO México.
- Pharmatoce DCL11 por HELM de México.
- Bicarbonato de sodio de J.T. BAKER México.
- Ácido Clorhídrico 0.1 N.

10. METODOLOGIA

10.1 PREPARACION DE LA MATRIZ

Antes de la preparación de la matriz, el metronidazol fue pulverizado durante 1 min usando el pulverizador analítico (TEKMAR A-10, Jankel GmbH, Germany). El bicarbonato de sodio fue pulverizado reduciendo las partículas por 10 min en un mortero.

Una primera serie de tabletas tipo matriz se elaboró por una matriz básica de 400 mg de polímero y 150 de metronidazol. Parte del polímero se constituyó por diferentes proporciones de bicarbonato de sodio (8, 12 y 24 %) teniendo una matriz con un peso total de 550 mg. Una segunda serie de tabletas tipo matriz contiene 12 % de bicarbonato de sodio y diferentes cantidades de Lactosa DCL 11, de 50, 100, 150 ,200

y 250 mg; manteniendo constante el peso total de la matriz reduciendo el contenido de polímero.

Con la ayuda de una espátula, la mezcla de la formulación de polvo correspondiente a 20 tabletas se mezclaron por 30 min.

El peso del polvo de una tableta se comprimió a una presión de 137 MPa durante 10 segundos, con un juego de punzones planos de 12.5 mm de diámetro

NOTA: En las tabletas tipo matriz no se utilizó lubricante.

10.2 HIDRATACION DE LA MATRIZ Y TIEMPO DE FLOTACION

El hinchamiento de la tableta se determinará midiendo la expansión axial y radial de las tabletas tipo matriz, encontradas expuestas en el medio de disolución. Previo al estudio de disolución las dimensiones, de la tableta matriz se midieron con la ayuda de un calibrador (General Tools, New York). La hidratación de las tabletas se llevó a cabo utilizando las condiciones descritas en los estudios de disolución.

A intervalos de 1 hora, y durante 8 horas las tabletas se removieron del medio de disolución, midiendo las dimensiones con un microscopio con cámara digital (National Optical & Scientific Instruments, USA). El volumen de la tableta se calculó considerando la forma de cilindro recto. El resultado se registró como promedio de tres repeticiones.

El tiempo de flotación se determinó observando la flotabilidad de las tabletas, durante el estudio de disolución los resultados se registraron como el promedio de tres repeticiones.

10.3 ESTUDIOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Los estudios de velocidad de disolución se determinaron en un aparato de disolución siguiendo las especificaciones de la USP 26 aparato II (TEMSA – JT R09, México). Una vez controlada la temperatura del medio de disolución a 37°C en 900ml de HCl 0.1 N, y acondicionando las propelas a 50 r.p.m, depositó una tableta con un peso total de 550 mg .

Muestras de 1 ml se removieron del medio de disolución a intervalos de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas; empleando una jeringa adaptada a un sistema de filtración en el cual se utiliza un prefiltro de micro fibra cristalina con tamaño de poro de 0.45µm. Cada tableta se midió independientemente y las muestras tomadas se registraron con el Espectofotometro DU-650 a 276 nm.

Todos los análisis espectrofotométricos en cada intervalo de tiempo son llevados a cabo por triplicado. El promedio de los datos fueron obtenidos para calcular los parámetros de regresión de las curvas de disolución correspondiente a cada formulación.

11. RESULTADOS

11.1 Tiempo de flotación de Carbopol 971 NF y Metocel K4M en tableta matriz

El comportamiento de las tabletas de Carbopol que fueron sometidas en el medio de disolución, después de algunos minutos se observó que prácticamente no flotaron. La adición de 8 % y 12 % de bicarbonato de sodio en matrices de Carbopol que contienen 150 mg de metronidazol superó las 8 horas de flotabilidad. Sin embargo la matriz que contenía (24 %) de bicarbonato de sodio flota por debajo de las 8 horas (228min).

Este desempeño de las tabletas se atribuye a una relativamente rápida y completa hidratación de las matrices de Carbopol, lo cual resulta en su rápido hundimiento. Las burbujas de CO₂ que se forman después de la adición de bicarbonato de sodio hacen que las matrices floten, a pesar de su rápida hidratación. Sin embargo, las burbujas de CO₂ desaparecen progresivamente con el tiempo, conforme la hidratación de la matriz progresa. La distribución de las burbujas se agrupan en el centro y disminuye hacia la periferia de la matriz. La adición del bicarbonato de sodio (densidad del polvo sedimentado = 1.369g/cm³, densidad verdadera = 2.173 g/cm³) no solo produce burbujas de gas sino que también incrementa la densidad de la matriz, empujándola hacia abajo. La densidad del Carbopol es de 0.260 g/cm³, mientras que su gravedad específica es de 1.41; ⁽¹⁸⁾. A bajas concentraciones de bicarbonato, el efecto de las burbujas es suficiente para hacer que las matrices floten a pesar de su mayor densidad de las tabletas. En efecto de las burbujas de gas prevalece por aproximadamente 4 horas. Las matrices de Carbopol se hunden después de que ciertas cantidades de burbujas han desaparecido a través de la capa hidratada de gel. Las matrices de Carbopol con una mayor concentración de bicarbonato de sodio (20% y

24%) flotan por solo unos minutos, debido a que su mayor densidad prevalece sobre el empuje ascendente que producen las burbujas de CO₂.

Por otro lado, las matrices que solo contienen Methocel flotan mas de 8 horas, en la misma manera que lo hacen las matrices adicionadas de 150 mg de metronidazol. La adición de bicarbonato de sodio (8%-24%) no reduce el tiempo de flotación el cual se mantiene por más de 8 horas.

Las matrices de Methocel, las cuales se hidratan rápidamente solo en su superficie, retiene su porosidad o sus burbujas originales de aire por mas tiempo permitiendo la flotación por más de 8 horas. Las matrices de Methocel adicionadas de 150 mg de metronidazol mantienen también su flotación por más de 8 horas. Después de la adición de bicarbonato de sodio (8% - 24%) el tiempo de flotación de las matrices continúan siendo mayor a 8 horas.

En la fig. 1 (Pág. 32) se muestra el tiempo de flotación de las matrices con un peso de 150 mg de metronidazol, con 12 % de bicarbonato de sodio a diferentes cantidades de Lactosa DCL 11 obteniendo una matriz total con un peso de 550 mg. Aumentando las cantidades de Pharmatoce DCL 11, las matrices de Metocel se mantienen flotando por un periodo largo, manteniéndolas flotando las ocho horas. Por otra parte la adición de Pharmatoce DCL 11 (50-250 mg) en matrices de Carbopol se observa que no flotan las 8 horas (cero hrs).

Las proporciones incrementadas de Pharmatoce DCL 11 en las tabletas de Carbopol, incrementa la densidad de la tableta llevando las matrices en un tiempo de flotación constante, sin embargo decrecen proporcionalmente con la adición de Pharmatoce

DCL 11. La matriz se va hundiendo después de que las burbujas se forman por lo que no es suficiente la compensación porque se observa que desaparece la capa de gel.

12. COMPORTAMIENTO DE HIDRATACION DE LAS TABLETAS TIPO MATRIZ

Las matrices inmersas en agua se hinchan y eventualmente se disuelven. Cuando se encuentran en el agua, empiezan a expandir y por lo tanto incrementa su grosor. Inicialmente el agua se retuvo a través de la matriz polimérica, las cadenas de polímero llegan a estar más hidratadas y el gel más diluido. Probablemente descienda la concentración ante una concentración de polímero suficientemente baja para permitir el desprendimiento y separación de las cadenas desde la matriz gelificada. De esta manera disminuye el grosor de la matriz, debido a la disolución polimérica. El polímero de la matriz simultáneamente se va hinchando mientras que la disolución contribuye a la erosión del polímero^(26,27,28).

La matriz hidratada incrementa rápidamente su volumen, llegando a su máximo, para después decaer. El polímero se hincha progresivamente en dirección a volúmenes altos, produciendo la disolución polimérica lo contrario.

