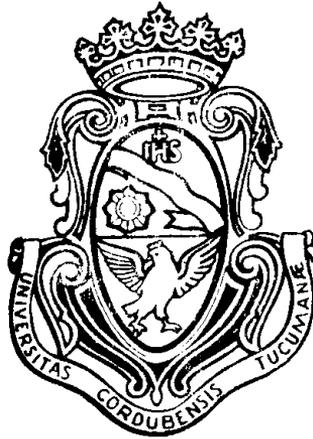

**Trabajo de tesis para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas**



Departamento de Farmacia
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba

**INVESTIGACIÓN y DESARROLLO DE NUEVOS MATERIALES
CON UTILIDAD EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PARA EL
DISEÑO DE SISTEMAS TERAPÉUTICOS.**

Alvaro Federico Jimenez-Kairuz

DIRECTOR DE TESIS

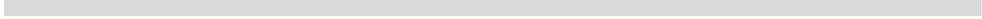
Prof. Dr. Ruben H. Manzo

COMISIÓN ASESORA

Prof. Dr. Carlos P. De Pauli

Prof. Dra. Miriam Strumia

Prof. Dra. Velia Solís



A MI MADRE

A DANIELA

Y A LA MEMORIA DE MI PADRE.



El desarrollo de esta tesis demandó mucho tiempo, esfuerzo, y por sobre todas las cosas dedicación. Quiero realmente agradecer a las siguientes personas que de una u otra manera contribuyeron a que pueda completar este trabajo, y hacerlo más ameno:

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Ruben H. Manzo, por su confianza, guía y por brindarme un lugar bajo su dirección.

A mis compañeros de trabajo, por el apoyo, compañía y aguante: Ana Paula, Andrea, Carola, Daniel, Daniela, Fabiana, José, Juancho, Mini, Santiago Silvia y Verónica.

A los Dres. Carlos De Pauli, Velia Solís y Miriam Strumia, miembros de la comisión asesora, muchas gracias por todos los aportes, asesoramiento y críticas constructivas.

A Daniela, mi amor y mi vida.

A mi madre y mis hermanos porque realmente los siento muy cerca siempre, a pesar de la distancia, su apoyo y calor de familia están presentes.

Tabla de contenidos

	Página
Abreviaturas y símbolos	1
Objetivos generales	3
CAPÍTULO 1. Introducción general	5
1.1 Sistemas de liberación modificada de fármacos	5
1.2 El diseño de sistemas terapéuticos	7
1.3 Tipos de sistemas de liberación	9
1.4 Polielectrolitos. Aplicaciones en tecnología farmacéutica	11
1.5 Selección de los materiales	15
1.5.1 Carbomer (Ácido poliacrílico)	16
1.5.2 Fármacos	18
CAPÍTULO 2. Obtención de los materiales polielectrolito-fármaco (PE-F)	21
2.1 Consideraciones generales	21
2.2 Obtención de los productos Carbomer-fármaco	22
2.3 Preparación de complejos (C-F)	24
2.3.1 Obtención de los productos (C-F) en dispersión	24
2.3.2 Obtención de los productos (C-F) en su forma sólida	25
2.4 Resultados y discusión <i>Tabla de contenido</i>	26
2.4.1 Propiedades de los hidrogeles (C-F)	26
2.4.2 pH	28
2.4.3 Propiedades eléctricas de las dispersiones	29
2.4.4 Propiedades reológicas de los hidrogeles	33
2.4.5 Análisis por potenciometría diferencial de barrido	37

	Página
2.4.6 Materiales C-F obtenidos en forma sólida	41
2.5 Sumario	42
CAPÍTULO 3. Caracterización de los productos (C-F) en dispersión	43
3.1 Consideraciones generales	43
3.1.1 Propiedades ácido-base de los hidrogeles	44
3.1.2 Distribución de especies	45
3.2 Resultados y discusión	47
3.2.1 Distribución de especies en el equilibrio	47
3.2.2 Análisis del efecto del pH sobre los equilibrios	51
3.2.3 Efecto de la adición de otras especies sobre los equilibrios	57
3.2.4 Efecto de la dilución del hidrogel sobre los equilibrios	66
3.2.5 Propiedades reológicas	71
3.3 Sumario	73
CAPÍTULO 4. Mecanismo y cinética de liberación de F desde hidrogeles (C-F)	75
4.1 Consideraciones generales	75
4.2 Resultados y discusión	77
4.2.1 Velocidad y cinética de liberación	77
4.2.2 Efecto de la adición de otras especies sobre la velocidad de liberación de F	83
4.3 Sumario	86
CAPÍTULO 5. Otras aplicaciones de la dispersiones (C-F) relacionadas a modelo de pares iónicos	87
5.1 Aumento de la estabilidad química de F	87
5.1.1 Propiedades en el equilibrio	91
5.1.2 Degradación de procaína	93
5.2 Aumento de la compatibilidad de F	97
5.3 Sumario	98
CAPÍTULO 6. Caracterización fisicoquímica de los materiales (C-F) en forma sólida	99
6.1 Consideraciones generales	99
6.1.1 Espectroscopia infrarroja	101
6.1.2 Difracción de Rx	101
6.1.3 Análisis térmico	103
6.2 Resultados y discusión	104
6.2.1 Análisis FTIR de materiales (C-F)	104
6.2.2 Análisis de difracción de Rx de materiales (C-F)	109
6.2.3 Análisis térmico de materiales (C-F)	112
6.2.4 Cálculo de la energía libre de exceso de los fármacos utilizados	119
6.2.5 Sorción de agua y otros fluidos de materiales (C-F)	122
6.2.6 Propiedades bioadhesivas y mucoadhesivas	128
6.3 Sumario	131
CAPÍTULO 7. Estudio de la liberación de F desde matrices mojables	133

	Página
hinchables (C-F)	
7.1 Consideraciones generales	133
7.1.1 El compartimento hidrogel	136
7.1.2 Cinética de liberación	137
7.1.3 Frentes radiales de hinchamiento	138
7.2 Resultados y discusión	140
7.2.1 Estudio de liberación	140
7.2.2 Medición del movimiento radial de frentes	146
7.2.3 Significado del frente de difusión en MHPF	153
7.2.4 Los mecanismos de liberación	155
7.3 Sumario	159
CAPÍTULO 8. Metodología experimental general	161
8.1 Materiales	161
8.2 Titulación de Carbomer 934-P	162
8.3 Neutralización de fármacos	162
8.4 Mediciones de pH	163
8.5 Potenciometría diferencial de barrido	163
8.6 Mediciones reológicas	164
8.7 Mediciones de conductividad y potencial electrocinético	164
8.8 Equilibrios de partición	165
8.9 Estudios de liberación en celdas bicompartimentales de difusión	166
8.10 Mediciones de estabilidad de procaína	167
8.11 Mediciones de bioadhesión	168
8.12 Espectroscopia FT- infrarrojo	169
8.13 Difracción de Rayos X	170
8.14 Análisis térmico	170
8.15 Microscopia con platina calentable	170
8.16 Mediciones de sorción de líquidos	171
8.17 Estudios de liberación de F desde matrices (C-F)	172
8.18 Medición de frentes radiales de hinchamiento	172
CONCLUSIONES GENERALES	175
Referencias	177
Publicaciones científicas	185

Abreviaturas y símbolos

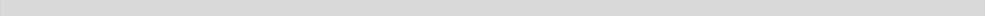
Símbolos	Descripción
ABC	área bajo la curva
ABT	azul de bromo timol
At	Atenolol
CH	Ciclohexano
CP _{ap}	coeficiente de partición aparente
CP _v	coeficiente de partición verdadero
DCE	Dicloroetano
DSC	calorimetría diferencial de barrido
EPE	entorno del polielectrolito
F	Fármaco
F _D , r _D	frente de difusión, radio de difusión
F _E , r _E	frente de erosión, radio de erosión
F _H , r _H	frente de hinchamiento, radio de hinchamiento
FH ⁺	ácido conjugado de la base F
FTIR	espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier
hs.	horas
K _a	constante de disociación ácida
k _{esp}	conductancia específica
k _i	velocidad de liberación de F
k _{obs}	constante cinética de degradación química observada
k _{obs} (C-Pr)	constante cinética de degradación química en el producto (C-Pr)
k _{obs} ^{SR}	constante cinética de degradación química en solución referencia
k _{OH⁻}	constante cinética de segundo orden de la catálisis básica específica de Pr
K _{pi}	constante de disociación de pares iónicos
L	Lidocaína
L _T	proporción total de L en el hidrogel
M – mol.l ⁻¹	unidad de concentración Molar (moles por litro)

Símbolos	Descripción
MC	Metilcelulosa
Me	Metoclopramida
mg	unidad de peso, miligramos
mg.h ⁻¹	unidades de velocidad de liberación, miligramos/hora
MHH	matrices hidrofílicas hinchables
MHPF	matrices hidrofílicas polielectrolito-fármaco
mPa.s	unidad de viscosidad, miliPascal por segundos
MPC	microscopia con platina calentable
mV	unidad de potencial eléctrico, miliVolts
<i>n</i>	exponente de difusión
PDB	potenciometría diferencial de barrido
PE	Polielectrolito
PE-F	complejo polielectrolito-fármaco
pH _{EPE}	pH en el microentorno del polielectrolito
pH _{ff}	pH en la fase fluida o seno de la solución
Pr	Procaína
RCOO ⁻	grupos carboxilatos de C
RCOO ⁻ FH ⁺	pares iónicos Carbomer-Fármaco
RCOOH	grupos carboxílicos de C sin disociar
Rx	rayos X
s	segundos
SR	solución referencia
<i>t</i> ₅₀	tiempo de vida media de una sustancia
<i>T</i> _{fus}	temperatura de fusión
Tg	temperatura de transición vítrea
TGA , TG	análisis termogravimétrico
UV	ultravioleta
V _{MOH}	volumen de base titulante
<i>x</i> _F	fracción molar de fármaco
ΔF_{exceso}	energía libre de exceso
ΔF_{ideal}	energía libre correspondiente a la solubilidad ideal a 25° C.
ΔF_{real}	energía libre de una solución real
ΔH_{fus}	calor de fusión
$\Delta H_{\text{fus}}^{25^\circ}$	calor hipotético de fusión a 25° C
ΔH_{mez}	calor de mezcla soluto-solvente
ΔH_{sol}	calor de solución
ΔS_{fus}	entropía de fusión
$\Delta S_{\text{fus}}^{25^\circ}$	entropía hipotética de fusión a 25° C
Λ	conductancia estequiométrica
γ	velocidad de corte (Shear rate)
η	viscosidad
μ	fuerza iónica
$\mu S.cm^{-1}$	unidad de conductancia, microSiemens / cm ⁻¹
$\mu S.cm^1.M^{-1}$	unidad de conductancia estequiométrica
τ	torque (Shear stresses)
θ	ángulo de incidencia de rayos X sobre la muestra
ζ	potencial electroforético

Objetivos generales

Los objetivos generales de este trabajo de tesis pueden resumirse en los siguientes tres puntos:

1. Obtener materiales producto de la neutralización de polielectrolitos con fármacos ionizables de potencial utilidad en el diseño de sistemas de liberación modificada de fármacos.
2. Caracterizar por métodos físicos y químicos los productos obtenidos en dispersión y bajo la forma sólida.
3. Evaluar propiedades de interés farmacéutico que nos permitan definir la utilidad de los mismos en el diseño de sistemas de liberación modificada.



1

Introducción general

1.1. Sistemas de liberación modificada de fármacos

En los últimos años, el incremento de las complicaciones y costos involucrados en el descubrimiento de nuevos fármacos, junto con el reconocimiento de las ventajas que ofrecen la atención farmacoterapéutica con sistemas de liberación modificada de fármacos, contribuyeron a que se focalicen muchos esfuerzos en el desarrollo de sistemas de liberación sostenida o controlada de fármacos. En consonancia con esta situación, la tecnología farmacéutica viene desarrollando nuevas formas farmacéuticas con el objeto de modular la oferta del principio activo en:

- a). el sitio de aplicación.
- b). en los sitios donde se produce la absorción.
- c). en los sistemas naturales de distribución de los principios activos.

Con este propósito se utiliza una variedad de estrategias que permiten, por ejemplo:

- a). prolongar la acción medicamentosa mediante la liberación sostenida del fármaco.
- b). liberar el principio activo en un lugar específico para protegerlo o mejorar su absorción.
- c). lograr que el principio activo llegue con mayor eficiencia al órgano blanco de acción utilizando portadores o pro-fármacos que transportan y se bio-transforman a la especie activa respectivamente.

Los medicamentos que genera esta tecnología son genéricamente denominados sistemas terapéuticos o Sistemas portadores de fármacos (SPF) (Jantzen y Robinson, 1996). Se denominan SPF a las diferentes alternativas fármaco-terapéuticas con capacidad de transportar fármacos hasta su sitio de absorción o de acción.

Si pudiésemos imaginar el SPF ideal, este debería reunir dos requisitos fundamentales. Primero, debería utilizarse como una dosis única que dure todo el tratamiento, ya sea por un día o semana como en el caso de infecciones, o durante el tiempo de vida del paciente en el caso de afecciones crónicas como hipertensión o diabetes. Segundo, debería liberar el fármaco directamente en el sitio de acción, con el objeto de minimizar o eliminar los efectos secundarios indeseables. En otras palabras, el objetivo es focalizar tanto espacial como temporalmente la localización del fármaco.

Otros atributos deseables para un SPF que se pueden citar son:

- (a) Posibilidad de variar la velocidad de liberación del fármaco para adecuarla a la farmacocinética particular y mantener un control preciso de la misma (flexibilidad y precisión).

(b) Baja sensibilidad del sistema frente a las variables fisiológicas, como pH y movilidad gástrica, volumen de fluidos, alimentación, variabilidad interindividual, etc., (robustez).

(c) Mantener o aumentar la estabilidad del fármaco.

(d) Que sea aplicable a una amplia variedad de fármacos y formas farmacéuticas (versatilidad).

(e) En la medida de lo posible que se pueda producir a un costo razonable.

Los *sistemas de liberación sostenida* comprenden todos aquellos sistemas de suministro de fármacos que producen su liberación lenta por un período prolongado de tiempo. Si el sistema consigue mantener niveles constantes de fármaco en sangre o en el tejido blanco, se lo considera como un *sistema de liberación controlada (SLC)*, mientras que, si sólo logra extender la duración de la acción comparado con el suministro convencional, se lo considera como un *sistema de liberación prolongada*.

Estos sistemas, que pueden ser diseñados para las distintas vías de administración, requieren para su desarrollo del conocimiento detallado de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y del producto que se genera; su diseño utiliza además el conocimiento detallado de los eventos biofarmacéuticos, farmacocinéticos y farmacodinámicos que desencadena su administración.

1.2. El diseño de sistemas terapéuticos

Los medicamentos que se utilizan actualmente son diseñados y elaborados utilizando criterios y procedimientos racionales dirigidos a satisfacer, entre otros, los requerimientos de *eficiencia, seguridad y*

confiabilidad necesarios para contribuir a proveer la mejor garantía posible de calidad en un tratamiento fármaco-terapéutico.

Existen diferentes aspectos de los fármacos que influyen significativamente en el diseño de sistemas terapéuticos y determinan la selección de los materiales para el desarrollo de los mismos. Tales aspectos pueden ser de índole biológica, fisicoquímica u otras particulares que dependen de la variación Inter.-individuo (The Pharmaceutical Codex, 1994).

Entre los factores biológicos podemos citar: la vida media de los fármacos, absorción, metabolismo, margen de seguridad y efecto terapéutico.

En cuanto a los factores fisicoquímicos se debe considerar: solubilidad acuosa, grupos ionizables, pKa, propiedades hidrofílicas y lipofílicas, características del sólido y estabilidad.

Por otra parte, existen algunas consideraciones relacionadas a la factibilidad del diseño racional de un SPF que originan la secuencia natural de desarrollo:

1. *Preformulación*: durante esta etapa se estudian las propiedades físicas y químicas específicas del fármaco y posibles aditivos para la formulación, teniendo en cuenta la vía de administración que se propone, la forma farmacéutica a utilizar, la dosis, intervalo de dosificación y duración del tratamiento. Así como los aspectos de estabilidad exigidos tanto para el principio activo puro como en mezclas con los potenciales excipientes.

Se evalúa la capacidad y efectividad de carga del sistema, en general un nuevo SPF debería tener la misma dosis de fármaco que el sistema convencional, o menor en aquellas situaciones donde se verifique que el portador mejora la biodisponibilidad del principio activo. Se estudia la interacción portador – sistemas biológicos, los excipientes no deben

interaccionar con el entorno biológico, pero si de una posible interacción se mejora o modifica la liberación del fármaco, estos tendrán un rol importante para lograr el efecto deseado.

2. *Formulación*: conociendo las propiedades físicas y químicas relevantes que determinan la eficacia y seguridad del sistema seleccionado, se pasa a la siguiente etapa donde se evalúan y definen: las potenciales fórmulas cuali-cuantitativas y la estabilidad física y química del sistema desarrollado y de la droga durante el almacenamiento. Los estudios biofarmacéuticos tienen un rol importante, ya que proporcionan los datos necesarios para diseñar un medicamento tan eficaz como sea posible. Mediante los estudios *in vivo* se obtiene información sobre: (a) la aparición de efectos secundarios vinculados a la *seguridad* del medicamento y (b) su comportamiento en diferentes individuos, con el objeto de determinar las variaciones interindividuales, calificando la situación en términos de *confiabilidad*.

3. *Salto de escala*: es necesario que el desarrollo de los productos farmacéuticos considere la elaboración a escala industrial, manteniendo las características definidas durante las etapas previas o modificando aquéllas, que como consecuencia de un mayor volumen de manejo, atentan con la calidad del producto. En esta etapa se deben definir las técnicas de elaboración y control del producto en el diseño.

4. *Aseguramiento de la calidad*: en todo momento se debe tener en cuenta la obtención de un producto de máxima calidad, cumpliendo con los estándares fijados por la autoridad sanitaria, pero no sólo dirigido al producto final, sino que en cada una de las operaciones que componen el proceso se debe garantizar la calidad del producto cumpliendo con las normas de buenas prácticas de elaboración.

1.3. Tipos de Sistemas de liberación

Los sistemas de liberación modificada de fármacos son diseñados principalmente para la administración oral o transcutánea de fármacos para alcanzar efectos a nivel sistémico. Aunque en los últimos años se han desarrollado sistemas con potencial utilidad tanto a nivel sistémico como tópico para administración nasal (Illum, 1999; 2003), bucal (Machida y Nagai, 1999; Guo y Cremer, 1999), oftálmica (Edsman y col., 1996), rectal e intrauterina (Lee y Chien, 1996; Richardson y Armstrong, 1999). Estos pueden presentarse bajo diferentes formas: como semisólido o dispersión (hidrogeles, geles, suspensiones, emulsiones, pomadas y ungüentos) y bajo la forma de sólido (particulado, multiparticulado o compactado). En las primeras, se aprovechan en general las propiedades en dispersión que aportan polímeros, tensioactivos, etc., como agentes viscosantes, solubilizantes, acomplejantes, etc., para modificar la liberación del fármaco formulado.

Bajo la forma sólida se dispone de una variedad de sistemas, entre ellos, los que operan mediante mecanismos de disolución-difusión del fármaco son los más desarrollados como consecuencia de su relativa facilidad de producción y menor costo en comparación con otros (Jantsen y Robinson, 1996).

Los sistemas de liberación modificada de fármacos se pueden clasificar de acuerdo con el mecanismo mediante el cual permiten la liberación del fármaco:

SLSF	Mecanismo	Características
a. Controlados por disolución	Liberación limitada por la velocidad de disolución.	Se logra una cinética de liberación de orden cero. Alternativas que simulan una liberación controlada: sistemas con coberturas, pulsátiles, multicapas, etc. El sistema se disuelve completamente en el sitio de aplicación. Facilidad y bajo costo de producción
b. Sistemas de reservorio	Difusión controlada a través de una membrana inerte	Corazón de droga rodeada por una membrana de polímero que controla la velocidad de liberación. Es posible lograr cinética de liberación de orden cero. Velocidad de liberación variable con el tipo de polímero. Puede ser físicamente removido desde los sitios de implantes. Dificulta la liberación de D de altos PM. Alto costo de producción. Potencialmente tóxico si falla el sistema.
c. Sistemas matriciales	Difusión de D a través de la matriz	Dispersión homogénea de D en una mezcla de polímeros bajo la forma sólida. Apto para liberar D de altos PM. Facilidad de producción. No se obtienen cinética de liberación de orden cero. Se debe remover la matriz remanente en caso de implantes.
d. Bioerosionables	Liberación modulada por difusión controlada y por velocidad de disolución limitada.	Dispersión homogénea de D en una matriz erosionable. Tiene todas las ventajas de los sistemas de disolución. La remoción del sitio de implante no es necesaria. Dificultad del control cinético debido a la multiplicidad de los procesos involucrados. Se debe considerar la potencial toxicidad del polímero degradado.
e. Intercambio iónico	Liberación de D modulada por el intercambio con iones del medio.	La droga se encuentra unida iónicamente a un polielectrolito entrecruzado insoluble en agua (resina). Apto para sustancias susceptibles al ataque enzimático. Se logran cinéticas de orden cero. Es dependiente de la presencia de iones en el medio de liberación.

1.4. Polielectrolitos. Aplicaciones en tecnología farmacéutica

Los polielectrolitos (PE) son polímeros hidrofílicos que contienen grupos ionizables, los cuales cuando se dispersan en un solvente polar pueden disociarse generando cadenas de polímero cargadas (macroiones) y pequeños contraiones (Barrat, 1996).

Las partículas sólidas de PE en contacto con el agua provocan el influjo de la misma por osmosis con el consecuente hinchamiento, si la interacción PE-agua es favorable puede terminar disolviéndose o dispersándose homogéneamente en el solvente provocando un aumento de la viscosidad del sistema. El entrecruzamiento de las cadenas limita el grado de hidratación e hinchamiento, la velocidad de disolución y viscosidad resultante (Martin, A., 1993a).

Las dispersiones de los PE generan *hidrogeles*, que pueden ser definidos como sistemas semisólidos dispersos más o menos homogéneos, formados por partículas de polímeros, en general de tamaño coloidal, de origen natural o sintético, con una gran área superficial e interpenetrados por una fase líquida, agua.

Las características de los PE en cuanto a viscosidad, propiedades bioadhesivas, compatibilidad con diferentes fármacos y principalmente los aniónicos que en general no presentan efectos irritantes o sensibilizantes de las mucosas han provocado un aumento de sus aplicaciones como vehículo en diferentes formas farmacéuticas.

Una amplia variedad de polímeros se usan como agentes estabilizantes de suspensiones y emulsiones, en bases de pomadas y geles o jaleas solubles en agua, pero el mayor interés sobre los hidrogeles es su uso en sistemas de liberación sostenida de fármacos e implantes debido a la relativa buena compatibilidad con los tejidos biológicos y aceptabilidad por parte de los pacientes (Zatz y col., 1996; Guo, 1998 y Luessen, 1999).

Los hidrogeles pueden ser formulados para vehiculizar diferentes tipos de fármacos y para ser administrados por diferentes vías, los cuales por sus propiedades reológicas y adhesivas favorecen un contacto íntimo y prolongado en el sitio de aplicación favoreciendo la localización del dispositivo o alternativamente como un reservorio de la droga liberándola lentamente (Kellaway y Warren, 1996).

Los PE pueden clasificarse sobre la base de la carga que generan en dispersión en:

Aniónicos: generan cargas negativas tales como grupos carboxilatos por ejemplo carbomer, carboximetilcelulosa, ácido algínico, ácido hialurónico, u otros como sulfonatos y sulfatos, etc.

Catiónicos: generan cargas positivas, pueden ser grupos aminos protonados como los casos de Chitosan, Eudragit, etc.

Tabla 1.1: Sumario de propiedades y aplicaciones de algunos PE de uso farmacéutico.

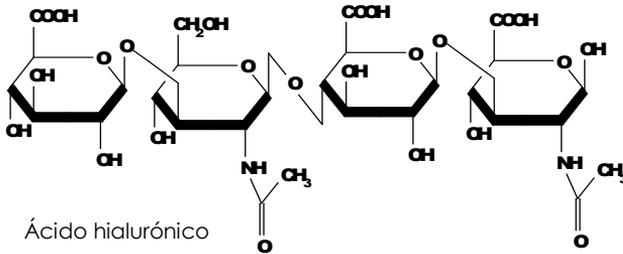
PE	Origen,	Aplicaciones y usos
Ácido algínico	Natural, lineal, mezcla de β -(1-4)-D-ácido manosilurónico y α -(1-4)-L-ácido gulosilurónico. Peso molecular típico: 20 000-200 000. Pobre estabilidad térmica, viscosidad relativa media-alta. Carga iónica: aniónico	En comprimidos es usado como ligante-desintegrante. Concentración 1,0 – 5,0%. Como agente viscosante, de suspensión en pastas, cremas y geles y estabilizante en emulsiones aceite/agua.
Ácido hialurónico	Natural, homopolímero lineal constituido por mezcla de ácido . Inestable a temperaturas elevadas, alta viscosidad relativa Carga iónica: aniónico	Formulaciones oftálmicas como agente viscosante, humectante, aprobado para implantes de lentes intraoculares.
Carbomer	Sintético, homopolímero constituido por cadenas de ácido acrílico. El grado de entrecruzamiento origina las diferentes clases de Carbomer. Peso molecular promedio $3 \cdot 10^6$. Buena estabilidad térmica, viscosidad relativa: muy alta.	Muy usado en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas como agente viscosante y suspensor, para administración oftálmica, rectal, y tópica en general. Como agente emulsificante en preparaciones aceite en agua. Concentración: 0,1 -

Tabla 1.1: Sumario de propiedades y aplicaciones de algunos PE de uso farmacéutico.

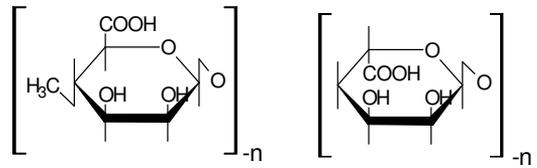
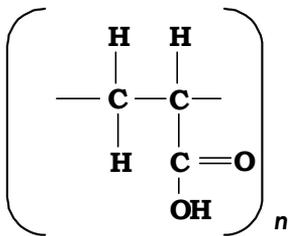
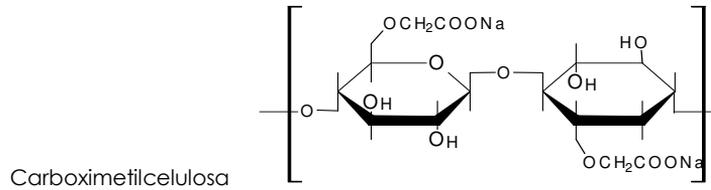
PE	Origen,	Aplicaciones y usos
	Carga iónica: aniónico	1,0% En comprimidos orales es usado como ligante tanto en compresión directa como en granulación húmeda. Concentración: 5 – 10%
Carboximetilcelulosa	Natural, homopolímero de carboximetil eter de celulosa, peso molecular típico: 90 000-700 000. Buena estabilidad térmica, viscosidad relativa: baja-media. Carga iónica: aniónico	Muy usado en formulaciones orales, tópicas y parenteral. Como agente viscosante, de suspensión y estabilizante en emulsiones. Concentración: 0,25 – 6,0% En comprimidos es usado como ligante-desintegrante. Concentración 1,0 – 6,0%.
Chitosan	Natural, homopolímero constituido por quitina parcialmente desacetilada. Estable térmicamente, de moderada a baja viscosidad relativa. Carga iónica: catiónico.	Utilidad en sistemas de liberación sostenida, bioadhesivas, promueve la absorción de fármacos a través de las mucosas (Dodane y Vilivalam, 1998)
Eudragit E100	Sintético, copolímero basado en dimetilaminoetilmetacrilato. Peso molecular $\geq 100\ 000$. Soluble en medios ácidos. Carga iónica: catiónico.	Es usado como agente formador de coberturas soluble a pH gástrico. Agente ligante y relleno en comprimidos. El polímero seco como formador de matriz en SLC para vía oral, transdermal y rectal.
Eudragit L100	Sintético, copolímero producto de la polimerización de ácido metacrílico y metilmetacrilato. Relación grupo carboxílico libre/éster 1:1. Carga iónica: aniónico	Agente formador de cobertura entérica, resistente a fluidos gástricos, para administración oral.
Policarbófilo	Sintético, homopolímero del ácido acrílico entrecruzado con divinal glicol. Carga iónica: aniónico.	Excelente bioadhesivo, muy usado en sistemas de liberación sobre mucosas, para administración bucal, nasal, vaginal e intestinal. Las sales de calcio son usadas en comprimidos laxantes.

(Wade y Sëller, 1994)

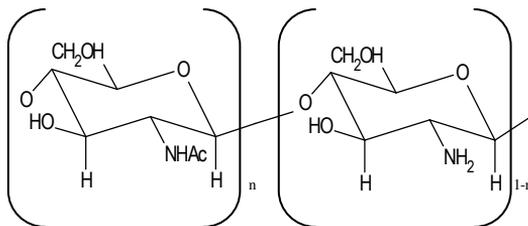
Figura 1.1



Fórmulas moleculares de algunos PE de uso farmacéutico.



constituyentes del Ácido Algínico



1.5. Selección de los materiales.

La selección de los materiales es tal vez uno de los pasos más importantes del diseño racional de sistemas terapéuticos.

Para este trabajo de investigación la selección de los polielectrolitos se basó en criterios tales como: disponibilidad, ausencia de toxicidad comprobada, impacto en su utilización, características hidrofílicas e hinchables. Por ello de la gran lista de posibles candidatos el Carbomer fue el elegido.

1.5.1. Carbomer (Ácido poli acrílico)

Polielectrolito lineal, derivado del ácido acrílico, el cual puede estar entrecruzado con alilazúcares. El grado de entrecruzamiento, el tipo de agente utilizado para tal fin, y los diferentes residuos tóxicos de la síntesis del polímero generan los diferentes tipos y las aplicaciones de carbomer (C):

Aplicaciones		Ej. Carbomer
Tópica y cosmética	sólo uso externo	907,910,940,941,980, etc.
Oral y mucosal	Farmacéutico (uso interno)	934-P, 971-P, 974-P,

Se seleccionó el carbomer 934-P, es un polímero mucoadhesivo, entrecruzado con alilsucrosa. Su síntesis genera un producto con bajo contenido de residuos de benceno (< 0,01%) por lo que está clasificado como un C apto para uso interno, de muy baja toxicidad (ver características en tabla 1.2). Son de gran utilidad en variadas tipos de industrias, de constante desarrollo desde su descubrimiento en 1960 y se basa en que es un PE hidrofílico, que en contacto con agua se hincha y forma hidrogeles de alta viscosidad a muy bajas concentraciones (desde

0.1%) y en amplio intervalo de pH, entre 4,5 y 8. Además es muy compatible con principios activos ácidos, neutros y básicos, posee excelentes propiedades como agente estabilizante de suspensiones y emulsiones, no es irritante de las mucosas, excelente apariencia y aceptabilidad por los pacientes, disponibilidad y reproducibilidad lote a lote, lo que garantiza la calidad tanto de la materia prima como del producto elaborado.

La molécula de C en estado sólido se encuentra fundamentalmente plegada (Figura 1.2) (BFGoodrich, 1995) posee una temperatura de transición vítrea relativamente elevada, 100 a 105° C que disminuye drásticamente cuando se pone en contacto con agua, la molécula se hidrata rápidamente y se despliega, generando un aumento de viscosidad. La mayor viscosidad se logra cuando la molécula se despliega completamente (Figura 1.2). La neutralización de C genera cargas negativas a lo largo de la molécula lo que conduce a su completo despliegue como consecuencia de la repulsión electrostática entre las cargas generadas. Esta reacción es rápida, y produce instantáneamente un aumento de viscosidad en la dispersión. En la tabla 1.2 se resumen algunas propiedades fisicoquímicas de interés que pueden ser de utilidad para el desarrollo de este trabajo de investigación.

Tabla 1.2: Propiedades fisicoquímicas de interés del C 934-P.

Propiedad		Fuente
PM	6 .10 ⁶	BFGoodrich, 1998
Punto de fusión	no funde, descompone a 260° C	Wade y Welle, 1994
Temp. vítrea	Transición entre 100 – 105° C	BFGoodrich, 1998
pKa	6,0 (± 0,5)	BFGoodrich, 1998
peso equivalente	81,0 g (± 0,4)	Wade y Weller, 1994
Toxicidad (DL ₅₀)	I.V.: 0,07 g/kg (en conejos) P.O.: 2,5 g/kg (en ratas y perros)	Wade y Weller, 1994
Viscosidad	entre 1000 y 4000 mPa.s (sol. 0,2%)	BFGoodrich, 1998

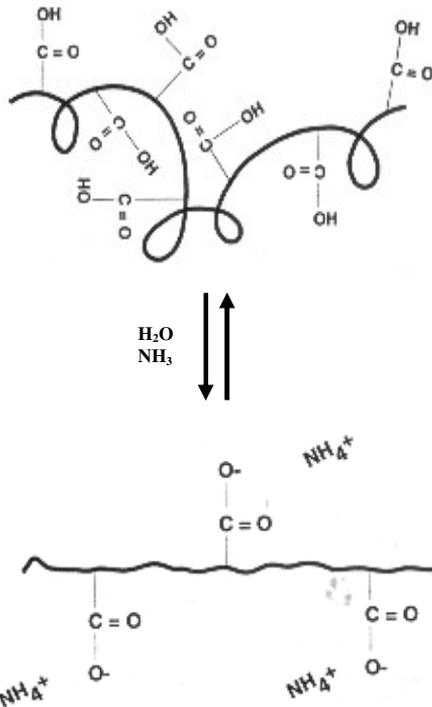


Figura 1.2

Estado del C como polvo seco y luego de ser hidratado y neutralizado

1.5.2. Fármacos

Los fármacos (F) seleccionados son muy conocidos y reconocidos por su utilidad terapéutica, pero en general presentan algunos de los problemas que los hacen potenciales candidatos a ser formulados en un sistema de liberación sostenida.

Para la selección de los mismos se tuvo en cuenta principalmente que contengan grupos básicos, capaces de generar cargas positivas que interaccionen con los grupos carboxílicos de C formando sales en solución. De manera complementaria, se consideraron algunos de los factores fisicoquímicos o de índole biológico que hacen de los fármacos potenciales candidatos para la formulación de sistemas terapéuticos.

Algunas de estas propiedades son listadas en la tabla 1.3. (Arnaz y col., 1976a y b; Clinical Pharmacology, 2000).

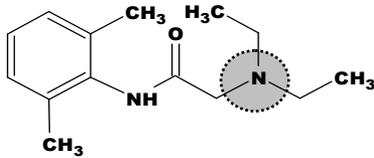
Con el objeto de racionalizar el estudio, se utilizó un número reducido de moléculas para el desarrollo de este trabajo de tesis. Por ello los fármacos más utilizados en este trabajo son: Lidocaina, Metoclopramida, Atenolol, Procaina, Pilocarpina y Eritromicina. Esta selección se basó fundamentalmente en intentar trabajar con modelos que representen las diferentes propiedades posibles, desde el punto de vista de, solubilidad, hidrofiliidad, fuerza ácido base, y tipo de amina.

Tabla 1.3: Datos fisicoquímicos de los F seleccionados y tipo de productos (C-F) obtenidos

Fármaco seleccionado	PM	Tipo Amina	pKa	Log CP	Solubilidad acuosa (mg/ml)
Lidocaina (L)	234,34	3°	7,92	2,26	3,98
Procaïnāmida (Pa)	235,30	3°	9,24	0,88	Soluble
Procaina (Pr)	236,30	3°	8,95	1,92	-
Atenolol (At)	266,34	2°	9,55	0,16	12,8
Pilocarpina (Pi)	208,25	3° (a)	7,15	0,22	Soluble
Metocloprāmida (Me)	299,82	3°	9,71	2,62	0,20
Eritromicina (Er)	733,94	3°	8,8	2,54	2
Azitromicina (Az)	749,00	3° (2)	8,6 ⁽¹⁾		-
Nafazolina (Nz)	210,28	2°	10,9	-0,64	1,93
Propranolol (Pr)	259,34	2°	9,45		0,13
Amoxicilina (Amx)	419,46	1°	7,4		1,0-10,0
Norfloxacinó (Nor)	319,34	2°	8,51		0,09
Ciprofloxacino (Cip)	331,35	2°	8,80		-
Nistatina (Ni)	926,13	1°	8,89		0,36

⁽¹⁾ Mandil y col., 2003.

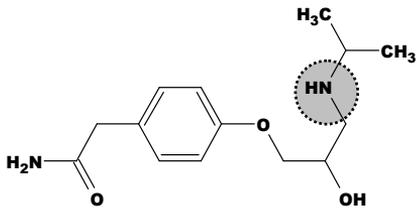
Algunos ejemplos de fórmulas moleculares de los fármacos seleccionados, se muestran en la figura 1.3, en los cuales se destacan los grupos funcionales que intervienen en la reacción con el PE:



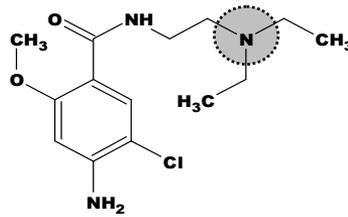
Lidocaina

Figura 1.2

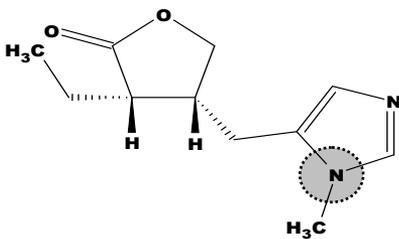
Estado del C como polvo seco y luego de ser hidratado y neutralizado



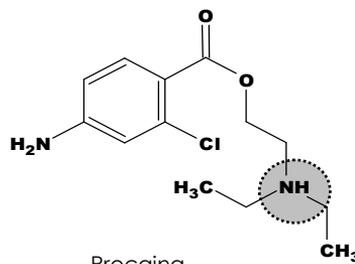
Atenolol



Metoclopramida



Pilocarpina



Procaina

2

Obtención de los materiales polielectrolito-fármaco (PE-F)

2.1. Consideraciones generales

El proyecto de esta tesis doctoral nace con la idea de desarrollar nuevos materiales útiles para el diseño de sistemas terapéuticos, utilizando polielectrolitos (PE) como portadores de fármacos. Aquellos fármacos (F) que contienen grupos funcionales apropiados pueden interaccionar con un PE mediante reacción ácido-base, generando sistemas dispersos en los que el PE se comporta como un portador de F. Por otra parte se pueden preparar materiales portadores PE-F en estado sólido que se comporten como reguladores de la liberación del F en formas farmacéuticas sólidas.

La tecnología farmacéutica ha desarrollado un número importante de sistemas utilizando resinas de intercambio iónico como portadores de drogas ionizadas ([Jantzen y Robinson, 1996](#); [Anand y col., 2001](#)). Existen productos farmacéuticos que utilizan exitosamente estos sistemas, particularmente para proteger las drogas del ataque enzimático y para producir una liberación sostenida. Sin embargo, hay menos antecedentes

de sistemas que utilizan, o son obtenidos a partir de polielectrolitos solubles como portadores de los principios activos (Qiu y col., 2001; Uspadrashta y col., 1993).

Además en la mayoría de los casos informados el PE se hizo reaccionar con sales de F (ej: clorhidrato, nitrato, etc.), de modo que no se dispone de información cuantitativa sobre la magnitud e intensidad de la interacción ácido- base PE-F. (Saettone y col., 1989; Realdon y col., 1998; Bonferoni y col., 1993; 2000; Takka, 2003).

En este capítulo se detallan:

> Las metodologías de obtención de los productos (PE-F) en dispersión y de los materiales en estado sólido.

> La composición molar y porcentual de los productos (PE-F) en dispersión y de los materiales sólidos.

> Mediciones de pH, conductividad y viscosidad de los productos (PE-F) en dispersión que son de utilidad para la caracterización de los mismos.

> Utilización de la potenciometría diferencial de barrido (PDB) para la caracterización de los sistemas dispersos.

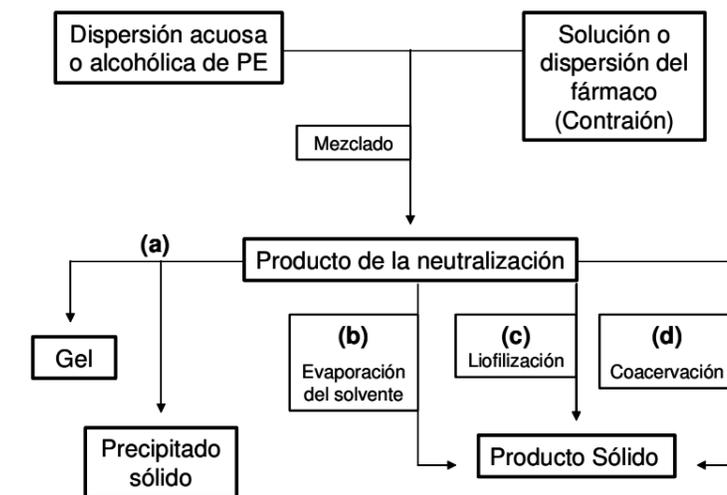
2.2. Obtención de los productos Carbomer-Fármaco

La reacción de neutralización de los grupos carboxilos de Carbomer (C) con los grupos básicos de los fármacos seleccionados (ecuación 2.1) genera los complejos carbomer-fármaco (C-F) que serán estudiados y caracterizados en este trabajo:



Donde RCOOH y F representan respectivamente los grupos carboxilos del C y los grupos básicos protonables de los fármacos.