La matriz de Metocel con 8 % de bicarbonato de sodio muestra un incremento en la hidratación llegando a un máximo de 2034 mm³, después declina ver Fig 4 (Pag 32). La adición de bicarbonato de sodio en las matrices de Metocel expande el volumen sin que se formen grandes agregados de gas, formadas después una reacción en el medio de disolución con ácido, incrementando el volumen de hidratación. Esto ocurre a pesar de la reducción de masa de polímero que son sustituidas en cantidades equivalentes por el

bicarbonato de sodio añadido. La matriz se expande disminuyendo su consistencia facilitando la erosión. Un incremento de la erosión de la capa de gel en matrices hidrofílicas pueden ser atribuido a la presencia de partículas sólidas en el gel que reduce la resistencia o la erosión, haciendo la matriz más erosionable ⁽²⁹⁾. Las burbujas de gas se pueden considerar como la producción de un resultado similar. La adición de 12 % de bicarbonato de sodio incrementa más el volumen de hidratación en la matriz de Metocel llegando a un volumen máximo de 2853 mm³, sin embargo, la adición de 24 % de bicarbonato de sodio muestra un volumen máximo de hidratación de solo 1837 mm³. Esto pone en evidencia que incrementa el efecto de la erosión, además de que enfatice la reducción del volumen de la matriz, que ocurre debido a la disminución del contenido polimérico de la matriz.

El incremento de la adición de bicarbonato de sodio en matrices de Metocel produce un incremento máximo en el volumen de hidratación que llega a su máximo, pero después declina. El mismo efecto se observa en las matrices de Carbopol, sin embargo, el volumen de hidratación fue diferente. Las matrices de Carbopol a las que se les añadió bicarbonato de sodio muestran un volumen de hidratación de 2251, 2463 y 1786 mm³ para matrices que contenían 8, 12 y 24 % de bicarbonato de sodio respectivamente.

La fig. 2 (Pag 33) muestra el cambio en el volumen de hidratación que refleja el hinchamiento y la erosión, en matrices de Metocel con (12%) de bicarbonato de sodio, que ocurre cuando se adicionan con diferentes proporciones de Pharmatose DCL 11. En la fig. 3 (Pag 34) se muestra el efecto de 3 proporciones diferentes de Pharmatose DCL 11. Esto es atribuido a una disminución de la consistencia de la matriz que quedó por el espacio vacío producido después de la disolución de Pharmatose DCL 11. Sin embargo esto se debe

también a una disminución de la proporción del polímero que se genere después de una sustitución con las diferentes cantidades de Pharmatose DCL 11.

13. Liberación de metronidazol desde las matrices

Los datos de liberación desde sistemas hinchables pueden analizarse de acuerdo a la expresión de potencias que se muestra en la ecuación 1. La cinética y el mecanismo de liberación del fármaco, para cada sistema se investigo llenando los datos de liberación dentro de esta ecuación.

$$M_t/M_{inf} = k * t^n \quad \text{o} \quad \ln (M_t/M_{inf}) = n * \ln (t) + \ln (k) \quad (1)$$

Los términos en esta ecuación se describen como sigue: M_t , es la cantidad de fármaco liberada a un tiempo dado t ; M_{inf} , es la cantidad total de fármaco liberada después de un periodo prolongado de tiempo; k , es la constante cinética; y n , el exponente indicativo del mecanismo de liberación del fármaco. Los valores de (n) van desde 0.5 (depende de $t^{1/2}$, referida generalmente como liberación tipo Fick) a 1, que representa el caso de transporte tipo II el cual se considera controlado por relajación. Los valores de intermedios indicarían un proceso anómalo que corresponde con un mecanismo asociado tanto a la difusión así como a la relajación. Cuando los valores de (n) son mayores que el valor mencionado para el caso II de transporte ($n > 1.0$), se dice que se habla entonces del súper caso II de transporte el cual es controlado por erosión (25, 26). En el caso que la matriz tenga forma cilíndrica, se dice que (n) sería 0.45 en lugar de 0.5 y que sería 0.89 en lugar de 1.0 (27).

Los perfiles de liberación de metronidazol desde matrices de Carbopol 971P NF y Methocel K4M, conteniendo diferentes proporciones de bicarbonato de sodio, producen

líneas rectas para los datos correspondientes a la disolución hasta las 8 horas. Aunque las diferencias en los perfiles de disolución son pequeñas, es claro que las matrices de Methocel liberan mayores cantidades de metronidazol que las matrices de Carbopol. Las matrices de Methocel que contienen 8, 12 y 24% de bicarbonato de sodio liberan respectivamente después de 5 horas proporciones de metronidazol de 43, 55 y 49%. Para las mismas proporciones de bicarbonato de sodio, las matrices de Carbopol liberan respectivamente 43, 50 y 48%. Los datos completos que caracterizan las formulaciones con diferentes proporciones de bicarbonato de sodio se registran en la tabla 1. (Pag 36).

Como se puede observar en la figura 4 (Pag 35), los datos de liberación de metronidazol muestran que la tendencia es la misma a la mostrada por el volumen máximo de hidratación (V_{max}) alcanzado por esas formulaciones. Aunque el metronidazol liberado después de 5 horas y el V_{max} no muestran una relación simple, es claro que los cambios en la liberación del fármaco reflejan los cambios producidos en el V_{max} después de la adición de diferentes proporciones de bicarbonato de sodio a las matrices. Las matrices de ambos polímeros que contienen 12% de bicarbonato de sodio liberan mayores cantidades de metronidazol que las matrices con 8% y 12% de bicarbonato de sodio. Este comportamiento parece ser debido en parte a los volúmenes de hidratación antes mencionados. De acuerdo a resultados aun no publicados, otro factor que contribuye para llegar a un máximo y después una disminución en el fármaco liberado después de 5 horas es la presencia de burbujas de CO_2 . Estas burbujas reducen la superficie disponible para el transporte del agua y del fármaco a través de la matriz gelificada.

Los cambios producidos en los parámetros de regresión de los perfiles de liberación del metronidazol, después de la sustitución de parte del contenido en polímero con bicarbonato

de sodio, también se correlacionan con V_{max} ; en la misma manera que lo hace el fármaco liberado después de 5 horas. El valor más elevado de la constante de liberación (k) corresponde con el valor más elevado de V_{max} . Aunque no se encuentran relacionados de una manera simple, esto significa que el aumento en el volumen de hidratación corresponde con un valor más elevado de la constante de liberación. Se puede asumir que una mayor expansión de la matriz facilita el transporte de agua y de fármaco.

De la misma manera que en otros casos (28), la hidratación más rápida de las matrices corresponde con menores valores del exponente indicativo del mecanismo de liberación (n). El mayor volumen de hidratación alcanzado por las matrices conteniendo 12% de bicarbonato de sodio permite una mayor velocidad de liberación del fármaco y un menor impacto de los efectos de relajación y erosión, antes de que una cantidad dada del fármaco se haya liberado.

El efecto de la adición de diferentes proporciones de Pharmatose DCL11 sobre el perfil de liberación de las matrices de Methocel con 12% de bicarbonato de sodio se describe en la figura 5 (Pag 37). El aumento en las proporciones de Pharmatose DCL11 produce un aumento en la disolución del metronidazol. Esto está en concordancia con un reporte previo acerca de la disolución de pelanserina desde matrices de HPMC/lactosa (15). Los datos completos que caracterizan el efecto del Pharmatose DCL11 sobre las matrices de Methocel K4M se registran en la tabla 2 (Pag 38).

El aumento de la disolución de metronidazol con el aumento de las adiciones de Pharmatose DCL11 es el resultado de un aumento en la porosidad y una disminución de la consistencia de las matrices. Esto se atribuye a un aumento en los poros llenos de agua que se producen después de la disolución del Pharmatose y a la obstrucción de las uniones entre

las partículas del polímero. Esta circunstancia provoca un aumento en la permeabilidad de la matriz así como una disminución de la consistencia de la matriz que facilita la relajación y la erosión. Mientras que después de la adición del bicarbonato de sodio a las matrices poliméricas se esperaba un efecto doble, la expansión de la matriz y su relajación y erosión, en el caso del Pharmatose DCL11 su adición no produce directamente una expansión de la matriz pero si un aumento en la permeabilidad de la matriz debido a un aumento en la porosidad y en la relajación y erosión de la matriz. El resultado de estos efectos es una reducción progresiva del volumen de hidratación de la matriz y una menor restricción para la disolución del fármaco. La consecuencia es un aumento en la disolución del metronidazol.

El efecto de la adición del Pharmatose DCL11 sobre el volumen máximo de hidratación y sobre el exponente indicativo del mecanismo de liberación (n) de los perfiles de liberación del metronidazol se describe en la figura 6. el aumento en la adición de Pharmatose DCL11 reduce exponencialmente el volumen máximo de hidratación alcanzado por las matrices. Las matrices aumentan progresivamente su porosidad debido a la disolución de cantidades crecientes de Pharmatose DCL11 mientras que reducen su consistencia debido a los poros y a una menor proporción del polímero y debido también a la obstrucción de las uniones entre las partículas del polímero. La menor consistencia de la matriz permite un aumento en la relajación/erosión, evidenciado por el aumento en los valores del exponente indicativo del mecanismo de liberación (n).