Se diseñaron metodologías para la obtención de los complejos (C-F), bajo la forma de dispersión-gel o en estado sólido, de acuerdo con el siguiente esquema general:



Esquema 2.1

Preparación de los complejos PE-F

Los productos (C-F) obtenidos *in situ*, camino (a) del esquema de preparación, pueden presentarse como dispersiones viscosas translúcidas y estables, dispersiones coloidales opacas con relativa baja velocidad de sedimentación, o generar un precipitado sólido del complejo (C-F). Así mismo mediante procedimientos alternativos se pueden obtener estos complejos en su forma sólida, entre ellos: por evaporación del solvente (b), liofilización (c) o coacervación (d).

Nuestro interés se concentró en la obtención de productos (C-F) siguiendo los pasos (a) y (b) del esquema, ya que esta metodología se

ajusta a los requerimientos de la producción industrial en cuanto a costos y facilidad del proceso (BFGoodrich, 1998a; Bonferoni y col., 2000). Aunque también se obtuvieron y caracterizaron productos sólidos por liofilización vía (c), puesto que en algunos casos puede justificarse la producción mediante esta técnica.

2.3. Preparación de complejos (C-F)

La presentación de los resultados sobre la preparación de los complejos (C-F) ha sido dividida en dos grandes áreas:

- Obtención de productos (C-F) en dispersión-gel (*in situ*)
- Obtención de productos (C-F) en forma sólida

Siguiendo la metodología planteada se procedió a la neutralización de dispersiones de C con diferentes proporciones de drogas básicas modelo, generando los productos (C-F)_x. Donde x representa la proporción de F neutralizante, expresada en moles %, y referida a 100 equivalentes de grupos carboxílicos del C.

Para ello se normalizaron y protocolizaron las técnicas de preparación en todas sus etapas.

2.3.1. Obtención de los productos (C-F) en dispersión-solución

En general las dispersiones (C-F) se preparan partiendo de una dispersión acuosa de C (se utilizan diferentes concentraciones: 0,1, 0,2, 0,25 y 0,5 % p/v de las dispersiones de C). Se neutralizan con cantidades apropiadas de F disuelto o disperso en un solvente adecuado (por ejemplo: alcohol o agua). La cantidad final de alcohol en los productos fue siempre menor al 5 %. Se procede bajo agitación permanente hasta lograr homogeneidad, aproximadamente entre 0,5 y 2 hs., luego las

dispersiones obtenidas se dejan reposar, preferentemente en heladera durante 15 a 20 hs. antes de utilizarlos.

2.3.2. Obtención de los productos (C-F) en su forma sólida

Los materiales (C-F) en estado sólido se obtuvieron siguiendo los procedimientos b y c del esquema general de preparación.

2.3.2.1. Mediante liofilización.

Los productos obtenidos en dispersión acuosa, y preparados al 0,5 % tal como se detalló anteriormente (sección 2.3.1), luego del reposo de 15 a 20 hs. son congelados en recipientes adecuados y luego liofilizados. El tiempo de proceso depende del volumen a liofilizar y puede variar entre 24 a 96 hs., para 20 y 500 mL respectivamente. El sólido seco resultante se muele en mortero hasta polvo fino y se almacena en envase con cierre hermético.

2.3.2.2. Mediante evaporación del solvente.

Como método alternativo a la liofilización se procede a la obtención de los complejos sólidos por evaporación del solvente, paso b del esquema 2.1.

Se coloca una cantidad exactamente pesada de C en un mortero, luego se agrega la menor cantidad de solvente posible, preferentemente etanol, aunque se puede utilizar agua, y se procesa hasta lograr el mojado total del material. Luego se agrega el F disuelto en el mismo solvente o se espolvorea en forma sólida mezclando permanentemente hasta lograr un producto homogéneo. Puede ser necesario el agregado de más cantidad de solvente, debido a su evaporación durante el proceso.

En general se obtiene un producto gomoso y adhesivo el cual requiere de un fuerte trabajo de homogeneizado y posterior cuidado durante el secado para que no se forme un sólido muy compacto y difícil de triturar.

El secado del material se realiza en etapas, usando una estufa y el material en una bandeja o placa de vidrio: 1º) realizando una primera etapa a 60° C (\pm 5° C) durante 6-8 hs., luego se tritura la masa resultante para generar un sólido más fino que facilite la segunda etapa. 2º) Se seca a igual temperatura hasta peso constante. El proceso en total puede extenderse de 24 hasta 72 hs. El material finalmente se muele hasta obtener un polvo fino, con un tamaño de partículas tipificado entre 75 y 120mesh.

2.4. Resultados y discusión

Las determinaciones que se describen a continuación pueden contribuir a caracterizar el rol de las interacciones entre F y PE en las propiedades del sistema disperso. Con este fin, sobre todas las composiciones preparadas se midieron las siguientes propiedades: pH, conductividad, potencial electrocinético y viscosidad a los efectos de establecer relaciones entre éstas y la composición y/o concentración de los hidrogeles.

2.4.1. Propiedades de los hidrogeles (C-F)

Como se señaló previamente los productos que se generan de la neutralización de dispersiones de C con diferentes moléculas básicas son identificados como (C-F)_x, donde x corresponde a la proporción de F expresado en moles % que neutraliza los grupos carboxílicos de C.

En la tabla 2.1 se informan los productos obtenidos utilizando diferentes drogas básicas y el tipo de sistema que se generó en cada caso. Se puede apreciar la variedad de productos (C-F) que se obtienen. Éstos se presentan como hidrogeles translúcidos, por ejemplo aquellos neutralizados con lidocaina (C-L) o con atenolol (C-At)_x, o hidrogeles relativamente opacos como el que se obtiene con metoclopramida (C-Me). En otros casos los productos de neutralización forman dispersiones opacas poco viscosas, tipo suspensiones, con cierta estabilidad física, las que luego de un tiempo generan un sedimento pero que es fácilmente redispersable por agitación (por ejemplo: con eritromicina (C-Er)_x o nafazolina (C-Nz)_x).

La estabilidad física de los productos, así como la viscosidad y la transparencia pueden aumentarse mediante la incorporación de Na⁺ (como NaOH) a la dispersión C-F, obteniendo sistemas (C-F)_xNa_x útiles en los casos donde la dispersión en agua no presenta la viscosidad y/o estabilidad física requerida (Vilches, 2002, BFGoodrich, 1998b)

En un solo caso, con propranolol, se obtuvo directamente un precipitado cuando se lo combinó con C sin el agregado de otro contraión, acorde con lo informado por Takka, (2003).

Las dispersiones de C en agua tienen un pH entre 3,0 y 3,4. La neutralización de las mismas con moléculas básicas produce un incremento en los valores de pH que en general oscilan entre 5,00 y 8,40 para el intervalo entre 25 % y 100 % de neutralización de los grupos carboxilos de C.

Para sistematizar y facilitar el estudio nos limitamos a seleccionar un número reducido de fármacos modelo con los cuales realizamos ensayos de caracterización. Entre ellos están Lidocaina (L), Atenolol (At), Metoclopramida (Me) y Procaina (Pr) (ver capítulo 1). Los resultados obtenidos con estas moléculas serían proyectables al análisis del comportamiento de otras similares.

Tabla 2.1: Productos (C-F) obtenidos con diferentes F y nomenclatura que lo identifica.

Carbomer +	Tipo de Producto C-F	nomenclatura
Lidocaina	Gel translúcido	(C-L) _x
Procainamida	Gel translúcido	(C-Pa) _x
Procaina	Gel translúcido	(C-Pr) _x
Atenolol	Gel translúcido	(C-At) _x
Pilocarpina	Gel translúcido	(C-Pi) _x
Azitromicina	Gel translúcido	(C-Az) _x
Amoxicilina	Gel translúcido	(C-Am) _x
Norfloxacino	Gel opaco	(C-Nor) _x
Ciprofloxacino	Gel opaco	(C-Cip) _x
Metoclopramida	Gel opaco	(C-Me) _x
Propranolol	Dispersión opaca	(C-Pp) _x
Nafazolina	Dispersión opaca	(C-Nz) _x
Eritromicina	Dispersión opaca	(C-Er) _x
Nistatina	Dispersión opaca	(C-Ni) _x

2.4.2. pH

Los valores de pH de los productos son dependientes del tipo y proporción de base y de la concentración de polímero disperso. Por ejemplo, la neutralización de dispersiones al 0,5 % de C con L desde 25 % hasta 100 % produce un incremento de pH de 5,33 a 7,96, es decir 2,63 unidades (Figura 2.1), para el caso C-At en iguales condiciones el intervalo es ligeramente mayor con una diferencia de 3,30 unidades de pH. En la tabla 2.2 se informan los valores de pH para productos C-F con diferente grado de neutralización obtenidos con dispersiones de C al 0,25 %.

En general, como se puede ver en la figura 2.1 el incremento de pH es aproximadamente lineal con la proporción de F en la dispersión (% de

cargado). La desviación de la linealidad que se observa en (C-L) a altos valores de pH puede asociarse con la deprotonación de LH⁺ debido a su pKa relativamente bajo (pKa= 7,92).

En las dispersiones obtenidas con los diferentes F se observó un comportamiento similar obteniéndose aproximadamente el mismo intervalo de pH (ver tabla 2.2). Esto nos indujo a realizar un estudio exhaustivo de la distribución de las especies en equilibrio (Capítulo 3) en los sistemas C-F.

Tabla 2.2: Variación del pH de los hidrogeles de C al 0,25 % p/v con al agregado de diferentes F en varias proporciones expresadas como moles %.

Producto	pH ($\pm 0,05$)			
	25%	50%	75%	100%
(C-L) _x	5,70	6,90	7,64	8,20
(C-Al) _x	5,36	6,30	7,60	8,56
(C-Me) _x	5,91	6,49	7,65	8,40
(C-Pr) _x	-	6,50	7,72	-
(C-Pa) _x	5,60	6,62	-	8,60
(C-Er) _x	5,67	6,65	7,63	-
(C-Na) _x	5,69	6,65	7,65	8,65

2.4.3 Propiedades eléctricas de las dispersiones (C-F)

Se midió la conductividad específica (k_{est}) de las dispersiones C-L en función del grado de neutralización, observándose una relación lineal entre k_{est} y la proporción de L adicionada tal como se ilustra en la figura 2.2. Esto es coherente con la generación de cargas a medida que se neutraliza el PE. La ordenada al origen ($65,0 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) correspondería a la k_{esp} para una dispersión de C sin L.

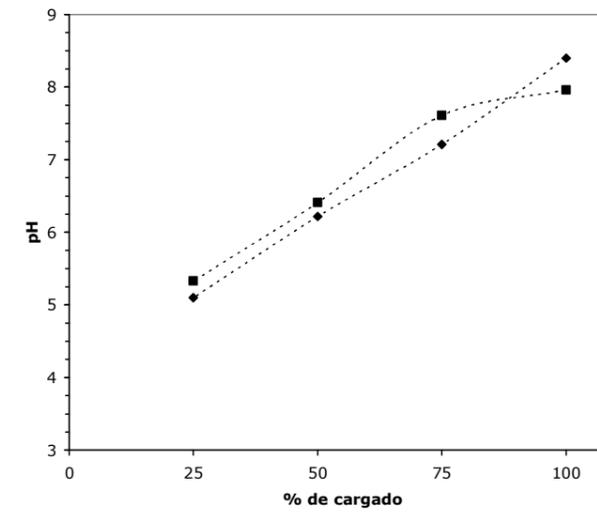


Figura 2.1

Variación del pH en hidrogeles \blacksquare , (C-L) y \blacklozenge , (C-At) preparados in situ con diferentes proporciones de la droga básica.

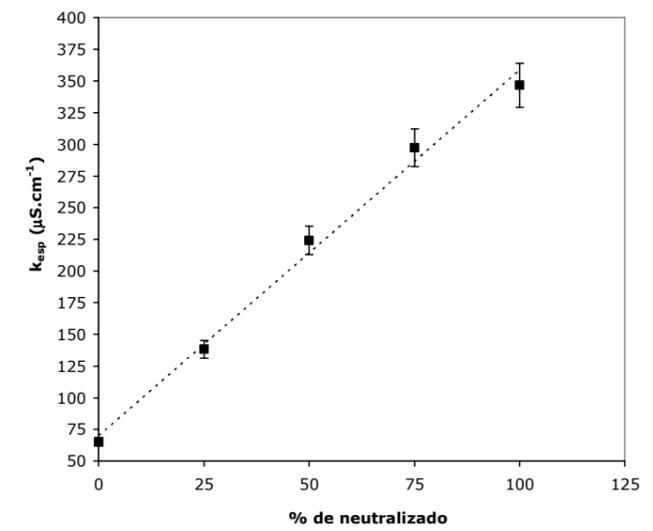


Figura 2.2

Variación de la conductividad específica con la proporción de L en hidrogeles (C-L).

Por otro lado, se correlacionó la conductividad estequiométrica (Λ) con la raíz cuadrada de la concentración de iones ($[M]^{0.5}$), de acuerdo con la ley de Kohlrausch ([Bockris y Reddy, 1998](#)), para el sistema (C-L)_x en comparación con las sales LHCl y LHAc (Figura 2.3). El LHCl, siendo una sal de un ácido fuerte con un alto grado de disociación, origina una línea recta con pendiente negativa y cumple con la ley de Kohlrausch.

El LHAc, siendo una sal de ácido y base débil, exhibe menor Λ que el LHCl que sólo aumenta a altas diluciones. Las dispersiones C-L exhiben conductividades estequiométricas aún menores que la anterior, lo que estaría asociado a la menor movilidad de las moléculas LH⁺ como consecuencia de las interacciones con la macromolécula aniónica, la que al moverse en sentido opuesto retarda el movimiento de los contraiones pequeños, este efecto ha sido descrito para hidrogeles de C neutralizados con NaOH ([Testa y Etter, 1976](#)).

A su vez el comportamiento de las dispersiones C-F es más anómalo ya que se puede observar una leve tendencia positiva en la pendiente. Esta desviación puede ser atribuida a la existencia de interacciones de Coulomb, de largo alcance, entre las especies en dispersión que resultan en una desviación del coeficiente de transporte comparado con el del solvente puro. El origen de este comportamiento ha sido atribuido a dos efectos denominados efecto de relajación y efecto electroforético ([Barrat y Joanny, 1996](#); [Testa y Etter, 1976](#)).

Para mayor ilustración de estos puntos las conductividades de dos electrolitos, NaCl y L-HCl, fueron medidas en una serie de hidrogeles neutros preparados con concentraciones crecientes de metilcelulosa (MC), los resultados son informados en la tabla 2.3.

En la figura 2.4 se observa el comportamiento de estos sistemas que no siguen la regla de Warren que relaciona conductividad con la viscosidad (η) en sistemas homogéneos ([Bockris y Reddy, 1998](#)) quedando, en ambos casos, la conductividad relativamente constante mientras se

observa un considerable aumento de la η . Esta propiedad indica que los electrolitos se ubican esencialmente en la fase acuosa fluida manteniéndose relativamente constantes sus actividades.

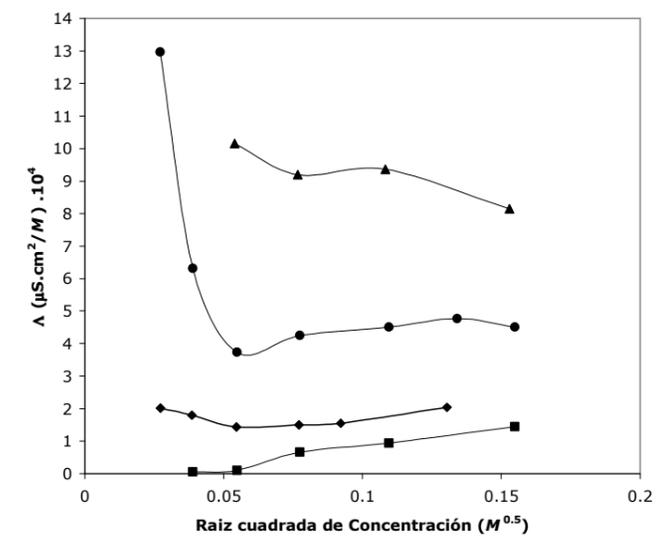


Figura 2.3
Variación de la conductividad estequiométrica con la dilución en \blacktriangle L-HCl; \bullet L-HAc; \blacklozenge (C-L)₇₅; \blacksquare (C-L)₁₀₀.

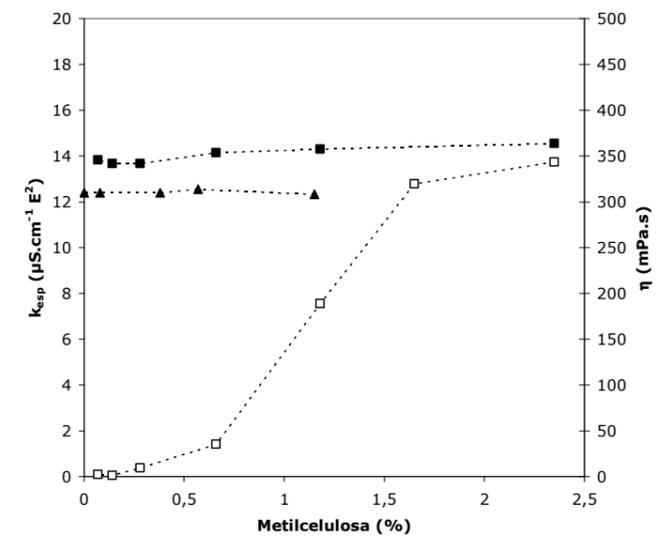


Figura 2.4
Conductividad (k_{esp}) de NaCl (\blacksquare) y L-HCl (\blacktriangle) en hidrogeles de metilcelulosa con incremento de viscosidad (η) (símbolos vacíos)

Tabla 2.3: Variación del pH, conductividad y viscosidad de hidrogeles de metocel (MC) conteniendo NaCl o L-HCl en función de la concentración de MC.

% MC	Electrolitos ⁽¹⁾	pH	k_{esp} ($\mu S.cm^{-1}$)	η (mPa.s) ⁽³⁾
2,35	No	-	82,7	1162,0
2,35	NaCl ⁽¹⁾	6,24	1454,9	343,7
1,65	NaCl ⁽¹⁾	6,20	1590,0	319,7
1,18	NaCl ⁽¹⁾	6,24	1431,0	188,8
1,15	No	-	82,7	-
1,15	L-HCl ⁽²⁾	-	1232,0	146,7
0,66	NaCl ⁽¹⁾	6,17	1415,1	35,3
0,57	L-HCl ⁽²⁾	-	1256,0	18,3
0,38	L-HCl ⁽²⁾	-	1240,0	10,6
0,28	NaCl ⁽¹⁾	6,16	1367,4	9,4
0,14	NaCl ⁽¹⁾	6,08	1367,4	1,4
0,08	L-HCl ⁽²⁾	-	1240,0	6,4
0,07	NaCl ⁽¹⁾	6,16	1383,3	2,5
0	L-HCl ⁽²⁾	-	1240,0	-

⁽¹⁾ Concentración $2,3 \cdot 10^{-3}$ M. ⁽²⁾ Concentración $4,5 \cdot 10^{-4}$ M. ⁽³⁾ Medido a $100 s^{-1}$.

2.4.4 Propiedades reológicas de los hidrogeles

La reología de geles de C fue extensamente estudiada, ya que a partir de su síntesis en los años 60, rápidamente se popularizó su uso tanto en tecnología farmacéutica como en cosmética y otras industrias, debido a sus excelentes propiedades como agente viscosante y estabilizante en suspensiones y emulsiones, aún en bajas concentraciones, menores al 0.5%. Los estudios en general se realizaron sobre hidrogeles de C neutralizados, total o parcialmente, con bases inorgánicas como NaOH y KOH, o con moléculas orgánicas simples conteniendo grupos amino, por ejemplo trietanolamina. Estos informes son a veces contradictorios, por un lado se informó que los hidrogeles de C neutralizados poseen flujo plástico con

cierta trixotropía (histéresis) (Barry y Meyer, 1979), otros informaron que las dispersiones de C generaban flujo pseudoplástico con insignificante o nula tixotropía (Plazier-V. y col., 1991; Ünlü y col., 1992; Kumar y Himmelstein, 1995; BFGoodrich, 1998b).

Para estudiar el comportamiento reológico de los productos (C-F) se prepararon dispersiones acuosas de C, neutralizadas con diferentes F.

La figura 2.5 muestra las curvas de flujo, donde se grafica fuerza de corte (τ) vs. velocidad de deslizamiento (γ) para la serie de hidrogeles (C-L)_x preparadas al 0,2 % de C, con diferentes proporciones de L (25, 50, 75 y 100 moles %). Se observa que en todos los casos, la reología es de tipo pseudoplástico, sin tixotropía, acorde con lo descrito por Plazier-V. y col., 1991; Ünlü y col., 1992; BFGoodrich, 1998b.

Cuando se neutralizó C con otros fármacos, y se comparó a un determinado grado de neutralización, por ej.: x= 50 % (ver figura 2.6), en mayor o menor medida las características de flujo pseudoplástico, sin tixotropía, se mantuvo en todos los casos, observándose una mayor resistencia a fluir en aquellos sistemas más homogéneos que se presentaron como hidrogeles transparentes-translúcidos (por ej.: (C-At)_x, (C-Pi)_x, (C-Pa)_x y (C-L)_x). La dispersión de (C-Nz)₅₀ genera en agua una suspensión opaca de baja viscosidad. Cuando se agrega Na⁺ (25 moles %) la dispersión aumenta la viscosidad y la estabilidad física (figura 2.6).

La viscosidad aparente (η) definida por la relación entre la fuerza de corte y la velocidad de deslizamiento en los hidrogeles (C-F)_x aumenta con la proporción de F incorporado en la dispersión, entre 0 y 75 %, a partir del cual se hace constante o comienza a disminuir, dependiendo del tipo de molécula que esté neutralizando a C, acorde a lo reportado en bibliografía (Dolz Planas y col., 1992; Plazier-V. y col., 1991; BFGoodrich, 1998b).

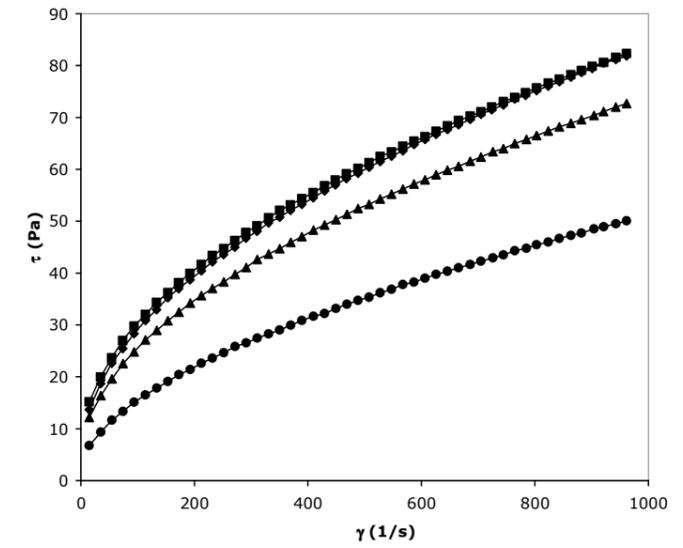


Figura 2.5

Curvas de flujo de hidrogeles, al 0,2% de C, preparados in situ: ■ (C-L)₁₀₀, ♦ (C-L)₇₅, ▲ (C-L)₅₀ y ● (C-L)₂₅.

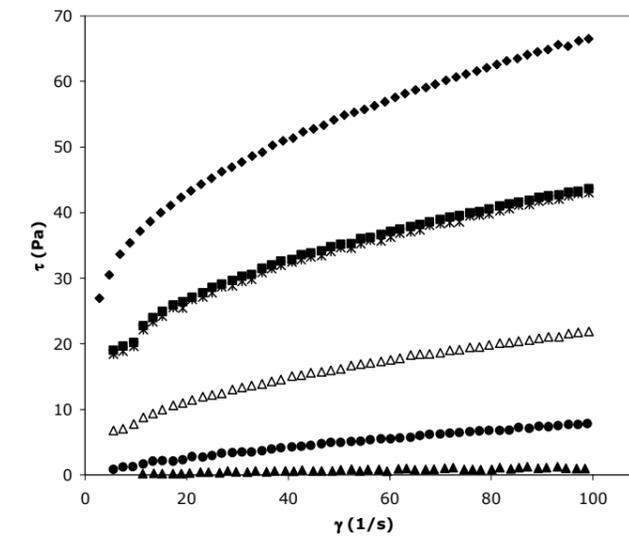


Figura 2.6

Curvas de flujo de hidrogeles (C-F)₅₀, al 0,25% de C, preparados in situ: ♦ (C-At)₅₀, ■ (C-Pi)₅₀, * (C-Pa)₅₀, ▲ (C-Az)₅₀, ● (C-Nz)₅₀Na₂₅ y ▲ (C-L)₅₀ al 0,2% de C.

En la tabla 2.4 se indican los valores de viscosidad de dispersiones C-F al 0,25% de dispersión de C con diferentes proporciones de F.

Tabla 2.4: Viscosidad (η) de hidrogeles preparados in situ al 0.25 % de C, a 25° C y 100 s⁻¹.

Producto	η (mPa.s)			
	x = 100%	75%	50%	25%
(C-Na) _x	-	1481,0	1621,0	955,5
(C-Al) _x	488,85	715,29	666,88	391,74
(C-Pa) _x	370,23	450,00	435,03	274,27
(C-Pi) _x	-	-	438,70	-
(C-L) _x ⁽¹⁾	203,38	213,00	199,61	128,89
(C-Me) _x	-	-	31,58	-
(C-Er) _x	-	5,97	14,29	-
(C-Az) _x	-	-	11,99	-
(C-Nz) _x	-	-	17,03	-

⁽¹⁾ Hidrogel preparado al 0.2% de C

Este tipo de estudio comparativo sólo puede ser cualitativo, ya que serían necesarios estudios complementarios, como los viscoelásticos, que no se han podido realizar por no contar con el equipamiento. Además, los estudios del comportamiento viscoso, son sólo un aspecto del comportamiento reológico de estos sistemas y no correlacionan directamente con las propiedades de liberación y difusión de un F (Bonferoni y col., 1992; 1995a y b).

Como se observa en la figura 2.6 y en la tabla 2.4 existe una considerable variación en la viscosidad de los diferentes sistemas. Este punto será abordado en el capítulo 3.

La viscosidad de estos sistemas es dependiente también de la concentración del polímero disperso, para corroborar esto se realizaron determinaciones reológicas con respecto a la concentración de C y los

resultados son analizados en el capítulo siguiente en conjunto con la distribución de especies en el equilibrio.

Se observó que el módulo elástico de C varía de características netamente pseudoplásticas a casi newtonianas con la dilución de la dispersión y η tiene una dependencia exponencial con respecto a la concentración de C (Figura 3.18), además el comportamiento del hidrogel a concentraciones por encima del 0,25% muestra un cierto valor de corte "yield point" acorde con lo informado por (Kummar y Himmelstein, 1995; Barry y Meyer, 1979). Esta propiedad fue en principio una limitante para las determinaciones reológicas por impedimento del equipo, ya que a concentraciones próximas al 0,5% de C en los geles la viscosidad está cercana al límite máximo de medición de los sensores disponibles.

2.4.5 Análisis por Potenciometría Diferencial de Barrido

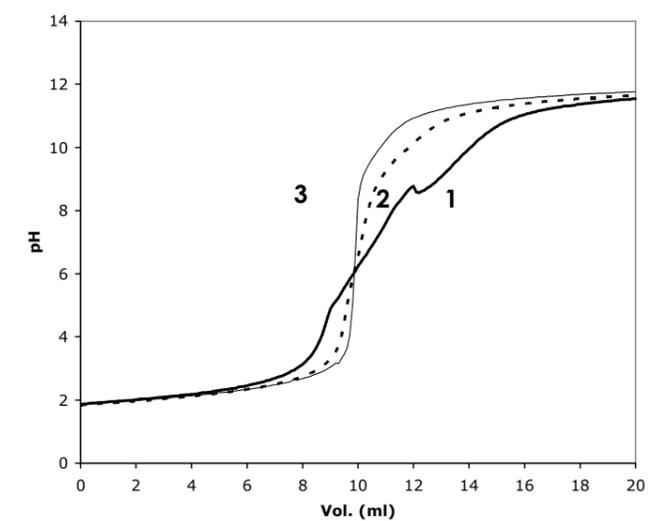
La potenciometría diferencial de barrido (PDB) es una técnica analítica muy útil para caracterizar las propiedades ácido base de diferentes sistemas, con la particularidad de permitir identificar y cuantificar grupos ácidos y/o básicos de una molécula en solución o en mezclas con otras sustancias de diferente naturaleza ácido- base (Manzo y col., 1986 y 1990). La PDB se basa en la medición del área delimitada por la curva de un gráfico ΔpH vs. volumen de base titulante (V_{MOH}), donde ΔpH se define como la diferencia de pH entre una corrida de referencia (R) (ácido fuerte- base fuerte) y una corrida problema (P) a la que se le agrega una pequeña cantidad de una muestra (ácido y/o base) antes de titular. (Manzo y col., 1986; Luna, 1989). Como consecuencia se puede observar el comportamiento ácido base de la muestra problema en todo el intervalo de pH, aproximadamente entre pH 1 y 13.

Se utilizó esta técnica para analizar las dispersiones C-F, con el objeto de obtener información acerca de la reversibilidad de las reacciones

ácido-base involucradas y para establecer si la técnica permite cuantificar las especies que se originan en la interacción C-F.

En la figura 2.7 se muestran los perfiles de titulación de muestras de $(C-Me)_{50}$ y $(C-Me)_{100}$. A partir de estos gráficos se pueden obtener las áreas bajo la curva (ABC) (ver figura 2.8) entre las curvas referencia y muestra, donde las positivas corresponden a las especies básicas mientras que las ácidas producen áreas negativas.

Así mismo los valores de las ABC son proporcionales a la cantidad de especies contenida en cada muestra. A modo comparativo se insertó en esta figura la valoración de Me base. Como se trata de una especie monobásica sólo se observa un área negativa (ver pico agudo figura 2.8) correspondiente al ácido conjugado de la misma.

**Figura 2.7**

Perfiles de titulación, utilizando PDB, de geles de: (1) $(C-Me)_{50}$; (2) $(C-Me)_{100}$ y (3) referencia de HCl 0.05N.

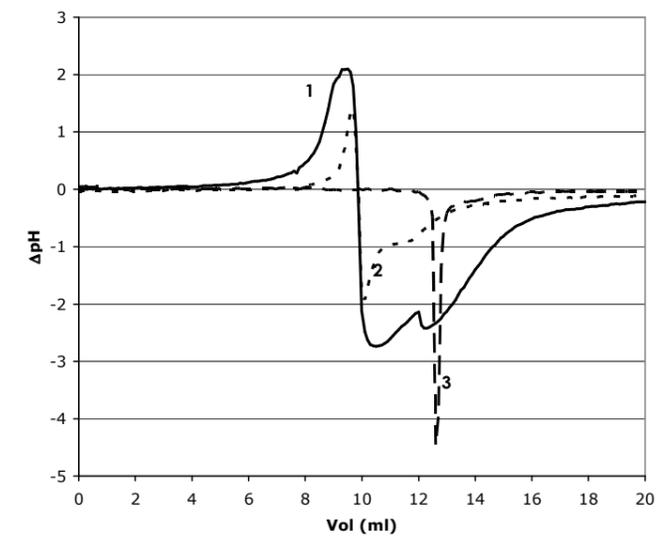


Figura 2.8

Áreas obtenidas por PDB de muestras de: (1) $(C-Me)_{100}$, (2) $(C-Me)_{50}$ y (3) Me como base libre.

Esto es mejor ilustrado en la figura 2.9, donde se realizó un análisis por PDB de muestras de sólido liofilizado reconstituido de (C-L), neutralizado con diferentes proporciones de L, 25, 50, 75 y 100mol%. Se puede apreciar un aumento concomitante de las áreas con respecto a la proporción de L en el sistema. En la tabla 2.3 se informan los valores de áreas correspondientes a cada producto $(C-L)_x$.

El área bajo la curva de la sección positiva (ABC^+) de cada perfil es proporcional a la proporción x de L en el hidrogel (ver figura 2.10). El ABC para los hidrogeles (C-L) puede ser expresado mediante la ecuación 2.2:

$$(ABC)^+ = 4.53 \cdot 10^{-2} x + 0.21$$

$$r^2 = 0.997 \text{ ec. 2.2}$$

- 1
- 2
- 3
- 4

Figura 2.9

Perfiles de PDB de muestras de (C-L)_x: 1 (C-L)₁₀₀, 2 (C-L)₇₅, 3 (C-L)₅₀ y 4 (C-L)₂₅.

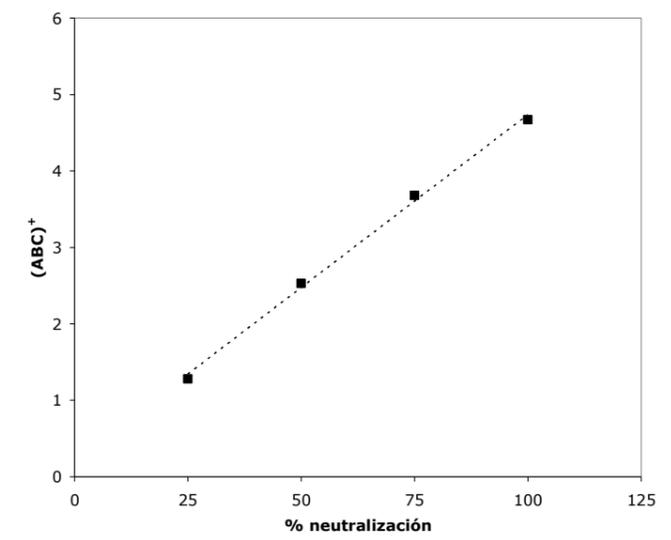


Figura 2.10

Relación entre ABC⁺ y la cantidad de L en los geles.

Tabla 2.6: Datos obtenidos por PDB de muestras de (C-L)_x liofilizados y reconstituidos.

x	pH	Area Total	Area (+)	Area (-)
100	8,15	8,54	4,67	3,87
75	7,60	7,48	3,68	3,81
50	6,90	6,87	2,53	4,34
25	5,70	5,64	1,28	4,36

Por otro lado se puede afirmar que no hay diferencias significativas entre los perfiles obtenidos de PDB de los hidrogeles preparados in situ con los sólidos liofilizados reconstituidos.

2.4.6. Materiales C-F obtenidos en forma sólida

Estos materiales pueden obtenerse por liofilización y por evaporación del solvente, acorde con lo descrito anteriormente. Por un lado, los materiales obtenidos por liofilización se presentan como polvos finos, en general de color blanco, relativamente poco higroscópicos (< 5 % de agua). Con alta carga electrostática y baja densidad aparente, características que se acentúan a menores proporciones de F incorporado a la matriz polimérica, por lo que tienen tendencia a aglomerarse con el paso del tiempo.

Los materiales obtenidos por evaporación presentan un aspecto semejante a los liofilizados. En algunos casos los primeros presentan ligera coloración amarilla. Son sólidos de mayor densidad aparente y no presentan propiedades electrostáticas significativas, por lo que sus propiedades mecánicas y físicas son muy favorables con respecto a los obtenidos por liofilización y a las respectivas mezclas mecánicas con idéntica composición.

En la tabla 2.5 se indican los materiales sólidos C-F obtenidos con diferentes proporciones de F, se puede apreciar altas relaciones en peso

entre cantidad de F por unidad de C lo que es muy favorable desde el punto de vista farmacotécnico.

Tabla 2.5: Cantidad de F cada 200mg de material (C-F), expresado en mg y % (p/p).

Material	F (mg)			
	x = 100%	75%	50%	25%
(C-At) _x	137,0 (68,5%)	120,0 (60,0%)	109,0 (54,5%)	87,0 (43,5%)
(C-L) _x	147,5 (73,8%)	136,0 (68,0%)	117,0 (58,5%)	83,0 (41,5%)
(C-Me) _x	156,5 (78,3%)	145,9 (73,3%)	128,5 (64,3%)	94,7 (47,4%)
(C-Er) _x	179,6 (89,8%)	173,7 (86,9%)	163,0 (81,5%)	137,5 (68,8%)
(C-Az) _x	180,0 (90,0%)	174,2 (87,1%)	163,6 (81,8%)	138,4 (69,2%)

2.5 Sumario

Se obtuvieron productos de la neutralización de C con diferentes F (C-F)_x, en dispersión acuosa o hidroalcohólica estables.

Las productos (C-F)_x con diferentes grado de neutralización y concentración generan dispersiones con un amplio intervalo de pH, entre 5,2 y 8,6.

Las dispersiones (C-F)_x poseen un flujo pseudoplástico, sin tixotropía. La viscosidad aumenta con el grado de neutralización hasta 75 moles % observándose una disminución a mayores grados de neutralización.

Por otra parte, a partir de dispersiones (C-F)_x se obtuvieron materiales sólidos (C-F)_x estables, tanto por liofilización como por evaporación del solvente, los cuales se caracterizan por contener una alta proporción en peso de F (entre 40 y 90% p/p).

3

Caracterización de los productos (C-F) en dispersión.

3.1. Consideraciones generales

La caracterización de las dispersiones acuosas de PE es de gran interés y numerosas son las publicaciones que evalúan sus propiedades desde el punto de vista reológico y dieléctrico (Ünlü y col., 1992, Plazier-V. y col., 1991, Tamburic y Craig, 1996; Hugerth, 2001), pero menos frecuentes son los informes que describen detalladamente los mecanismos de liberación de F desde este tipo de hidrogeles, sobre todo en publicaciones en el área de la tecnología farmacéutica (Bonferoni, y col., 2000).

Con el propósito entonces de caracterizar los equilibrios involucrados en la interacción PE-F, se determinó la distribución de especies en equilibrio y la perturbación que ocasiona la adición de sales neutras y no electrolitos en tales equilibrios. Estos resultados junto a las mediciones de potencial electrocinético contribuyen a la descripción a escala molecular del sistema PE-F.

Posteriormente se vincularon estos resultados con el comportamiento macroscópico, particularmente el comportamiento reológico.

Esta descripción contribuye a un análisis racional del comportamiento de los productos C-F, siguiendo una secuencia de estudio a partir del análisis a nivel molecular, para comprender los fenómenos macroscópicos que caracterizan el sistema.

3.1.1. Propiedades ácido-base de los hidrogeles

Es bien conocido que los PE ácidos exhiben propiedades ácido base y de formación de sales diferentes a las de sus respectivos monómeros (Nagasawa, 1975; Tanford, 1963). El pKa de éstos aumenta progresivamente a medida que aumenta la fracción de grupos ácidos disociados y es dependiente de la fuerza iónica de la dispersión (Nakanishi, y col., 1998; Vink, 1986; Shepherd, y col., 1956)

Cuando se neutralizan los grupos carboxílicos de C representados como (RCOOH) con moléculas básicas (F) en un medio acuoso, se generan los siguientes equilibrios:

Ionización de los RCOOH:



A su vez la protonación de la base produce (F) y (FH⁺) como especies libres:



Como producto de la neutralización se forman pares iónicos PE-F (RCOO⁻FH⁺):



Este tipo de producto de reacción es conocido como condensación de contraiones en soluciones de polielectrolitos en el campo de la fisicoquímica (Manning, 1969a y b).

En este capítulo se evalúa y discute el efecto de la proporción de agente neutralizante, concentración de C, el agregado de electrolitos (ej.: NaCl) sobre el pH de los hidrogeles.

3.1.2. Distribución de especies

La metodología utilizada para determinar la distribución de especies en equilibrio consistió en la medición del coeficiente de partición aparente (CP_{ap}) de la base libre entre el hidrogel y un solvente orgánico inmiscible.

El cálculo de la distribución de especies requiere de algunas consideraciones previas: la concentración molar total de F [F_T] en el hidrogel se encuentra distribuida de la siguiente manera:

$$[F_T] = [F] + [FH^+] + [RCOO^-\text{FH}^+] \quad \text{ec. 3.4}$$

Ciclohexano (CH) y/o 1,2 Dicloroetano (DCE) son buenos solventes para extraer selectivamente la base libre F desde la matriz del hidrogel. Se accede así a un valor experimental del coeficiente de partición (CP_{ap}) definido por la ecuación 3.5:

$$CP_{ap} = \frac{[F]_{org}}{([F]_{aq} + [FH^+]_{aq} + [RCOO-FH^+]_{aq})} \quad \text{ec. 3.5}$$

Donde los subíndices "org" y "aq" representan a la fase orgánica y acuosa respectivamente.

Entonces, para resolver la distribución de especies en el hidrogel es necesario:

(a) conocer el coeficiente de partición verdadero (CP_v) de F en el sistema de solventes seleccionado, lo que permite inferir $[F]_{aq}$:

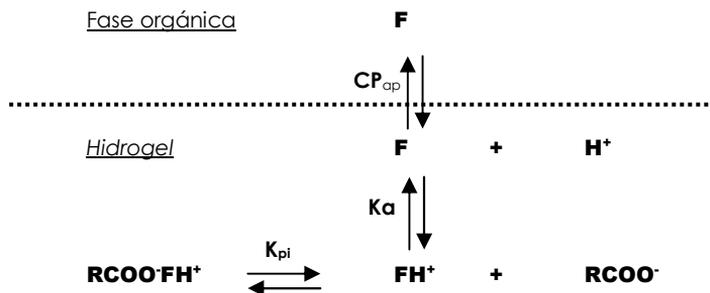
$$CP_v = \frac{[F]_{org}}{[F]_{aq}} \quad \text{ec. 3.6}$$

(b) Además con la medición del pH del hidrogel luego de alcanzado el equilibrio de partición se determina la $[H^+]$, que se introduce en la ecuación 3.7, junto con el valor de la constante de ionización de F (Ka_F) y permite obtener la relación entre base libre y base protonada:

$$Ka_F = \frac{[F][H^+]}{[FH^+]} \quad \text{ec. 3.7}$$

Usando las ecuaciones 3.5 y 3.7 es posible calcular las concentraciones de F como especies libres [F], [FH⁺] y como especie asociada al PE [RCOO-FH⁺].

Esto es válido al considerar el sistema como dos compartimentos, tal como se muestra en el esquema 3.1, en este caso formados por los solventes inmiscibles, en donde la única especie que particiona es la base en su forma neutra (F), mientras que (FH⁺) y C quedan retenidos en la fase acuosa. A medida que F particiona a la fase orgánica, FH⁺ se disocia en agua y como consecuencia de esta disminución de [FH⁺], esta especie se regenera a partir de RCOO-FH⁺ actuando este par iónico como un reservorio de F, hasta que, una vez saturada la fase orgánica se alcanza el equilibrio químico.



Esquema 3.1

Representación de la partición de F desde dispersiones (C-F) con un solvente orgánico.

3.2. Resultados y discusión

3.2.1. Distribución de especies en el equilibrio

En la tabla 3.1 se informan los datos fisicoquímicos de los diferentes F seleccionados como modelos para la realización de los ensayos de partición. El coeficiente de partición verdadero (CP_v) fue determinado experimentalmente para cada F, en el sistema de solventes seleccionado

para cada caso. Se supuso que el CP_v entre agua y el solvente orgánico es representativo del CP_v entre el hidrogel y el solvente orgánico.

Para conocer el efecto de la proporcionalidad de F que neutraliza C sobre la distribución de especies se prepararon series de hidrogeles $(C-F)_x$, al 0,1 % de C, con diferentes proporciones de F, la metodología se describe en la sección 8.8 del capítulo 8. En la tabla 3.2 se presentan los resultados de la distribución de las diferentes especies en equilibrio y los valores de pH antes y después de alcanzar el equilibrio de partición. Los resultados abarcan también sistemas en los cuales se adicionó una cantidad determinada de Na^+ como contraión adicional.

En la figura 3.1 podemos observar la distribución de especies luego de alcanzar el equilibrio, estos resultados revelan que una alta fracción de F se encuentra formando pares iónicos con C. Por ejemplo en $(C-L)_{100}$ luego de la partición con CH, la cantidad remanente de lidocaina en el hidrogel es de 52,4 %, la cual está distribuida de la siguiente manera: $(L)= 3,82 \%$, $(LH^+)= 14,5 \%$ y $(RCOO-LH^+)= 81,7 \%$. Podemos ver que en todos los casos la mayor proporción de F se encuentra formando pares iónicos.

Tabla 3.1: Datos fisicoquímicos de F necesarios para resolver las ecuaciones 3.4 y 3.6.

Propiedades	Lidocaina	Metoclopramida	Procaina
Ka	$1,202 \cdot 10^{-8}$ ⁽¹⁾	$1,95 \cdot 10^{-10}$ ⁽²⁾	$1,12 \cdot 10^{-9}$ ⁽³⁾
Sistema	CH/Agua	DCE/Agua	CH/Agua
CP_v	11,89 ⁽⁴⁾	169,34 ⁽⁴⁾	2,26 ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Powell, M.F.,1986. ⁽²⁾ Pitrè, D.,1987. ⁽³⁾ Strobel, G.B. and Bianchi, C.P.,1970. ⁽⁴⁾ datos obtenidos experimentalmente.

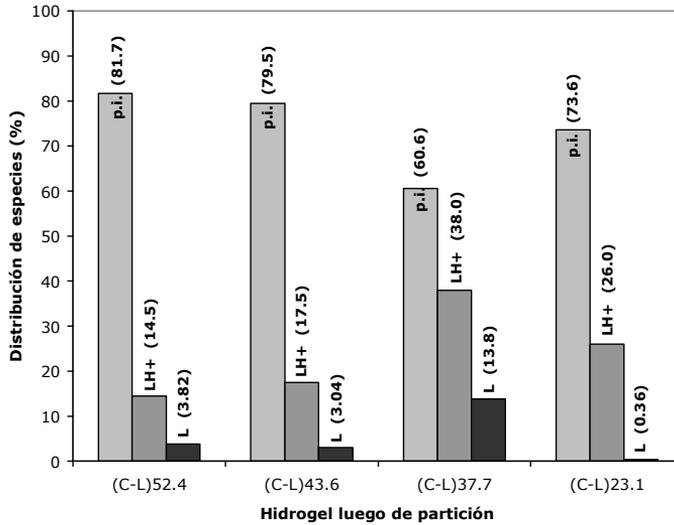


Figura 3.1

Distribución de especies luego de alcanzar el equilibrio de partición para hidrogeles (C-L) con diferentes proporciones de L.

Tabla 3.2: pH y distribución de especies en dispersiones (C-F)_x al 0.10% de C, antes y luego de alcanzar el equilibrio, en la extracción con el solvente orgánico.

Producto	F _i (mol.l ⁻¹)	pH		% F (moles% F)	(F) _{eq} (mol.l ⁻¹)	(FH ⁺) _{eq} (mol.l ⁻¹)	(RCOO ⁻ FH ⁺) _{eq} (mol.l ⁻¹)
		antes	después				
(C-L) ₂₅	2,99 .10 ⁻³	6,06	5,92	23,1	1,01 .10 ⁻⁵	7,31 .10 ⁻⁴	2,07 .10 ⁻³
(C-L) ₅₀	6,02 .10 ⁻³	7,44	6,48	37,7	6,25 .10 ⁻⁵	1,72 .10 ⁻³	2,75 .10 ⁻³
(C-L) ₇₅	9,00 .10 ⁻²	8,09	7,16	43,6	1,59 .10 ⁻⁴	9,15 .10 ⁻⁴	4,16 .10 ⁻³
(C-L) ₁₀₀	1,20 .10 ⁻²	8,41	7,34	52,4	2,40 .10 ⁻⁴	9,12 .10 ⁻⁴	5,14 .10 ⁻³
(C-Me) ₅₀	6,00 .10 ⁻³	6,96	6,91	43,9	4,30 .10 ⁻⁶	2,70 .10 ⁻³	2,57 .10 ⁻³
(C-Me) ₇₅	9,00 .10 ⁻³	7,88	7,39	57,6	1,23 .10 ⁻⁵	2,58 .10 ⁻³	4,32 .10 ⁻³
(C-Me) ₁₀₀	1,20 .10 ⁻²	8,72	7,58	71,2	2,05 .10 ⁻⁵	2,76 .10 ⁻³	5,76 .10 ⁻³
(C-Pr) ₂₅ ⁽¹⁾	3,39 .10 ⁻³	6,04	6,15	24,9	6,13 .10 ⁻⁷	2,75 .10 ⁻⁴	3,11 .10 ⁻³
(C-Pr) ₅₀ ⁽¹⁾	6,92 .10 ⁻³	7,28	7,37	49,9	4,27 .10 ⁻⁶	1,14 .10 ⁻⁴	6,79 .10 ⁻³
(C-Pr) ₇₅ ⁽¹⁾	1,04 .10 ⁻²	8,03	8,25	74,3	4,15 .10 ⁻⁵	1,50 .10 ⁻⁴	1,01 .10 ⁻²
(C-Pr) ₁₀₀ ⁽¹⁾	1,34 .10 ⁻²	9,07	8,70	97,1	1,79 .10 ⁻⁴	2,25 .10 ⁻⁴	1,30 .10 ⁻²
(C-L) ₇₅ Na ₂₅	9,00 .10 ⁻³	8,41	7,43	52,1	1,87 .10 ⁻⁴	5,75 .10 ⁻⁴	3,13 .10 ⁻³
(C-Me) ₇₅ Na ₂₅	9,00 .10 ⁻³	8,81	8,03	52,1	1,59 .10 ⁻⁵	7,89 .10 ⁻⁴	5,34 .10 ⁻³
(C-Pr) ₅₀ Na ₂₅	6,92 .10 ⁻³	7,41	7,66	49,8	9,30 .10 ⁻⁶	1,28 .10 ⁻⁴	6,76 .10 ⁻³

⁽¹⁾ Hidrogeles preparados al 0.115% de C. ⁽²⁾ preparados con el agregado de concentraciones adecuadas de NaOH.

En la figura 3.2 se muestra comparativamente la distribución de especies para hidrogeles de C neutralizados al 50% con las diferentes

bases seleccionadas, además en la figura 3.3 se muestra la distribución de especies de la serie de (C-Me). Se puede concluir que en todos los casos la mayor proporción de la droga se encuentra formando pares iónicos con C, independientemente de la proporción de base utilizada.

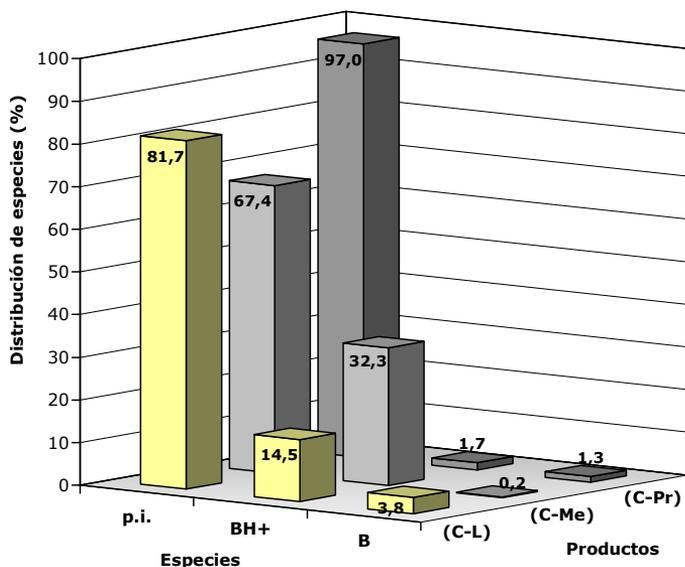


Figura 3.2

Distribución de especies luego de alcanzar el equilibrio de partición para hidrogeles (C-F)₅₀ utilizando diferentes F.

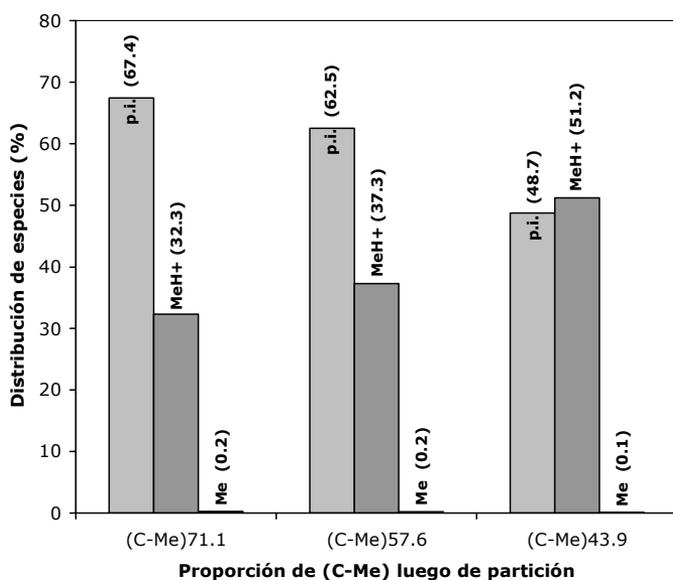


Figura 3.3

Distribución de especies luego de alcanzar el equilibrio de partición para hidrogeles (C-Me) con diferentes proporciones de Me.

3.2.2. Análisis del efecto del pH sobre los equilibrios 3.1-3.3

Como puede observarse en la tabla 3.2, las variaciones en la proporción de F incorporado al sistema originan importantes variaciones de pH lo que permite realizar un análisis detallado sobre las ecuaciones 3.1-3.3.

Se observó que $\text{Log} [\text{RCOO}\cdot\text{MeH}^+]$ y $\text{Log} [\text{Me}]$ incrementan linealmente con el pH resultante del hidrogel (Figura 3.4), con pendientes de 0,51 y 1,00 respectivamente. La intensidad del efecto del pH sobre $\text{Log} [\text{Me}]$ es la esperada para la base en un sistema acuoso homogéneo según la ecuación de Henderson-Hasselbach. Entonces, a valores de pH en los que $[\text{MeH}^+] \gg [\text{H}^+]$, la variable sensible que acompaña los cambios de pH es $\text{Log} [\text{Me}]$, mientras que $[\text{MeH}^+]$ permanece relativamente constante (figura 3.4).

Cuando se neutraliza C con cantidades crecientes de Me en el intervalo entre $(\text{C-Me})_{50}$ y $(\text{C-Me})_{100}$ se observa un incremento de la $[\text{Me}]$ ($\Delta[\text{Me}] = 1.62 \cdot 10^{-5}\text{M}$) el que es paralelo con el aumento de $[\text{RCOO}\cdot\text{MeH}^+]$ ($\Delta[\text{RCOO}\cdot\text{MeH}^+] = 3.19 \cdot 10^{-3}\text{M}$).

Por otro lado, en el sistema C-L se observó un comportamiento similar entre $[\text{L}]$ y $[\text{RCOO}\cdot\text{LH}^+]$. De la correlación de ambas magnitudes se obtuvieron isotermas lineales (Figura 3.5), las cuales pueden ser expresadas por las siguientes ecuaciones:

$$[\text{RCOO}\cdot\text{MeH}^+] = 197,3 [\text{Me}] + 1,8 \cdot 10^{-4} \quad \text{ec. 3.8}$$

O,

$$[\text{RCOO}\cdot\text{LH}^+] = 13,5 [\text{L}] + 1,9 \cdot 10^{-4} \quad \text{ec. 3.9}$$

La pendiente y la ordenada al origen de las ecuaciones son una medida de la afinidad entre F y C para formar pares iónicos de acuerdo con el equilibrio no protogénico expresado en las ecuaciones 3.3 ó 3.10:

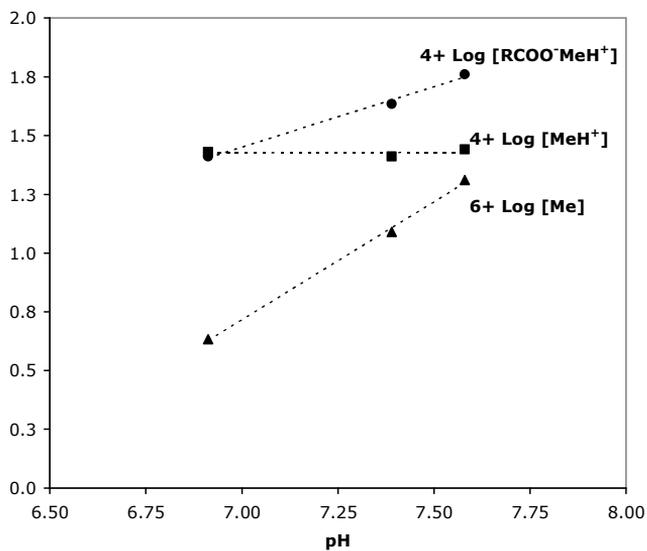


Figura 3.4

Relación entre pH y concentración de especies en hidrogeles (C-Me) luego del equilibrio con DCE.

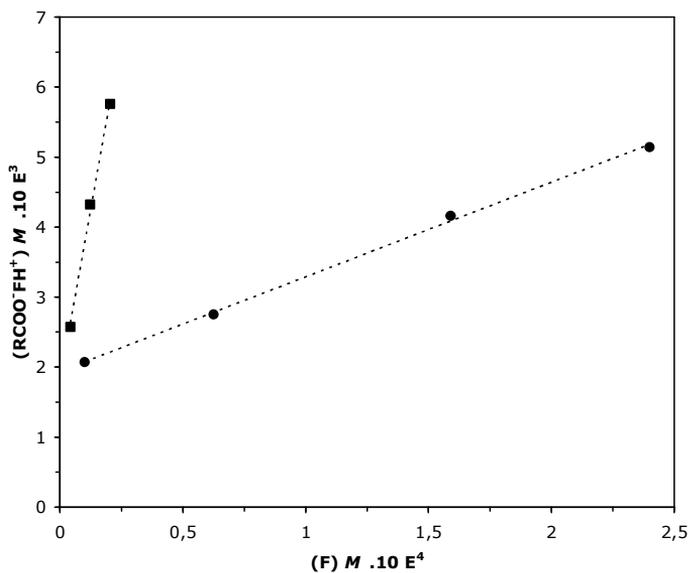


Figura 3.5

Correlación entre las concentraciones molares de pares iónicos y base libre F, en sistemas: ● (C-L) y ■ (C-Me).

Otra aproximación para el cálculo de la afinidad entre PE y F se obtiene aplicando la ley de acción de masas y calculando la constante de afinidad de formación de par iónico (K_{pi}) de acuerdo con el equilibrio 3.10:

$$K_{pi} = \frac{[RCOO\cdot FH^+]}{[RCOOH] [F]} \quad \text{ec. 3.11}$$

Combinando con la ecuación 3.7 se obtiene y reemplazando [F]:

$$K_{pi} = \frac{[RCOO\cdot FH^+] [H^+]}{[RCOOH] K_{a_f} [FH^+]} \quad \text{ec. 3.12}$$

Para resolver la ecuación 3.11 es necesario conocer:

$$[RCOOH]_{est} = [RCOOH] + [RCOO\cdot] + [RCOO\cdot FH^+] \quad \text{ec. 3.13}$$

Dado que, se conoce $[RCOOH]_{est}$ y que $[RCOO\cdot FH^+]$ se determina experimentalmente (ver tabla 3.2), resta conocer $[RCOOH]$ o $[RCOO\cdot]$.

Para calcular $[RCOO\cdot]$ se aplica:

$$[RCOO\cdot] + [OH\cdot] = [H^+] + [FH^+] \quad \text{ec. 3.14}$$

Dado que en las condiciones experimentales utilizadas:



La ecuación anterior se reduce a:

$$[\text{RCOO}^-] = [\text{FH}^+] \quad \text{ec. 3.15}$$

Con estos datos se calcularon los valores de K_{pi} que se informan la tabla 3.3.

Las K_{pi} obtenidas para los productos (C-F)_x poseen valores altos y son informados en la tabla 3.3, lo que refleja la gran afinidad entre PE y F.

En la figura 3.6 se observa que K_{pi} disminuye con el grado de neutralización en los sistemas (C-Pi) y (C-L) lo que está relacionado con que a menor grado de neutralización todos los grupos carboxílicos de C pueden ser considerados iguales, por lo tanto, la interacción está favorecida. Sin embargo en el sistema (C-Me), K_{pi} permaneció constante en el intervalo analizado.

Como surge de la figura 3.6 y de la tabla 3.3, la secuencia en la afinidad de formación de pares iónicos es $\text{Pr} > \text{Me} > \text{L}$.

El estudio de las propiedades de estos hidrogeles en condiciones de equilibrio requiere un tratamiento de los resultados en términos de las ideas corrientes acerca de las interacciones electrostáticas en sistemas coloidales (Martin, 1993b y c).

En los hidrogeles (C-F) en que pudo determinarse el potencial electrocinético (ζ), mediante la técnica descrita en la sección 8.7 del capítulo 8, éstos exhibieron valores negativos remarcablemente altos (ver tabla 3.4). Considerando entonces al hidrogel constituido por dos fases

interpenetradas, bajo condiciones de equilibrio, la concentración de especies catiónicas, H^+ y FH^+ , en el entorno del PE (EPE) debería ser mayor que en el seno de la solución que constituye la fase fluida monomérica, debido a la atracción electrostática de las cargas negativas de la fase macromolecular (complejo PE-F) con alto ζ .

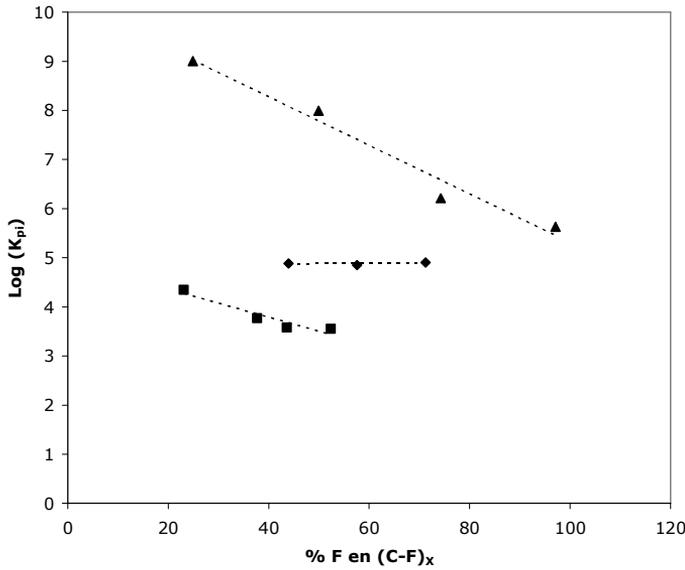


Figura 3.6

Relación entre la afinidad C-F y el grado de neutralización en sistemas: ▲ (C-Pr), ■ (C-L) y ◆ (C-Me).

Tabla 3.3: Constante de afinidad aparente (K_{pi}) para las dispersiones luego de la partición con el solvente orgánico.

Sistema	K_{pi}	Log K_{pi}
(C-L) _{23,5}	$2,23 \cdot 10^4$	4,35
(C-L) _{37,7}	$5,84 \cdot 10^3$	3,77
(C-L) _{43,6}	$3,78 \cdot 10^3$	3,58
(C-L) _{52,4}	$3,60 \cdot 10^3$	3,56
(C-Me) _{43,9}	$7,73 \cdot 10^4$	4,89
(C-Me) _{57,6}	$7,05 \cdot 10^4$	4,85
(C-Me) _{71,1}	$8,07 \cdot 10^4$	4,91
(C-Pr) _{24,9}	$1,01 \cdot 10^9$	9,00
(C-Pr) _{49,9}	$9,94 \cdot 10^7$	8,00
(C-Pr) _{74,3}	$1,64 \cdot 10^6$	6,21
(C-Pr) _{97,1}	$4,27 \cdot 10^5$	5,63

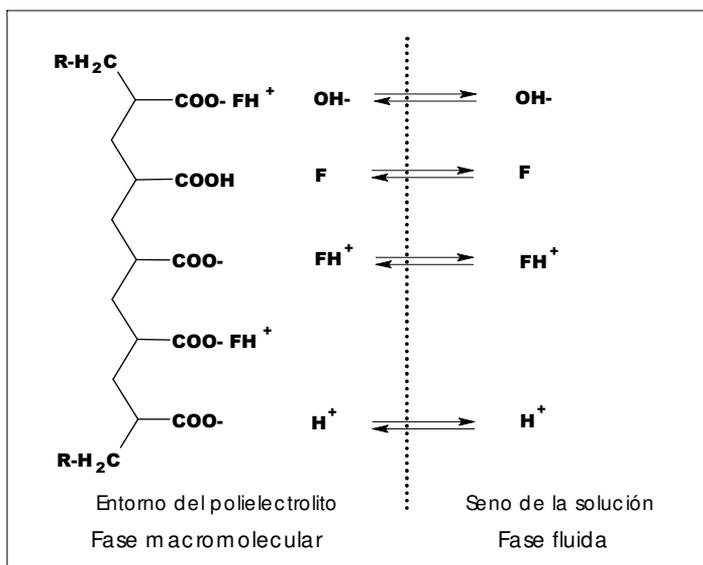
Tabla 3.4: Potenciales electrocinéticos de dispersiones de C-F

Dispersión	ζ (mV)				
	(C-F) ₁₀₀	(C-F) ₇₅	(C-F) ₅₀	(C-F) ₂₅	(C-F) ₇₅ Na ₂₅
(C-Me)	-60,9	-63,3	-64,8	-	-68,7
(C-Er)		-63,4	-63,7	-70,1	-66,2

Del mismo modo la concentración de OH⁻ debería ser mayor en el seno de la solución que en el EPE. Además, en el seno de la solución los requerimientos de electro-neutralidad son:

$$[\text{FH}^+] + [\text{H}^+] = [\text{OH}^-] \quad \text{ec. 3.16}$$

El esquema 3.2 es un modelo que proponemos para la interacción entre PE y F, contemplando las diferentes interacciones que pueden ocurrir tanto en el EPE como en el seno de la solución. De acuerdo con este modelo, el EPE se caracteriza por un menor valor de pH que el seno de la solución y por una alta proporción de MH⁺ presente bajo la forma de pares iónicos. El modelo supone que la [F] es igual en ambos compartimentos (EPE y el seno de la solución).

**Esquema 3.2**

Modelo que representa la distribución de todas las especies en equilibrio en un sistema C-F en dispersión acuosa.

3.2.3. Efecto de la adición de otras especies sobre los equilibrios

Numerosos autores han estudiado el comportamiento de hidrogeles de C neutralizados con bases inorgánicas y orgánicas como así también el efecto de sales sobre diferentes sistemas en forma de hidrogeles constituidos por polímeros neutros y/o polielectrolitos (Testa y Etter, 1974 y 1976; Plaizier-V., 1991; Dolz Planas, 1992; Boisbert y col., 2002).

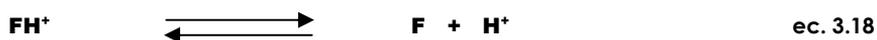
Como se puede preasumir del modelo propuesto, el agregado de iones al sistema debería generar desplazamientos de especies como consecuencia de intercambios iónicos y reagrupamientos de cargas. Por lo tanto nos resultó muy interesante evaluar el efecto que produce el agregado de NaOH y/o NaCl sobre el pH de los geles y la distribución de especies, así como también el efecto que puede resultar del agregado de un no electrolito como glicina.

Se puede ver en la tabla 3.5, que cuando se prepara un hidrogel C-F al cual se le agrega Na⁺, como hidróxido de sodio, en proporciones

conocidas, el pH resultante es ligeramente mayor que el del correspondiente hidrogel neutralizado en igual proporción de F en ausencia de Na⁺, esto es consecuencia de la suma de varios efectos: el agregado de un catión de menor tamaño que FH⁺ y por lo tanto la relación carga/tamaño es mayor (mayor densidad de carga) lo que favorece el intercambio de FH⁺ y Na⁺ en el polielectrolito. Na⁺ es más hidrofílico que FH⁺ lo cual también incide y la mayor concentración de HO⁻.

Se determinó el efecto que produce sobre los equilibrios 3.1-3.3 la adición de sales neutras (NaCl) mediante mediciones de pH y del coeficiente de partición de F.

Para ello se prepararon series de hidrogeles (C-L)₇₅ al 0,1 % de C, a los cuales se le agregaron cantidades crecientes de NaCl, entre 0 y 6 · 10⁻³ M. La figura 3.7 muestra que la adición de NaCl produce una importante disminución de pH que es paralela al aumento de la conductividad específica. Este comportamiento indica un intercambio iónico de acuerdo con la ecuación 3.3:



La liberación entonces del ácido conjugado FH⁺ tiene un efecto protogénico que origina la disminución de pH observado.

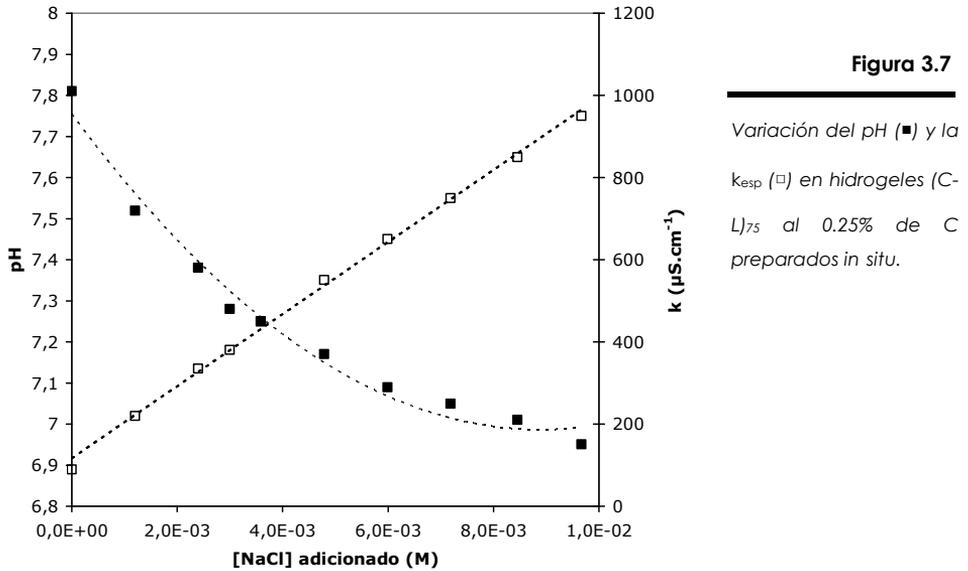


Tabla 3.5: Variación del pH, viscosidad (η) y conductividad específica (k_{esp}) con el agregado de NaCl en diferentes productos C-F con igual proporción de droga.

% NaCl ⁽¹⁾	pH				η (mPa.s) ⁽²⁾		k_{esp} (μ S.cm ⁻¹)	
	(C-L) ₇₅	(C-Pr) ₇₅	(C-Me) ₇₅	(C-Er) ₇₅	(C-L) ₇₅	(C-At) ₇₅	(C-L) ₇₅	(C-Pr) ₇₅
0	7,81	7,72	7,68	7,63	1177,0	715,2	90,0	356,3
10	7,52	7,44	7,41	7,39	388,4	557,9	220,0	700,0
20	7,38	7,27	7,27	7,26	181,5	439,8	335,0	968,8
25	7,28	7,22	7,23	7,19	-	361,3	380,0	1112,5
30	7,25	7,18	7,19	7,15	-	253,8	450,0	1262,5
40	7,17	7,09	7,12	7,05	-	223,4	550,0	1625,0
50	7,09	7,02	7,10	6,99	57,0	182,8	650,0	2000,0
60	7,05	6,96	-	-	-	-	750,0	2232,5
70	7,01	6,91	-	-	28,4	-	850,0	2625,0
80	6,95	6,87	-	-	-	-	950,0	2975,0

⁽¹⁾ Proporción en moles% de NaCl agregado al sistema referido a 100moles de grupos carboxílicos de C. ⁽²⁾ Viscosidad medida sobre sistemas al 0,25% de C y 100s⁻¹.

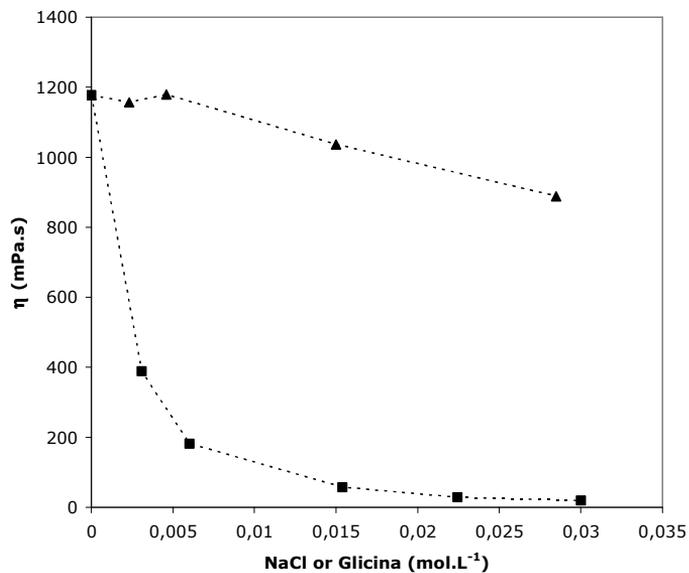


Figura 3.8

Variación de la viscosidad con el agregado de ■ NaCl o ▲ glicina en hidrogel (C-L)₇₅.

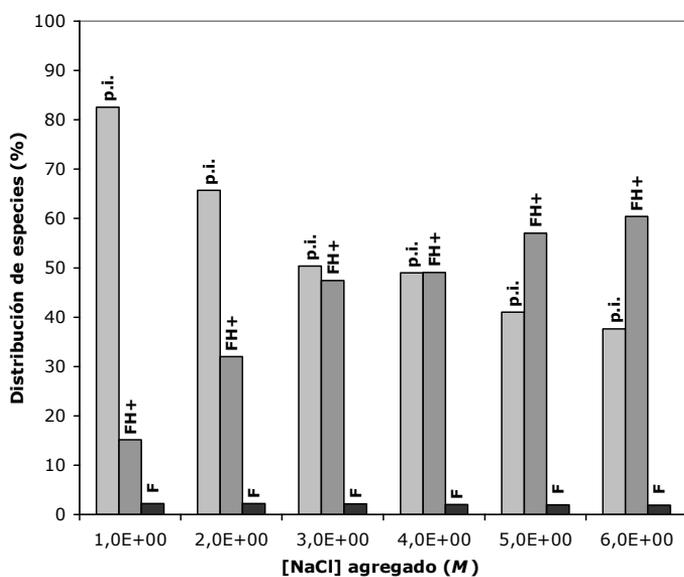


Figura 3.9

Distribución de especies en el equilibrio con CH en función del agregado de NaCl a hidrogeles de (C-L)₇₅ al 0,1 % de C.

Además se puede ver que el desplazamiento de F no es total y estaría limitado por las afinidades de FH^+ y Na^+ por el PE, por lo que mayores agregados de sal neutra no generarían cambios proporcionales y significativos de pH. En la tabla 3.5 se informan los valores de pH y conductividad resultantes del agregado de NaCl a diferentes productos C-F.

Por otro lado se midió el efecto del agregado de sales sobre la viscosidad del sistema, se observó una dramática caída de la viscosidad aparente (Figura 3.9), acorde con lo descrito por (Plaizier-V. y col., 1991 y BFGoodrich, 1995), lo que estaría vinculado a un exceso de cargas generada por la presencia de electrolitos, provocando un efecto de amortiguación de la repulsión electrostática o a un menor grado de hidratación del polímero.

El efecto protegénico producido por la sal neutra, es consecuencia de la perturbación del equilibrio 3.3. La metodología de la extracción selectiva de la especie F con el solvente orgánico permitió medir los cambios en las proporciones de las diferentes especies producidos por la adición de NaCl. En la figura 3.9 se ve claramente el incremento de la proporción de FH^+ en el seno de la solución, lo que se refleja por una paulatina disminución de la concentración de $\text{RCOO}\cdot\text{FH}^+$ a medida que aumenta la proporción de sal adicionada. El intercambio se complementa con la presencia de iones Cl^- en el seno de la solución. Debido a esto la proporción de base libre no se modifica significativamente y la fracción de F que particiona a la fase orgánica se mantiene prácticamente constante (entre 18 y 21 %).

Tabla 3.6: Distribución molar y porcentual de especies, proporción de L remanente en el hidrogel y pH luego de la partición con el solvente orgánico.

% NaCl ⁽¹⁾ adicionado	% L ⁽¹⁾ remanente	pH	(L) ⁽²⁾ x 10 ⁴	(LH ⁺) ⁽²⁾ x 10 ³	(RCOO-LH ⁺) ⁽²⁾ x 10 ³
0	59,2	7,09	1,596 (2,2%)	1,080 (15,2%)	5,863 (82,6%)
10	59,1	6,77	1,608 (2,3%)	2,271 (32,0%)	4,656 (65,7%)
20	59,6	6,58	1,551 (2,2%)	3,395 (47,4%)	3,606 (50,4%)
25	60,4	6,54	1,479 (2,0%)	3,549 (49,0%)	3,544 (49,0%)
40	60,7	6,46	1,441 (2,0%)	4,156 (57,0%)	2,986 (41,0%)
50	60,9	6,43	1,427 (2,0%)	4,412 (60,4%)	2,748 (37,6%)

⁽¹⁾ Proporción en moles % referido a 100 moles de grupos carboxílicos de C. ⁽²⁾ Concentración molar (M) y distribución porcentual (%) de cada especie referido al total de L remanente en el hidrogel luego de la partición.

En línea con este punto, en la tabla 3.7 se informan los valores de pH y de distribución de especies luego de la partición con el solvente orgánico, cuando se adicionó un no electrolito al sistema, como glicina. En este caso no se observaron cambios significativos de pH, y la viscosidad del sistema se vio muy poco afectada comparándola con el agregado de NaCl (ver figura 3.8), lo que se puede interpretar como que la glicina no produce desplazamientos de F desde el complejo (C-F).

Tampoco se produjeron cambios significativos en las proporciones de las diferentes especies (ver figura 3.11) por lo que se puede inferir que glicina no participa de los equilibrios 3.1- 3.3.

3. Caracterización de los PE-F en dispersión

Tabla 3.7: Viscosidad, distribución molar y porcentual de especies, proporción de F remanente en el hidrogel y pH antes y después de la partición con el solvente orgánico como función del agregado de glicina a la dispersión.

% Glicina ⁽¹⁾	η (mPa.s) ⁽²⁾	pH		% L ⁽¹⁾ remanente	(L) ⁽²⁾ x10 ⁴	(LH ⁺) ⁽²⁾ x10 ³	(RCOO ⁻ LH ⁺) ⁽²⁾ x10 ³
		antes	después				
0	1177	7,90	7,03	59,4	1,572 (2,20%)	1,220 (17,11%)	5,754 (80,69%)
10	1157	7,92	6,99	59,5	1,560 (2,18%)	1,328 (18,59%)	5,660 (79,22%)
20	1178	7,93	6,99	59,5	1,563 (2,19%)	1,300 (18,20%)	5,686 (79,61%)
25	-	7,92	6,98	59,7	1,540 (2,15%)	1,342 (18,71%)	5,673 (79,14%)
40	-	7,91	7,01	59,6	1,554 (2,17%)	1,292 (18,07%)	5,705 (79,76%)
50	1037	7,90	7,02	59,7	1,545 (2,16%)	1,145 (15,99%)	5,864 (81,86%)

(¹) Proporción en moles % referido a 100moles de grupos carboxílicos de C. (²) Concentración molar (M) y distribución porcentual (%) de cada especie referido al total de L remanente en el hidrogel luego de la partición.

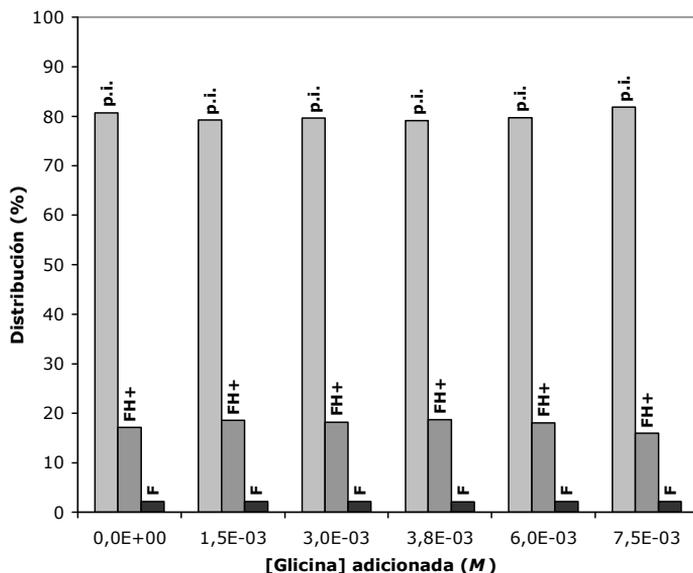


Figura 3.11

Distribución de especies en el equilibrio con CH en función del agregado de Glicina a hidrogeles de (C-L)₂₅ al 0,1% de C.

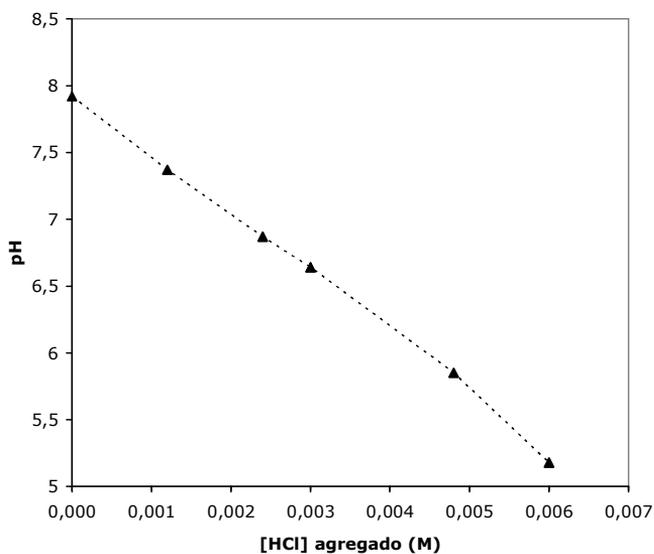


Figura 3.12

Variación del pH con la adición de HCl en hidrogeles (C-L)₇₅ al 0.25% de C.

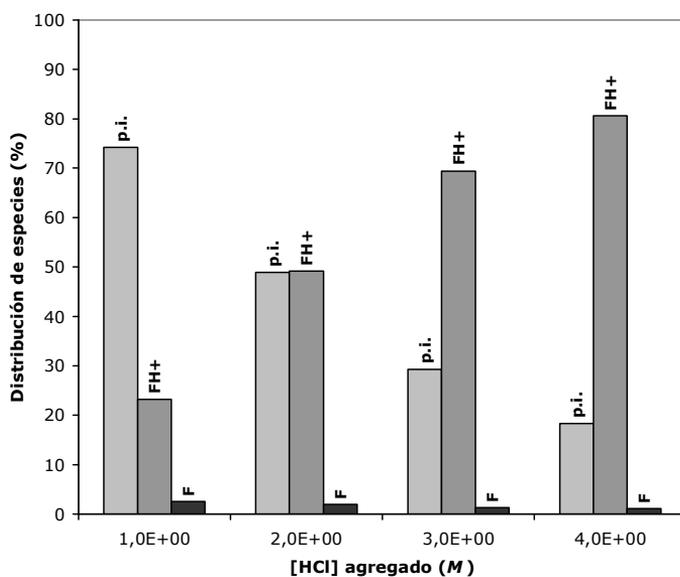


Figura 3.13

Distribución de especies en el equilibrio con CH en función del agregado de HCl a hidrogeles de (C-L)₇₅ al 0,1 % de C.