La constante de liberación (k) de la ecuación 1 también sufre cambios figura 7 (Pag 40). Una disminución de los valores de esta constante corresponden con el aumento en las adiciones de Pharmatose DCL11; de la misma manera que el aumento en la adición de

Pharmatose DCL11 corresponde con una disminución de los valores del volumen máximo de hidratación (V_{max}) alcanzado por las matrices.

La disminución de los valores de V_{max} , mostrada al aumentar las proporciones de Pharmatose DCL11 en las matrices de Methocel, puede atribuirse a un menor contenido de polímero el cual se asocia con una menor capacidad de la matriz para hincharse. Sin embargo, también puede atribuirse a una menor disponibilidad de agua para el proceso de hinchamiento debido a una competencia entre el polímero que se hincha y el Pharmatose DCL11 que se disuelve, particularmente cuando la proporción de Pharmatose DCL11 es alta.

Esta inferencia deriva del hecho de que la cantidad de agua que penetra la tableta esta limitada. El excipiente soluble competirá por el agua disponible, consumiendola parcialmente, dejando solo una parte del total del agua que penetra la tableta para el despliegue de la capacidad del polímero para hincharse. El resultado de esta competencia por el agua es una inhibición mutua entre el proceso de hinchamiento del polímero y la disolución del excipiente soluble en agua; esta competencia por el agua disponible disminuye su actividad para mejorar la disolución del fármaco. Esta competencia por el agua disponible es más fuerte conforme la avidéz del polímero por el agua es mayor (29).

Como consecuencia de estos hechos, la liberación del fármaco podría ser limitada. De esta manera, la constante de liberación (k) disminuye con el aumento en la adición del Pharmatose DCL11. Parece ser que la porosidad y la consistencia de las matrices son las principales variables que afectan la velocidad de liberación. Sin embargo, la competencia entre el polímero que se hincha y el Pharmatose DCL11 que se disuelve, por el agua

disponible en el interior de la tableta, contribuye también para modificar la velocidad de liberación del fármaco.

Los perfiles de disolución de las matrices de Carbopol 971P NF que contienen 12% de bicarbonato de sodio, 150 mg de metronidazol y cantidades variables de Pharmatose DCL11 se describen en la figura 8 (Pag 41). Los parámetros de regresión correspondientes, el tiempo de flotación y los volúmenes máximos de hidratación alcanzados por las matrices de las diferentes formulaciones de Carbopol se registran en la tabla 3 (Pag 42).

Los resultados son similares a los obtenidos con las matrices de Methocel. El aumento en las proporciones de Pharmatose DCL11 produce matrices de Carbopol con mayores velocidades de disolución del fármaco. Sin embargo, el comportamiento de hidratación del Carbopol no permite la conservación de la integridad de las matrices a elevadas proporciones de Pharmatose DCL11. Matrices conteniendo 200 mg y 250 mg de Pharmatose DCL11 por tableta empiezan a perder su forma de tableta después de 4 horas y 1 hora respectivamente.

Esta desintegración parcial de las matrices de Carbopol se puede atribuir a la antes mencionada competencia por el agua disponible entre el polímero que se hincha y la disolución del excipiente soluble en agua. El agua consumida para la disolución del Pharmatose DCL11 no permite una hidratación suficiente del polímero para desarrollar fuerzas adhesivas que mantengan completa la integridad de las matrices de Carbopol. El mayor énfasis de esta competencia por el agua disponible se puede atribuir a la mayor afección por el agua del Carbopol. La higroscopicidad del Carbopol (8-10% Peso/peso), a una humedad relativa de 50%, es mucho mayor que la de la hidroxipropil metilcelulosa

(desorción 1.3% - sorción 4.5%) (18). Esta puede ser la razón para un efecto más drástico del Pharmatose DCL11 sobre las matrices de Carbopol que sobre las matrices de Methocel.

La pérdida de consistencia de las matrices de Carbopol, debido a la adición de Pharmatose DCL11, es mayor que la de las matrices de Methocel. La adición de Pharmatose DCL11 produce una inversión del comportamiento observado antes en las matrices que contienen el polímero y el bicarbonato de sodio. Las matrices de Methocel/bicarbonato de sodio liberaban el metronidazol más rápido que las matrices de carbopol/bicarbonato de sodio debido a una mayor expansión de las matrices de methocel. Sin embargo, la mayor pérdida de consistencia después de la adición del Pharmatose DCL11, debida a un aumento de la porosidad, y la mayor competencia por el agua disponible que contribuye a la separación o erosión de partículas desde las matrices de Carbopol disminuye su capacidad para restringir el transporte del fármaco. Este comportamiento se puede relacionar con las diferencias en higroscopicidad y con las diferentes características de hidratación de los polímeros. Mientras que el Carbopol se hidrata completamente volviéndose más susceptible a los efectos de la adición del Pharmatose DCL11 las matrices de Methocel se hidratan rápidamente solo en su superficie, retrasando el proceso de hidratación y los efectos del Pharmatose DCL11. En consecuencia, las matrices de Carbopol que contienen Pharmatose DCL11 liberan más rápido el fármaco que las correspondientes formulaciones que contienen Methocel.

Aunque el efecto de separación de partículas desde las matrices de carbopol es más evidente a proporciones elevadas de Pharmatose DCL11 (200-250 mg/tab), la figura 9 (Pag 43). muestra que este efecto inicia a menores proporciones de Pharmatose DCL11 (100-150 mg/tab). La figura 9 describe el efecto de la porporción de Pharmatose DCL11 sobre el

exponente indicativo del mecanismo de liberación del metronidazol (n) desde las matrices de Cabopol y Methocel. Sin embargo, a una proporción de 100 mg/tab empieza una pequeña desviación de su tendencia que es más evidente a proporciones de Pharmatose ≥ 150 mg/tab. Los valores del exponente (n) caen a menores valores con el aumento de la proporción del Pharmatose DCL11.

La hidratación y formación del gel más rápidas en las matrices de Carbopol se evidencia con mayores valores del exponente (n) y menores valores de la constante de liberación (k) tablas 1, 2 y 3 (Pag 36,38 y 42). Sin embargo, la separación parcial de partículas desde las matrices de Carbopol no solo reduce los valores del exponente (n) sino que aumenta también los valores de la constante de liberación (k), debido a una mayor área superficial disponible para la disolución del fármaco (figura 10). En este caso, esto se observa a proporciones de Pharmatose DCL11 ≥ 150 mg/tab.

La figura 11 (Pag 45). muestra que la liberación de metronidazol después de 8 horas es siempre mayor en las matrices de carbopol, con excepción de aquellas matrices que contienen solo el polímero y el bicarbonato.

Las matrices de Carbopol se hidratan rápidamente, permitiendo la disolución del Pharmatose. Las partículas de Pharmatose aumentan la permeabilidad de la matriz para el fármaco a través de los poros llenos de agua que quedan en su lugar y a través de una disminución de la consistencia de la matriz, incrementando el transporte del fármaco.

En el caso de las matrices de Methocel se supone que el Pharmatose se disuelve a menores velocidades que en las matrices de Carbopol. Las partículas sólidas del Pharmatose, las cuales permanecen algún tiempo extra en la matriz, disminuyen y retrasan

la velocidad de liberación del metronidazol desde las matrices de Methocel. Esto se observa prácticamente como una disminución del metronidazol liberado después de 8 horas desde las matrices de Methocel conteniendo 50 mg de Pharmatose, comparadas con las matrices sin Pharmatose. El aumento en la concentración del Pharmatose DCL11 en las matrices de Methocel produce efectos similares a los antes mencionados para las matrices de Carbopol.