Complementariamente se realizaron mediciones de pH y distribución de especies de los hidrogeles frente al agregado de cantidades crecientes de HCl, los datos se presentan en la tabla 3.8. En la figura 3.12 se puede ver el descenso proporcional del pH en función del agregado del ácido fuerte. En este caso el sistema no se comporta como amortiguador del pH, como se aprecia en la figura 3.13, el descenso del mismo provoca, por un lado, la menor partición del F debido a un aumento considerable de la fracción FH^+ quedando mayor proporción de la droga en el sistema disperso acuoso luego de la partición. Pero a pesar de esto se observó una disminución de la proporción de pares iónicos, lo que estaría relacionado a la represión de la ionización del polianión por el descenso del pH.

Tabla 3.8: Variación del pH, distribución molar y porcentual de especies, proporción de L remanente en el hidrogel, luego de la partición con el solvente orgánico en función del agregado de HCl.

% HCl ⁽¹⁾ adicionado	pH		% L ⁽¹⁾ remanente	(L) ⁽²⁾ x 10 ⁴	(LH ⁺) ⁽²⁾ x 10 ³	(RCOO-LH ⁺) ⁽²⁾ x 10 ³
	antes	después				
0	7,92	6,96	57,6	1,761 (2,55)	1,606 (23,26)	5,124 (74,19)
10	7,37	6,51	60,9	1,402 (1,91)	3,606 (49,18)	3,586 (48,91)
20	6,87	6,20	64,7	1,028 (1,32)	5,397 (69,40)	2,277 (29,28)
25	6,64	6,06	66,3	0,884 (1,11)	6,405 (80,57)	1,456 (18,32)

⁽¹⁾ Proporción en moles % referido a 100 moles de grupos carboxílicos de C. ⁽²⁾ Concentración molar (M) y distribución porcentual (%) de cada especie referido al total de L remanente en el hidrogel luego de la partición.

3.2.4. Efecto de la dilución del hidrogel sobre los equilibrios

El conocimiento del comportamiento de los hidrogeles (C-F) frente a la dilución de la dispersión es de importancia para el desarrollo de sistemas de liberación.

Con el objeto de obtener información sobre estas propiedades se realizaron mediciones de pH y distribución de especies en función de la concentración de (C-F). Para ello se utilizaron como sistemas modelo series de hidrogeles (C-L)_x a una concentración inicial de 0,5 % de C y diferentes proporciones de base (25, 50, 75 y 100 moles %).

En la figura 3.14 se puede apreciar cómo el pH de los hidrogeles (C-L), preparados al 0,5 % de C, sufren un aumento de pH cuando se diluye la dispersión. Por ejemplo en (C-L)₅₀ el incremento de pH es de 1,2 unidades, aumentando de 6,45 a 7,65. Así mismo el aumento de pH es dependiente del grado de neutralización de C, siendo mayor cuando la proporción de F es menor. Lo que tiene relación con que a mayor grado de neutralización el pH del sistema se aproxima al valor de pKa de la base, lo que genera una mayor capacidad buffer que en los sistemas menos neutralizados.

Por otro lado se puede ver (Figura 3.14) que este aumento se da hasta un cierto límite, aproximadamente 10 veces de dilución, a partir del cuál el pH no cambia significativamente.

Del mismo modo hemos medido para (C-Me)₅₀ a igual concentración inicial, el cambio de pH es de 6,58 a 7,36 cuando se diluyó 10 veces el hidrogel (Figura 3.15).

En los sistemas (C-Na), el cambio de pH en el intervalo 0,5 % a 0,05 % es ligeramente mayor que con F (Figura 3.15), pero a mayores diluciones el pH del sistema comienza a disminuir significativamente. Por ejemplo (C-Na)₅₀ provocó un cambio mayor de pH, de 6,6 a 8,0, máximo valor obtenido a una dilución de 10 veces, pero a partir de esta el pH comenzó

a bajar progresivamente hasta obtenerse valores de pH 7,05 cuando la dilución fue de 18 veces.

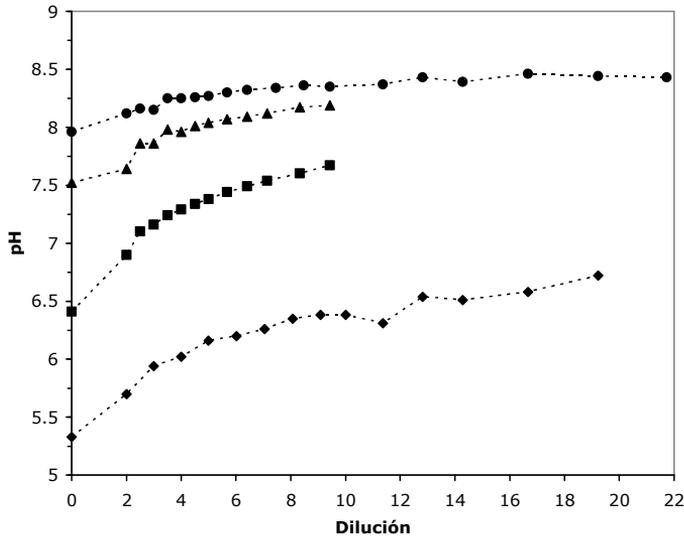


Figura 3.14

Variación del pH con la dilución en hidrogeles (C-L)_x; donde x= (●) 100, (▲) 75, (■) 50 y (◆) 25 moles % de L.

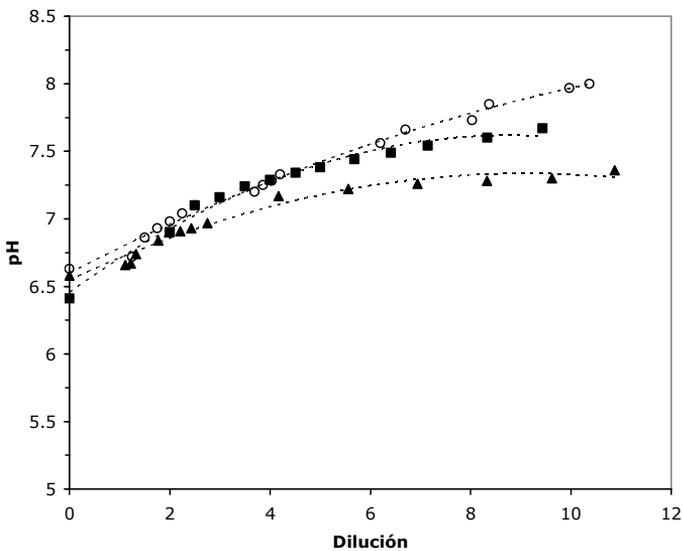


Figura 3.15

Variación del pH con la dilución en hidrogeles ■ (C-L)₅₀, ▲ (C-Me)₅₀ y ○ (C-Na)₅₀.

Los resultados de la determinación de especies a diferentes diluciones de un hidrogel (C-L)₇₅ se informan en la tabla 3.9, el intervalo de concentraciones fue de 0,5 a 0,01 % de C, lo que corresponde a una dilución de 50 veces.

En razón de que se utilizó la técnica de extracción con DCE, la composición del hidrogel remanente no es constante, varía entre 70,6 % y 38,6 % de L (ver tabla 3.8), sin embargo su análisis pone de manifiesto algunas propiedades de nuestro interés:

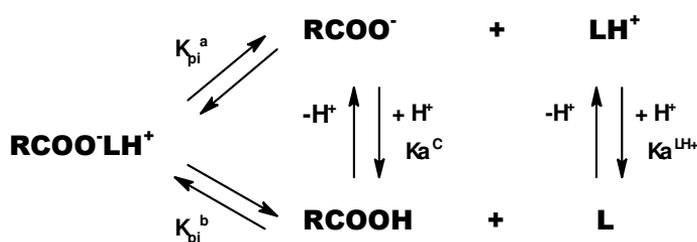
Como se muestra en la figura 3.16, log K_{pi} no sufre cambios significativos con la dilución.

La proporción de pares iónicos [RCOO⁻LH⁺] disminuye progresivamente con la dilución, tal como se muestra en la figura 3.17.

Es importante destacar que en la condición de mayor dilución se mantiene una importante proporción (61,2 %) de pares iónicos.

La disminución de [RCOO⁻LH⁺] sería entonces una consecuencia natural de la disminución de la concentración de las especies libres [LH⁺] y [L].

Un análisis detallado del efecto de la dilución sobre los equilibrios involucrados en el modelo presentado en el esquema 3.2 está fuera del alcance de este trabajo, sin embargo si se considera el conjunto de equilibrios involucrados en la disociación de [RCOO⁻LH⁺] (ecuaciones 3.2 y 3.10) tal como se describe en el esquema 3.3



Esquema 3.3

Equilibrios involucrados en la disociación de pares iónicos.

Donde participan las constantes microscópicas K_{pi}^a , K_{pi}^b y las constantes de disociación de C (K_a^C) y de LH^+ ($K_a^{LH^+}$), es razonable que la disminución que se observa en la concentración de especies libres L y LH^+ en la medida en se que diluye la dispersión (ver tabla 3.8), sea acompañada por la disminución de $[H^+]$ (aumento de pH) que se muestra en las figuras 3.14, 3.15 y en la tabla 3.9.

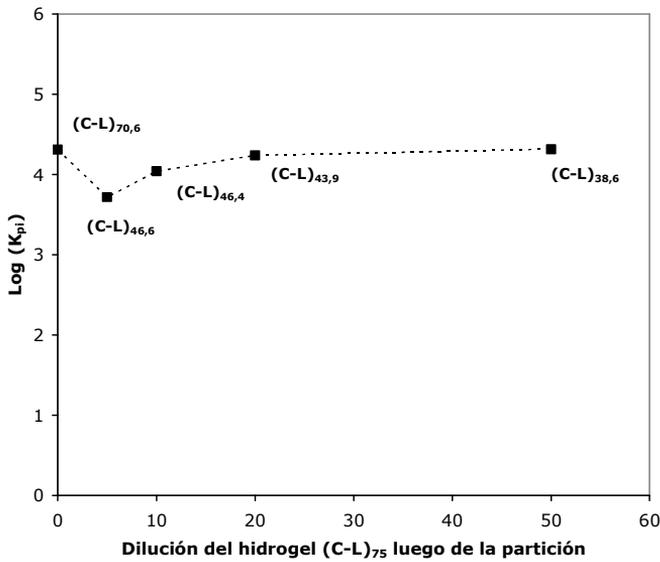


Figura 3.16

Variación de la constante de afinidad (K_{pi}) con la dilución del hidrogel (C-L)₇₅ luego de la partición con CH.

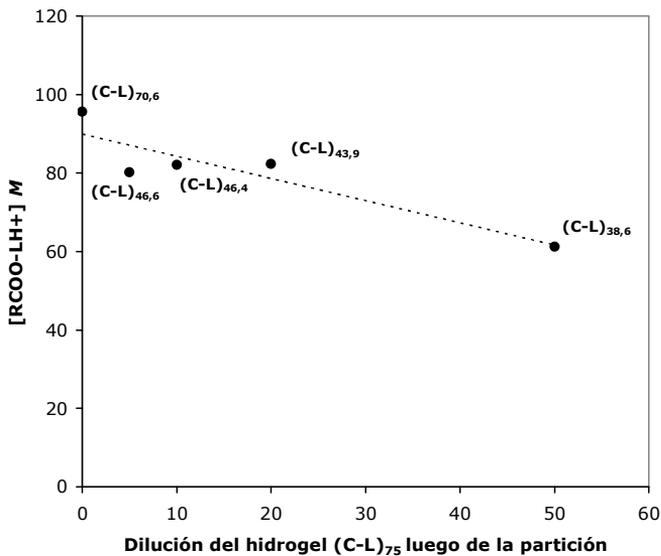


Figura 3.17

Variación de la concentración de pares iónicos con la dilución del hidrogel (C-L)₇₅ luego de la partición con CH.

Tabla 3.9: Variación del pH, y distribución de especies con la dilución de hidrogeles (C-L)₇₅, luego de la partición con DCE.

% C en hidrogel	pH		% L ⁽¹⁾ remanente	(F) ⁽²⁾ x 10 ⁴	(FH ⁺) ⁽²⁾ x 10 ³	(RCOO ⁻ FH ⁺) ⁽²⁾ x 10 ³
	antes	después				
0,01	8,08	6,98	38,6	0,19	0,17	0,29 (61,2%)
0,025	8,20	7,23	43,9	0,14	0,22	1,20 (82,4%)
0,05	8,08	7,15	46,4	0,81	0,48	2,60 (82,1%)
0,10	7,87	7,10	46,6	1,63	1,08	5,02 (80,1%)
0,50	7,55	6,72	70,6	1,09	1,72	40,10 (95,6%)

⁽¹⁾ Proporción de L (moles %) luego de la partición. ⁽²⁾ Concentración molar (M) y distribución porcentual (%) de cada especie referido al total de L remanente en el hidrogel luego de la partición.

La comprensión de estos fenómenos contribuirá a explicar los factores que estarían determinando la liberación del F desde los productos C-F, así como otras potenciales aplicaciones de estos sistemas tales como el aumento de la estabilidad química de F susceptibles a degradación por hidrólisis ácido base y el aumento de la compatibilidad de F insolubles.

3.2.5. Propiedades reológicas

La caracterización de las propiedades reológicas de las dispersiones (C-F) adquieren *per se* especial relevancia farmacotécnica siendo una variable fundamental en la formulación farmacéutica de sistemas dispersos.

Por otra parte el análisis de esta propiedad dinámica macroscópica en vinculación con las propiedades moleculares del sistema puede contribuir a una mayor capacidad de predicción para modularlas

apropiadamente en función de las necesidades de diseño farmacotécnico.

En esta sección se analizan entonces los datos informados en este capítulo y en el precedente junto a otros que se introducen ahora:

a) el aumento de viscosidad que se observa con el grado de neutralización de C (ver tabla 2.4 y figura 2.5) puede atribuirse a la disociación de los grupos carboxílicos ($\text{RCOOH} \rightarrow \text{RCOO}^-$) que involucra generación de cargas negativas con incidencia en el desplegamiento de las cadenas de polímero, en el aumento de restricciones a la movilidad de las cadenas, en la mayor interacción con la fase acuosa (hidratación) y con los contraiones FH^+ , atracción electrostática y formación de pares iónicos con el consiguiente aumento de volumen molecular.

Se observa también que tanto en (C-Na) como en (C-F) se llega a un valor de η máximo a 50 ó 75% de neutralización que luego disminuye para neutralizaciones mayores. Este comportamiento podría vincularse con el hecho de que a mayor grado de neutralización mayor proporción de pares iónicos, lo que traería aparejado una disminución en la densidad de cargas negativas en C, de modo que podría suponerse un balance óptimo entre proporción de pares iónicos y densidad de carga que produciría la η máxima.

b) Como se muestra en la figura 2.6, existe una gran variación en la viscosidad de las dispersiones (C-F) cuando se utilizan diferentes fármacos, de modo que las características estructurales de éstos inciden significativamente en las propiedades reológicas de las dispersiones.

Aspectos estructurales de F tales como peso molecular, volumen molecular, pKa, tipo de grupo amino, carácter hidrofílico-lipofílico y solubilidad acuosa, entre otros, podrían vincularse a las propiedades dinámicas de las dispersiones.

Sin embargo, un análisis preliminar no revela indicios claros sobre cuales características de F serían relevantes, por lo que sería necesario un estudio sistemático para obtener información que clarifique este punto.

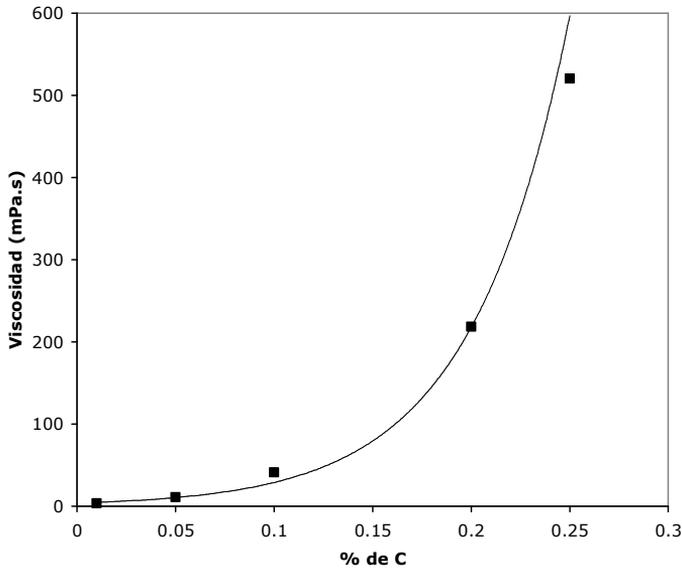
c) Es conocido que la variación de η con la concentración de las dispersiones de PE frecuentemente es diferente que la de dispersiones de polímeros neutros (sin carga). Este efecto es reconocido desde hace mucho tiempo y suele ser denominado "efecto polielectrolito". Sin embargo no se dispone de una descripción racional del mismo (Barrat y Joanny, 1996).

En los sistemas (C-F) también se observa este comportamiento, el que se ilustra en la figura 3.18 mediante una dispersión (C-L)₇₅. Como puede verse la variación exponencial de η con la concentración contrasta con la variación que se observa en un polímero sin carga como es el caso de la metilcelulosa que se grafica en la figura 2.4.

d) Otro aspecto conocido y propio de las dispersiones de PE es la disminución de η por la presencia de iones en la fase fluida.

Esto se ilustra mediante los sistemas (C-L) y (C-At) a los que se agregó cantidades crecientes de NaCl y cuyos resultados se informaron en la tabla 3.5 y en la figura 3.8. La figura muestra el dramático descenso de η que puede vincularse a la presencia de iones Cl⁻, LH⁺ y Na⁺ en la fase acuosa fluida y que se correlaciona con el concomitante aumento de conductividad. Este efecto podría vincularse al comportamiento descrito en el inciso anterior (variación exponencial de η con la concentración de (C-L)₇₅).

En efecto, como se infiere de la tabla 3.9 y de la figura 3.17 con la dilución del sistema (C-F), disminuye la proporción de pares iónicos, con el correspondiente aumento de la proporción de especies iónicas y neutras en la fase fluida, lo que contribuiría a la disminución exponencial de η .

**Figura 3.18**

Variación de η en hidrogel (C-L)₇₅, preparados in situ a diferentes concentraciones de C.

3.3. Sumario

Los sistemas (C-F) se comportan como un reservorio de F, en el cual una alta proporción del F está presente en la forma de pares iónicos (RCOO-FH⁺).

Las constantes de afinidad para la formación de pares iónicos de los F ensayados (K_{pi}) están en el orden de 10^4 a 10^6 .

Las dispersiones (C-F) exhiben un potencial electrocinético negativo relativamente alto ($\cong 60$ mV), reflejando la buena de la estabilidad física de las dispersiones (C-F).

La adición de sales neutras a las dispersiones (C-F) produce intercambio iónico con desplazamiento parcial del fármaco hacia la fase fluida, mientras que la adición de no-electrolitos no afecta los equilibrios del sistema.

La dilución del hidrogel (C-L) no afecta significativamente el valor de K_{pi} , observándose un moderado aumento en la disociación de pares iónicos. El hidrogel diluido 50 veces mantiene más del 60 % de F como par iónico.

Las propiedades reológicas pueden vincularse a la descripción molecular de los equilibrios que se establecen en el sistema.

La descripción de las dispersiones (C-F) como sistemas constituidos por dos fases interpenetradas es consistente con las observaciones vinculadas a la fase macromolecular microviscosa que contiene la mayor proporción de F y a la fase acuosa fluida que contiene las especies con la energía cinética propia de las soluciones verdaderas.

La información que proporcionan los resultados de este capítulo es relevante en aplicaciones farmacotécnicas tales como:

Modulación de la liberación de F.

Aumento de compatibilidad de fármacos insolubles.

Aumento de la estabilidad química de fármacos inestables.

4

Mecanismos y cinética de liberación de F desde hidrogeles (C-F).

4.1 Consideraciones generales

Los objetivos del diseño de un sistema terapéutico, como se explicó en el capítulo 1, están dirigidos a satisfacer, entre otros, los requerimientos de eficacia, seguridad y confiabilidad necesarios para contribuir a proveer la mejor garantía posible de calidad en un tratamiento farmacoterapéutico. Una de las estrategias con que cuenta la tecnología farmacéutica es modular la liberación del fármaco en un sitio específico o a una velocidad específica con el objeto de que este proceso sea el paso limitante de la disponibilidad del F en el organismo. Para ello, la utilización como portadores de fármacos de polímeros hidrofílicos con capacidad de hincharse en contacto con agua, es materia corriente en el diseño de este tipo de sistemas. Sin embargo menor atención se ha dado al uso de PE ácidos como portadores de drogas básicas, lo que se ha revertido en los últimos años aumentando el interés del uso de estos, viéndose reflejado en numerosas solicitudes de patentes (Lu y Borodkin,

1989, Curatolo y col., 2000). También se han publicado estudios de liberación desde este tipo de sistemas pero las discusiones sobre los mecanismos involucrados a nivel molecular son muy escasas y relativamente superficiales, limitándose sobre todo a lo que se observa a nivel macroscópico.

En relación con esto se puede encontrar, por ejemplo, publicaciones sobre estudios de liberación de procaina desde hidrogeles de carbomer (Realdon y col., 1998), liberación oral de péptidos, en general, desde sales sódicas de C (Nakanishi y col., 1998; Luessen y col., 1999), la aplicación de hidrogeles de C para la liberación ocular de pilocarpina (Saettone y col., 1989), o el desarrollo de sistemas mucoadhesivos conteniendo C para la liberación modificada de anestésicos en boca (Burgalassi y col., 1996).

Nuestro interés es contribuir en este campo aportando una discusión detallada de los fenómenos que operan en la liberación del F y de los factores que pueden contribuir a modular la velocidad y cinética de liberación a escala molecular, comprendiendo la fisicoquímica de estos materiales y a partir de allí poder predecir lo que ocurrirá con un determinado material en un sitio específico de liberación de F en el organismo.

El estudio de la dinámica de liberación desde el vehículo o desde sistemas portadores bajo la forma de semisólidos ha sido objeto de investigación por muchos años. Un método muy simple y reproducible fue desarrollado para medir la liberación *in vitro* de F desde estos sistemas, utilizando celdas bicompartimentales de difusión, separadas por una membrana sintética (Shah y col., 1999). Estos equipos son conocidos como celdas de Franz y son recomendados por la FDA para la monitorización de la liberación de principios activos desde cremas, ungüentos e hidrogeles (AAPS/FDA workshop, 1997)

La liberación de F desde hidrogeles C-F requiere un análisis desde un nivel molecular similar al realizado en los estudios de partición (capítulo 3),

en el cual las fases orgánica y acuosa son reemplazadas por los medios receptor y donador respectivamente y la interfase entre ambas es ocupada por una membrana semipermeable cuyo tamaño de poros no permite el paso de la macromolécula.

La combinación de ambos ensayos permite estudiar entre otros aspectos: los factores moleculares que determinan velocidad y cinética de liberación de F, la afinidad entre PE y F midiendo la velocidad y facilidad de disociación de los pares iónicos y la capacidad potencial de comportamiento "como reservorio de F" que tienen estos materiales.

4.2. Resultados y discusión

4.2.1. Velocidad y cinética de liberación

Los estudios de liberación se realizaron utilizando celdas bicompartimentales en condiciones *non sink*, y como medios receptores agua o solución de NaCl al 0,9 %, esta última como modelo de fluido biológico. La descripción de la metodología utilizada se encuentra en la sección 8.9 del capítulo 8.

Se prepararon series de hidrogeles (C-F), al 0.5 % de C, neutralizado con diferentes proporciones de F (25, 50, 75 y 100 moles %) siguiendo la metodología 2.3.1 (ver capítulo 2).

La liberación de L, desde los hidrogeles (C-L), en agua ocurre en forma lenta y la velocidad es proporcional a la proporción de L_T en el hidrogel (Figura 4.1). Esencialmente tiende a una cinética de tipo fickiana, ajustándose a un modelo cinético de la raíz cuadrada del tiempo. En este caso la difusión sería exclusivamente de la especie neutra de L ya que LH^+ estaría retenida por el gradiente electrostático provisto por el polianión.

El dispositivo utilizado previene los procesos de convección ya que la membrana semipermeable evita el paso de partículas de PE-F.

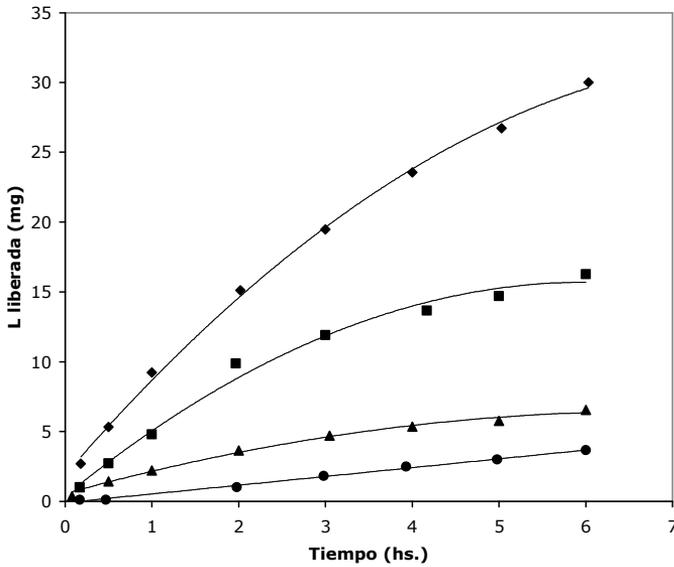


Figura 4.1

Perfiles de liberación de L desde hidrogeles (C-L)_x en agua, donde x= 100 (♦), 75 (■), 50 (▲), 25 (●).

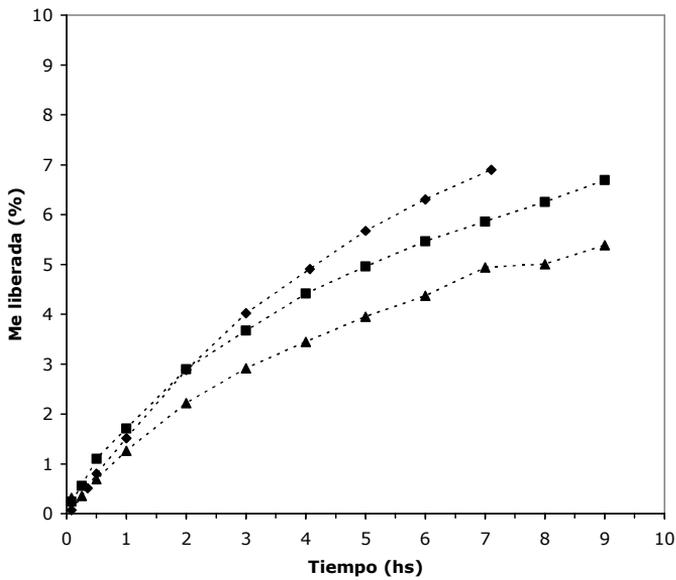


Figura 4.2

Perfiles de liberación de Me desde hidrogeles (C-Me)_x en agua, donde x= 100 (♦), 75 (■), 50 (▲).

Según varias publicaciones, los coeficientes de difusión y el transporte fickiano que exhiben moléculas neutras o con cargas de similar peso molecular que L, disueltas en hidrogeles viscosos, no difieren de aquellos observados en agua (Nakanishi y col., 1998a, b; Realdon y col., 1998; Upadrashta y col., 1993). Se utilizaron condiciones experimentales apropiadas para obtener información del efecto del pH sobre las velocidades de liberación de F.

En forma complementaria también se informan los estudios de liberación de Me desde hidrogeles de C-Me, neutralizados con diferentes proporciones de Me (Figura 4.2).

Los valores experimentales de coeficientes de velocidad de liberación (k_l) fueron calculados como el cociente entre la fracción de F liberada de la matriz $\Delta(L)$ en función del tiempo Δt para el intervalo de tiempo entre 2 y 4 horas. Los valores de k_l están informados en la tabla 4.1 para los diferentes materiales (C-F). Esto es útil, como una aproximación simple a los verdaderos valores de k_l , que permite discutir los resultados.

En la figura 4.3, los logaritmos de k_l fueron graficados en función del pH de cada hidrogel, observándose un aumento lineal del $\log k_l$. La pendiente es de 0,26, para hidrogeles (C-Me) en el intervalo de pH entre 6,4 y 8,5, y de 0,15 para (C-L) entre pHs 5,3 y 7,2.

A valores de pH del sistema (C-L) cercano al pKa del F, $\log k_l$ se desvía de la linealidad, resultando en mayores velocidades de liberación, lo que estaría relacionado con una mayor proporción de base libre disponible para difundir.

Tabla 4.1: pH y k_i de dispersiones-hidrogeles (C-F)_x al 0,5 % de C en diferentes medios

Sistemas	pH _{inicial}	k_i (mg.h ⁻¹)	
		Agua	NaCl 0,9 %
(C-L) ₂₅	5,33	0,77	-
(C-L) ₅₀	6,41	1,05	-
(C-L) ₇₅	7,61	1,70	11,47
(C-L) ₁₀₀	7,96	4,30	-
(C-Me) ₅₀	6,49	0,45	6,27
(C-Me) ₇₅	7,53	0,77	9,64
(C-Me) ₁₀₀	8,40	1,40	-
(C-At) ₅₀	6,39	0,36	6,46
(C-At) ₇₅	7,20	0,49	10,93
(C-At) ₁₀₀	8,51	1,62	14,26
(C-Er) ₂₅	5,13	1,56	-
(C-Er) ₅₀	6,65	-	8,81
(C-L) ₇₅ Na ₂₅	8,12	3,30	-
(C-Me) ₇₅ Na ₂₅	8,46	0,55	-
(C-L) ₇₅ NaCl ₂₅		4,52	8,75
(C-L) ₇₅ Glicina ₂₅	7,60	1,57	-

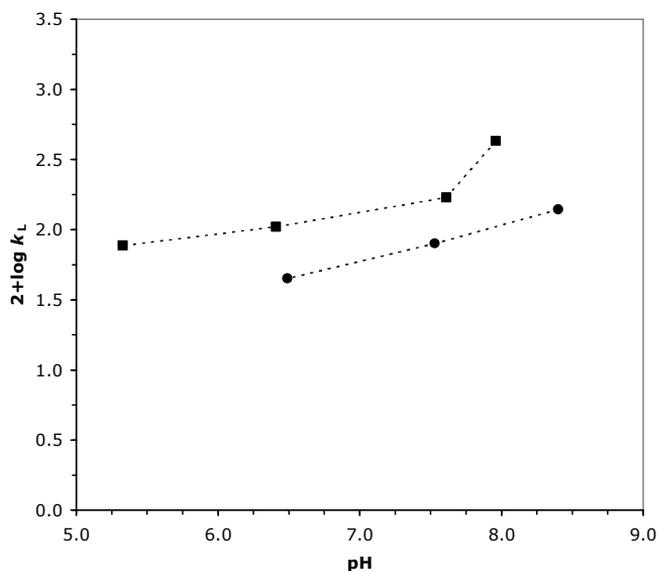


Figura 4.3

Variación de la velocidad de liberación con el pH de hidrogeles
 ■ (C-L)_x y ● (C-Me)_x.

La relación entre k_i y el pH fue comparada con los resultados obtenidos de los estudios de partición (Figura 3.4). Por ejemplo en los hidrogeles (C-Me)_x se puede ver que a valores de pH lejanos al valor de pKa (>1 unidad), el aumento lineal de k_i es prácticamente paralelo al aumento de Log [RCOO·MeH⁺] y no al aumento de Log [Me]. El efecto del pH sobre la k_i es 4 veces menor que el efecto sobre el Log [Me].

Acorde con el esquema 3.2, del modelo de sistema C-F, los resultados cinéticos sugieren que bajo las condiciones de liberación utilizadas, usando agua como medio receptor, el control cinético sería una consecuencia del estado estacionario de la base libre en el EPE, el cual se comportaría como un reservorio de F. La concentración de F en el estado estacionario podría estar gobernada tanto por la disociación de [RCOO·FH⁺] como por el pH en el EPE (pH_{EPE}). Es necesario destacar que, la baja intensidad observada en el efecto del pH_f sobre Log k_i podría ser una consecuencia de un concomitante bajo cambio de pH_{EPE}. Es decir que el EPE tendría mayor capacidad buffer que el seno de la solución, y el equilibrio 3.3 operaría como modulador de la liberación de F.

La velocidad de liberación de una droga incorporada en un hidrogel no iónico es una manera de constatar que la interacción PE-F cumple un rol determinante. En este tipo de sistema el F no interacciona iónicamente con la macromolécula, y la liberación ocurrirá por difusión del F a través del hidrogel, dependiendo casi exclusivamente del coeficiente de difusión de la droga.

En la figura 4.4 se observa el perfil de liberación de L desde un hidrogel de MC, al 1,2% de MC, cargada con una cantidad de L equivalente al hidrogel (C-L)₇₅. El hidrogel (MC-L) resultante tuvo similar viscosidad que el homólogo con C y la velocidad de liberación de L en agua fue significativamente mayor, aproximadamente 7,7 veces, que desde las dispersiones C-L. Por otro lado pudimos observar que la velocidad de liberación es prácticamente independiente de la viscosidad aparente del hidrogel (Tabla 4.2)

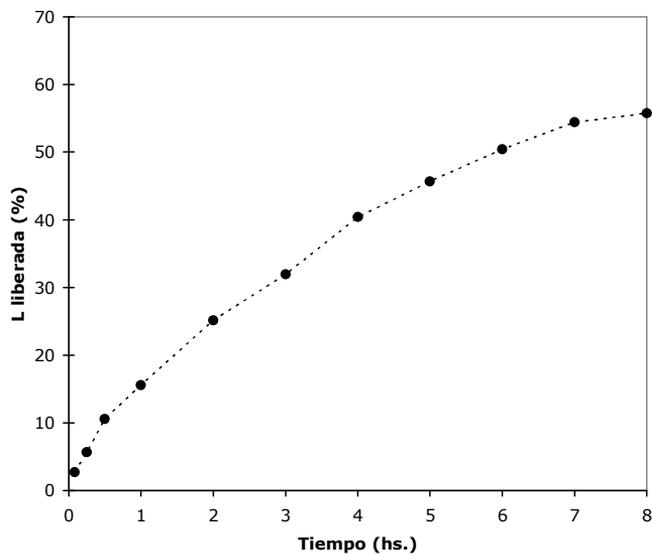


Figura 4.4

Liberación de L en agua desde hidrogel (M-L)₇₅.

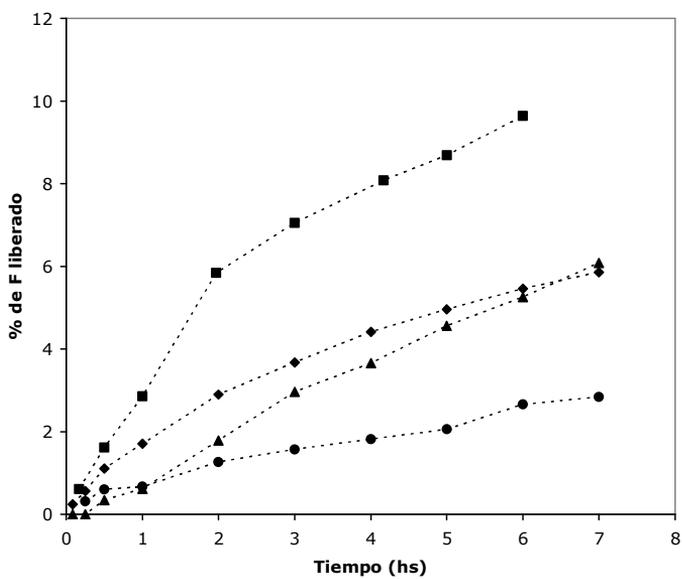


Figura 4.5

Perfiles de liberación de F en agua desde dispersiones ■ (C-L)₇₅; ♦ (C-Me)₇₅; ▲ (C-Er)₇₅ y • (C-At)₇₅.

Tabla 4.2: pH, viscosidad y k_i de hidrogeles (MC-L) al 1,2 % y 1,5 % de MC con igual proporción de L que (C-L)₇₅.

% de MC	pH _{inicial}	η (mPa.s.)	k_i (mg.h ⁻¹)
1,20	8,85	225,0	13,1
1,50	8,80	570,0	14,4

Cuando comparamos dispersiones (C-F) conteniendo diferentes F, en igual proporción, la velocidad y cinética de liberación en agua presentan similar comportamiento como se puede observar en la figura 4.5 pero se observa que la fracción de F, en % liberado en agua sigue la siguiente tendencia (C-L)₇₅ > (C-Me)₇₅ \cong (C-Er)₇₅ > (C-At)₇₅, lo que tendría relación con los coeficientes de permeabilidad de cada fármaco.

4.2.2. Efecto de la adición de otras especies sobre la velocidad de liberación de F

Haciendo analogía con los estudios de partición se midió la velocidad de liberación de F desde los productos (C-F) utilizando electrolitos en la solución receptora y/o con el agregado NaOH en el seno de la matriz.

En primera instancia, cuando colocamos solución de NaCl al 0,9 % como medio receptor en lugar de agua, la velocidad de liberación de L y Me, desde matrices cargadas al 75 %, aumenta considerablemente, 6,75 y 14 veces respectivamente, los valores de k_i son informados en la tabla 4.1. Estos resultados pueden vincularse a la difusión de iones Cl⁻ y Na⁺ desde el medio receptor hacia el sistema disperso. Por un lado, el anión Cl⁻ podría promover la difusión de las especies FH⁺ actuando como contraion de éstas. Por otro lado el intercambio iónico de Na⁺ por FH⁺_{EPE} también puede promover la liberación de F desde la dispersión.

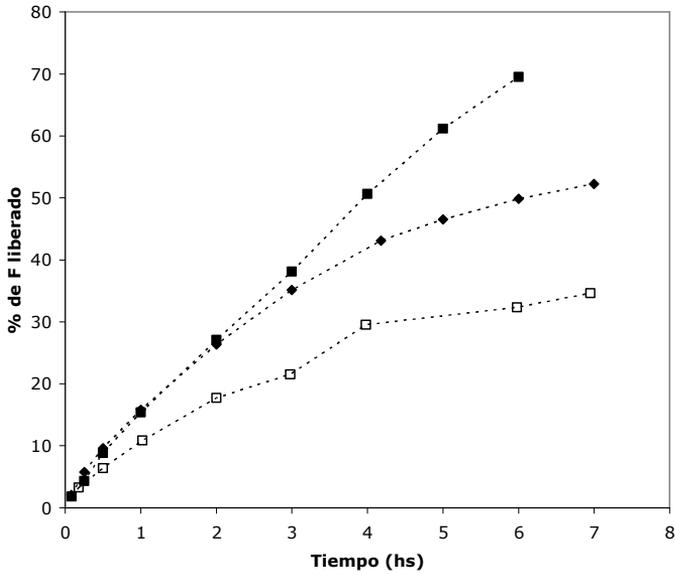


Figura 4.6

Perfiles de liberación de L y Me desde hidrogeles: ■ (C-L)₇₅, ◆ (C-Me)₇₅, en sol. NaCl y □ (C-L)₇₅Na₂₅ en agua.

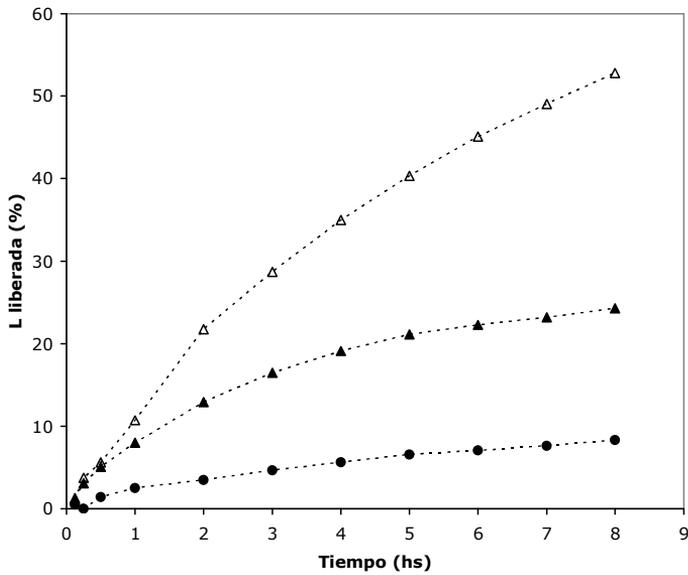


Figura 4.7

Perfiles de liberación de L desde productos: ▲ (C-L)₇₅NaCl₂₅, ● (C-L)₇₅Glicina₂₅, en agua; y △ (C-L)₇₅NaCl₂₅, en sol. de NaCl

En la figura 4.6 se muestran los perfiles de liberación tanto de L como de Me cuando se utilizan la solución de NaCl como medio receptor. Corroborando lo dicho anteriormente, se observa no sólo la mayor cantidad de F liberado en este medio sino también un ligero cambio de la cinética de liberación, haciéndose más lineal, es decir tendiendo a ser de orden cero, comportamiento buscado para el diseño de un sistema de liberación controlada de drogas.

A modo de enriquecer la hipótesis planteada en el esquema 3.2 de formación de pares iónico, se realizaron también ensayos de liberación a productos (C-F) conteniendo 75 % de L y/o Me y además 25 moles % de Na⁺ en el seno del hidrogel, completando al 100 % la neutralización de los grupos carboxílicos del PE.

Como es de esperar el pH de estos materiales fue ligeramente superior al correspondiente (C-F)₁₀₀, y la velocidad de liberación resultó en un valor intermedio entre la k_l en agua y NaCl (Figura 4.6 y tabla 4.1).

Así mismo, cuando se incorporó NaCl en el hidrogel (C-L)₇₅, en lugar de Na⁺, en la misma proporción ((C-L)₇₅NaCl₂₅), la velocidad de liberación en agua aumentó, y fue mayor inclusive que la k_l del hidrogel (C-L)₇₅Na₂₅, lo que indica una mayor perturbación de los pares iónicos por el agregado de la sal neutra provocando un mayor desplazamiento de L_{EPE} debido al intercambio iónico provocado por el catión cuando se lo incorpora a la matriz y favorecido por la presencia de Cl⁻ en el medio.

También se midió la velocidad de liberación de L desde estos productos (C-L)₇₅NaCl₂₅ en solución de NaCl, al contrario de lo esperado, la k_l fue significativamente menor que en el sistema homólogo sin contraiones (Figura 4.7). Por ello se puede reafirmar que el grado de perturbación del par iónico y la velocidad de disociación de los mismos son un factor determinante de la velocidad y cinética de liberación desde los hidrogeles constituyéndose como la etapa más lenta del proceso de liberación de F.

4.3 Sumario

Los sistemas dispersos (C-F) se comportan como un reservorio del F, en el cual una alta proporción de la droga está presente en la forma de pares iónicos (RCOO-FH^+) y es liberada lentamente en agua.

La cinética de liberación del F en agua responde a un modelo cinético proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

El efecto del pH sobre la velocidad de liberación sugiere que, bajo las condiciones ensayadas, la velocidad de disociación de los pares iónicos junto con la alta capacidad buffer en el EPE son factores que controlan la liberación de F, y ocurre por difusión de las especies F y FH^+ que alcanzan la fase acuosa fluida.

La velocidad de liberación puede ser incrementada por la difusión de sales neutras, como NaCl, hacia el interior del hidrogel. Este aumento de velocidad de liberación puede asociarse al intercambio descrito en el capítulo 3.

La liberación de F desde hidrogeles neutros de metilcelulosa es significativamente mayor que desde hidrogeles formados por C de similar viscosidad, siguiendo una cinética de primer orden. En este caso F no interacciona iónicamente con el polímero y la liberación sólo depende de la difusión del F a través del hidrogel. Esta evidencia cinética reafirma la hipótesis que en la interacción C-F, la disociación del par iónico [RCOO-FH^+] actúa como etapa determinante de la velocidad y cinética de liberación del F.

5

Otras aplicaciones de las dispersiones (C-F) relacionadas al modelo de pares iónicos.

5.1. Aumento de la estabilidad química de F

En el campo de la estabilidad química de drogas, las reacciones que ocurren mediante el mecanismo de catálisis ácido base específica, están entre las más estudiadas (Cartensen y Rhodes, 2000; Connors y col., 1986; Guillory y Poust, 1996; Kostenbauder y Bogardus, 1999). Para muchas drogas importantes, este tipo de degradación es un factor limitante para el diseño de formulaciones líquidas. Además es bien conocido que el pH de mayor estabilidad generalmente es menor a 7 (Connors y col., 1986). En estos casos la molécula es más reactiva por el mecanismo de reacción catalizado por iones oxhidrilos que por el mecanismo catalizado por iones hidrógeno. Consecuentemente la catálisis básica específica es importante en la estabilidad de numerosas drogas.

En conexión con este punto, en capítulos previos hemos descrito las propiedades de los equilibrios de sistemas acuosos (C-F) (Capítulo 3).

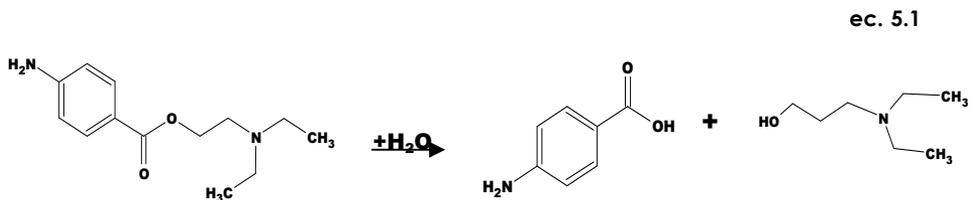
En estos hidrogeles, una alta fracción del F incorporado está presente formando pares iónicos con los grupos carboxilatos del PE, generando una fase dispersa que posee un alto potencial electrocinético (ζ) negativo.

La fracción de F que está localizada en el entorno del PE (EPE) como $[\text{RCOO}\cdot\text{FH}^+]$, en general, es mayor al 80 %, por lo que al tener un alto ζ negativo, los iones positivos como (H^+) y (FH^+) son atraídos hacia el EPE, mientras que los negativos son repelidos (OH^-) , etc).

Como consecuencia de esto, la fase dispersa (PE-F) constituye un microentorno de mayor acidez que el medio homogéneo. Además las moléculas unidas al PE tienen menor energía cinética que aquellas que se encuentran en el medio homogéneo, debido a la mayor micro-viscosidad de EPE.

Sobre la base de las consideraciones expuestas formulamos la hipótesis de que una droga que posea grupos básicos y que sea susceptible a la degradación por un mecanismo de catálisis por OH^- , podría estabilizarse mediante su incorporación al EPE.

Para verificar esta hipótesis seleccionamos a la Procaina (Pr) como modelo de droga ya que es muy conocido la facilidad con que esta hidroliza generando ácido *p*-amino benzoico (PABA) y dietilamino etanol como productos de degradación (ec. 5.1).



La cinética y mecanismo de reacción de Pr en solución han sido extensamente estudiados (Connors y col., 1986, Schmid, 1961 e Higuchi y col., 1950). La reacción ocurre a través de el mecanismo de catálisis ácido-base específica.

Los perfiles de degradación de Pr en función de pH, $\text{Log } k_{\text{obs}}$ vs. pH, indican que la máxima estabilidad de Pr está alrededor de $\text{pH} = 3,5$ (ver figura 5.1). Mientras los autores citados usaron una amplia variedad de sistemas buffer para mantener un pH constante durante los experimentos cinéticos, no se observó evidencia de catálisis ácida o básica general.

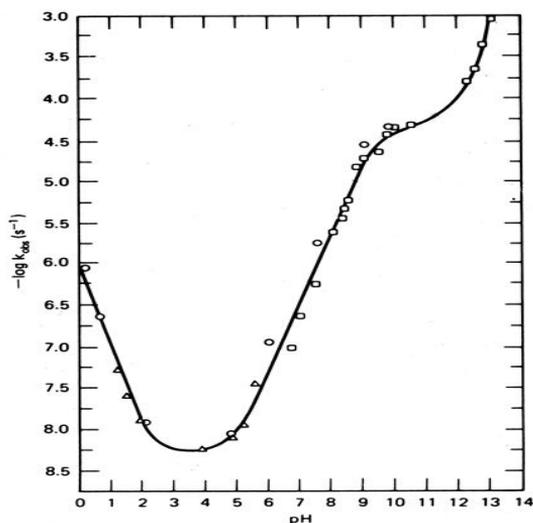


Figura 5.1

Perfil de estabilidad de Pr en función del pH. Extraído de Connors y col., 1986.

Los sitios básicos de Pr tienen un pK_{a1} de 2,45 y pK_{a2} de 8,05 según reporte de Connors y col., 1986, también Strobel y Bianchi, 1970, informaron otro valor de $\text{pK}_{a2} = 8,95$ y Testa y Etter, 1974: $\text{pK}_{a2} = 8.85$. Las especies que se forman por reacción ácido base son:

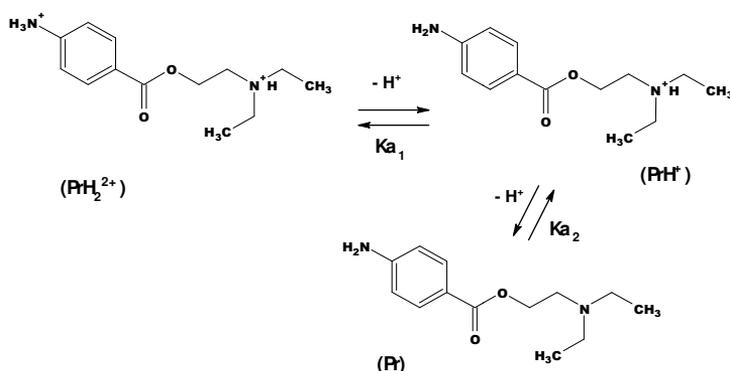


Figura 5.2

Equilibrios ácido base de Pr en solución acuosa.

Las especies fueron denominadas como (Pr), (PrH⁺) y (PrH₂²⁺) respectivamente.

La reactividad intrínseca de cada especie cuando reacciona mediante el mecanismo catalizado por H^+ o por HO^- ha sido bien establecida (Connors y col., 1986). La constante de segundo orden ($k_{OH^-} = 2,47 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ a 37°C) es la de mayor valor y corresponde al camino descrito por la ecuación 5.2. Esta vía de reacción produce la mayor contribución a la velocidad total de degradación en el intervalo de pH entre 5 y 9 (Connors y col., 1986)

$$k_{obs} = k_{OH^-} \cdot (PrH^+) \cdot (HO^-) \quad \text{ec. 5.2}$$

La contribución de esta vía a la velocidad total de degradación podría ser reducida por disminución de la (OH^-) y/o la reactividad de (PrH^+) por formación de pares iónicos, observándose un significativo aumento de la estabilidad. Con referencia a este punto, Testa y Etter, observaron que a pH 6 la velocidad de degradación de Pr fue disminuida aproximadamente a la mitad por adición de carbomer a la solución. Esta observación fue atribuida al aumento de la macroviscosidad del sistema, sin que se realizara ninguna especulación sobre el mecanismo molecular involucrado. (Testa y Etter, 1975a y b)

Por otro lado se describió un efecto estabilizante de soluciones micelares sobre la hidrólisis de Pr (Tomida y col., 1978) o mediante el acomplejamiento con ciclodextrinas (Loftsson, 1995; Másson y col. 1998).

En esta sección informamos los aspectos relevantes de las propiedades del sistema (C-Pr), los equilibrios involucrados y su incidencia sobre la cinética de degradación de Pr.

5.1.1. Propiedades en el equilibrio

Siguiendo con la metodología de trabajo descrita en el capítulo 3, se determinó la distribución de las especies en equilibrio de hidrogeles (C-Pr), luego de la partición con un solvente orgánico (sección 8.8, capítulo 8).

En la figura 5.3 se presentan las distribuciones de especies de la serie de hidrogeles (C-Pr)_x como una función de la proporción de Pr incorporada en el hidrogel, se informan además los valores de pH de cada hidrogel luego de la partición con ciclohexano (CH), el cual selectivamente extrae la base libre.

Teniendo en cuenta las consideraciones detalladas en el sumario del capítulo 3 sobre las propiedades de los sistemas C-F en dispersión, podemos afirmar que los hidrogeles (C-Pr):

- > En el intervalo de pH entre 7,4 a 8,7, el porcentaje de [RCOO-PrH⁺] está alrededor del 97 %, y desciende hasta 92 % a valores de pH más bajos (pH= 6.15), indicando que el equilibrio 3.3 (Capítulo 3, pag. 40) está marcadamente desplazado hacia la izquierda, cuando el % moles de F está disminuido (ver figura 5.3).
- > La especie de mayor reactividad química PrH⁺ permanece siempre por debajo de 1,7 % en las tres composiciones con mayor proporción de Pr en los hidrogeles, aumentando a 8,13 % en el hidrogel con menor cantidad de Pr (ver figura 5.3).
- > Los equilibrios son afectados por la presencia de sales en el seno de la solución (ver figura 5.4)

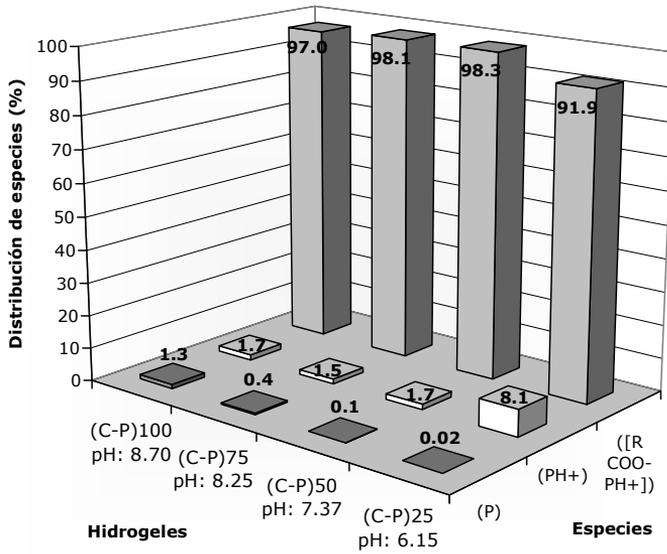


Figura 5.3

Distribución de especies en hidrogeles (C-Pr)_x luego de la partición con CH.

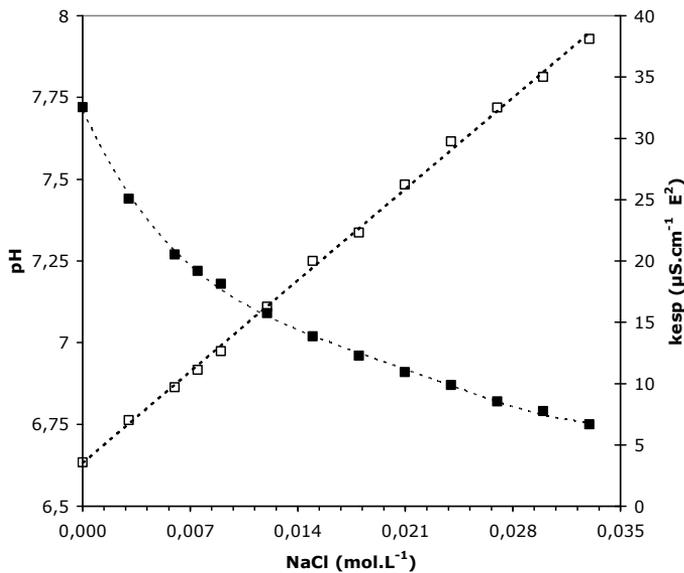


Figura 5.4

Variación de pH (símbolos negros) y conductividad (k_{Esp}) (símbolos vacíos) de un hidrogel (C-Pr)₇₅ con la adición de NaCl.

5.1.2. Degradación de Procaina

Se realizaron reacciones comparativas en las que se determinó la cinética de degradación de Pr en hidrogeles (C-Pr) y soluciones referencia (SR) a dos valores de pH definidos (7,5 y 8,5), metodología descrita en sección 8.10 del capítulo 8. Cabe destacar que en el intervalo de pH definido, el Log k_{obs} presenta una relación lineal con respecto al pH con una pendiente negativa (Connors y col., 1986).

Las SR fueron preparadas a igual pH y concentración de Pr que los correspondientes hidrogeles (C-Pr). Los pH de SR fueron regulados con buffers fosfatos de fuerza iónica $\mu=0,1$) y cuando fue necesario un ajuste del pH del hidrogel se realizó por adición de NaOH o una cantidad apropiada de P.

En la figura 5.5 se muestra los resultados cinéticos comparativos a pH 7,5 y 40° C, que fueron obtenidos por muestreo a bajos porcentajes de conversión, en las etapas tempranas del ensayo de degradación.

Como puede observarse en la figura, se produce significativo efecto estabilizante en (C-Pr) con respecto a SR. La velocidad de degradación de Pr en los hidrogeles (C-Pr) también correlaciona con una ley de primer orden cinético.

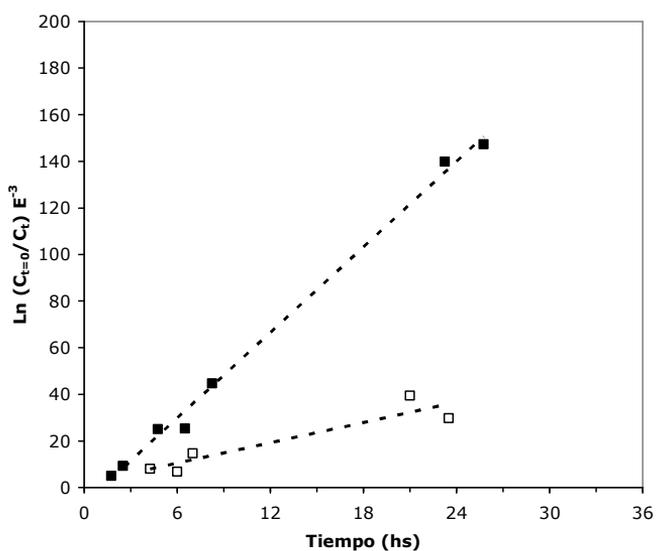


Figura 5.5

Cinética de degradación de Pr en hidrogeles (C-Pr) (■) y SR (□) a pH 7,5 y 40° C.

El efecto estabilizante fue de 4,2 veces, calculado como la relación entre las velocidades de degradación, lo que sería equivalente a calcular mediante la relación de los respectivos tiempos de vida media de la droga (t_{50}) en ambos sistemas (ecuación 5.3) y los valores son informados en tabla 5.1:

$$\frac{k_{\text{obs}}^{\text{SR}}}{k_{\text{obs}}^{\text{(C-Pr)}}} = \frac{t_{50}^{\text{(C-Pr)}}}{t_{50}^{\text{SR}}} \quad \text{ec. 5.3}$$

Las muestras fueron tomadas a bajas fracciones de conversión con el objeto de minimizar cualquier pequeña diferencia en los valores de pH entre (C-Pr) y SR que se genere durante el curso de la reacción, ya que la producción de PABA produce un descenso de pH con el progreso de la misma. Se calculó la velocidad de descenso de pH, que fue lineal en el tiempo, expresada en unidades de pH por tiempo ($\Delta\text{pH}/\text{h}$) que fue de $7,4 \cdot 10^{-3}$ para (C-P) y de $5,1 \cdot 10^{-3}$ para SR. Por lo tanto, si bien la Pr en SR se hidroliza a mayor velocidad que en (C-P), exhibe un menor descenso en el pH con el tiempo, debido a la mayor capacidad buffer de SR. El muestreo a bajas fracciones de conversión minimiza los efectos de la variación del pH sobre los resultados haciéndolos más fiables.

Tabla 5.1: Constantes de degradación de Pr en hidrogeles (C-Pr) y SR.

pH	Temperatura (° C)	Intervalo de Tiempo (hs.)	$k_{\text{obs}} (\cdot 10^7 \text{ s}^{-1})$		Efecto estabilizante
			SR	(C-Pr)	
7,5	40	0 - 24	17,0	4,04	4,21
		0 - 120	-	3,79	-
		0 - 24	-	5,92*	-
8,5	20	0 - 120	13,30	2,17	6,12
	40	0 - 120	87,40	11,74	7,47

* Dato obtenido para hidrogeles con 12 moles % de NaCl

De cualquier modo, cuando la reacción de (C-Pr) se extendió durante 120 hs. (ver figura 5.6 y tabla 5.1) resultó en un valor similar de $k_{\text{obs}}^{\text{(C-Pr)}}$ a la obtenida en las primeras 24 hs. Estos resultados pueden ser consecuencia de dos efectos contrapuestos. Por un lado, el descenso de pH reduce la concentración de OH^- , pero al mismo tiempo la presencia de PABA en el seno de la solución contribuye a desplazar el equilibrio 3.3 hacia la izquierda y el equilibrio 3.2 hacia la derecha con un concomitante aumento de la fracción más reactiva PrH^+ .

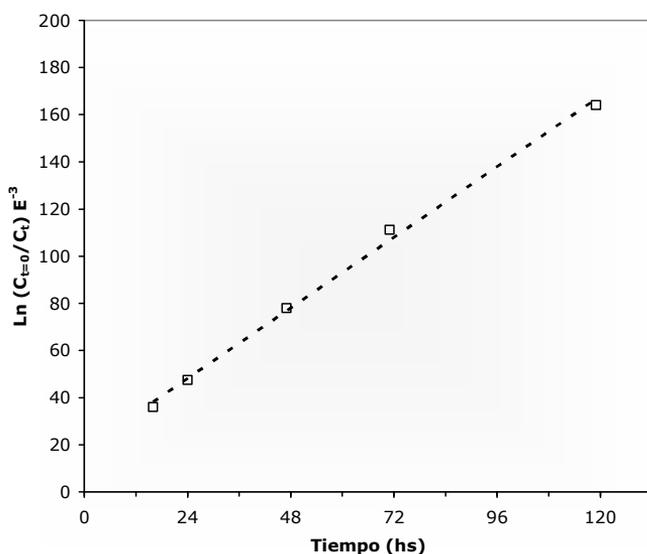


Figura 5.6

Cinética de degradación de Pr en un hidrogel (C-Pr) a pH 7,5 y 40° C entre 0 y 120 hs.

También debe ser resaltado que la velocidad de hidrólisis de Pr en sistemas buferizados incrementa cuando la fuerza iónica disminuye (Connors y col., 1986), entonces si quisiéramos corregir $k_{\text{obs}}^{\text{SR}}$, a la fuerza iónica de (C-Pr), tendríamos un mayor valor de velocidad de degradación, lo que se reflejaría en un mayor efecto estabilizante de sistema (C-Pr).

Así mismo está claro que el efecto estabilizante de 4,2 veces el tiempo de vida media de Pr, que ha sido observado, puede asociarse a la menor concentración de la especie libre (PrH^+), que es la más rápidamente degradada como lo establece la ecuación 5.5.

Estos resultados confirman la hipótesis inicial que la interacción PE-F produce un microentorno de mayor viscosidad, en el cual la velocidad de degradación es considerablemente menor debido, entre otros posibles efectos, a la mayor acidez y/o menor reactividad de los grupos reactivos de la droga. Sin embargo estos resultados no revelan cuál de los mecanismos es el predominante en el efecto estabilizante que se observa. Con relación a este punto, Testa y Etter (1975) no encontraron diferencias significativas en la constante de velocidad de segundo orden de degradación de Pr en una serie de hidrogeles de C 940 con viscosidades entre 656 y 983 mPa.s, consecuentemente concluyeron que bajo las condiciones ensayadas el incremento de η no es una variable crítica.

A partir de los datos en el equilibrio está claro que con sólo una pequeña fracción de las especies PrH^+ y Pr en la fase acuosa fluida, la contribución a la velocidad de degradación total está considerablemente disminuida.

Para complementar los resultados discutidos, a un hidrogel (C-Pr) se le agregó 12 moles % de NaCl para disminuir la cantidad de $[\text{RCOO-PrH}^+]$, y se ajustó el pH a 7,5. Como se esperaba, cuando fue sometido a hidrólisis exhibió una $k_{\text{obs}}^{(\text{C-Pr})}$ 1,5 veces mayor que su homólogo (C-Pr) sin el agregado de la sal (ver tabla 5.1). En la tabla 5.1 también se informan los resultados obtenidos a pH 8,5 y 20° C en el cual el efecto estabilizante fue aún mayor (6,1 veces).

5.2 Aumento de la compatibilidad de F

Se han puesto a punto sistemas carbomer- fluoroquinolonas (Fq) (Vilches, 2002a y b) bajo la forma de hidrogeles donde se aumentó considerablemente la compatibilidad de estos antibióticos. Para el caso de Ciprofloxacino (Cip) se aumentó la solubilidad acuosa a pH fisiológico entre 30 y 40 veces, por formación del complejo (C-Cip) como hidrogeles al 0,25 y 0,5% p/v de C. Mientras que en hidrogeles (C-Norfloxacino) se aumentó la solubilidad de la droga entre 7 y 12 veces a concentraciones de 0,25 y 1% de C.

Este aumento puede ser asociado a la formación de pares iónicos entre C y Fq. En efecto, como lo discutimos precedentemente (Capítulo 3), una alta fracción de Fq estaría unida al polianión con la consecuente reducción de la concentración de las especies neutras (base libre) en solución, lo que se revela como un aumento en la solubilidad (compatibilidad) observada.

En relación con esto podemos citar también que se encuentra en desarrollo un sistema (C-Me) como hidrogel de aplicación tópica, para vía nasal. Aunque no se han realizado estudios exhaustivos y definitivos de compatibilidad se puede afirmar que se ha logrado un hidrogel relativamente estable, al 0,75% de C, conteniendo en dispersión 0,675g de Me. Esto se traduce en un aumento en la compatibilidad de más de 60 veces dado que la solubilidad de Me en agua es 0,02% p/v (Pitré y Stradi, 1987).

Paralelamente se está trabajando con sistemas C- macrólidos para los cuales también se hicieron pruebas preliminares, observándose en hidrogeles (C-Er)₅₀ al 0.5% de C, un aumento en la compatibilidad de Eritromicina base (Er) cercana a 10 veces con respecto a su solubilidad acuosa (2,1mg/ml extraído de Koch, 1979)

5.3. Sumario

En este capítulo se han discutido diferentes aspectos que se refieren a la aplicación del modelo de pares iónicos que a su vez confirman indirectamente las conclusiones obtenidas en el capítulo 3.

De acuerdo con el modelo propuesto en el capítulo 3, en un sistema (C-F) las moléculas de F ubicadas en el entorno del polielectrolito (EPE) disponen de menor energía cinética y se encuentran en un microentorno de mayor acidez.

Se desarrolló una aplicación de esta hipótesis utilizando como molécula modelo la procaina (Pr), fármaco sensible a la degradación hidrolítica por mecanismo de catálisis ácido-base específica, cuyo principal vía degradativa es la catálisis por iones HO⁻.

Se observó que la hidrólisis de Pr en dispersiones (C-Pr) se redujo 4,21 veces con respecto a una solución buferizada de pH 7,5 a 40° C y a pH 8,5, el efecto estabilizador fue aún mayor (7,47 veces).

Este resultado es proyectable a un número importante de fármacos que se degradan por esta vía (por ejemplo: pilocarpina, amoxicilina, etc.).

La asociación (PE-F) se aplicó para aumentar la solubilidad aparente de F muy poco solubles.

Se aumentó la compatibilidad de Cip por encima de 30 veces por formación de los pares iónicos (C-Cip); y de Nor entre 7 y 12 veces (Vilches, 2003).

Se observó también un aumento de compatibilidad para Me y Er cuando se asoció al C.

6

Caracterización fisicoquímica de los materiales (C-F) en forma sólida

6.1. Consideraciones generales

La caracterización de los materiales (C-F) en estado sólido, así como la de cualquier sólido farmacéutico es materia ineludible para el desarrollo de formulaciones sólidas eficaces, seguras y confiables.

El estudio integral de las propiedades de los sólidos farmacéuticos involucra un enfoque interdisciplinario del tema, que permita obtener información a nivel molecular, particulado y a granel, lo que brinda información acerca de la potencial utilidad de estos materiales en el diseño de formulaciones farmacéuticas sólidas (Britain, 1995; Byrn y col. 1999). Ignorar estos aspectos a la hora de formular un sistema puede ser desastroso, ya que además la estabilidad del fármaco puede ser afectada fuertemente por la matriz y una amplia variedad de reacciones pueden presentarse en estado sólido (Cartensen y Rhodes, 2000; Lachman y col., 1986)

Las propiedades moleculares pueden ser definidas como aquellas características del material asociadas al ensamble de las moléculas individuales. Para su estudio en general, se requieren pequeñas cantidades de muestra y se realizan en las primeras etapas del desarrollo siendo muy útiles durante los estudios de preformulación. Las técnicas espectroscópicas son las más utilizadas: espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear y espectroscopia de reflectancia difusa UV-Visible, complementadas con mediciones de propiedades físicas.

Las propiedades a nivel particulado se refieren a las características del material que pueden ser determinadas por el análisis de un pequeño número de partículas. Los requerimientos de muestras son relativamente pequeños y las técnicas más aplicadas son: microscopía óptica y electrónica, distribución del tamaño de partículas, difracción de rayos X (Rx) y métodos de análisis térmico.

Las propiedades asociadas al comportamiento a granel son aquellas que dependen de la interacción de un gran número de partículas, se requiere grandes volúmenes de muestras y en general se determinan durante la etapa de formulación. Las técnicas usadas habitualmente son: análisis de tamaño, forma y distribución de las partículas (micromeritics), sorción de agua y propiedades de flujo.

Con la intención de confirmar la existencia de la interacción iónica entre C y F en los productos en estado sólido y obtener información sobre las principales características de estos materiales para luego avanzar en la exploración de su utilidad en sistemas de liberación, se realizaron los siguientes estudios:

- (a) Caracterización por espectroscopia infrarrojo (FTIR).
- (b) Difracción de rayos X de polvos (Rx).

(c) Análisis térmico: Calorimetría diferencial de Barrido (DSC), análisis Termogravimétrico (TG) y microscopia con platina calentable (MPC).

(d) Determinación de la energía libre de exceso (ΔF_{exceso}) como una medida de la solubilidad e hidrofiliidad del material (C-F).

(e) En forma complementaria se evaluó la velocidad de sorción de agua u otros fluidos tanto del material sólido particulado como las formas compactas como medida de la reversión a hidrogel o sistema disperso.

6.1.1. Espectroscopia infrarroja

La espectroscopia infrarroja con la transformada de Fourier (FTIR), es una técnica muy usada, de primera elección, para la caracterización estructural de compuestos de uso farmacéutico (Vals y Del Castillo, 1998; Bugay y Williams, 1995).

La frecuencia de cada banda del espectro vibración-rotación molecular está asociada a la constante de fuerza de cada enlace interatómico, de ahí que el espectro de absorción en la región IR depende del conjunto de enlaces que constituyen la estructura molecular y es distinto y característico de cada molécula. Además cuando la técnica se aplica a muestras en estado sólido brinda información vinculada a su estructura (Conley, 1979).

Nuestro primer objetivo en la utilización de esta técnica es la observación de las frecuencias correspondientes a los grupos funcionales que caracterizan la unión química (iónica) entre PE y F cuando se encuentra en forma sólida.

6.1.2. Difracción de Rx

El fenómeno de la absorción de los rayos X por la materia es relativamente complejo, no es nuestro interés una discusión detallada de esta técnica ya que no caben dudas de la utilidad de la misma en la identificación y caracterización del estado sólido de una sustancia (Suryanarayanan, 1995; Byrn y col., 1999). En la misma se aprovecha la producción de radiación de Rx en un intervalo de longitudes de onda del mismo orden de magnitud que las distancias interatómicas de las redes cristalinas y como consecuencia de ello se difractan cuando atraviesan un material sólido cristalino.

El tratamiento teórico de la difracción de rayos X es un proceso bastante complejo y extenso. Sin embargo, la ley de Bragg sintetiza de una forma muy simple toda la geometría de la difracción, considerando el fenómeno como una reflexión óptica de los rayos X en las familias de los planos paralelos equidistantes del cristal (Valls y Del Castillo, 1998).

Entre las múltiples aplicaciones de la difracción de rayos X, deben distinguirse dos de singular relevancia: la identificación y el análisis cuantitativo de fases cristalinas y la determinación de estructuras cristalinas. Cualquier especie cristalina produce siempre un diagrama de difracción característico y, si la muestra está constituida por una mezcla de diferentes especies, el diagrama correspondiente manifestará la suma de efectos de difracción de cada una de ellas.

Los polímeros en general generan un diagrama de difracción característico de un estado amorfo (ausencia de bandas bien definidas), propiedad que nos es útil, ya que la combinación química de una molécula con el polímero, en nuestro caso la combinación PE-F, genera un material amorfo que no debe presentar las bandas que presenta F en estado cristalino (Koenig, 1999).

Antecedentes de la utilización de patrones de difracción de Rx de complejos de F con polímeros fue realizado con éxito por Bonferoni con el

objeto de corroborar la interacción de λ -carrageninas con varias drogas (Bonferoni y col., 2000).

En línea con esto es nuestro objetivo caracterizar los sólidos (C-F) determinando su diagrama de difracción comparándolo con los diagramas de F cristalino, y con la correspondiente mezcla física PE y F donde no ocurren interacciones químicas entre ellos. Los materiales (C-F) obtenidos tanto por liofilización como por evaporación del solvente fueron ensayados mediante esta técnica, y sus patrones fueron comparados con sus respectivas mezclas físicas y/o patrones de difracción de la droga cristalina.

6.1.3. Análisis térmico

El análisis térmico comprende una serie de técnicas instrumentales basadas en la medida de alguna propiedad del sistema en función de la temperatura. Estas técnicas están clasificadas de acuerdo con la propiedad que se mide, entre las cuales podemos citar las más comunes (Byrn, 1999; McCauley y Britain, 1995):

- a) Métodos asociados al cambio de peso (Termogravimetría (TG) y termogravimetría de derivada (DTG)).
- b) Métodos asociados al cambio de energía (Calorimetría diferencial de barrido (DSC), Análisis térmico diferencial (DTA), Análisis entálpico diferencial (DEA) y curvas de calentamiento).

Cuando un material es sometido a un calentamiento o enfriamiento determinado, su estructura molecular, estado físico o composición química pueden sufrir cambios. Estas transformaciones o reacciones tienen relación con los intercambios de calor del sistema con el medio que lo rodea y las diferentes técnicas brindan información sobre tales intercambios de calor.

Actualmente estas técnicas son muy utilizadas en la caracterización de sólidos farmacéuticos, ya que permiten determinar entre otros

fenómenos: pureza, sustancias adsorbidas, solvatos, temperatura y entalpía de fusión, transiciones polimórficas, temperatura de descomposición, temperatura de transición vítrea (Tg) en polímeros, cinéticas de reacción, identificación y caracterización de mezclas de sustancias, incompatibilidades entre diferentes sustancias en una fórmula, etc.

Entre estas destacaremos DSC y TG ya que han sido utilizadas para caracterizar el estado sólido de los materiales C-F.

Para obtener información sobre la interacción química entre C y los diferentes F seleccionados se realizaron estudios de comportamiento térmico utilizando las técnicas de DSC y TG tanto para los complejos (C-F), sus mezclas físicas y los materiales de partida.

6.2. Resultados y discusión

6.2.1. Análisis FTIR de materiales (C-F)

El análisis de los espectros FTIR de C y su sal sódica (C-Na) fue informado por Vilches en su trabajo de tesis de magíster ([Vilches, 2003](#)). En los productos obtenidos por neutralización de C con NaOH la señal del grupo COOH a $1734,7\text{ cm}^{-1}$ se desplaza a $1717,6\text{ cm}^{-1}$ y disminuye su intensidad con el aumento en el grado de neutralización. Paralelamente se observa la aparición de una señal, que aumenta con el grado de neutralización, entre aproximadamente 1550 y 1570 cm^{-1} que correspondería a la vibración asimétrica del grupo carbonilo como COO⁻. Por otro lado, la vibración simétrica de este grupo se superpone con otra señal del C a $1419,5\text{ cm}^{-1}$, pero se observó que la relación entre la intensidad relativa de los picos, uno referencia y el pico de COO⁻ simétrico, disminuye, lo que demuestra que la señal de COO⁻ aumenta con el grado de neutralización de C.

De la misma manera se procedió para analizar todas las series de materiales (C-F) obtenidos en forma sólida, en la tabla 6.1 se informan las asignaciones de frecuencias más importantes, correspondientes a los grupos que conforman cada molécula de F, mientras que en la tabla 6.2 se informan aquellas que se destacan o desaparecen cuando F está asociada al PE.

El análisis espectroscópico permite diferenciar claramente la presencia o no de interacción PE-F, por ejemplo en la figura 6.1 se observan los espectros de At, (C-At)₁₀₀ y la mezcla física de C y At en igual proporción. La mezcla física se presenta como una suma de las asignaciones de C y At, comparativamente la figura 6.1a es idéntica a 6.1b apareciendo en esta última las señales correspondientes al carbonilo de los grupos carboxílicos no disociados de C a 1720 cm⁻¹. Mientras que cuando existe total interacción C-At esta última señal desaparece completamente y se aprecia a 1572 cm⁻¹ y 2700cm⁻¹ las señales atribuidas al carbonilo de los grupos carboxilatos de C y amonio protonado de At respectivamente.

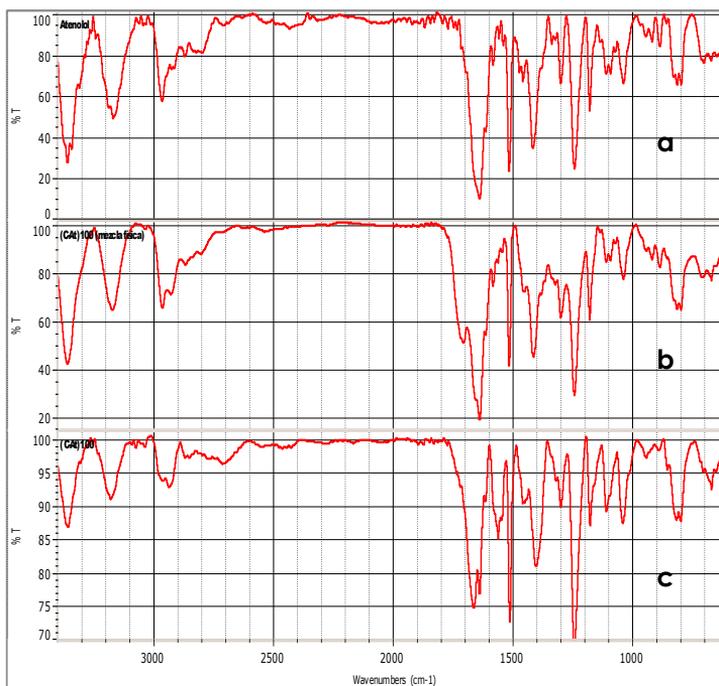
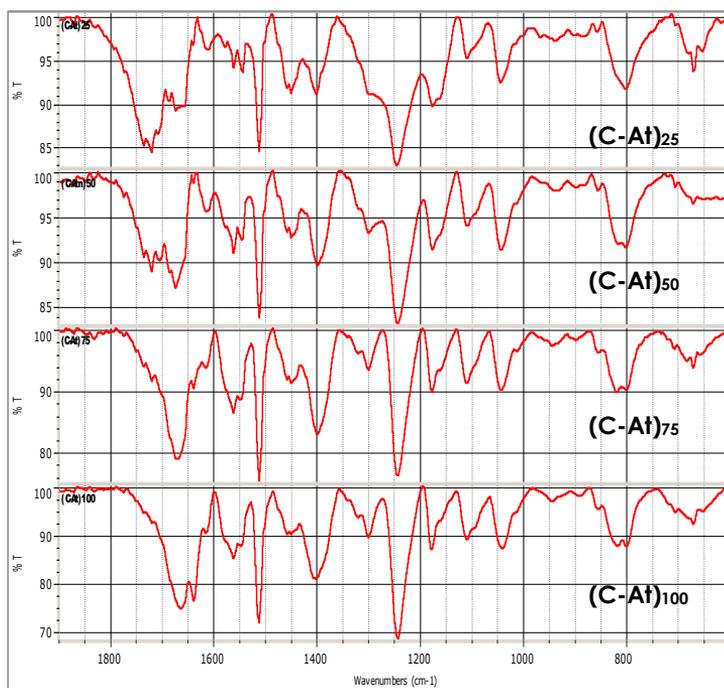


Figura 6.1

Análisis comparativo FTIR entre: (a) Atenolol, (b) mezcla física de C y At y (c) (C-At)₁₀₀.

Así mismo, los espectros FTIR de los materiales $(C-At)_x$ (ver figura 6.2) muestran claramente una disminución en la intensidad de la señal atribuida al carbonilo de los grupos COOH de C (1720 cm^{-1}) a medida que aumenta la proporción de F en el material. Estos cambios son paralelos a los incrementos en las señales adscriptas a las bandas específicas de At a 1642 cm^{-1} , 1511 cm^{-1} , 1411 cm^{-1} y 1244 cm^{-1} y aquellas a $1572\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ y 1411 cm^{-1} adscriptas a los grupos carboxílicos disociados. Esta última señal (1411 cm^{-1}) se solapa con la de At, pero en los complejos $(C-At)$ esta se hace más ancha y se torna menos aguda, evidenciando la sumatoria de las señales de At y la del carbonilo del ácido carboxílico disociado del PE.

Las señales que se observan son independientes del método de obtención del material $(C-F)$, por ello los espectros de los sólidos liofilizados son similares a aquellos obtenidos por evaporación del solvente.

**Figura 6.2**

Espectros FTIR de $(C-At)_x$ con diferentes proporciones de At .

Tabla 6.1: Asignaciones de frecuencias por FTIR más importantes.

asignaciones ^s	ν (cm ⁻¹)					
	C	Af	Me	L	Er	Pi
C=O (COOH)	1735	-	-	-	-	-
C=O _{amida}	-	1642	1700	1659	1685 ^a ; 1730 ^b	1770 ^b
NH _{amida}	-	1400, 1500	1540	1499	-	-
C-O- Casimétrico	-	1235	1270	-	1000-1200	-
CH	2900	2940	2860, 2950	2867, 2960	1340, 1460	2880
NH y NH ₂	-	3165	3219, 3317, 3398	3020, 3290	1000-1200	3062, 3142
OH	3200	3340	-	-	3400-3700	-
C=O _{aromático}	-	-	-	-	-	1557

^a Señal atribuida al carbonilo de la cetona. ^b Señal atribuida a la lactona.

Tabla 6.2: Determinaciones de frecuencias por FT-I.R.

asignaciones ^s	ν (cm ⁻¹)					
	C-Na	C-Af	C-Me	C-L	C-Er	C-Pi
C=O (COOH)	1718 ^a	1720 ^a	1733 ^a	1727 ^a	1729	1720 ^a
COO ⁻ _{asimétrico}	1572	1562	1500- 1550 ^b	1550	1575	1553 ^b
COO ⁻ _{simétrico}	1412 ^b	1400 ^b	1450 ^b	-	-	1403
C=O _{amida}	-	1670	1699	1683	-	1771
NH _{amida}	-	1399, 1511	1640 ^b	1460	-	-
C-O-C _{asimétrico}	-	1244 ^b	1255	-	1083-1171	-
CH	2900	2930	2825, 2872, , 2979	2856, 2975	2821; 2872	2880, 2950
NH y NH ₂	-	2700 ^c ; 2400- 2500 ^c	3167	-	2400-2550	3150
OH	3000, 3250 ^a	3300-3500	3359 ^a	-	3515	3600
C=O _{aromático}	-	-	-	-	-	1553

^a Disminuye con el grado de neutralización. ^b Banda ancha, superposición, la señal aumenta con el grado de neutralización. ^c Sal de amonio, señal débil y ancha.