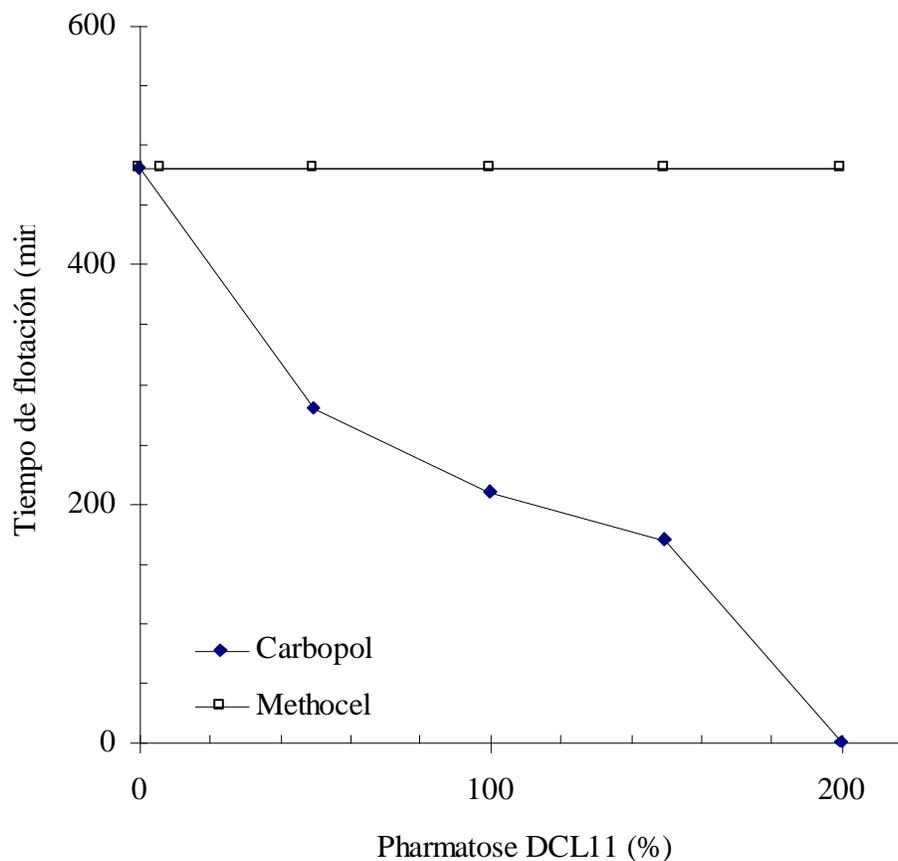


Figura 1. Tiempo de flotación de matrices de Carbopol 971P NF y Methocel K4M con 150 mg de metronidazol, 48 mg bicarbonato de sodio y cantidades variables de Pharmatose DCL11. Peso total de la matriz de 550 mg.

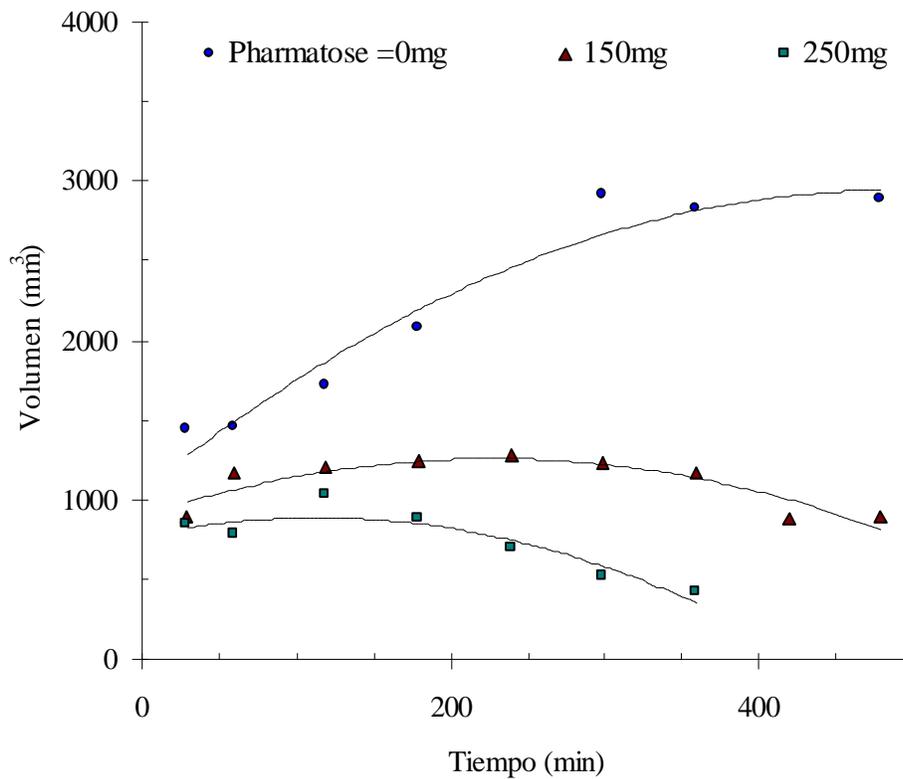


Figura 2 . Efecto de la adición de Pharmatose DCL11 sobre el volumen de hidratación de matrices de Methocel K4M conteniendo cantidades fijas de metronidazol (150 mg) y carbonato de sodio (48 mg). Peso total de la matriz de 550 mg.

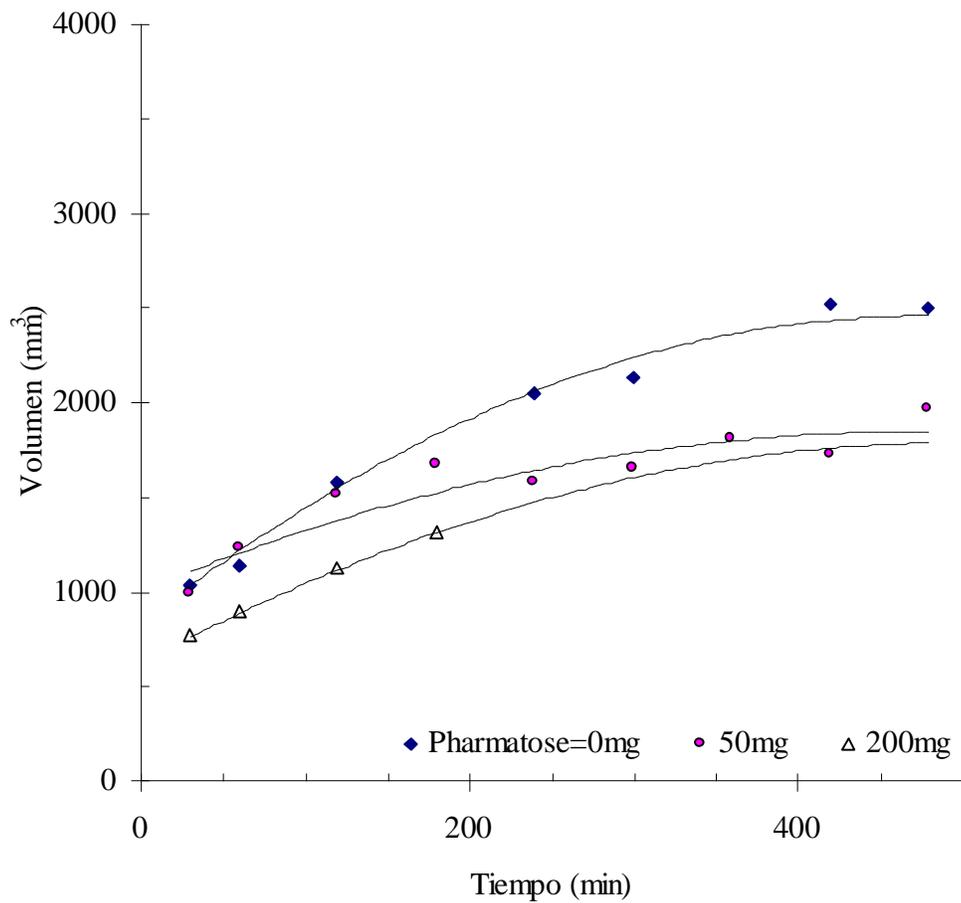


Figura 3. Efecto de la adición de Pharmatose DCL11 sobre el volumen de hidratación de matrices de Carbopol 971P NF conteniendo cantidades fijas de metronidazol (150 mg) y bicarbonato de sodio (48 mg). Peso total de la matriz de 550 mg.