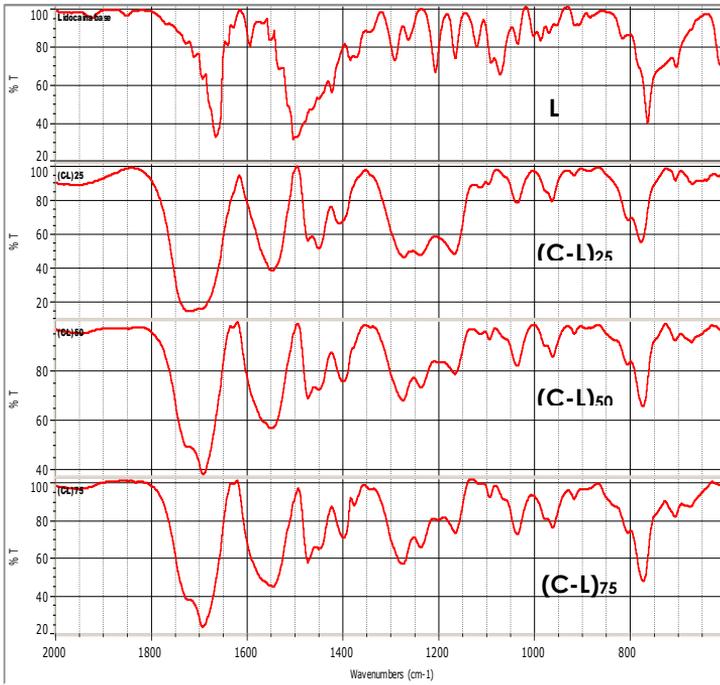


Figura 6.3

Espectros FT-IR de L base frente a materiales (C-L) con diferentes proporciones de L obtenidos por liofilización.

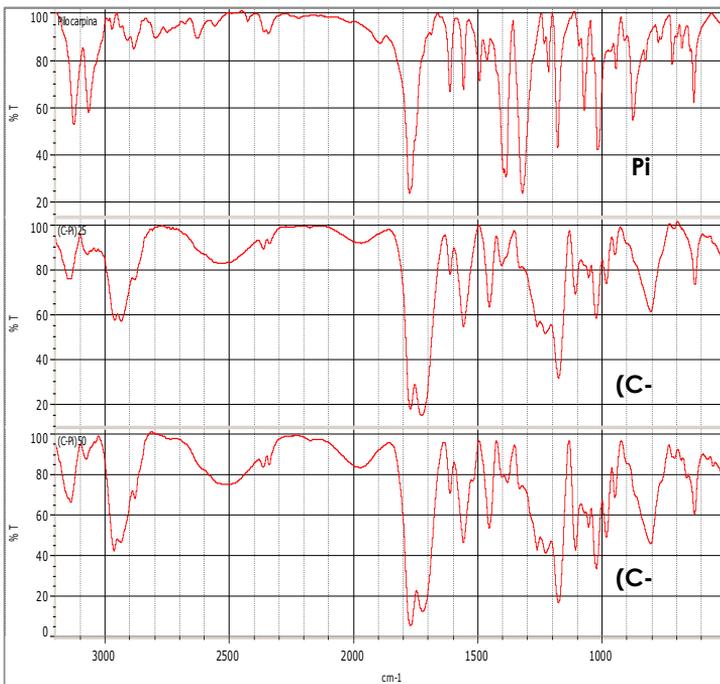


Figura 6.5

Espectros FT-ir de sólidos (C-Pi) cargados con 50 y 25moles% de Pi obtenidos por liofilización.

Similar análisis comparativo se puede aplicar a los demás materiales (C-F). Por un lado cuando observamos los espectros producidos por los complejos sólidos liofilizados de (C-L) (ver figura 6.3) también se destaca la desaparición parcial de la señal a 1720 cm^{-1} , con el incremento de la neutralización del material, entre 25 y 75 moles %, mientras que a $1680\text{--}1660\text{ cm}^{-1}$ y 1500 cm^{-1} aumentan las señales correspondientes a la base (L). Aparece una señal a 1550 cm^{-1} no existente en los espectros de L pura, atribuida a la vibración asimétrica de C=O del COO^- de los materiales (C-L).

Por otro lado, también en los materiales (C-Pi) son fácilmente reconocidas estas señales cuando se comparan con los de la Pi base (ver figura 6.4). Los espectros de (C-Pi) contienen la banda a 1720 cm^{-1} que disminuye con el grado de neutralización, no se aprecia claramente las bandas a 1560 cm^{-1} pero se hace más ancha por superposición con la señal de Pi, en cambio aparece una banda ancha entre $2500\text{--}2600$ atribuible a la sal de amonio que evidencia la interacción C-Pi.

6.2.2 Análisis de difracción de Rx de materiales (C-F)

El carbomer, así como la mayoría de los polímeros, presenta un patrón de difracción nulo, correspondiente a sólidos amorfos, que se caracterizan por una banda dispersa de baja intensidad a lo largo de todo el espectro de $2\theta/\theta$. En cambio las drogas cristalinas, en general, producen un espectro de rayos X característico, presentando picos intensos a determinadas valores de $2\theta/\theta$,

En la figura 6.5 se muestran los espectros de difracción de Rx de At, Me y L, en sus formas cristalinas de la base neutra. Se observan picos intensos muy particulares para cada especie, los cuales son frecuentemente utilizados para la identificación y caracterización del ordenamiento molecular.

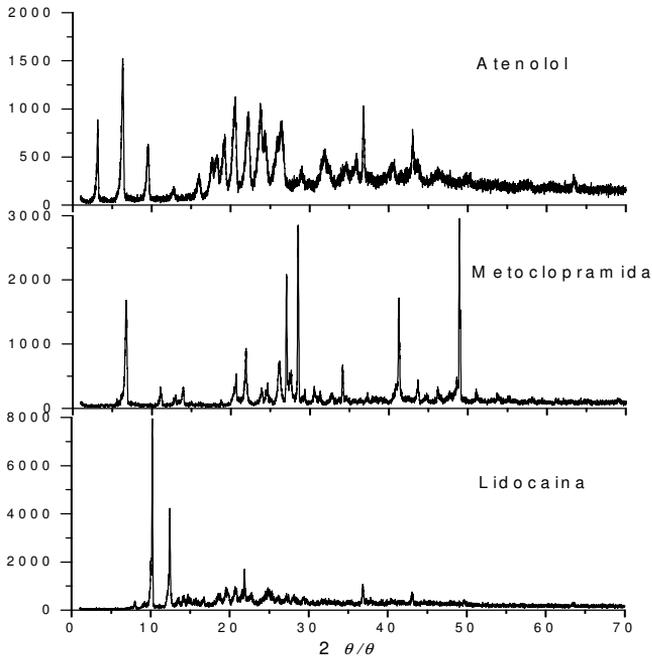


Figura 6.5

Difracción de Rx de los fármacos seleccionados en su forma cristalina.

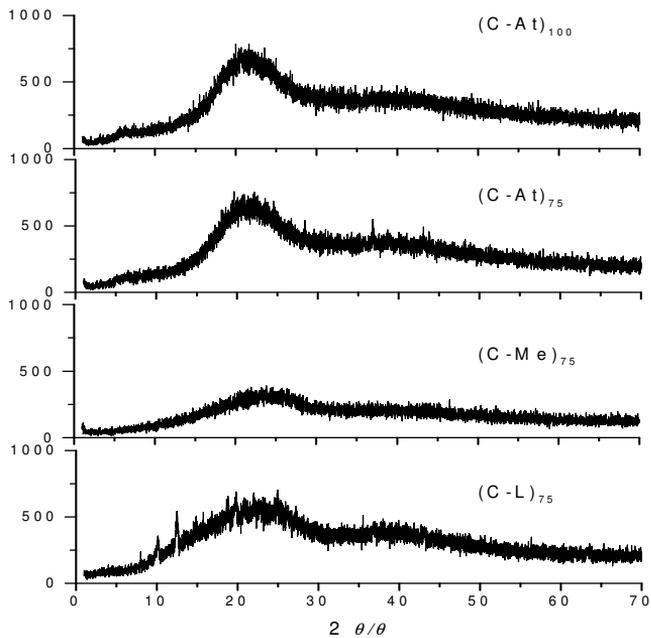
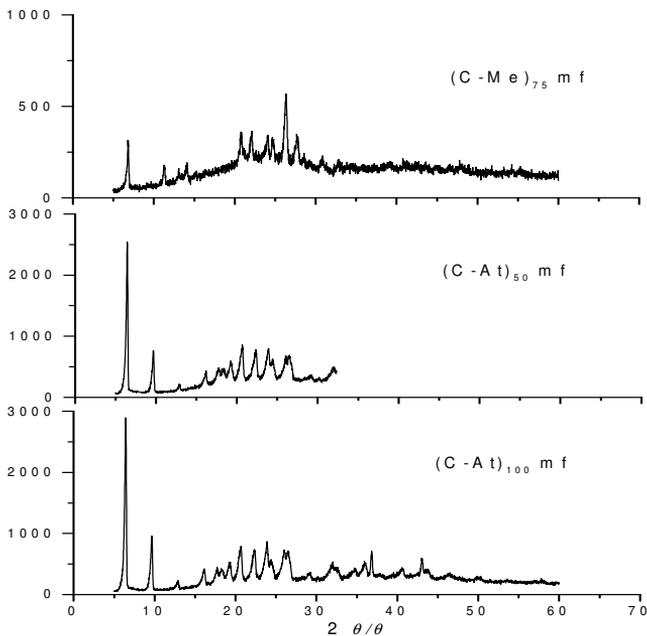


Figura 6.6

Difracción de Rx de los materiales (C-F) obtenidos por evaporación del solvente.

En todos los materiales (C-F) obtenidos por evaporación del solvente, donde se comprobó la interacción C-F, las señales de la droga cristalina desaparecen completamente y el espectro de Rx corresponde al de sólidos amorfos, esto está ilustrado en la figura 6.6, donde se presentan los espectros Rx para los complejos (C-L), (C-Me) y (C-At) con diferentes grados de neutralización.

Cuando se analizaron las mezclas físicas (mf) (ver figura 6.7) de C con estos fármacos en proporciones estequiométricas similares a los complejos (C-F) preparados, la cristalinidad de la droga se mantuvo y los espectros presentaron grandes similitudes con los de la droga pura.

**Figura 6.7**

Difracción de Rx de mezclas físicas de C con At y Me en proporciones estequiométricas.

Por otro lado, en sólidos obtenidos por liofilización se pudo apreciar dos picos intensos (Figura 6.8) que para nada corresponden a señales características de At, el material es amorfo pero denota cierto grado de ordenamiento, lo que estaría acorde al proceso de obtención donde el secado del material se realiza “más ordenadamente”.

Por lo tanto, estos resultados son consistentes con los obtenidos por espectroscopia FTIR, confirmando que la droga incorporada al PE se encuentra en un estado diferente, interaccionando iónicamente con el mismo y el material puede ser considerado como uno nuevo y diferente a una mezcla física de los mismos.

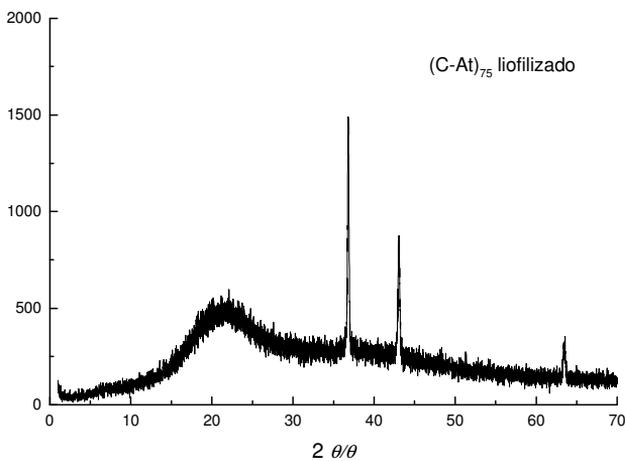


Figura 6.8

Difracción de Rx de materiales (C-At)_x obtenidos por liofilización.

6.2.3. Análisis térmico de materiales (C-F)

Los materiales sólidos fueron sometidos a análisis térmico utilizando en conjunto las técnicas de DSC y TG brindando así mayor utilidad e información que cada una por separado. Las muestras fueron preparadas según metodología descrita en el capítulo 8, sección 8.14.

En las figuras 6.9 y 6.10 a modo de ejemplo se presentan los perfiles de DSC y TG de At y L respectivamente. En ellos se ven las endotermas de fusión, sin pérdida de peso en TG, a 152° y 66° C respectivamente. A temperaturas mayores, 220° C para At y 150° C para L, la constante pérdida de peso junto con los procesos endotérmicos y/o exotérmicos son evidencias de la descomposición de las drogas.

El software específico del equipo permite el cálculo de las entalpías de cada transición. En la tabla 6.3 se reportan las temperaturas de cada transición para los diferentes materiales usados, junto con los valores de entalpías de fusión que serán de utilidad en la discusión de las propiedades de reversión de los materiales sólidos a hidrogel y sorción de agua de las matrices preparadas a partir de estos (sección 6.3).

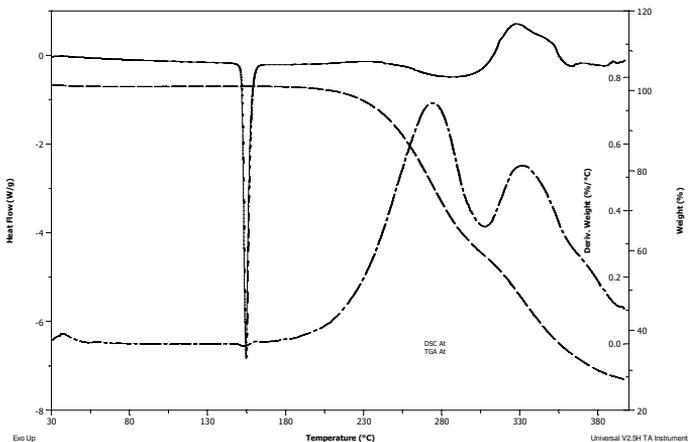


Figura 6.9

Perfiles de DSC y TG del At.

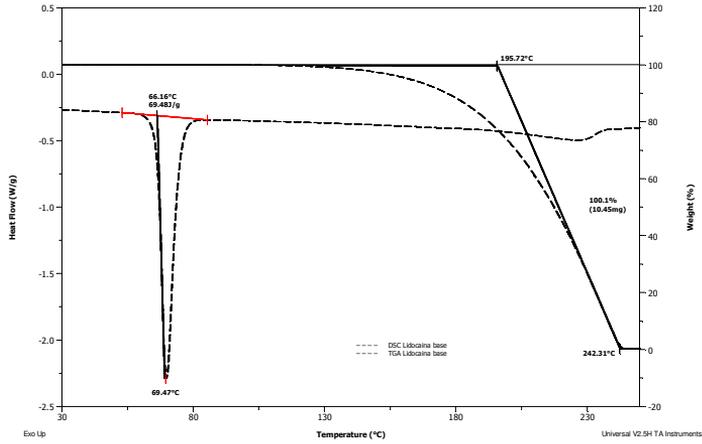


Figura 6.10

Perfiles de DSC y TG de L.

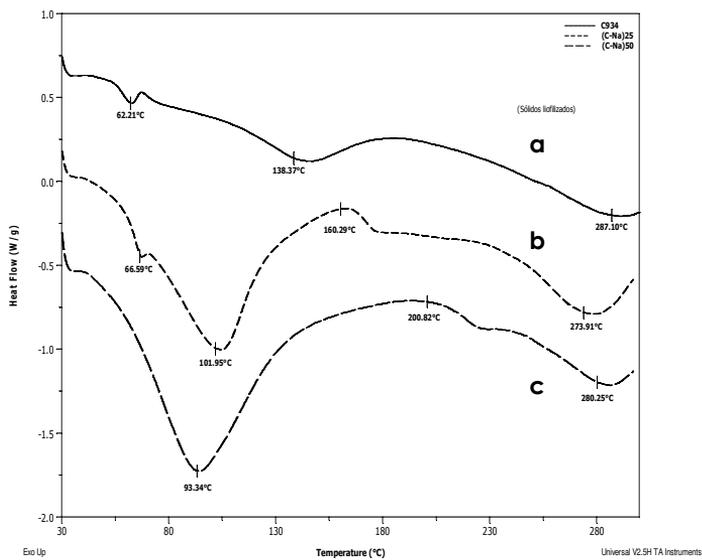


Figura 6.11

Perfiles de DSC de: (a) C, (b) (C-Na)₂₅ y (c) (C-Na)₅₀ obtenidos por liofilización.

En trabajos previos (Vilches, 2003) se informaron los termogramas de C en su forma ácida y neutralizado con hidróxido de sodio en diferentes proporciones (C-Na)₂₅ y (C-Na)₅₀.

Se puede observar en la figura 6.11 que C presenta una Tg no muy definida pero que se encuentra aproximadamente entre 100-105° C. Tal como lo informa el proveedor BFGoodrich, (1995), descompone a una temperatura por encima de 220° C y sufre un cambio endotérmico a 62-69° C pero no se corresponde con ningún cambio físico del polímero, lo que puede ser atribuido a una pérdida de solvente de síntesis. Cuando C es neutralizado con NaOH el sólido resultante presenta una menor Tg lo que desde el punto de vista farmacéutico es beneficioso ya que aumentaría la hidrofiliidad del material, y como consecuencia la utilización del mismo en el diseño de formas farmacéuticas sólidas (Byrn, 1999).

Los resultados obtenidos por DSC para el análisis de los materiales (C-At) son contundentes y confirman que At se encuentra interaccionando con el polianión. El complejo (C-At), no presenta la endoterma de fusión de At en contraste con la mezcla mecánica de los respectivos materiales C y At donde la fusión de la droga ocurre claramente (Figura 6.12). En línea con esto se puede afirmar que todos los materiales acomplejados obtenidos tanto por evaporación del solvente como por liofilización presentan esta característica (Figura 6.13).

Por otro lado, a pesar de que la Tg de estos materiales no está claramente definida en los perfiles de DSC, al parecer esta transición ocurre de manera compleja y el cambio de capacidad calorífica no está bien definido, se puede ver que la Tg de los materiales (C-F) ocurre a temperaturas más bajas que la del PE sin asociar (ver figuras 6.12 y 6.13), disminuyendo de 100-105° C a aproximadamente 83-84° C para (C-At) y 70-82° C para los diferentes productos de (C-Me). En la tabla 6.3 se informan las temperaturas de las transiciones vítreas y de descomposición de los materiales sólidos obtenidos.

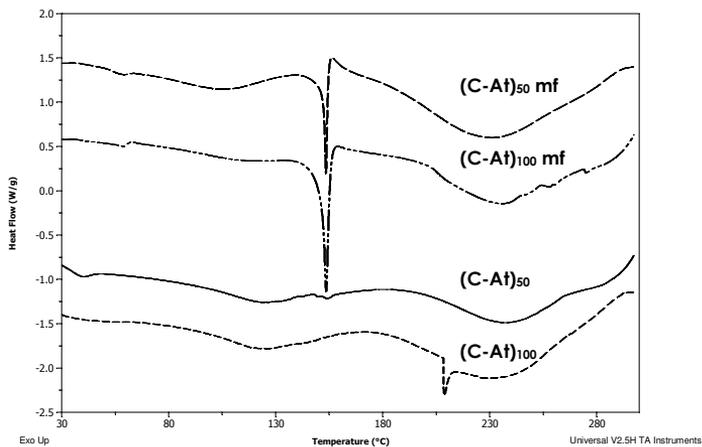


Figura 6.12

Perfiles de DSC de $(C-At)_{50}$ y $(C-At)_{100}$ obtenidos por evaporación y las respectivas mezclas físicas de C y At.

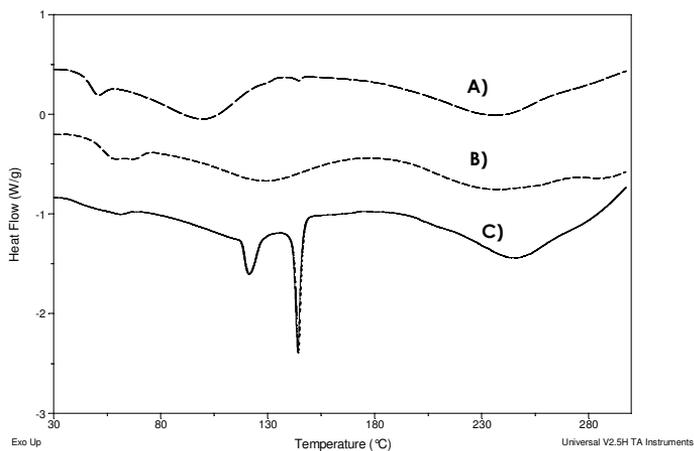


Figura 6.13

Perfiles de DSC de complejos a) $(C-Me)_{50}$, b) $(C-Me)_{75}$ y c) $(C-Me)_{75}$ con reacción incompleta.

Con el complemento de TG se pudieron definir las temperaturas a partir de las cuales descomponen los complejos (C-F) (ver Tabla 6.3 y figuras 6.12-6.14), en estos casos los materiales acomplejados a partir de las cuales comienzan a descomponer a menores temperaturas, $T > 200^{\circ}\text{C}$, mientras que C descompone por encima de $215\text{-}220^{\circ}\text{C}$ (BFGoodrich, 1995).

Además mediante TG se pudo evaluar el contenido promedio de solventes volátiles, etanol o agua, dependiendo del método de obtención, que quedaban remanente en el material sólido. Para los complejos obtenidos por evaporación del solvente, la cantidad de solventes volátiles que le quedan es de entre 3 y 7 %, cantidad que disminuyó por debajo del 1 % cuando las muestras fueron secadas a 80°C durante 1,5 horas. Mientras que los sólidos liofilizados no presentaron disminución de peso ($< 1\%$) a temperaturas por debajo de 100°C .

Estos materiales son poco higroscópicos, los sólidos liofilizados dejados en condiciones ambientales de temperatura y humedad relativa durante un largo período de tiempo, de 1 a 3 meses, mostraron un máximo de aumento de peso de entre 4 y 7 % suponiendo que se trata de humedad absorbida, pero las características macroscópicas del mismo no varían significativamente.

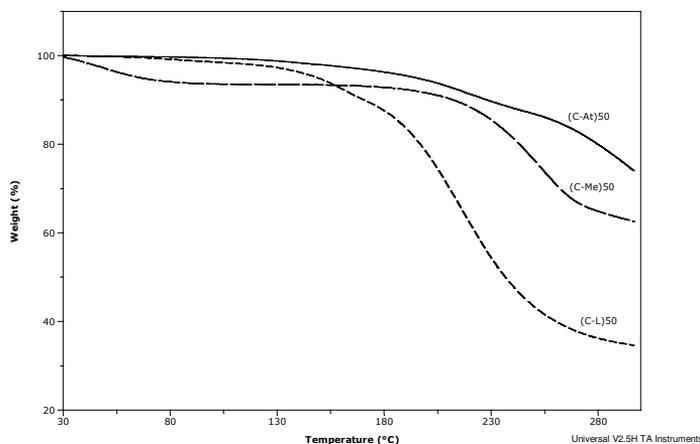
Estas técnicas de análisis térmico también nos permitieron poner a punto los procedimientos de preparación de los materiales, ya que si hubiera F no unido al polianión, esto se evidenciaría en los termogramas de DSC, apareciendo la endoterma de fusión de la droga, por ejemplo como se puede ver en la figura 6.13, en productos (C-Me) cuando la reacción de la droga con C fue incompleta, aparecieron los picos endotérmicos característicos de Me base, cristalina, uno enantiotrópico a 120°C y posteriormente el de fusión a 146°C , los cuales desaparecieron cuando el complejo fue correctamente preparado.

Las temperaturas reportadas en la tabla 6.3 fueron corroboradas mediante microscopía con platina calentable (MPC) (ver sección experimental 8.13, capítulo 8), observándose la fusión o no del material y los cambios de color luego de la descomposición. La Tg de los materiales (C-F) fue evidenciada a través del microscopio por cambios en las características morfológicas de las partículas y la frecuente observación de formación de aglomerados de las mismas.

Tabla 6.3: Datos obtenidos del análisis térmico de los materiales sólidos

Materiales	Datos térmicos			
	T_{fusión} (°C)	ΔH_{fusión} (J/g)	T_g (°C)	Otros (°C)
At	152,13	147,5	-	230,2 ^a
L	66,16	69,5	-	184,4 ^b
Me	146,34	113,6	-	275,6 ^a
Naf	115,85	109,9	-	>160 ^b
Pr	91,21	155,8	-	>140 ^a
Er	128 ^c ;193 ^d	-	-	195 ^b
Az	155,27	50,61	-	104,46 ^c ; 137,65 ^c ; 229,19 ^b
C	no	-	103-105	61-62 ^d ; >220 ^b
(C-Na)₁₀₀	no	-	43,2	>200 ^b
(C-Na)₅₀	no	-	57,8	
(C-Na)₂₅	no	-	86,9	
(C-At)₁₀₀	no	-	83,4	187,8 ^b
(C-At)₅₀	no	-	83,6	180,4 ^b
(C-Me)₁₀₀	no	-	76,5	220,3 ^b
(C-Me)₇₅	no	-	82,4	210,4 ^b
(C-Me)₅₀	no	-	69,4	203,5 ^b
(C-Me)₂₅	no	-	93,0	182,8 ^b
(C-Er)₅₀	no	-	71,0	145,9 ^b
(C-Er)₂₅	no	-	70,5	163,0 ^b
(C-Pa)	no	-	61,17	201,1 ^b

^a Corresponde a descomposición (exotérmico). ^b Descomposición (endotérmico) ^c Deshidratación (endotérmico).

**Figura 6.14**

Perfiles de TG de materiales (C-F)₅₀.

6.2.4. Cálculo de la energía libre de exceso de los fármacos utilizados

Se incluye en esta sección, el cálculo de la energía libre de exceso de los F utilizados, dado que estos parámetros son de utilidad para analizar las propiedades de las matrices (C-F) y que su cálculo se base en medidas de la termodinámica de fusión de los sólidos cristalinos F junto a mediciones de solubilidad.

La solubilidad de un compuesto es resultado, principalmente, de las interacciones entre las moléculas de soluto y solvente (entre sí y con el conjunto). Desde el punto de vista energético, puede considerarse que el proceso de disolución de un sólido cristalino involucra un mínimo de dos etapas: (a) fusión de sólido que pasa al estado líquido y (b) mezcla del soluto líquido con el solvente. El cambio de entalpía para la fusión es el calor de fusión (ΔH_{fus}) y el cambio de entalpía para la segunda etapa se define como el calor de mezcla (ΔH_{mez}). Para soluciones ideales, la

variación de entalpía de la segunda etapa es cero, ya que por definición no se absorbe ni se emite calor. A su vez, la solubilidad ideal de una droga cristalina depende de la temperatura de fusión del sólido y de su calor de fusión. En este caso el calor de solución (ΔH_{sol}) es igual al ΔH_{fus} . Por lo tanto la solubilidad ideal depende solamente de la naturaleza del cristal y no es afectada por la naturaleza del solvente (Paruta y Schwartz, 1976; Hollenbeck, 1980).

La energía libre de una solución (real) se expresa por:

$$\Delta F^{real} = \Delta F^{ideal} + \Delta F^{exceso} \quad \text{ec. 6.1}$$

La energía libre de exceso (ΔF^{exceso}), corresponde al comportamiento no ideal del sistema y puede definirse como el exceso de no idealidad de energía libre de mezcla respecto a la energía libre de mezcla ideal (Hildebrand et al., 1970).

A la vez tenemos un factor entrópico que está relacionado con la estructura, e indica la probabilidad de combinación entre soluto solvente.

A partir de la entropía de fusión (ΔS_{fus}), determinada por la temperatura de fusión (T_{fus}) y el ΔH_{fus} (ver ecuación 6.2) se puede calcular el calor de fusión hipotético a 25° C ($\Delta H_{fus}^{25^\circ}$), temperatura de solución, mediante la ecuación 6.3 y con este podemos calcular el ΔF^{ideal} (ver ecuación 6.4) correspondiente a la solubilidad ideal a la temperatura de 25° C.

$$\Delta S_{fus} = \Delta H_{fus} / T_{fus} \quad \text{ec. 6.2}$$

$$\Delta H_{fus}^{25^\circ} = \Delta H_{fus} - \Delta S_{fus} (T_{fus} - 298,15 \text{ K}) \quad \text{ec. 6.3}$$

$$\Delta F^{ideal} = \Delta H_{fus}^{25^\circ} - T \cdot \Delta S_{fus}^{25^\circ} \quad \text{ec. 6.4}$$

Paralelamente se determina experimentalmente el ΔF^{real} mediante la ecuación 6.5 que lo relaciona con la solubilidad de la droga a 25° C expresado en fracción molar de soluto (x_F).

$$\Delta F^{real} = RT \cdot 2,303 \text{ Log } (x_F) \quad \text{ec. 6.5}$$

Utilizando entonces las ecuaciones 6.1 – 6.5, se calcularon los ΔF^{exceso} para At, L y Me los cuales son reportados en la tabla 6.4, junto con otros parámetros fisicoquímicos de utilidad para su cálculo. Estos valores de ΔF^{exceso} fueron utilizados para la discusión de las propiedades de sorción de agua de los materiales (C-F).

Tabla 6.4: Parámetros fisicoquímicos de F utilizados.

Propiedades	F		
	Atenolol	Lidocaina	Metoclopramida
Log CP _{oct/aq}	0,16	2,26	2,62
Solubilidad (mg/ml)	12,80	1,98	0,20
T _{fus} (K)	427,7	342,5	421,0
ΔF^{real} (kcal/mol)	5,08	4,77	6,12
ΔS_{fus} (kcal/mol K)	21,37	11,33	19,05
$\Delta H_{fus}^{25^\circ}$ (kcal/mol)	6,37	3,38	5,68
ΔF^{ideal} (kcal/mol)	1,93	0,44	1,66
ΔF^{exceso} (kcal/mol)	3,15	4,33	4,46

6.2.5 Sorción de agua y otros fluidos de materiales (C-F)

La interacción del material sólido (C-F) con agua y líquidos biológicos es materia de estudio ineludible, ya que las propiedades de liberación del sistema, el sitio donde ocurrirá la misma, así como la disponibilidad de la droga y su potencial peligro de degradación o de irritabilidad de las mucosas dependen en primera instancia de la mojabilidad del sólido y la velocidad de reversión del sólido a dispersión-hidrogel.

Actualmente, los estudios de sorción (up-take) de agua u otros solventes fisiológicos simulados (ej: fluido gástrico, solución fisiológica, etc) son de mucho interés en tecnología farmacéutica, sobre todo para el análisis de sistemas de liberación basados en matrices hidrofílicas. Numerosos investigadores presentaron correlaciones de sorción con la cinética de liberación de drogas (Vergnaud, 1993; Michailova y col., 2001); con las propiedades bioadhesivas de los sistemas (Nguyen-Xuan y col., 1996; Machida y Nagai, 1999; Llabot y col., 2002), y modelos cinéticos que describen los mecanismos de sorción de diferentes materiales (Masaro y Zhu, 1999).

Nuestro objetivo se centró en la determinación de la velocidad de sorción de los materiales trabajando a dos niveles:

a) *Mediciones a los sólido particulados*: nos brinda información sobre como afecta el neutralizado del PE a las propiedades de sorción del material, cómo una medida de hidrofílicidad del sistema y farmacotécnicamente hablando si dicha reversión afecta o no a las propiedades medidas del hidrogel (C-F) ya descriptas en capítulos previos.

b) *Mediciones a los materiales compactados*: nos permitirán vincular el mojado de la matriz compacta con las características de liberación de F, y con las propiedades bioadhesivas de la misma.

6.2.5.1. Puesta a punto del equipo de medición

Debido a que el equipo utilizado (ver esquema 8.3, sección 8.16 del capítulo 8) para realizar estas mediciones fue fabricado *ad hoc* fue necesario realizar una serie de mediciones que permitieron determinar su robustez, reproducibilidad, y sensibilidad. Para ello, se prepararon diferentes series de materiales (C-F), con un determinado grado de neutralización para realizar mediciones de sorción de agua en función de la cantidad de material colocado en el equipo.

La figura 6.15, a modo de ejemplo, presenta las velocidades de sorción de agua de C en función del tiempo. El C se hidrata rápidamente en un inicio, pero luego continúa haciéndolo lentamente siguiendo una cinética proporcional a la raíz cuadrada del tiempo. Es capaz de tomar agua por encima de 3500 veces su peso, este dato se obtuvo mediante la relación agua sorbida/cantidad de material colocado, luego de 6 horas de comenzado la prueba, cabe aclarar que no se llega al equilibrio de sorción. Se observó también una relación lineal de la velocidad de sorción con la cantidad de sólido colocado en el equipo.

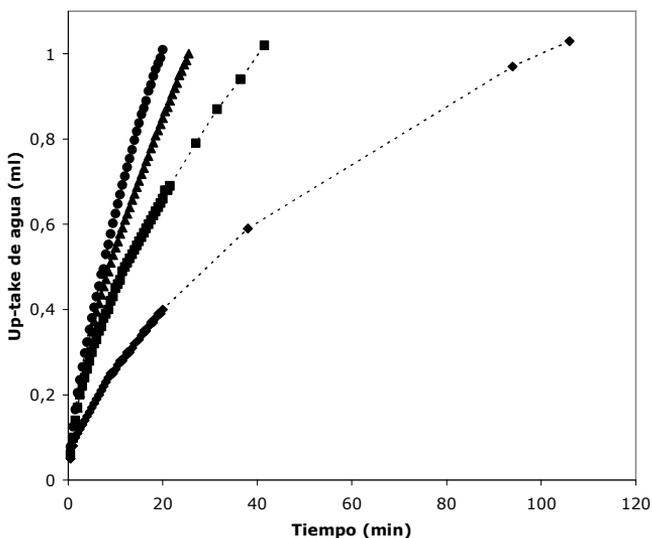


Figura 6.15

Velocidades de sorción de agua con diferentes proporciones de C: ◆ 0.05g, ■ 0.1g, ▲ 0.2g y ● 0.25g

6.2.5.2. Mediciones de sorción a sólidos particulados

Se realizaron mediciones de sorción de agua en función del tiempo, de 50 mg de diferentes materiales (C-F)_x utilizando la metodología descrita en la sección 8.16 del capítulo 8.

Cuando se grafica la cantidad de agua sorbida (en ml) en función del tiempo se obtienen los perfiles de velocidad de sorción. Los sólidos particulados (C-L)_x presentaron mayores velocidades de sorción que C sin neutralizar (ver figura 6.16).

La velocidad de sorción (ver tabla 6.5) a su vez disminuye con el aumento del grado de neutralización de la matriz. Esto puede tener relación con el aumento de la hidrofiliidad por generación de cargas en la molécula del polianión. Pero cuando al sistema se le incorpora una alta proporción de F, los grupos carboxilos libres disminuyen, por lo tanto la hidrofiliidad del PE disminuye (Smart, 1999). Además la alta proporción de F incorporado aportaría efectos estéricos e hidrofóbicos propios de la molécula básica.

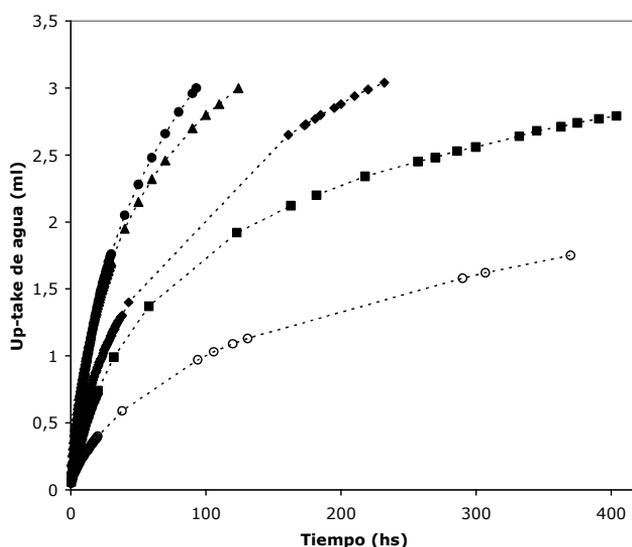


Figura 6.16

Sorción de agua de 0,05g sólidos particulados (C-L)_x con diferentes proporciones moles % de L: ■ 100, ◆ 75, ▲ 50, ● 25. y C (símbolos vacíos) en igual cantidad de sólido.

Similar comportamiento se observa en la figura 6.17 con sólidos particulados de C-At obtenidos por evaporación del solvente.

Complementariamente, se realizaron estudios comparativos entre sólidos particulados obtenidos por evaporación del solvente, liofilización y las respectivas mezclas mecánicas de C y F. En general, inicialmente los materiales obtenidos por liofilización sorben agua con mayor rapidez que los sólidos obtenidos por evaporación del solvente pero luego las curvas se hacen paralelas y la capacidad de sorción final es muy similar. Por otro lado, las mezclas físicas presentan significativamente menores velocidades de sorción de agua que los materiales homólogos (C-F).

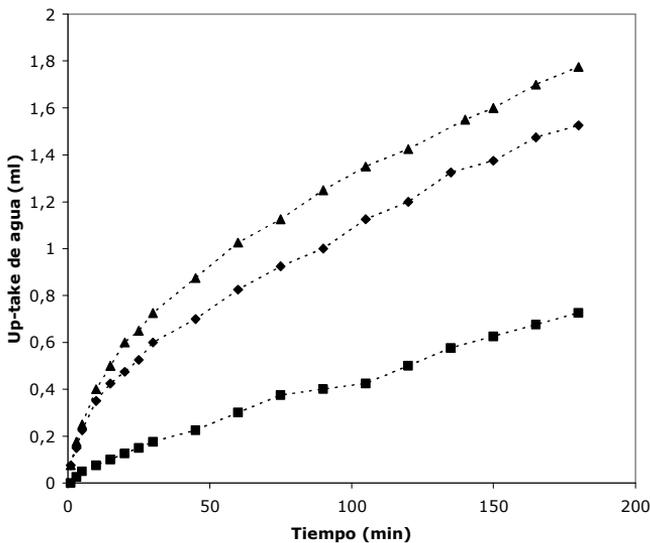


Figura 6.17

Sorción de agua de 0,05g sólidos particulados (C-At)_x con diferentes proporciones moles% de At: ■ 100, ♦ 75, ▲ 50.

Tabla 6.5: Velocidades de sorción de agua de 50mg materiales particulados (C-F)

Material	Velocidades de up-take (ml/h)			
	x= 25%	50%	75%	100%
(C-At) _x	-	1,04	0,89	0,45
(C-L) _x	2,74	2,22	1,63	1,14
(C-Me) _x	-	0,05	-	-
C	0,75	-	-	-

6.2.5.3. Mediciones de sorción de materiales compactados

Se midió la sorción de agua y solución de NaCl 0,9 % de los materiales compactados de C-At, C-L y C-Me, los cuales se denominaron matrices hidrofílicas polielectrolito-fármaco (MHPF) y cuyas composiciones se detallan en la tabla 2.4 (ver capítulo 2). Los perfiles de velocidad de sorción de agua por parte de las MHPF conteniendo 50 moles % de las diferentes F seleccionadas se aproxima a una cinética de orden cero (ver figura 6.18).

En la tabla 6.6 se informan los valores calculados de velocidad de sorción, expresados en ml/h, para diferentes materiales (C-F), que junto con algunas de los parámetros fisicoquímicos ya medidos, como temperatura de fusión, entalpía de fusión, solubilidad, energía libre de exceso y Log CP, son de utilidad para caracterizar el proceso de mojado de la matriz y vincularlo posteriormente con los mecanismos de liberación de F desde ésta.

La sorción de agua de los materiales compactados disminuye con el grado de neutralización acorde con lo discutido para los mismos en forma particulada. A su vez las velocidades observadas, son menores en los compactos, acorde con una menor superficie específica del sólido expuesto.

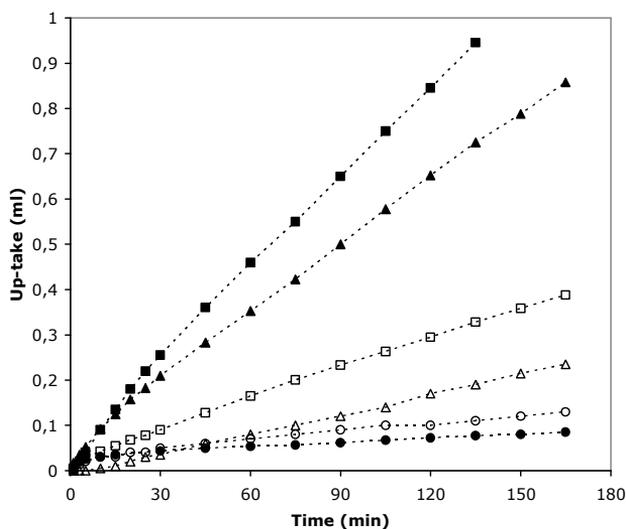


Figura 6.18

Sorción de agua (símbolos negros) y solución NaCl (símbolos vacíos) de MHPF.
 ■ (C-At)₅₀, ▲ (C-L)₅₀ y ● (C-Me)₅₀

Tabla 6.6: Velocidades de sorción de líquidos de 0,2g de varias MHPF.

MHPF	Velocidades de sorción (ml/h . 10 ²)				
	agua			sol. NaCl 0,9%	
x =	25%	50%	75%	100%	50%
(C-At) _x ^a	40,78	33,44	32,75	19,02	13,64
(C-L) _x ^a	-	29,98	24,8	24,5	8,76
(C-Me) _x ^a	-	2,39	2,8	2,4	4,03
(C-L) _x ^b	18,8	13,7	18,7		
(C-L) _x ^c	14,64	10,75	-	-	
(C-At) _x ^b	-	-	-	12,6	

(^a) materiales sólidos obtenidos por evaporación del solvente. (^b) materiales obtenidos por liofilización. (^c) mezclas físicas de C y F.