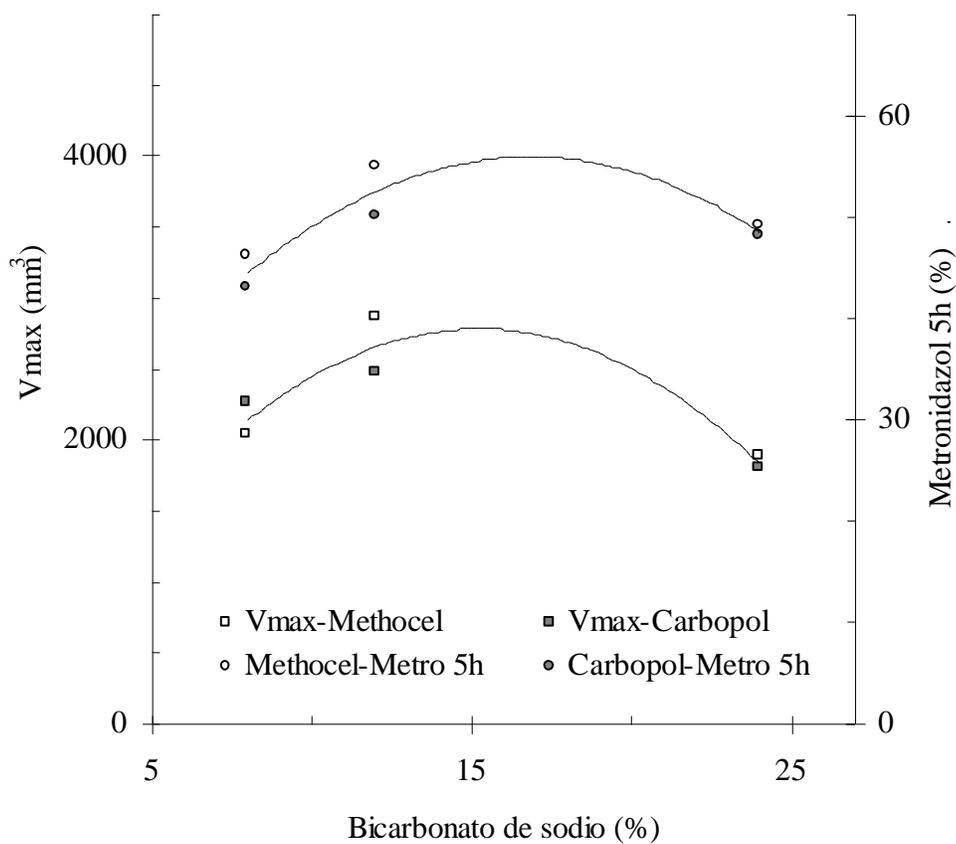


Figura 4. Efecto de la adición de Pharmatose DCL11 sobre el volumen máximo de hidratación (Vmax) y la liberación de metronidazol después de 5 horas desde matrices de Methocel K4M y Carbopol 971P NF.

Tabla 1. Tiempo de flotación, volumen máximo de hidratación y parámetros de regresión de perfiles de liberación de metronidazol desde matrices de Methocel K4M y Carbopol 971P NF conteniendo diferentes proporciones de bicarbonato de sodio.

NaHCO ₃ (%)	n	k	r ²	Vmax (mm ³)	T. Flotación (min)
Methocel					
8	0.6014	1.4511	0.984	2034	480
12	0.4764	3.563	0.993	2853	480
24	0.736	0.7284	0.999	1873	480
Carbopol					
8	0.8364	0.3654	0.996	2251	480
12	0.5693	1.965	0.99	2463	480
24	0.7184	0.8051	0.985	1786	228

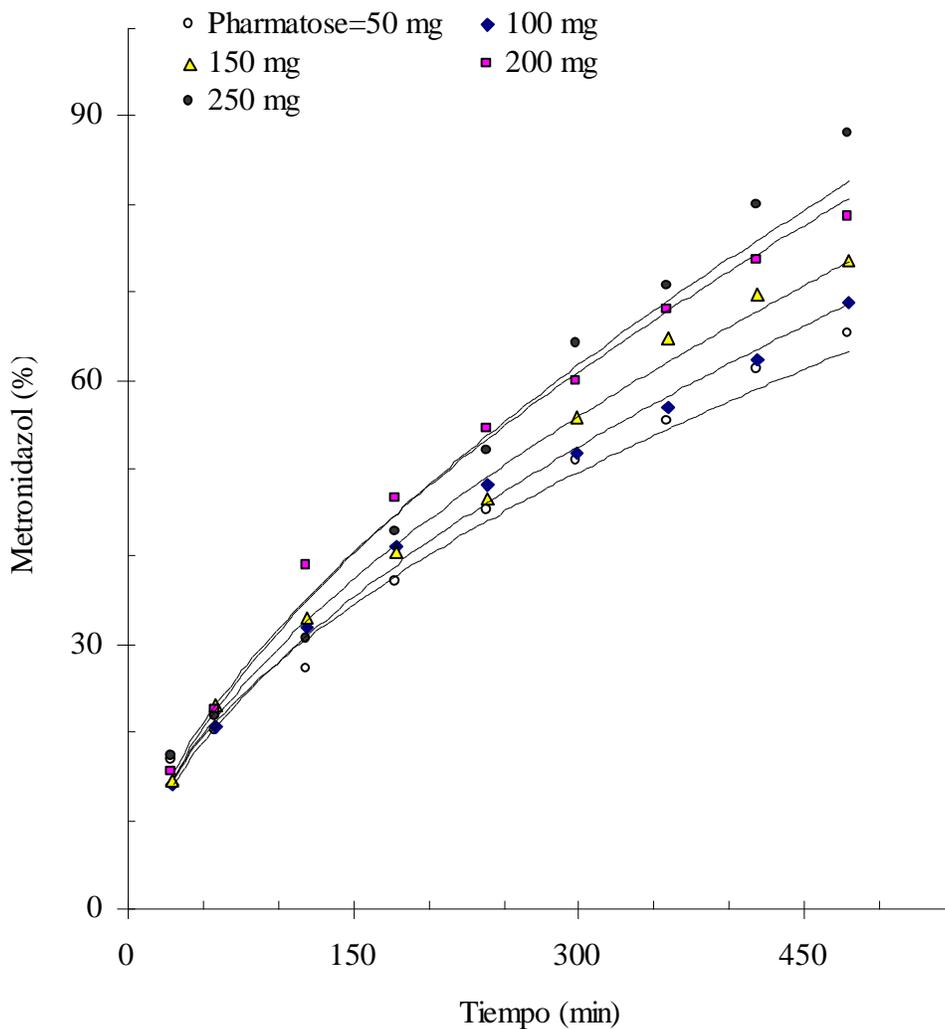


Figura 5. Efecto de la adición de Pharmatose DCL11 sobre el perfil de liberación de metronidazol (150 mg) desde matrices de Methocel K4M conteniendo 48 mg bicarbonato de sodio. Peso total de la matriz de 550 mg.

Tabla 2. Tiempo de flotación, volumen máximo de hidratación y parámetros de regresión de perfiles de liberación de metronidazol desde matrices de Methocel K4M conteniendo bicarbonato de sodio (12%) y diferentes proporciones de Pharmatose DCL11.

Pharmatose (%)	n	k	r ²	Vmax (mm ³)	T. flotación (min)
0	0.4764	5.2806	0.9933	2941	480
50	0.5213	3.9589	0.9806	1775	480
100	0.5716	3.1276	0.9973	1783	480
150	0.5805	3.3362	0.9964	1257	480
200	0.5939	3.3459	0.9944	1073	480
250	0.6168	3.0078	0.9796	886	480

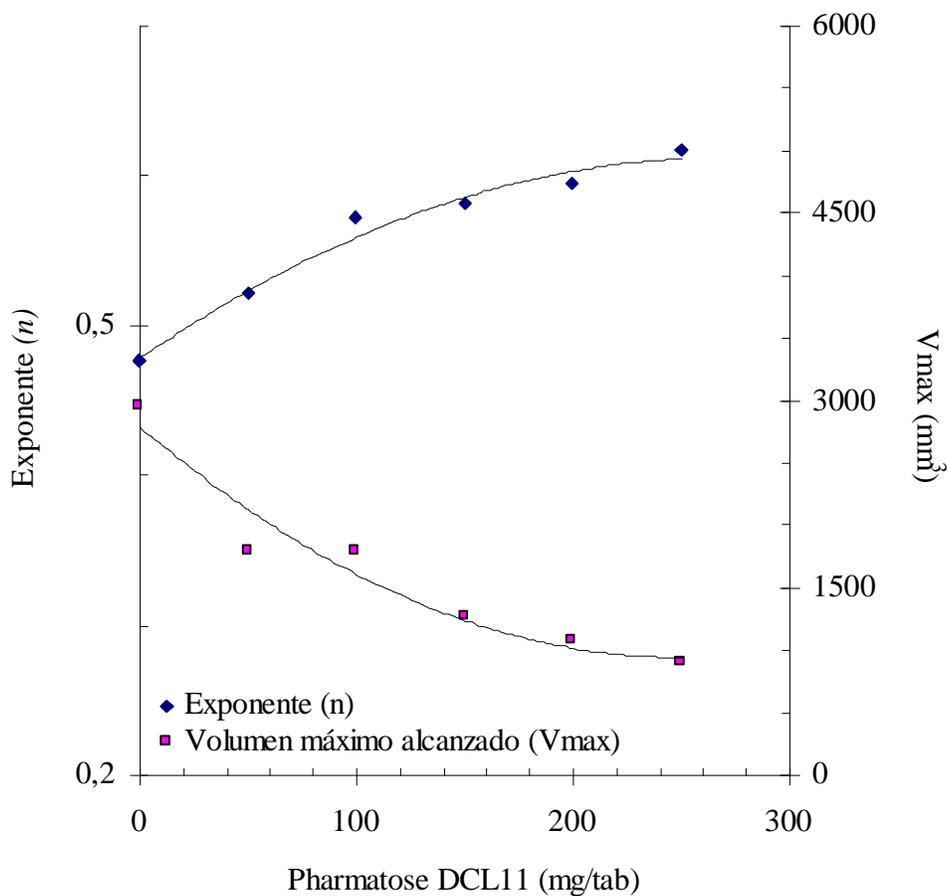


Figura 6 . Efecto de la adición de Pharmatose DCL11 sobre el exponente indicativo del mecanismo de liberación (n) y el volumen máximo de hidratación de matrices de Methocel K4M conteniendo 12% de bicarbonato de sodio.

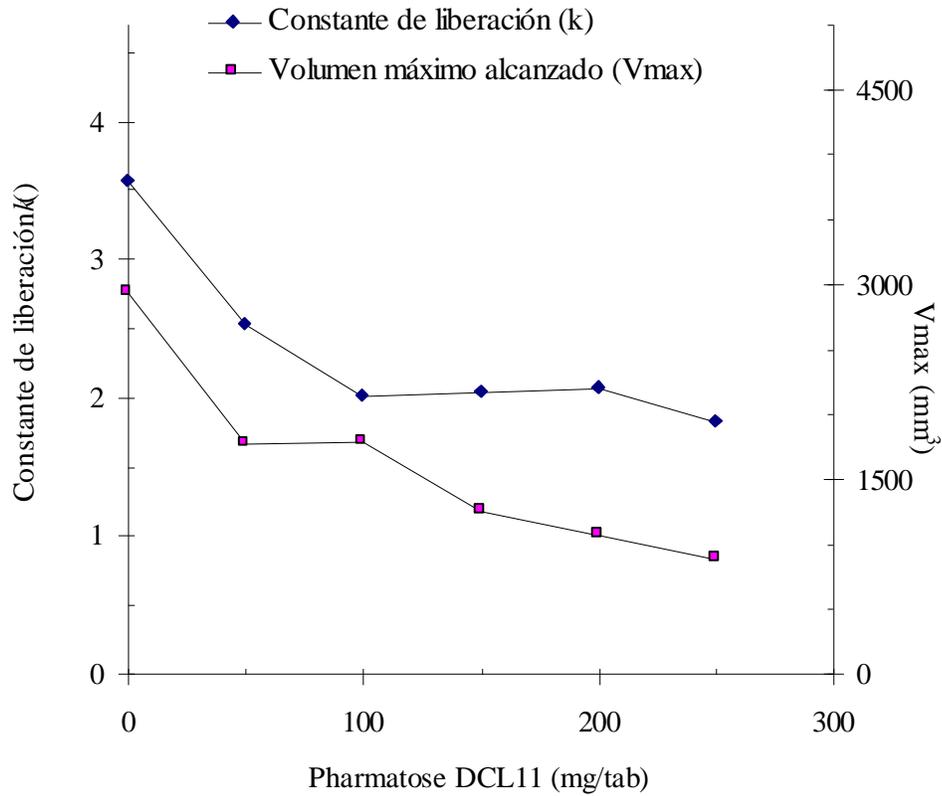


Figura 7. Efecto de la adición de Pharmatose DCL11 sobre la constante de liberación (k) de curvas de liberación y del volumen máximo de hidratación de matrices de Methocel K4M conteniendo 12% de bicarbonato de sodio.

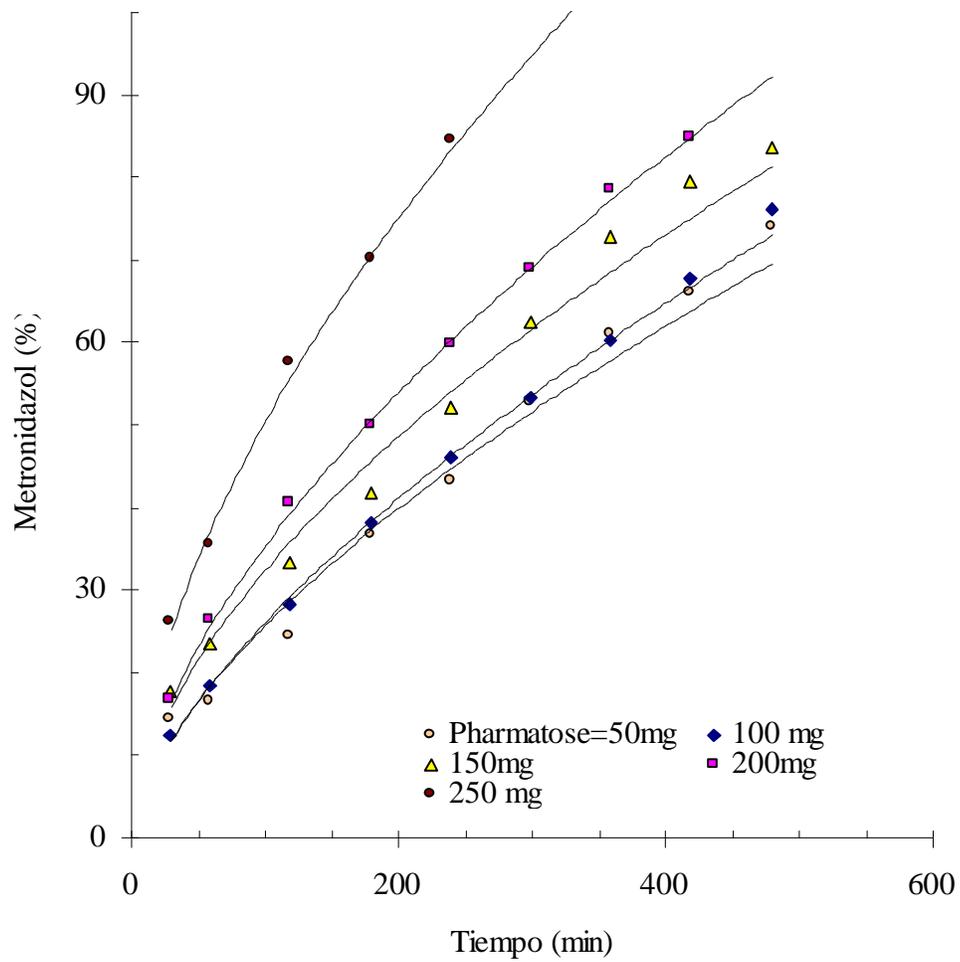


Figura 8 . Efecto de la adición de Pharmatose DCL11 sobre el perfil de liberación de metronidazol (150 mg) desde matrices de Carbopol 971P NF/NaHCO3

Tabla 3. Tiempo de flotación, volumen máximhidratación y parámetros de regresión de los perfiles de liberación de metronidazol desde matrices de Carbopol 971P NF conteniendo bicarbonato de sodio (12%) y diferentes proporciones de Pharmatose DCL11.