Analizando los datos obtenidos, se puede afirmar que las velocidades de sorción de ambos fluidos siguen una relación inversa con el coeficiente de partición octanol-agua (Log CP) y con la energía libres de exceso (ΔF_{exceso}) de cada droga (ver figura 6.19). El primero es actualmente considerado como una medida de la lipofilidad (Hansch y col., 1995) y el segundo como medida de las interacciones soluto-agua (Manzo, 1990).

Además, se debe mencionar que el grupo básico de At es una amina secundaria (Tabla 2.1, Capítulo 2), y los de L y Me son aminas terciarias. Las primeras tienen una gran habilidad de interactuar con agua, lo cual contribuye a aumentar la velocidad de sorción.

En solución salina, las velocidades de sorción de C-At y C-L fueron significativamente menores que en agua, mientras que la velocidad para C-Me fue incrementada (ver figura 6.18).

La disminución de la sorción en solución salina por parte de C-At y C-L estaría asociado a la menor actividad del agua como consecuencia de la presencia de los electrolitos con una alta afinidad por la misma, reduciendo la capacidad de penetración del solvente en la matriz sólida (C-F), lo que se observa como una menor velocidad de sorción. En

cambio, con las matrices C-Me, de propiedades muy hidrofóbicas, puede observarse un efecto opuesto ya que existiría un aumento en la solubilidad de Me favorecida por la presencia de iones Cl^- en la solución, efecto que prevalecería frente a la actividad del agua.

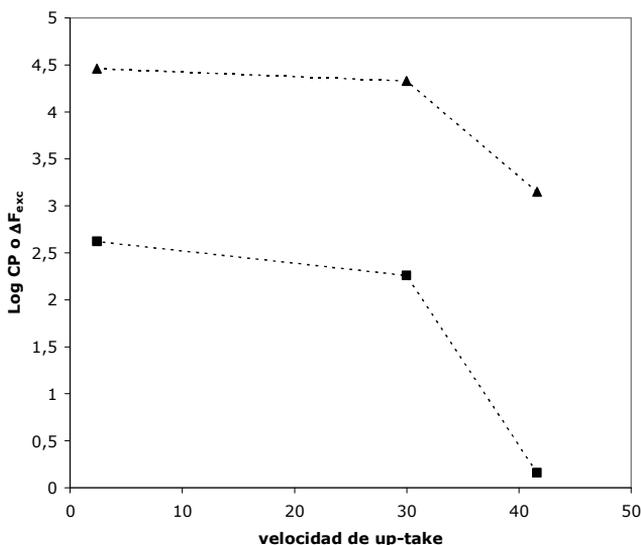


Figura 6.19

Relación entre velocidad de sorción de agua y Log CP (■) o ΔF_{exc} (▲) de cada F.

6.2.6. Propiedades bioadhesivas y mucoadhesión

El término bioadhesión refiere a uniones que se forman entre dos superficies biológicas o entre una superficie biológica y otra sintética. En el caso de sistemas de liberación bioadhesivos el término bioadhesión se utiliza para describir la interacción entre polímeros y mucosas o superficies que las simulen por ejemplo mucosa gastrointestinal, bucal, etc. En instancias en que la interacción se forma entre polímeros y mucus el término mucoadhesión es usado como sinónimo de bioadhesión (Chickering III, 1999).

Los mecanismos de bioadhesión no están totalmente esclarecidos. Para el desarrollo de un sistema de liberación bioadhesivo (SLB) es importante describir y conocer las fuerzas responsables de la formación de uniones adhesivas. Los procesos involucrados en las uniones bioadhesivas pueden describirse en tres pasos: (a) mojado y hinchamiento del polímero para permitir el contacto íntimo con los tejidos. (b) interpenetración de las cadenas del polímero y entrecruzamiento con las cadenas de la mucina y (c) formación de enlaces químicos débiles entre las cadenas entrecruzadas (Rodríguez, 2000).

Esto requiere que los polímeros seleccionados para el desarrollo de un SLB tenga las siguientes características: (a) cantidades suficientes de grupos con capacidad de formar puentes hidrógenos (-OH y COOH), (b) cargas aniónicas en la superficie, (c) alto peso molecular, (d) alta flexibilidad en las cadenas y (e) tensión superficial e hidrofiliicidad que favorezca la expansión del polímero en la capa de mucosa (Rodríguez, I.C.,2000; Chickerind III, 1999).

En general se utilizan cinco teorías para explicar el fenómeno de la bioadhesión: la eléctrica, absorción, mojado, difusión y de fractura, pero ninguna explica absolutamente el fenómeno.

El Carbomer está clasificado como un polímero de alta bioadhesión (Sigla, 2002), sobre todo los C 934, 971 y 974. Cuando neutralizamos C en dispersión acuosa, total o parcialmente, se generan cargas negativas a lo largo de las cadenas del polímero que hacen que ésta se desenrolle y se extienda, aumentando la rigidez del sistema. A su vez, la generación de cargas hasta un cierto límite, favorece la bioadhesión ya que induce la interacción mediante los mecanismos los fenómenos eléctricos, de mojado y difusión (Chickering III, 1999).

Con el fin de evaluar la potencial aplicación de los materiales (C-F) en el diseño de SLB, se midieron las fuerzas de adhesión de diferentes materiales (C-F) comparándolas con las respectivas mezclas mecánicas

de C y F y frente a la adhesión del polímero puro, siguiendo la metodología descrita en sección 8.11 del capítulo 8.

Una serie de matrices compactadas (C-At)_x con diferentes proporciones de At fueron preparadas a partir de sólidos obtenidos por evaporación del solvente. En la figura 6.20 se presentan las fuerzas de adhesión de las matrices (C-At) en función del cargado del PE con la droga. Se puede apreciar que a menor grado de neutralización del PE (por ej. 25 moles %) se alcanzan las mayores fuerzas de adhesión, que disminuyen con el aumento de la proporción de F en el material. Esta tendencia es similar cuando el PE es neutralizado con NaOH en lugar de At, pero las fuerzas resultantes son mayores en valores absolutos.

Estos resultados son concordantes con las teorías que explican el fenómeno de la bioadhesión. En principio a bajas neutralizaciones de C, se generan cargas negativas que favorecen la interacción con el sustrato de carga opuesta, al mismo tiempo el polímero aumenta su capacidad de mojado y se desenrolla parcialmente lo que facilita la interpenetración de las cadenas favoreciendo la interacción con el sustrato.

Paralelamente, se realizaron pruebas de bioadhesión comparando los materiales (C-F) acomplejados con sus respectivas mezclas mecánicas. En la figura 6.21 se puede observar la ventaja que presentaría el uso de los materiales acomplejados para el desarrollo de SLB, ya que en su mayoría presentan una mayor fuerza de adhesión que las mezclas mecánicas de C y F.

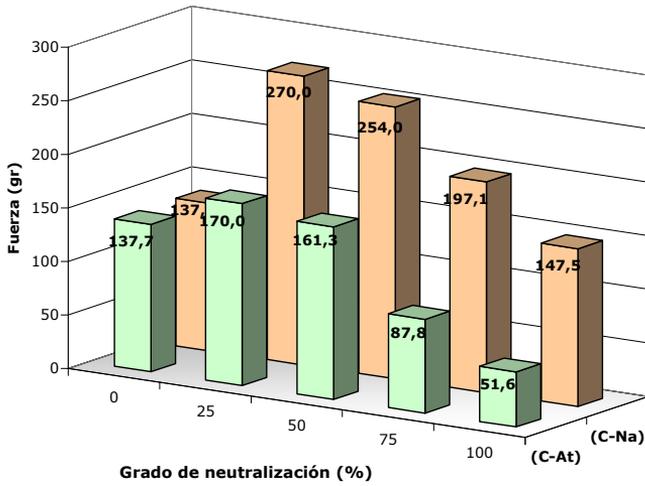


Figura 6.20

Fuerza de adhesión de matrices $(C-At)_x$ y $(C-Na)_x$ con diferentes proporciones de neutralizado

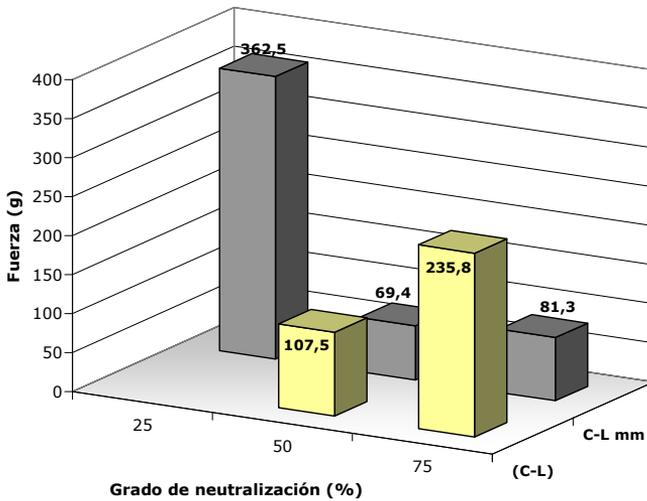


Figura 6.21

Fuerza de adhesión de matrices $(C-L)_x$ y las respectivas mezclas mecánicas.

6.3. Sumario

Los materiales $(C-F)_x$ obtenidos por liofilización y por evaporación del solvente evidencian interacción iónica entre C y los fármacos utilizados y se presentan como sólidos amorfos estables.

Estos materiales pueden contener una alta proporción en peso de F (entre 40 y 90% p/p).

La utilización conjunta de FTIR, difracción de Rx, DSC, TG, y microscopía con platina calentable permiten identificar y caracterizar los materiales (C-F)_x, diferenciándolos de una simple mezcla física de C y F.

El análisis térmico de (C-F) mostró que:

> La Tg de los materiales (C-F) es menor que la de C.

> Los materiales (C-F) no funden, son muy estables térmicamente y en general descomponen a temperaturas similares a la de C o levemente inferiores.

> El contenido de agua (u otro solvente) en los materiales obtenidos es siempre menor al 6%. Una vez secos son muy poco higroscópicos y en general los sólidos liofilizados son más higroscópicos que los obtenidos por evaporación del solvente.

Las velocidades de sorción de agua de los materiales (C-F) son mayores que la de C sin neutralizar y que las de una mezcla física de C y F, acorde con la menor Tg y las características de sólidos amorfos que poseen estos materiales.

La cinética de sorción de agua de las MHPF es de orden cero, y la velocidad de sorción disminuye con la proporción de F en el material. A su vez se observó una relación inversa con el coeficiente de partición (Log CP) y con la energía libre de exceso (ΔF_{exceso}) de cada F.

Se observó una disminución de la velocidad de sorción de agua conteniendo sales neutras (NaCl), asociada a una menor actividad de agua por la presencia de dicha sal.

La fuerza de adhesión de los complejos (C-F) son comparables y en general mayores a la de las respectivas mezclas físicas o a la de C. Lo que lo hacen útiles para el diseño de sistemas de liberación modificada de fármacos sobre mucosas.

7

Estudios de liberación de F desde matrices mojables hinchables (C-F)

7.1. Consideraciones generales

En los últimos años, el desarrollo y evaluación de sistemas de liberación de fármacos basadas en matrices hidrofílicas hinchables (MHH) han atraído la atención de numerosos investigadores en el área de la tecnología farmacéutica (Roy y Rohera, 2002; Jantzen y Robinson, 1996; Chang and Robinson, 1990). Estas matrices pueden definirse como sistemas monolíticos constituidos por una mezcla de sólidos particulados de una o más drogas homogéneamente dispersas en una matriz polimérica hidrofílica (Colombo y col., 2000). La liberación de F desde MHH es modulada por los procesos de disolución y difusión de la droga a través del cuerpo de la matriz y frecuentemente se observa una fuerte dependencia de la velocidad de liberación con el grado de hinchamiento de la MHH. (Colombo, 1993; Colombo y col., 1995).

Nosotros desarrollamos aquí una clase particular de MHH que denominamos matrices hidrofílicas hinchables polielectrolito-fármaco (MHPF), las cuales son obtenidas por compactación de materiales sólidos

constituidos por un polielectrolito (PE) total o parcialmente neutralizado, mediante reacción ácido-base, con un fármaco ionizable.

A diferencia de otras MHH, las MHPF contienen una dispersión molecular del fármaco en la masa de la matriz dado que F está iónicamente unida a los grupos funcionales de PE.

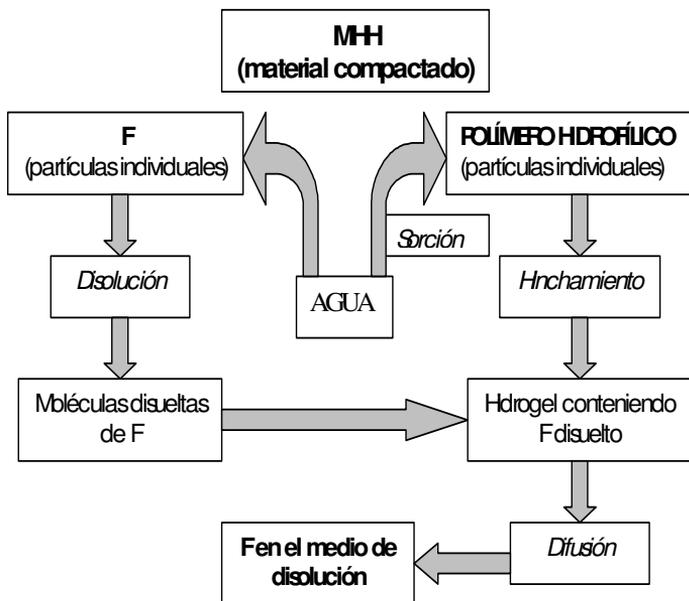
Luego de la administración de los sistemas, el F debe disolverse y liberarse para estar disponible a la absorción, por ello, la actividad del agua sobre el sistema es determinante del inicio y desarrollo de tales procesos.

Se puede apreciar en el esquema 7.1 que en una MHH, mezcla física de polímero y F, en contacto con agua, ocurren dos procesos independientes:

- a) el polímero hidrofílico se moja mediante la sorción de agua, se produce el hinchamiento de la matriz formando un hidrogel.
- b) paralelamente, el F disperso en partículas individuales se moja y disuelve, las moléculas disueltas de F en la matriz del hidrogel difunden hacia el exterior, produciéndose la liberación del F en el medio de disolución.

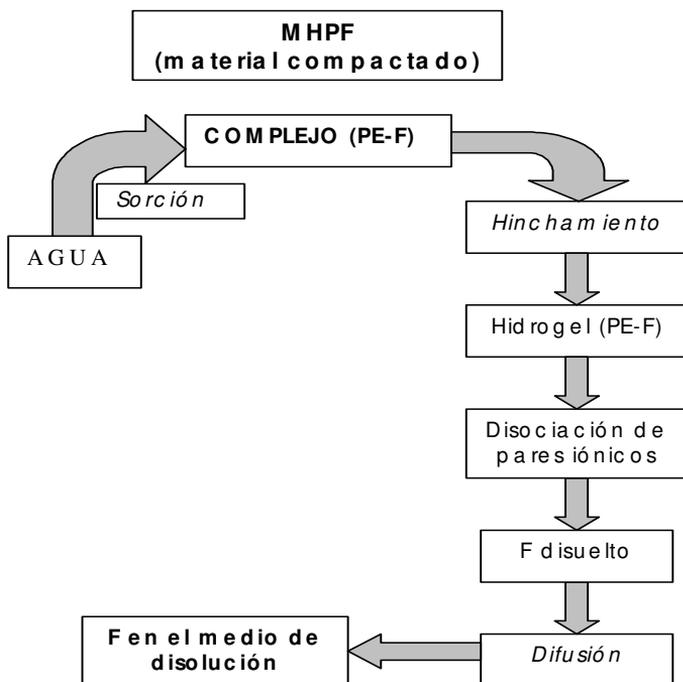
Sin embargo, en la liberación del F desde MHPF (ver esquema 7.2) operan los mecanismos de mojado e hinchamiento de la matriz (PE-F), que consisten en un único material, luego se produce la disociación de los pares iónicos con la consiguiente difusión de las moléculas de F hacia el seno del medio de disolución.

Aunque algunos complejos de PE con F (PE-F) fueron usados en sistemas farmacéuticos, por ejemplo: sistemas λ -Carragenina-F (Bonferoni y col., 1993, 1994 y 2000), C-propranolol (Takka, 2003), C-eritromicina (Lu y Borodkin, 1989), C-Azitromicina (Curatolo, 2000) y C-Insulina (Morichita y col., 2002), no se dispone de un conocimiento o discusión sistemática de sus propiedades.



Esquema 7.1

Procesos que se desencadenan luego de la hidratación de una MHH.



Esquema 7.2

Procesos que se desencadenan luego de la hidratación de una MHPF.

De la misma forma como ha sido descrito para MHH (Colombo, 1993; Durrani, 1994), la superficie externa de una MHPF en contacto con un medio acuoso es rápidamente mojada y se hincha, desarrollando una capa de hidrogel que actúa como una barrera entre la porción no mojada de la matriz y el medio externo. Por lo tanto, durante el proceso de mojado e hinchamiento pueden ser diferenciados claramente tres dominios presentes en el sistema. Estos son, la matriz amorfa remanente en estado sólido (vítreo), una zona rodeándola de hidrogel hinchado en contacto con el medio acuoso externo. Las propiedades de estos dominios determinan la cinética y mecanismos de liberación de los componentes de la matriz.

7.1.1. El compartimento hidrogel

En capítulos previos se han analizado algunas características de los hidrogeles (C-F) tales como los equilibrios químicos y la cinética de liberación de F en celdas de Franz. Estos fenómenos son de suma importancia para entender cómo operan los procesos de liberación en las MHPF.

Por ello, es importante considerar los equilibrios que operan en dispersiones (C-F) discutidos en el capítulo 3 (ecuaciones 3.2 y 3.3, pag. 40) y el comportamiento del sistema descrito como un microentorno PE-F (ver esquema 3.2, pag. 51).

En cuanto a las propiedades de liberación de F desde sistemas dispersos se observó anteriormente que: el complejo PE-F en dispersión acuosa se comporta como un reservorio de F que lo libera lentamente, siendo la disociación de los pares iónicos la etapa lenta que controla la liberación. Bajo las condiciones ensayadas no se consideraron posibles procesos de convección, ya que la membrana semipermeable utilizada evita el paso de partículas de (PE-F).

En este capítulo se discuten resultados sobre la cinética de liberación de fármacos modelo desde matrices compactadas de materiales C-F (MHPF). Estos resultados son complementados con las mediciones de sorción discutidas precedentemente (Capítulo 6) y de los frentes radiales de hinchamiento, erosión y difusión.

El objetivo de este estudio es determinar entre otros factores:

- Las velocidades y cinética de liberación de diferentes fármacos modelo desde las MHPF.
- Los mecanismos de liberación y los factores que determinan la liberación del F, vinculándolo con las propiedades de las matrices (C-F) observadas y discutidas en el Capítulo 6.
- Las potenciales aplicaciones de las MHPF en el diseño de sistemas de liberación modificada de fármacos.

7.1.2. Cinética de liberación

Los datos de liberación fueron analizados como una función del tiempo utilizando una ecuación exponencial simplificada descrita para el estudio de sistemas de liberación basados en matrices hidrofílicas hinchables (Lee, 1985; Sinclair y Peppas, 1984). Acorde con el modelo semiempírico desarrollado por Korsmeyer y col. (1983) (ecuación 7.1), la velocidad de liberación (k_1) de un fármaco desde este tipo de sistemas puede calcularse por:

$$F_t / F_\infty = k_1 \cdot t^n \quad \text{ec. 7.1}$$

Donde F_t y F_∞ representan la fracción de droga liberada en un determinado tiempo t y la cantidad total contenida en el sistema, respectivamente.

La constante de liberación aparente (k_i) y el exponente de difusión (n) fueron calculados a partir de los datos experimentales de liberación desde el inicio hasta un 60% de F liberado. Calculando el n se realiza una aproximación para la interpretación los mecanismos de liberación que operan durante el proceso de liberación (Lee, 1983; Korsmeyer, 1983). Este modelo, desarrollado para MHH (constituidos por una mezcla heterogénea de sólidos) propone: (a) que si n es igual a la unidad, la velocidad de liberación es constante en el tiempo, por lo tanto, la cinética de liberación es de orden cero, y el paso limitante sería la relajación de la macromolécula. (b) En cambio, si el valor de n es igual a 0,5 (ó se halla entre 0,45 y 0,55), la velocidad de liberación se aproxima o es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo siguiendo una cinética fickiana, donde la liberación estaría controlada por la difusión de F a través de la matriz. (c) Si el valor de n resulta: $0,55 < n < 1$, habría un aporte simultáneo a la velocidad de liberación, de los procesos de difusión y relajación, conociéndose como liberación no-fickiana o anómala (Costa y Sousa Lobo, 2001)

7.1.3. Frentes radiales de hinchamiento

Durante la liberación de F desde un sistema convencional MMH operan los fenómenos de hinchamiento y disolución del polímero (ver esquema 7.1). En este sentido las MMH muestran propiedades análogas a una matriz erosionable. Dependiendo de la velocidad del proceso de hinchamiento la liberación de F podrá ser fickiana o no-fickiana, incluido el caso especial de transporte llamado Caso II (Colombo, 1993). Esto es válido también para una MHPF (ver esquema 7.2) pero hay que considerar que éstas constituyen un sistema monocomponente, dado que no son una mezcla física de PE y F, sino un complejo PE-F, por lo que el hinchamiento y disolución es del propio complejo, y la posterior disociación del mismo aportan a la velocidad y cinética de liberación resultante, luego del mojado de la MHPF.

En síntesis, durante la observación macroscópica del proceso de hinchamiento se pueden definir dos frentes fundamentales: un "*frente de hinchamiento*", que puede ser identificado claramente ya que está limitado por la zona sólido seco-sólido mojado, que separa la región vítrea del material (la T_g del material polimérico está por encima de la temperatura experimental) de la región "gomosa" o capa gel (en la cual luego del mojado, al T_g desciende por debajo de la temperatura experimental) y un segundo frente, el "*frente de erosión*" que separa la matriz del medio de disolución (Colombo y col., 2000).

Es muy útil evaluar la formación de la capa gel como una función del tiempo, determinando la posición del movimiento radial de los frentes de erosión y mojado. Ésta es una herramienta que contribuye a describir los mecanismos que operan durante la liberación del F desde las MHPF (Zuleger y col., 2001 y 2002; Colombo y col., 1995 y 1996).

En MHH frecuentemente se puede localizar y ha sido definido un tercer frente localizado entre el frente de erosión y el de hinchamiento, el denominado "*frente de difusión*" ubicado en el dominio bajo la forma de gel, separa la zona en que F está predominantemente como partículas no disueltas de aquella en que existe una concentración apreciable de F disuelto en el hidrogel. (Lee y Kim, 1991; Colombo y col., 1999). Durante el hinchamiento de la matriz, la posición de este frente sería dependiente de la solubilidad de la droga y de la cantidad incorporada en la matriz.

En las MHPF, la visualización de este frente no sería posible, ya que no se da una disolución independiente de PE y F, sino del complejo como monocomponente (ver esquema 7.2). Se debe considerar entonces, que una vez formado el hidrogel (PE-F) la disociación de los pares iónicos producirá un gradiente de concentración de F desde el EPE hacia las porciones externas de la capa gel. Este gradiente de concentración de base provoca un gradiente de pH, el cual, puede ser monitoreado utilizando un indicador ácido- base adecuado. Por ello, se propone la utilización de estos indicadores para identificar el "pseudofrente de

difusión", definido por una concentración apreciable de F libre en la capa gel, que provoca el cambio de pH y el concomitante cambio de color del indicador.

En la figura 7.1 se esquematiza la observación de los frentes y la forma de medición de los mismos.

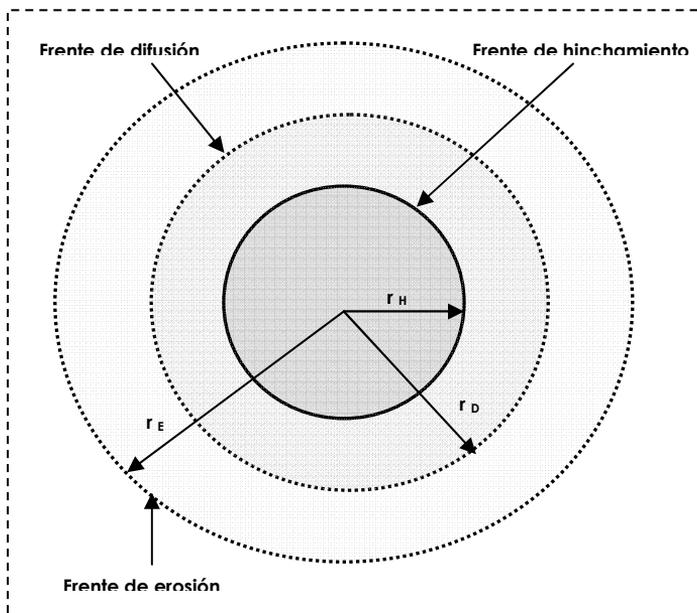


Figura 7.1

Esquema de la observación de los frentes radiales de hinchamiento de una MHPH, donde: (r_H) radio de hinchamiento; (r_D) radio de difusión; y (r_E) radio de erosión.

7.2. Resultados y discusión

7.2.1 Estudios de liberación

Para obtener información sobre la liberación de F desde las MHPF, se midieron los perfiles de disolución en tres medios diferentes: agua, solución de NaCl 0,9 % y fluido gástrico simulado, para MHPF con diferentes composiciones molares de cada fármaco (At, Me, L), utilizando la metodología descrita en el capítulo 8, sección 8.17.

En las figuras 7.2, 7.3 y 7.4 se muestran los perfiles de liberación de MHPF de la misma composición molar de cada fármaco, $(C-F)_{50}$, en los tres medios seleccionados.

Se puede observar que los fármacos son liberados lentamente desde las MHPF, siguiendo en los tres medios el mismo patrón de liberación, con un orden inverso entre la velocidad de liberación y la lipofilicidad de las drogas, también observado en las medidas de sorción (ver Capítulo 6).

En agua, la velocidad de liberación se mantiene relativamente constante durante el tiempo que transcurre el experimento (7-8 hs.), aproximándose a una cinética de orden cero para la liberación de 0 a 60 %. En la tabla 7.1 se detallan los datos cinéticos de 10 diferentes MHPF obtenidos mediante el modelo clásico de Korsmeyer (ecuación 7.1).

También se informan los valores promedio calculados del exponente n (n promedio = $1,04 \pm 0,12$) y el número de datos tomados para el cálculo.

Cuando reemplazamos agua por solución de NaCl 0,9 %, las velocidades de liberación no se modificaron considerablemente, pero la cinética que exhibieron cambió de orden cero, a la denominada liberación de tipo anómala, disminuyendo el n promedio a $0,69 \pm 0,05$ (ver tabla 7.1).

Por otro lado, el medio ácido (ver figura 7.4) produjo un incremento de la velocidad de liberación junto con una desviación de la cinética observada en agua (ver tabla 7.2) lo que estaría asociado a un mayor aporte de la difusión a la velocidad de liberación de F. Además mostró un moderado "efecto burst" o de estallido que se refleja por un valor positivo de ordenada al origen de la pendiente en la figura 7.4.

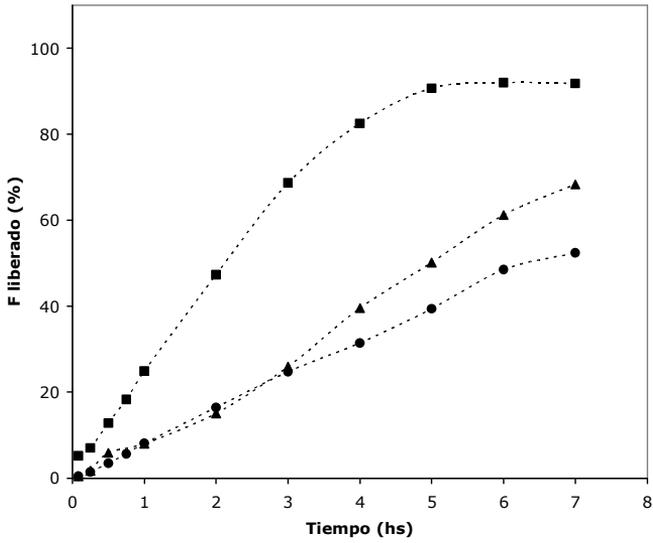


Figura 7.2

Perfiles de disolución de ■
 A, ▲ L y ● Me desde MHPF
 (C-F)₅₀ en agua como
 medio receptor.

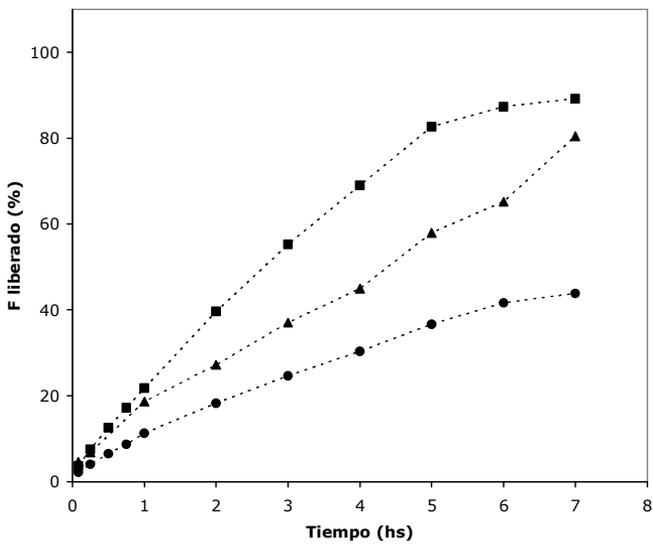


Figura 7.3

Perfiles de disolución de ■
 A, ▲ L y ● Me desde MHPF
 (C-F)₅₀ en solución de
 NaCl 0,9% como medio
 receptor.

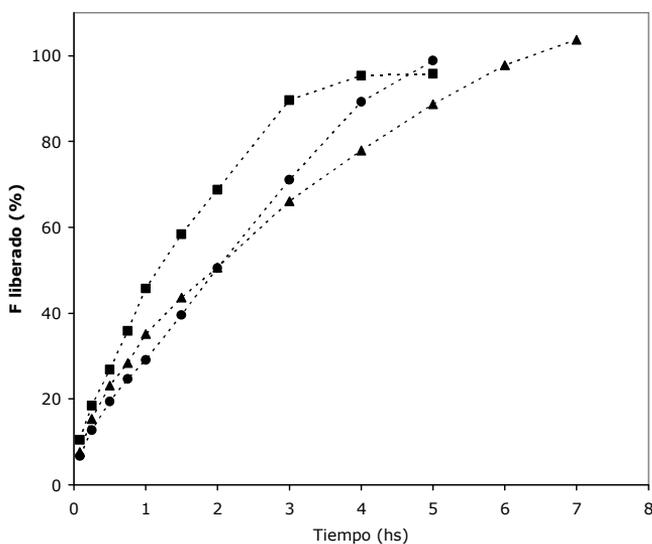


Figura 7.4

Perfiles de disolución de ■
 At, ▲ L y ● Me desde MHPF
 (C-F)₅₀ en solución HCl
 0,1M como medio
 receptor.

Tabla 7.1: Datos cinéticos de materiales (C-F)_x calculados mediante el modelo de Korsmeyer.

MHPF	Liberación en agua			Liberación en solución NaCl 0,9%		
	n	r ² (e)	k ₁ (h ⁻ⁿ)	n	r ² (e)	k ₁ (h ⁻ⁿ)
(C-At) ₁₀₀	0,967	0,994 (7)	0,162	0,609	0,997 (7)	0,234
(C-At) ₇₅	1,136	0,991 (7)	0,234	0,701	0,996 (7)	0,244
(C-At) ₅₀	0,923	0,999 (6)	0,246	0,761	0,996 (7)	0,230
(C-At) ₂₅	0,885	0,999 (11)	0,150	0,675	0,992 (7)	0,213
(C-L) ₇₅	1,166	0,993 (6)	0,077	0,655	0,992 (7)	0,175
(C-L) ₅₀	1,242	0,995 (6)	0,067	0,777	0,993 (5)	0,170
(C-L) ₂₅	0,891	0,984 (5)	0,175	0,712	0,991 (4)	0,244
(C-Me) ₁₀₀	1,089	0,997 (11)	0,041	0,651	0,999 (11)	0,134
(C-Me) ₇₅	1,029	0,998 (10)	0,112	0,664	0,998 (10)	0,137
(C-Me) ₅₀	1,079	0,998 (11)	0,073	0,701	0,997 (11)	0,115
n promedio	1,041 (± 0,123)			0,691 (± 0,051)		

(e) = Número de datos experimentales tomados para la regresión.

Tabla 7.2: Datos cinéticos de materiales (C-F)_x calculados mediante el modelo de Korsmeyer.

MHPF	Liberación en HCl 0,1M		
	n	r ² (e)	k _i (h ⁻ⁿ)
(C-At) ₁₀₀	0,592	0,999 (6)	0,494
(C-At) ₅₀	0,656	0,994 (5)	0,500
(C-L) ₅₀	0,583	0,999 (6)	0,347
(C-Me) ₇₅	0,828	0,999 (4)	0,520
(C-Me) ₂₅	0,790	0,998 (6)	0,250
n promedio	0,690 (±0,113)		

(e) = Número de datos experimentales tomados para la regresión.

El efecto de la proporción de F sobre las propiedades de liberación de los materiales (C-F)_x se ilustra en las figuras 7.5, 7.6 y 7.7, donde se grafica la cantidad de F liberada (mg) en función del tiempo, utilizando agua como medio de disolución.

Las MHPF conteniendo 50, 75 y 100 moles % de At exhibieron velocidad de liberación similares, siendo la última un poco menor que las demás. La composición de (C-At)₂₅ presentó la menor velocidad de liberación que claramente se diferencia de las demás matrices de la serie. En igual sentido, MHPF teniendo 25, 50, 75 moles % de L exhibieron una remarcable similitud en las velocidades de liberación. A pesar del amplio intervalo de composiciones de (C-At) o (C-L) ensayadas, en todos los casos se observó una cinética de liberación de orden cero.

Por otra parte, las MHPF de Me, menos hidrofílicas, exhibieron claramente velocidades de liberación diferenciadas, donde siguen el orden 75 > 50 > 100 (ver figura 7.7).

El cambio de agua por solución de NaCl no modificó significativamente los perfiles de liberación resultantes.

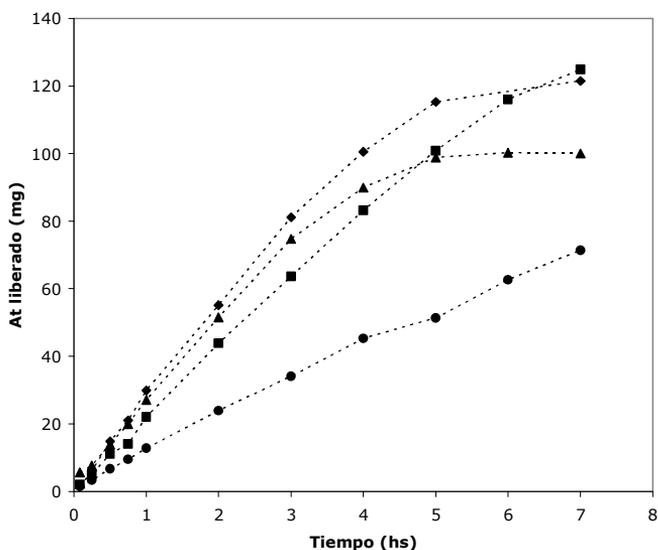


Figura 7.5

Perfiles de liberación de At en agua como medio receptor desde MHPF con diferentes proporciones de At: ■ (C-At)₁₀₀, ♦ (C-At)₇₅, ▲ (C-At)₅₀ y ● (C-At)₂₅.

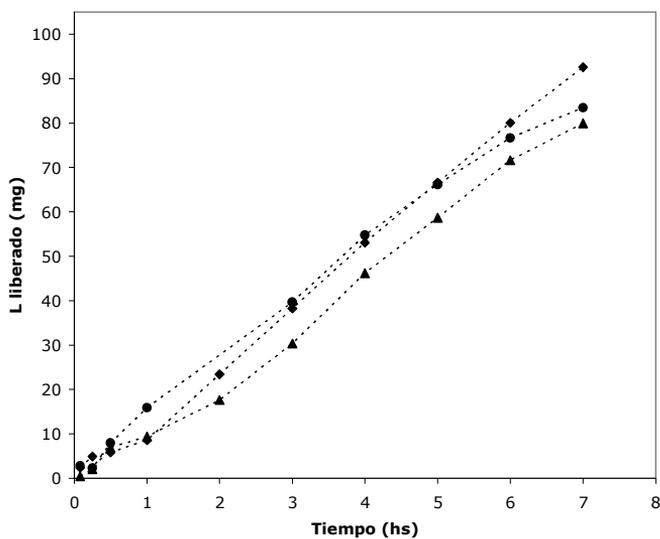
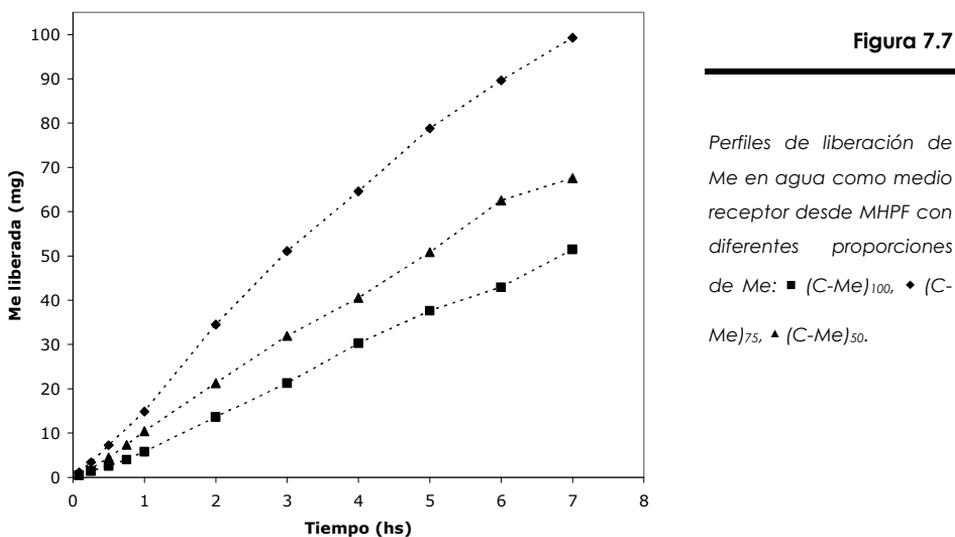


Figura 7.6

Perfiles de liberación de L en agua como medio receptor desde MHPF con diferentes proporciones de L: ♦ (C-L)₇₅, ▲ (C-L)₅₀ y ● (C-L)₂₅.



7.2.2 Medición del movimiento radial de frentes

Se midió el avance de los frentes radiales de hinchamiento utilizando un equipo especial (Ferrero y col., 2000) descrito en el capítulo 8 sección 8.18.

La posición de los diferentes frentes fue obtenida por la medición de los radios y la interfase entre la matriz sólida y el medio de liberación al inicio del experimento (tiempo inicial) fue indicada como posición cero.

El movimiento de los frentes de erosión e hinchamiento fueron medidos utilizando una técnica publicada por diferentes autores (Colombo y col., 1995, 1996 y 1999; Ferrero y col., 2000). Además fue determinado un frente de difusión por adición al medio de liberación de una pequeña cantidad de un indicador ácido-base, azul de bromotimol (ABT), a una concentración de aproximadamente $1,6 \cdot 10^{-5}$ M.

El ABT a pH por debajo de 6 posee color amarillo, mientras que por encima de pH 7 vira a color azul (The Merck Index, 1996). Cuando se utilizó agua o solución fisiológica como medio de disolución para la realización de estos experimentos, al inicio el medio fue de color amarillo. Sin embargo a medida que se desarrolla la corrida, se forma rápidamente un halo azul intenso rodeando todo el frente de erosión como consecuencia de la liberación de droga básica hacia el medio. El indicador permanece azul, en su forma aniónica, tanto en el medio que rodea el frente de erosión como en la zona externa de la capa de hidrogel, para cambiar abruptamente a amarillo en la porción interna de la capa gel. La inspección visual de las fotografías tomadas a intervalos de tiempos preestablecidos durante la corrida, permitió determinar la dinámica de estos frentes, por ejemplo en la figura 7.8 se muestran las fotografías correspondientes a 0, 10, 60 y 120 minutos para la matriz (C-At)₁₀₀ en agua.

Se realizó la comparación del movimiento de frentes de tres MHPF sobre matrices de (C-F)₇₅ y (C-F)₁₀₀, usando agua y solución de NaCl 0,9% como medios de liberación (figuras 7.9 a 7.17).

En agua, (C-At)₇₅ exhibió un rápido aumento del frente de erosión al inicio del experimento (ver figura 7.9), el cual luego incrementa progresivamente en función del tiempo. La expansión de la capa de hidrogel está acompañada por una constante disminución del diámetro de la porción no mojada de la matriz (frente de hinchamiento). La figura también muestra el frente de difusión, el cual aumenta paralelamente al de erosión.

Se observó un comportamiento similar con (C-L)₇₅ (ver figura 7.10), sin embargo, en este caso se produce una mayor expansión de la capa de hidrogel en función del tiempo.

Así mismo, el seguimiento de los frentes de hinchamiento de las MHPF (C-F)₁₀₀, tanto de At como de L, mostró un comportamiento similar el

descrito anteriormente para $(C-F)_{75}$, como se puede observar en las figuras 7.11 y 7.12.