Pharmatose (%)	n	k	r ²	Vmax (mm ³)	T. flotación (min)
0	0.5693	1.9655	0.9902	2454	480
50	0.6363	1.3681	0.9715	1845	280
100	0.6569	1.2637	0.9979	2434	210
150	0.5879	2.1564	0.9868	3000	170
200	0.6052	2.1696	0.9986	1782	0
250	0.57656	3.5539	0.9937	-----	0

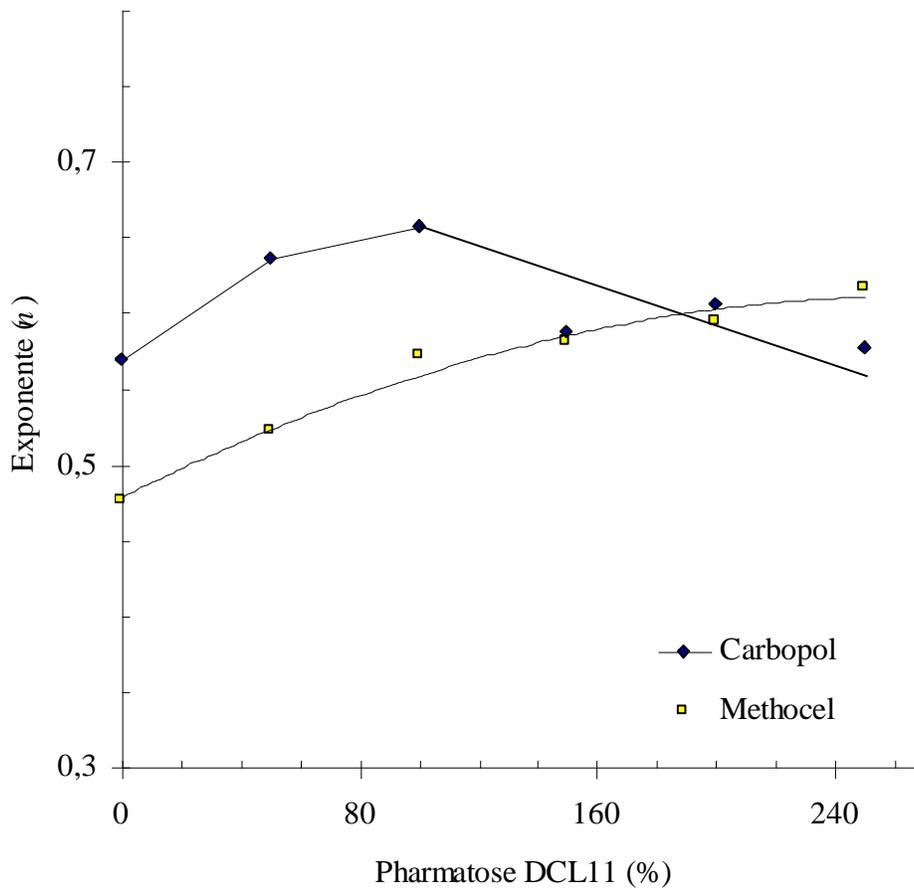


Figura 9 . Efecto de la adición de Pharmatose DCL11 sobre el exponente indicativo del mecanismo de liberación de metronidazol (n) desde matrices de Carbopol 971P NF y Methocel K4M conteniendo 12% de bicarbonato de sodio.

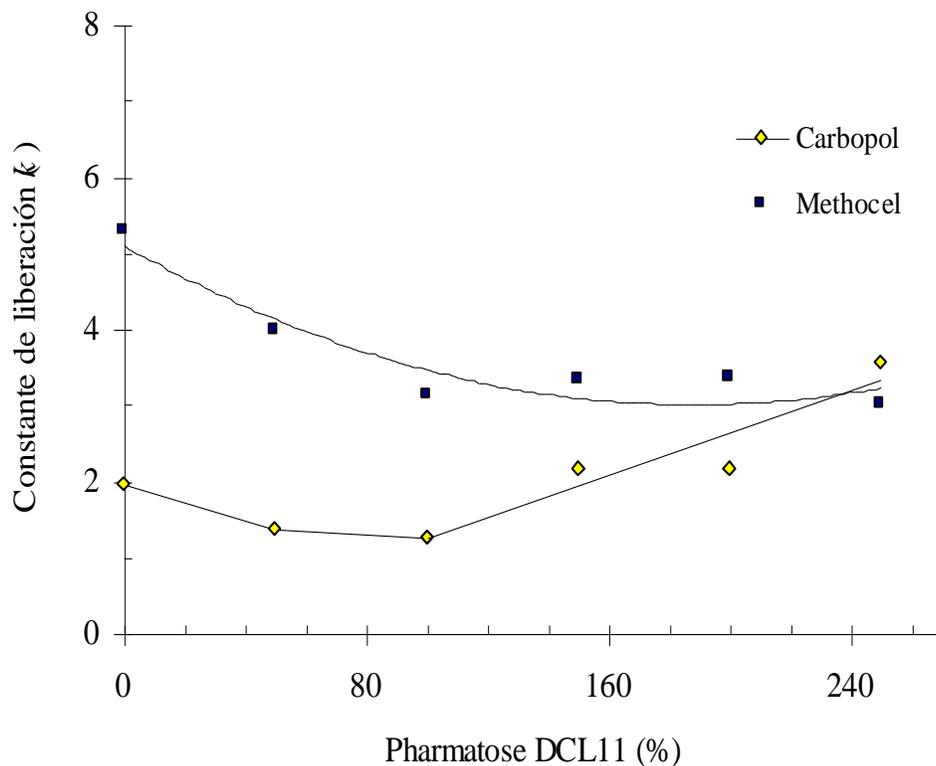


Figura 10. Efecto de la adición de Pharmatose DCL11 sobre la constante de liberación (k) del metronidazol desde matrices de Carbopol 971P NF y Methocel K4M conteniendo 12% de bicarbonato de sodio.

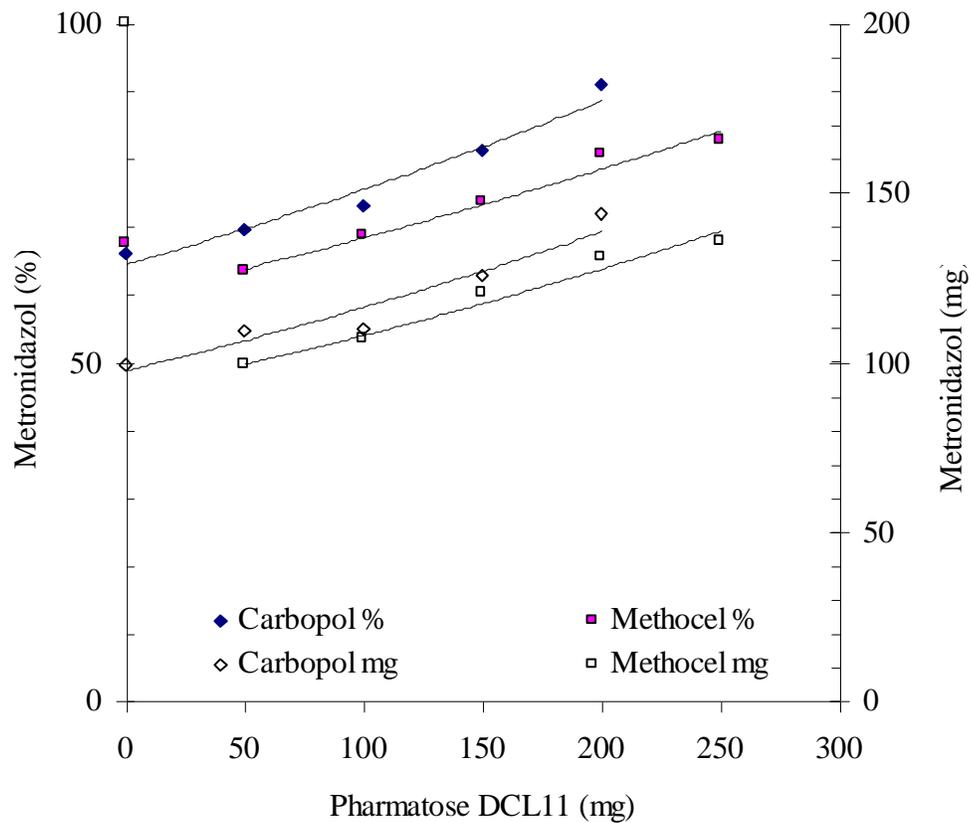


Figura 11 . Efecto de la adición de Pharmatose DCL11 sobre el metronidazole liberado (150 mg) después de 8 h desde matrices de Carbopol 971P NF y Methocel K4M conteniendo 48 mg bicarbonato de sodio. Peso total de la matriz de 550 mg.

14 . DISCUSION

El comportamiento de flotación de las matrices hidrofílicas es inicialmente dependiente de las propiedades intrínsecas del polímero, propiedades que pueden ser modificadas por la adición de excipientes. Las características de una rápida gelificación del Carbopol permiten una rápida formación de una matriz gelificada y la rápida producción de CO₂ desde las partículas de bicarbonato de sodio, haciendo posible la flotación de la matriz. Sin embargo, el rápido hinchamiento del Carbopol permite relativamente un rápido desplazamiento de las burbujas de CO₂, aumentando la densidad de la matriz y con ello permitiendo el hundimiento de la matriz después de que ésta ha alcanzado un valor de densidad crítico. Por otro lado, la habilidad del Methocel para formar rápidamente una capa de gel en la periferia de la matriz permite la conservación por un mayor tiempo de las burbujas de gas que se formaron desde el bicarbonato de sodio, asegurando la flotación de la matriz. Mientras que el rápido y completo hinchamiento de las matrices de Carbopol resulta en una pequeña expansión de la matriz, la particularmente rápida hidratación de la periferia de las matrices de Methocel retrasa la completa hidratación permitiendo una mayor expansión de la matriz debido a las burbujas de gas. Estas circunstancias se reflejan en el comportamiento de disolución del fármaco. Las matrices de Methocel más expandidas liberan el fármaco más rápido que las matrices de Carbopol menos expandidas.

15. CONCLUSIONES

La adición de un excipiente soluble en agua como el Pharmatose DCL11 aumenta la porosidad y disminuye la consistencia de las matrices de Carbopol, facilitando su relajación y alguna separación de partículas. Estos procesos ocurren más rápido en las matrices de Carbopol debido a su hidratación más rápida y a una más rápida disolución del excipiente soluble en agua, mostrando una marcada erosión en las matrices con proporciones elevadas de Pharmatose. Lo mismo ocurre en las matrices de Methocel, sin embargo, de manera retrasada, disminuyendo los efectos de relajación y erosión en una magnitud tal que no se observa ninguna separación de partículas. Estas circunstancias se reflejan en el comportamiento de disolución, matrices de Carbopol con Pharmatose DCL11 más rápido el fármaco que aquellas correspondientes a las formulaciones con Methocel.

16. REFERENCIAS

1. Adriana Ganem R; David Quintanar G; Luz Maria Mendoza C; Maria Josefa Bernard B; Sistemas de Liberación Controlada de activos Farmacéuticos, 2003. Asociación Farmacéutica Mexicana.
2. Quintanar-Guerrero D., Ganem – Quintanar A., Raygoza- Trejo D., Doelker E. (1999) “Relationchip between the Swelling Process and the Release of a Water-soluble drug from a Compressed Swellable-soluble Matriz of Poly (vinyl alcohol)” . *Drug Dev. Ind Pharm.*, 25: 169—174.
3. Systems” *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 695-708 (2000). P.K. Verma, B. Mishra, and S. G arg, “Osmotically Controlled Oral Drug Deliver”.
4. R.K Verma and S. Garg, “Current Status of Drug Delivery Tecnologies and Future Direcctions,” *Pharm. Technol. On- Line* 25 (2), 1-14 (2001).
5. B.N. Singh and K. H. Kim, , “Floating Drug Delivery System: An Aproach to Oral Controlled Drug Delivery via Gastric Retention,” *J. Control Rel*, 63, 235-259 (2000).
6. Yang, L., Eshraghi, J., Fassihi, R. 1999. A new intragastric delivery system for the treatment of *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: in vitro evaluation. *J. Control. Release.* 57, 215-222.

7. Risbud, M. V., Hardikar, A. A., Bhat, S. V., Bhonde, R. R. 2000. pH-sensitive freeze dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *J. Control. Release.* 68, 23-30.
8. Wu, Y., Fassihi, R. 2005. Stability of metronidazole, tetracycline HCl and famotidine alone and in combination. *Int. J. Pharm.* 290, 1-13.
9. Xu, G., Groves, M. J. 2001. Effect of FITC-dextran molecular weight on its release from floating cetyl alcohol and HPMC tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 53, 49-55
10. Li. S., Lin, S., Daggy, B. P., Marchandani, H. L., Chien, Y. W. 2002. Effect of formulation variables on the floating properties of gastric floating drug delivery system. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28 (7), 783-793.
11. Singh, B. N., Kim, K. H. 2000. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J. Control. Release.* 63, 235-259.
12. Mandal, T. K., 1995. The influence of binding solvents on drug release from hydroxypropyl methylcellulose tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21, 1389-21397.
13. Efentakis, M., Vlachou, M. and Choulis N. H., 1997. Effects of excipients on swelling and drug release from compressed matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, 107-112).
14. Khan, G. M.; Zhu, J. B. 1999. Studies on drug release kinetics from ibuprofen-carbomer hydrophilic matrix tablets: influence of co-excipients on release rate of the drug. *J. Control. Release.* 57, 197-203.
15. Chikhalikar K.; Moorkath, S. 2003. Carbopol polymers: A versatile range of polymers for pharmaceutical applications. *PHARMABIZ.com*. December 20, 2003.

16. Lapidus, H., Lordi, N. J., 1968. Drug release from compressed hydrophilic matrices. *J. Pharm. Sci.* 57, 1292-1301.
17. Holgado, M. A., Caraballo, I., Alvarez-Fuentes, J., Fernández-Hervás, M. J., Fernández-Arévalo, M. and Rabasco, A. M., 1995. Influence of diluents and manufacturing method on the in vitro dissolution of carteolol hydrochloride matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 118, 151-160.
18. Espinoza, R., Villafuerte, L., 1999. Influence of admixed lactose on pelanserin hydrochloride release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Pharm. Acta Helv.* 74, 65-71.
19. Martínez-González I., Villafuerte-Robles L. 2003. Influence of enteric citric acid on the release profile of 4-aminopyridine from HPMC matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 251 (1-2), 183-193.
20. Martínez-González I., Villafuerte-Robles L. 2004. Influence of enteric lactose on the release profile of 4-aminopyridine from HPMC matrix tablets. *Pharm. Dev. Tech.* 9 (2), 145-153.
21. Quintanar – Guerrero D., Ganem-Rondero A. (1999) “Tecnología de liberación controlada” *Pharmaceutical Technology* en Español. 2: 44-47.
22. C.S.L. Chiao and J.R. Robinson, “Sustained – Release Drug Delivery Systems, ”, in *Remington: The Science and practice of Pharmacy*, A.R. Genaro, Ed. (Mack Publishing Company, Pennsylvania, 19th ed., 1995), pp.1660-1675.
23. Peppas N. A., Sohlin J.J. (1989) “A Simple Equation for the Description of Solution Release: III. Coupling of Diffusion and Relaxation”. *Int. F. Pharm.*, 57: 169-172.

24. Banker G.S Rhodes Ch.T., (1996) *Modern Pharmaceutics*, Marcel Dekker, New York: pp 43.
25. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Kibbe, A. H. Editor. Third edition. American Pharmaceutical Association, Washington DC, USA. 2000.
26. Shott, H. 1992. Kinetics of swelling of polymers and their gels. *J. Pharm. Sci.* 81 (5), 467-470.
27. Katzhendler, I., Hoffman, A., Goldberger, A., Friedman, M. 1997. Modeling of drug release from erodible tablets. *J. Pharm. Sci.* 86 (1), 110-115.
28. Kavanagh, N., Corrigan, O. I. 2004. Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices – influence of agitation and dissolution medium composition. 279 (1-2), 141-152.
29. Bettini, R., Castellani, P. L., Santi, P., Massimo, G., Peppas, N. A., Colombo, P. 2001. Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate. *J. Control. Release.* 70, 383-391.
30. Vigoreaux, V., Ghaly, E. S. 1994. Fickian and relaxational contribution quantification of drug release in a swellable hydrophilic polymer matrix. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (16), 2519-2526.
31. Rinaki, E., Valsami, G., Macheras P. 2003. The power law can describe the “entire” drug release curve from HPMC-based matrix tablets: a hypothesis. *Int. J. Pharm.* 255, 199-207.
32. Brazel, C. S., Peppas, N. A. 2000. Modeling of drug release from swellable polymers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49, 47-58.

33. Ranga Rao, K.V., Padmalatha Devi, K., Buri P., 1988. Cellulose matrices for zero-order release of soluble drugs. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14 (15-17), 2299-2320.
34. Kim, H., Fassihi, R., 1997. Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics. *J. Pharm. Sci.* 86 (3), 323-328.
35. Harry L.T. Mobley, Georange L. Mendez, Stuart L. Hazell, *Helicobacter pylori* Physiology and Genetics, USA: ASM PRESS Washington, D.C.,; 2001:003-014.
36. Martínez-González I., Villafuerte-Robles L. 2003. Effect of varying the restriction degree of 4-aminopyridine release from HPMC matrices on the mechanism controlling the process. *Int. J. Pharm.* 257, 253-264.
37. López-Solis, J., Villafuerte-Robles, L. 2001. Effect of disintegrants with different hygroscopicity on dissolution of Norfloxacin/Pharmatose DCL11 tablets. *Int. J. Pharm.* 216, 127-135.
38. Sebastián Wuerbaum MD y Pierre Michetti MD. *Helicobacter pylori*. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347 (15): 1175-86,