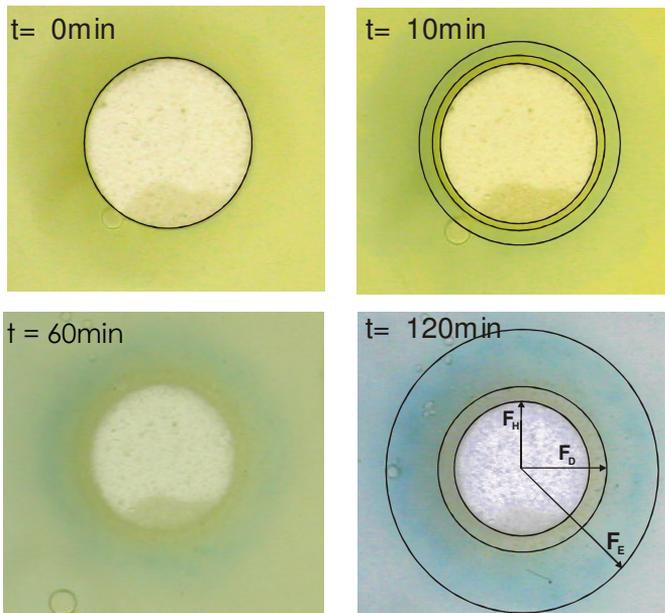


Figura 7.8

Fotografías de la observación de los frentes radiales de hinchamiento a diferentes tiempos para una comprimido de $(C-At)_{100}$

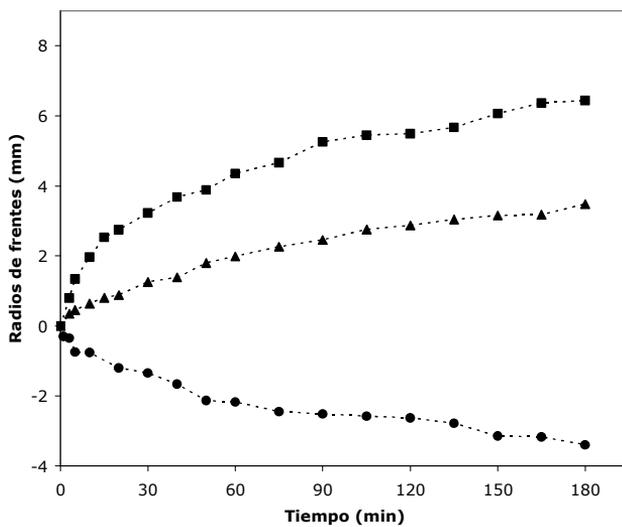


Figura 7.9

Movimientos de frentes en función del tiempo de MHPF $(C-At)_{75}$ en agua. ■ Erosión, ▲ Difusión y ● hinchamiento.

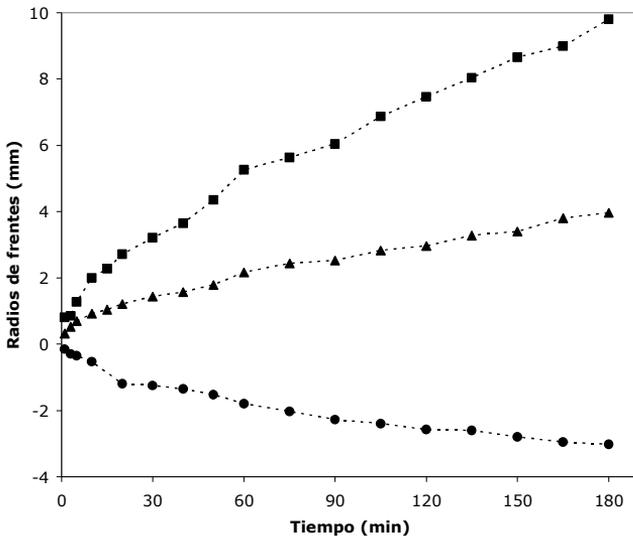


Figura 7.10

Movimientos de frentes en función del tiempo de MHPF (C-L)₇₅ en agua. ■ Erosión, ▲ Difusión y ● hinchamiento.

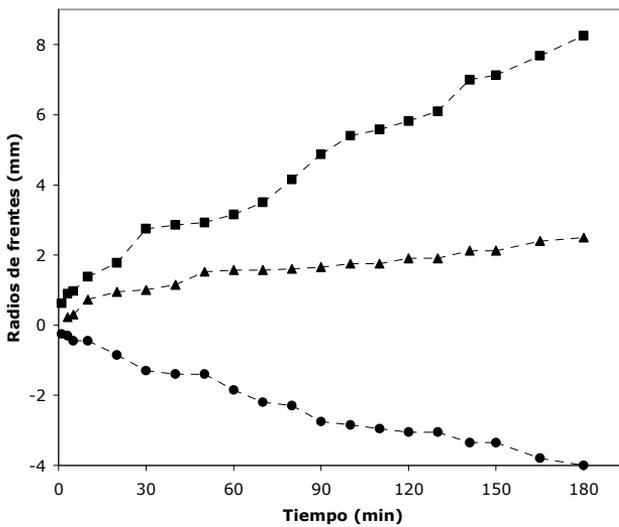
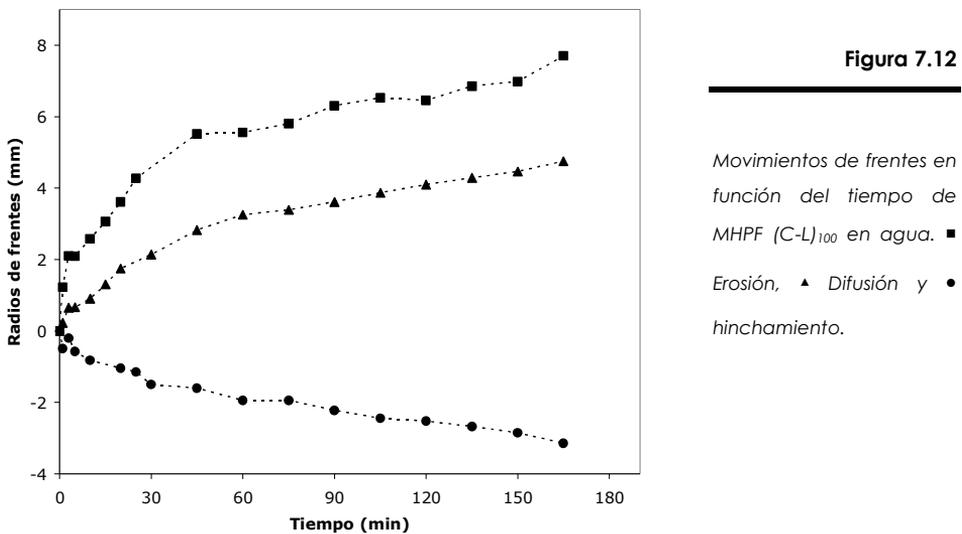


Figura 7.11

Movimientos de frentes en función del tiempo de MHPF (C-A)₁₀₀ en agua. ■ Erosión, ▲ Difusión y ● hinchamiento.



Por otro lado, (C-Me)₇₅ mostró un comportamiento diferente. En efecto, como se muestra en la figura 7.13, mientras el progreso del frente de hinchamiento fue análogo a las demás matrices, el incremento de los frentes de erosión y difusión fue considerablemente menor que en los casos anteriores, lo que concuerda con los resultados observados de sorción discutidos en el capítulo 6.

La evolución de los frentes en solución fisiológica también fue medida sobre las tres matrices (C-F)_x. Se pudo observar que las evoluciones de los frentes de hinchamiento fueron similares a aquellos observados en agua. Sin embargo, el cambio de agua por solución NaCl produjo una disminución de la expansión de la capa de hidrogel en (C-At)₇₅ y (C-L)₇₅ mientras que por el contrario en (C-Me)₇₅ se observó un considerable incremento. En consecuencia, el aumento de los frentes de erosión fue similar en los tres casos (ver figuras 7.14 - 7.17).

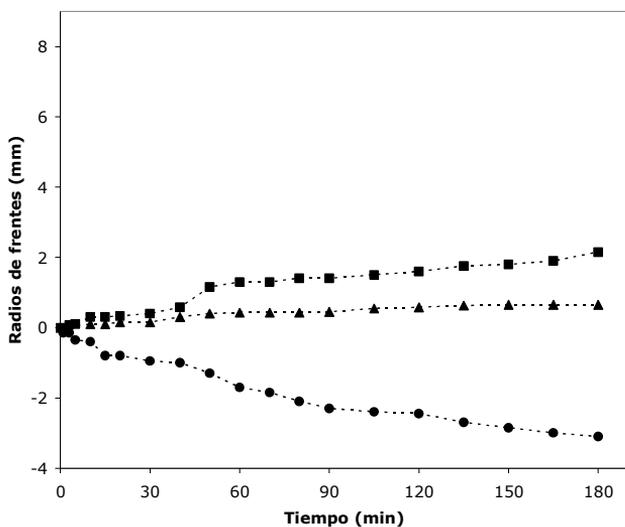


Figura 7.13

Movimientos de frentes en función del tiempo de MHPF (C-Me)₇₅ en agua. ■ Erosión, ▲ Difusión y ● hinchamiento.

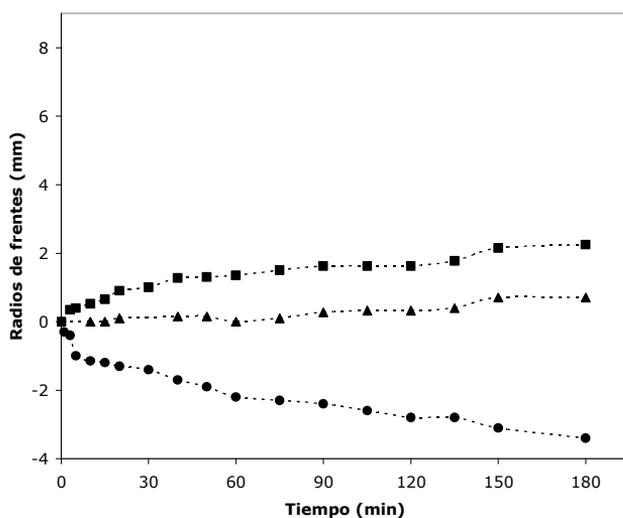


Figura 7.14

Movimientos de frentes en función del tiempo de MHPF (C-At)₇₅ en sol. NaCl 0,9%. ■ Erosión, ▲ Difusión y ● hinchamiento.

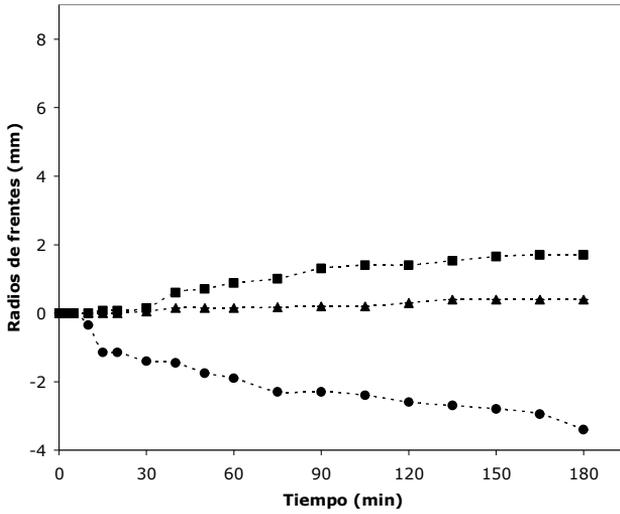


Figura 7.15

Movimientos de frentes en función del tiempo de MHPF (C-At)₁₀₀ en sol. NaCl 0,9%. ■ Erosión, ▲ Difusión y ● hinchamiento.

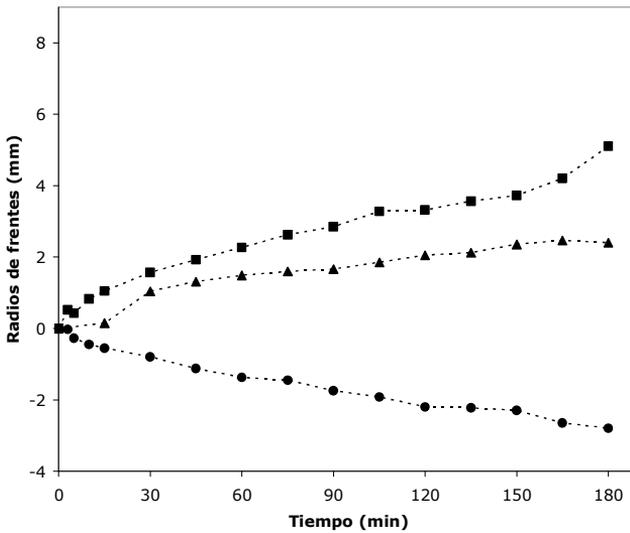
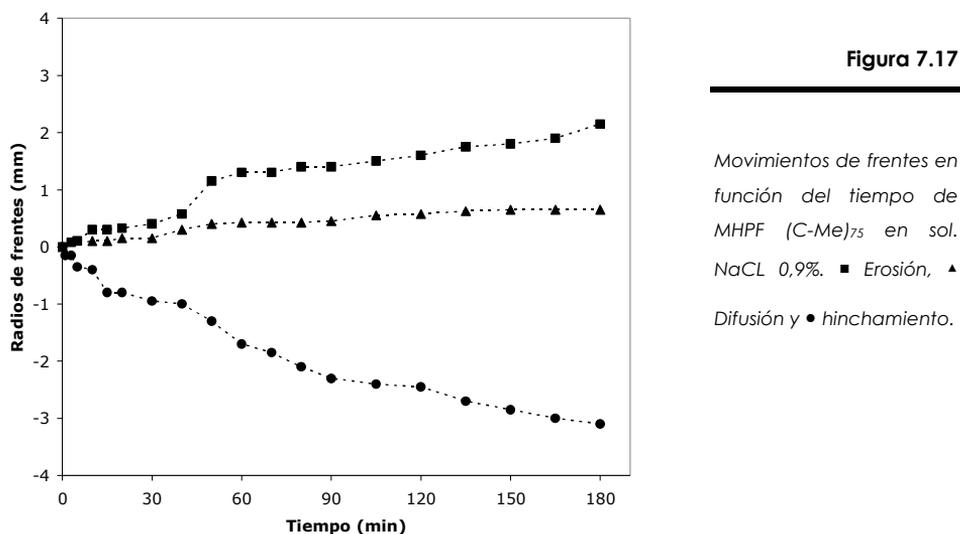


Figura 7.16

Movimientos de frentes en función del tiempo de MHPF (C-L)₇₅ en sol. NaCl 0,9%. ■ Erosión, ▲ Difusión y ● hinchamiento.



En resumen, se puede observar que independientemente del F o el medio de disolución utilizados, el progreso del frente de hinchamiento fue muy similar en las seis corridas. Este comportamiento sugiere que el mojado e hinchamiento inicial podría estar controlado principalmente por la porosidad del material y no por otras variables como mayor o menor disponibilidad de agua o propiedades específicas de F.

7.2.3 Significado del frente de difusión en MHPF

Como fue señalado los hidrogeles son descritos como sistemas en los cuales hay una fase acuosa y una macromolecular interpenetradas mutuamente (Martin, 1993a). En principio se puede descartar cualquier tipo de interacción ácido-base entre el indicador ABT y el C, puesto que el primero es un ácido débil y en solución genera especies no disociadas (neutras) en equilibrio con especies aniónicas. En consecuencia puede suponerse que las moléculas de ABT se mantienen esencialmente en la

fase acuosa. Además la baja concentración relativa en que se utiliza no produciría un impacto significativo en las propiedades de esta fase.

De esta manera, el cambio de color amarillo a azul de ABT, desde la porción interna hacia la externa de la capa gel está asociado a la concentración de la droga libre [F] en la fase acuosa.

Como se describe en el esquema 7.1, el aumento de [F] liberado sería una consecuencia del proceso de hidratación y subsecuentemente relajación del complejo (C-F) que produciría la paulatina disociación de los pares iónicos, acorde con lo discutido en el capítulo 3.

La cantidad de C en la capa gel se puede estimar calculando el volumen a partir de la medición de los diámetros de las porciones mojadas y no mojadas de los discos a tiempo cero y tiempo t. De esta estimación surge que la concentración promedio de C en la máxima expansión de la capa hidrogel es aproximadamente 8 % p/v.

Con esta información, se simuló un gradiente lineal de concentración y de hidratación de la capa gel, utilizando tres series de 8 tubos de ensayo, en cada una de las cuales se colocaron cantidades iguales de $(C-At)_x$ de una determinada composición ($x= 50, 75$ y 100 moles %). Los tubos de cada serie recibieron cantidades crecientes de agua conteniendo una concentración de ABT igual a la utilizada en los experimentos de observación de frentes y fueron dejadas durante 24 horas para lograr el equilibrio. Como se puede apreciar en la figura 7.18, el desarrollo de color azul es función tanto del grado de hidratación como de la proporción de At en la matriz.

Consecuentemente, el desarrollo de una zona azul en la capa externa del compartimiento de hidrogel durante el proceso de liberación indica que [At] es suficientemente alta como para difundir hacia el medio externo.

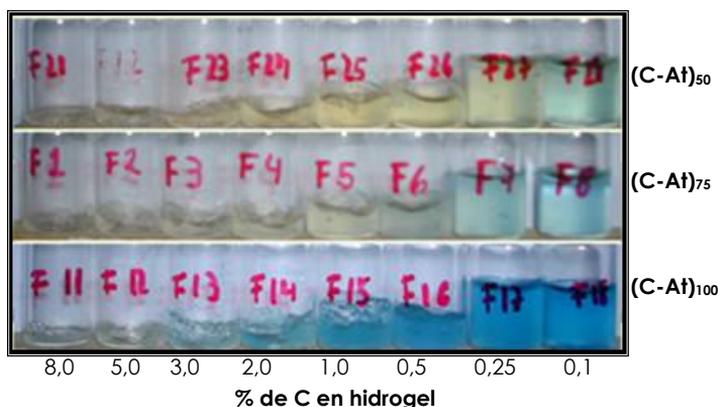


Figura 7.18

Cambio de color del indicador ABT en función de la concentración de C para diferentes materiales $(C-At)_x$

7.2.4. Los mecanismos de liberación

Como se analizó en el capítulo 4, los resultados con sistemas dispersos (C-F) bajo condiciones más diluidas (concentraciones de C menor a 6%) mostraron que:

- (a) La cinética de liberación en agua está fundamentalmente controlada por la lenta disociación de los pares iónicos $[RCOO-FH^+]$, ya que los procesos de hidratación y relajación están consolidados en la dispersión acuosa.
- (b) La velocidad de liberación es proporcional a la proporción de F en el sistema.
- (c) La adición de sales neutras produce un marcado aumento de la velocidad de liberación debido a la contribución de mecanismos de intercambio iónico.

En cambio en MHPF los resultados mostraron que:

- (d) En agua, la cinética de liberación de F se aproxima a un orden cero. El exponente n promedio de 1,04 para las liberaciones en agua sugiere que la cadena de procesos de hidratación, relajación de las cadenas y disociación de los pares iónicos es controlada por el primero.
- (e) En los materiales $(C-L)_x$ y $(C-At)_x$ (ver figuras 7.5 y 7.6) se observó que la velocidad de liberación es independiente de la proporción de F en un amplio intervalo de composición del material, por lo tanto no sería proporcional al número de pares iónicos que constituyen el sistema.
- (f) La adición de sales neutras al medio de liberación no modificó significativamente la velocidad de liberación de F, lo que sugiere que el mecanismo de intercambio iónico no contribuye en gran medida a la velocidad total de liberación en esas condiciones. Aún cuando se evidencia un cambio en la cinética que pasa de orden cero a una liberación no-fickiana anómala (descenso del valor de n de 1,04 a 0,69) que puede asociarse con una mayor contribución de la difusión a la velocidad total.

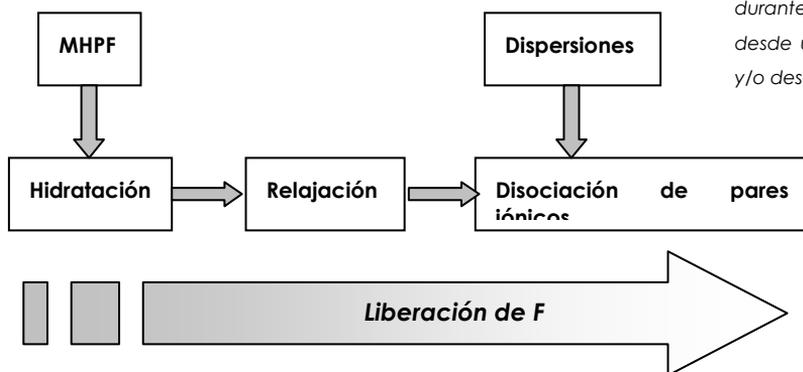
Por lo tanto los procesos de hidratación y relajación (hinchamiento) del complejo (PE-F) adquieren relevancia y se transforman en los determinantes de la velocidad y cinética de liberación del F. Estos procesos constituyen en etapas más lentas que la disociación de los pares iónicos, por lo que la velocidad de liberación se torna independiente del número de pares iónicos.

Claramente hay un cambio en el control cinético de la liberación en las MHPF respecto a las dispersiones (C-F).

En el esquema 7.3 se ilustran los procesos que diferencian cinéticamente las MHPF de las dispersiones (C-F).

Esquema 7.3

Mecanismos que operan durante la liberación de F desde una dispersión (C-F) y/o desde MHPF



En relación con el efecto salino sobre la liberación, se observó que los frentes de difusión de (C-At) y (C-L) en solución de NaCl se desplazaron hacia el frente de erosión y la relación zona azul/ zona amarilla fue menor que la observada en agua. Aunque si bien este cambio podría indicar que F está acompañada por una significativa cantidad de FH^+ , generada por intercambio iónico, la relación $[\text{F}]/[\text{FH}^+]$ permanece suficientemente alta como para asegurar un pH básico en el cual el indicador presenta color azul.

El descenso de velocidad de sorción y de expansión de la capa de hidrogel de las MHPF de (C-At) y (C-L) que se observan en NaCl, puede ser una consecuencia de la menor actividad del agua y el efecto iónico sobre el potencial Z que el complejo desarrolla durante los procesos de hidratación y de relajación.

Por lo tanto, en MHPF de At y L, el efecto de la solución salina sobre la velocidad de liberación podría verse como una consecuencia de factores opuestos, por un lado un cierto grado de intercambio iónico entre RCOO-FH^+ y Na^+ y Cl^- que promueve la difusión y liberación de F, pero por otro lado, el descenso de la actividad del agua y potencial Z

podría disminuir la hidratación y la repulsión entre las cadenas por lo que la relajación y disociación también puede disminuir.

El caso de matrices de C-Me presenta algunas particularidades: la velocidad de liberación en agua y NaCl siguieron casi el mismo patrón exhibido por (C-At) y (C-L), acorde con la velocidad de sorción y con la extensión de la capa gel, además la velocidad de liberación de Me fue siempre menor que para At y L. En cambio, en solución salina la dinámica de los frentes es análoga a aquellas de (C-At) y (C-L).

También, la velocidad de sorción en este medio sigue una interesante relación con los parámetros estructurales de cada F. Sin embargo, tanto la velocidad de sorción como la expansión de la capa gel fueron marcadamente bajas en agua. Esta propiedad podría explicarse considerando que la baja solubilidad acuosa de Me (ver tabla 1.4, capítulo 1) es el factor limitante que controla los procesos. Así, como la [Me] en el dominio acuoso está próxima a la saturación, esta puede precipitar por lo que el equilibrio de solubilidad se convertiría en el factor controlador determinante.

Por último, el incremento de la velocidad que se observa en solución ácida de HCl podría ser claramente atribuida a la suma del mecanismo de intercambio iónico con el proceso observado en agua.

La transferencia de cadenas de (C-F) hacia el medio receptor (mecanismo de convección) no ha sido tomada en cuenta, bajo la suposición de que no ocurre en magnitud significativa y puede ser despreciado.

Por otro lado, los mecanismos que operan en la liberación de drogas desde MHPF también podrían estar presentes en cierta extensión en mezclas mecánicas de C y F, donde F posea una alta solubilidad acuosa y un grupo básico apropiado.

7.3. Sumario

Los materiales sólidos (C-F) exhiben interesantes propiedades de liberación y pueden tener un lugar en el diseño de sistemas monolíticos o multiparticulados de liberación modificada de fármacos y estos pueden ser incorporados en altas proporciones sobre el PE.

Las formas compactadas de los materiales (MHPF) en contacto con el medio acuoso, desarrollan su propia membrana bajo la forma de una capa de hidrogel cuyas propiedades ocupan un rol central en la cinética de liberación.

Las matrices de At y L exhibieron propiedades robustas de liberación con respecto a los cambios en la proporción de F incorporado exhibiendo en agua una cinética de liberación que se aproxima al orden cero. Además, la velocidad de liberación no es sustancialmente modificada cuando se utiliza solución de NaCl como medio de liberación.

A diferencia de lo que ocurre en las dispersiones (C-F), el control cinético de la liberación en las MHPF pasa a ser ejercido fundamentalmente por la hidratación del material

Las materiales (C-F) presentan características que son favorables para su utilización en el diseño de sistemas de liberación:

- para la vía per oral (Ej. matrices, sistemas multiparticulados, etc.).
- en la cavidad bucal.
- nasal y ocular.



8.

Metodología experimental general

8.1. Materiales

Los siguientes materiales fueron usados para la preparación de los complejos C-F: Carbomer 934P - NF (Carbopol®, BFGoodrich, Cleveland, OH) como modelo de PE.

Los fármacos seleccionados para obtener los productos (C-F) son de calidad USP-XXIV (2000): Lidocaina (L) (Sigma-Aldrich Chem., USA), Atenolol (At) (Parafarm, Bs. As., Arg.), Eritromicina (Er) (Parafarm, Bs. As., Arg.), Azitromicina (Az) (Parafarm), Amoxicilina (Ax) (Parafarm, Bs. As., Arg.) y Procainamida (Pa) (Sigma-Aldrich) en su forma de base libre. Mientras que Metoclopramide (Me) HCl (Parafarm, Bs. As., Arg.), Pilocarpina (Pi) Nitrato (Parafarm, Bs. As., Arg.), Procaina (Pr) HCl (Montreal, Córdoba, Arg.), Propranolol (Pp) HCl (Montreal, Córdoba, Arg.) y Nafazolina (Nz) HCl (Parafarm, Bs. As., Arg.), los cuales fueron neutralizados y recristalizados para obtener la forma básica antes de ser usadas.

Todos los fármacos utilizados fueron de calidad USP, los reactivos y solventes de calidad p.a.

8.2. Titulación de Carbomer 934-P

Para obtener los productos (C-F) en proporciones estequiométricas fue necesaria la determinación de los equivalentes de grupos carboxílico por gramo de C.

Para ello, secar cantidad suficiente de C a 80° C al vacío durante una hora (USP-XXIV, 2000), luego pesar una cantidad exacta de C, aproximadamente 25 mg, dispersar en aproximadamente 10 ml de agua y titular potenciométricamente mediante la técnica de PDB, con solución de NaOH 0,1 N. Realizar el procedimiento por triplicado y sacar promedio de las mediciones.

Se determinó que el C posee 0,012 ($\pm 0,001$) equivalentes por gramo de material sólido, lo que concuerda con las especificaciones codificadas (Wade y Weller, 1994) de peso equivalente, (81 ± 4) g.

8.3. Neutralización de F

Dado que la mayoría de los F seleccionados se presentan comercialmente bajo la forma de sales, antes de ser utilizados debieron ser neutralizados y purificados como bases libres.

Para ello, en general se procede de la siguiente manera: Disolver una cantidad exactamente pesada de F en la mínima cantidad de agua con agitación permanente. Luego neutralizar con c.s. de solución de NaOH 1 N hasta obtener la base libre, teniendo en cuenta un pequeño exceso de neutralizante (1-3 gotas). Separar el precipitado resultante por filtración al vacío y secar hasta peso constante en estufa, cada F según especificaciones de USP-XXIV, (2000). Por último se obtiene la forma purificada por recristalización.

La pureza de cada base fue constatada mediante técnicas analíticas definidas en la USP-XXIV (USP XXIV, 2000).

Se realizaron curvas de calibración de absorción U.V.-Visible a los máximos de longitud de onda para cada molécula y en los diferentes medios de interés.

8.4. Mediciones de pH

Las mediciones de pH fueron realizadas utilizando un pH-metro Hanna (HI 9321) con electrodo combinado de uso general (HI 1131). Siempre se tuvo la precaución de que la muestra sea homogénea y su temperatura entre 23-26° C.

8.5. Potenciometría Diferencial de Barrido (PDB)

Esta metodología fue desarrollada y descrita por Manzo, y col. 1986 y 1991. Se utilizaron soluciones normalizadas de NaOH y HCl 0,05 N como neutralizante y referencia (R) respectivamente. Las muestras (C-F) se prepararon por dispersión de aproximadamente 25 mg de material en una solución de composición R. Fueron evaluadas muestras conteniendo (C-Me)₅₀ y (C-Me)₁₀₀, (C-L) con 25, 50, 75 y 100 mol % de L y a modo comparativo se tituló Me base. El procesamiento de los datos se realizó utilizando el programa Exel para graficar los datos y Microcalc Origin para determinar las áreas entre las curvas R y C-F.

8.6. Mediciones reológicas

Las determinaciones reológicas de los hidrogeles (C-F) fueron realizadas usando un viscosímetro rotacional Haake, modelo VT500, con sensores NV, MVI o MVII cilindro-copa, acoplado a una PC con el programa VT500 3,01v, específico para el procesamiento de los datos. Durante las mediciones las muestras fueron termostalizadas a 25° C.

Se realizaron mediciones a los hidrogeles preparados *in situ*, al 0,25 % de C, con los diferentes F, como así también a los correspondientes materiales sólidos reconstituidos. Las curvas de flujo fueron programadas de la siguiente manera: segmento 1: de 0 a 100 y de 0 a 970 s⁻¹ en 3 min, segmento 2: permanecer a la velocidad final de 100 o 970 s⁻¹ durante 3 min y un segmento 3: descenso a posición cero en 3 min. Los hidrogeles una vez preparados fueron dejados en reposo durante 15-24 hs. antes de ser usados para las mediciones de flujo.

De la misma manera se midió la variación de la viscosidad de las dispersiones (C-L) en función de la dilución y con el agregado de NaCl y glicina a partir de soluciones concentradas (3 %) para evitar una variación significativa del volumen del hidrogel.

8.7. Mediciones de conductividad y potencial electrocinético

La conductividad de hidrogeles a diferentes concentraciones de C, preparados *in situ*, con diferentes F (L, Pr, At) fue medida utilizando un conductímetro Radiometer, tipo CDM2d, con electrodo tipo PP1042. Los valores de conductancia medidos fueron multiplicados por la constante de celda del electrodo (1.25 cm⁻¹) para obtener la conductividad específica (k_{esp}). Siempre las muestras fueron termostalizadas a 25° C. Se midió k_{esp} de los hidrogeles, con respecto a: la proporción de F incorporado, a la dilución y al agregado de NaCl y glicina.

Paralelamente fue calculado el potencial electrocinético de sistemas dispersos relativamente opacos, utilizando las ecuaciones 8.1-8.3, tomando como modelos las dispersiones de (C-Me) y (C-Er). Éstas fueron diluidas (aproximadamente al 0,025 %) para que la viscosidad del sistema esté próxima a la del agua y la turbidez no dificulte la observación del movimiento de las partículas. Se utilizó el equipo de microelectroforesis de partículas, Mark II, Rank Broders LTD., con el cual se midió la movilidad de partículas en un campo eléctrico ($E = \pm 50$ V), la distancia entre electrodos

fue de 10 cm, la imagen es tomada por una cámara situada perpendicular al tubo capilar porta muestra y también a 90° con respecto al haz de luz laser incidente en la muestra. La imagen se proyecta mediante un monitor que tiene marcadas cuadrículas (equivalentes a 55 μm). El dispositivo fue termostatzado a 25° C ($\pm 2^\circ$ C) y los resultados fueron el promedio de al menos 60 mediciones. Para el cálculo del potencial electrocinética del producto (C-F) se consideró el coeficiente del agua a 25° C como 128 $\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$.

$$E = \Delta V / L \quad \text{ec. 8.1}$$

$$\mu = v / E \quad \text{ec. 8.2}$$

$$\delta = 128 (\text{s} / \text{cm}^2) \times \mu \quad \text{ec. 8.3}$$

E	Diferencia de potencial aplicado
ΔV	Potencial aplicado
L	Distancia entre los electrodos
μ	movilidad
v	velocidad de movimiento de partículas
128 s/cm^2	coeficiente para sistemas coloidales a 25° C en el cual el medio de dispersión es agua

8.8. Equilibrios de partición

Se prepararon series de hidrogeles al 0,1 % de C, con L, Me y Pr como materiales modelos, siguiendo la metodología de preparación 2.3.1 (Capítulo 2), neutralizados con distintas proporciones de base.

Se utilizaron Ciclohexano (CH) y 1,2 Dicloroetano (DCE), ambos p.a. (Dorwil®, Bs.As., Arg.), como solventes de partición. Los hidrogeles (C-L) y (C-Pr) fueron particionados con CH en relación 2:1 y 1:1 respectivamente, mientras que los productos (C-Me) fueron hechos con DCE en proporción 1:1.

Procedimiento: colocar 10 ml de las dispersiones (C-F) y c.s. (10 ó 20 ml) del solvente orgánico en tubos de centrifuga con cierre hermético, dejar alcanzar el equilibrio a temperatura ambiente (25 ± 1) °C por

aproximadamente 4 a 6 hs, con agitaciones periódicas de 10 min cada 1 h.

Se mide el pH de las muestras antes y después de alcanzar el equilibrio. Medir la concentración de base en el solvente orgánico y el remanente en el hidrogel espectrofotométricamente al máximo de longitud de onda (UV) de cada F.

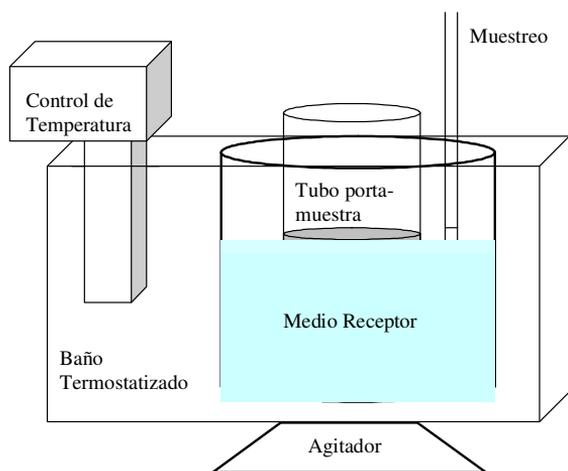
El CP_v, de cada F en el sistema de solvente definido fue calculado, midiendo el pH y las fracciones de F en cada fase luego de alcanzar el equilibrio.

8.9. Estudios de liberación en celdas bicompartimentales de difusión

Para los estudios de liberación *in vitro* de F desde los hidrogeles (C-F) se prepararon diferentes series al 0.5 % de C. Los estudios se realizaron mediante un dispositivo armado especialmente para tal fin, tipo celda de Franz ([Shah, V., 1998](#)). Consta de dos compartimentos (esquema 8.1): un compartimento donador donde se coloca la muestra (semisólido), formado por un tubo de vidrio de 55,0 mm de diámetro, el cual tiene adherido en uno de sus extremos una membrana semipermeable de acetato de celulosa (Sigma®, 12000 dalton). Antes de colocar la muestra, ajustar verticalmente el tubo dentro del recipiente de mayor diámetro conteniendo el medio de liberación (medio receptor, 250-500ml), y sumergirlo por el extremo del tubo que contiene la membrana hasta aproximadamente de 3 a 5mm desde la superficie del medio receptor. Agitar permanentemente mediante una barra magnética a 100-200 rpm aproximadamente y termostatar a 37° C.

Procedimiento: Hidratar la membrana de celulosa durante aproximadamente 10 min. Colocar una cantidad exactamente pesada de hidrogel (aproximadamente 15 ml o 15 g) sobre la membrana, compartimento superior, luego introducirlo adecuadamente en el vaso

que contiene el medio receptor. Realizar muestreos de 5,0 ml a intervalos de tiempo preestablecidos con reposición del medio y medir la concentración de F liberado espectrofotométricamente a la λ_{\max} de cada F.

**Esquema 8.1**

Equipo de liberación in vitro de drogas desde hidrogeles

8.10. Mediciones de estabilidad de Pr

Se prepararon hidrogeles según metodología descrita en sección 2.3.1 (Capítulo 2). La distribución de las especies fue medida como se detallada en el Capítulo 3.

Se prepararon soluciones referencias (SR) de Pr disolviendo cantidades apropiadas de Pr en soluciones buffer fosfato (pH = 7,50 y 8,50). El pH de los hidrogeles (C-Pr) al 0,25 % de C fueron medidos y cuando fue necesario se ajustó a pH 7,50 o pH 8,50 con adición de HCl. Los experimentos de estabilidad fueron realizados a 20° y 40° C. Muestras de hidrogel y SR fueron extraídas a intervalos de tiempo preestablecidos, apropiadamente diluidas con solución buffer pH = 6.4. La cantidad de Pr

en ambos sistemas fue valorada espectrofotométricamente a dos longitudes de onda (289 y 266 nm) acorde con la referencia (Higuchi y col., 1950) para obtener las concentraciones de Pr y PABA respectivamente.

8.11. Mediciones de bioadhesión

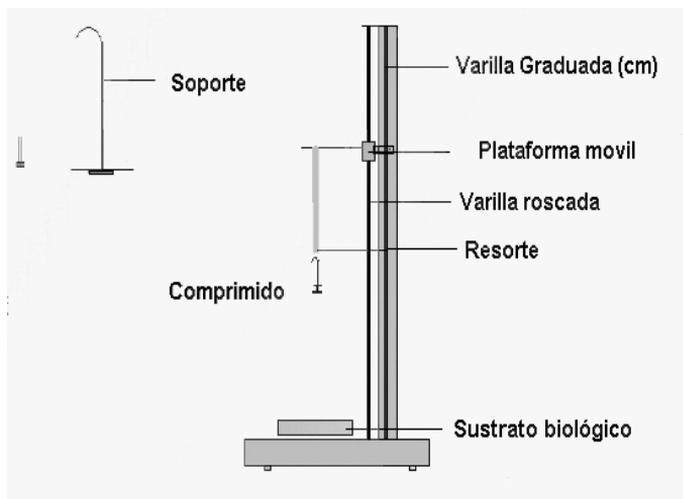
Se prepararon matrices compactadas con 0,10 g de materiales sólidos (C-Na), (C-L), (C-At) y sus respectivas mezclas físicas con igual composición, utilizando una prensa hidráulica a 1,5 tn y matriz con punzones planos de 12,8 mm.

Las mediciones se realizaron utilizando una balanza de Joli (esquema 5.9) equipada con un motor que controla la velocidad de desplazamiento. El soporte que porta el comprimido en su extremo inferior es sostenido por uno de los extremos del resorte luego de que el comprimido es adherido al sustrato biológico. Para esto, humectar el mismo con una gota de agua u otro medio de interés y poner en contacto ambas superficies aplicando una constante fuerza con una pesa de 10 g durante 10 segundos. El sustrato biológico fue simulado con gelatina al 30 %, preparada sobre una placa de Petri y dejada en heladera, tapada, durante 15-20 hs antes de ser utilizada. Los datos obtenidos se miden como la distancia de desplazamiento necesaria para producirse el desprendimiento entre ambas superficies, lo que se convierte a medida de fuerza mediante la siguiente ecuación:

$$g \text{ (fuerza)} = cte_{\text{resorte}} \times L$$

cte_{resorte} constante del resorte.
Calibración = 0,0195 g.cm
L Longitud de desplazamiento vertical (cm)

La balanza en su conjunto fue calibrada utilizando diferentes pesas patrones y midiendo la distancia de desplazamiento necesaria para levantarlas.

**Esquema 8.2**

Balanza de Joli adaptada para mediciones de bioadhesión.

8.12. Espectroscopia FT-IR.

Los espectros FTIR fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro FT-IR Nicolette 55XC. Se determinaron los espectros IR. de los F puras, complejos (C-F) y de las mezclas físicas de C con F.

Procedimiento: Secar apropiadamente las muestras y el KBr. Luego preparar discos compactos de KBr de aproximadamente 100 mg conteniendo entre 1,5 y 2,0 % del material (C-F) finamente pulverizado. Mantenerlos en un envase con cierre hermético para prevenir la hidratación antes de la medición.

8.13. Difracción de Rx

Los patrones de difracción de Rx de los productos sólidos C-F obtenidos tanto por evaporación del solvente como por liofilización, las correspondiente mezclas físicas y las drogas cristalinas, en polvo, fueron obtenidos usando un difractómetro Rigaku Miniflex equipado con un

software específico (Standard monitoring 3.2). Se fijó un intervalo de barrido entre 3 y 60 $2\theta/\theta$ y 0,066 $2\theta/s$ de velocidad de barrido. Las muestras fueron pulverizadas en mortero antes del análisis para obtener un tamaño uniforme de partículas.

8.14. Análisis térmico

Las propiedades térmicas de los sólidos C-F fueron estudiadas mediante DSC y TG usando ambos equipos TA-Instruments modulated-DSC 2920 y TGA 2950 equipado con un software específico, Universal análisis, versión 2,5H, para procesar los datos. Se obtuvieron los termogramas de cambio de energía (DSC) y cambio de peso (TG) en función de la temperatura. Por otro lado se determinaron también las entalpías de fusión de las drogas puras utilizando DSC. Se realizaron corridas en recipientes de aluminio no herméticos, usando uno vacío como referencia. La velocidad de calentamiento determinada fue de 10° C/min y las muestras no tuvieron tratamiento previo a la realización de los análisis.

8.15. Microscopia con platina calentable

Esta técnica es de gran utilidad para la observación de las características de fusión ya que como ventaja frente al método del microtubo capilar, se observa grupos pequeños de partículas a través de un microscopio. El equipo usado fue un microscopio Koffler con platina calentable y lente óptica de 100x.

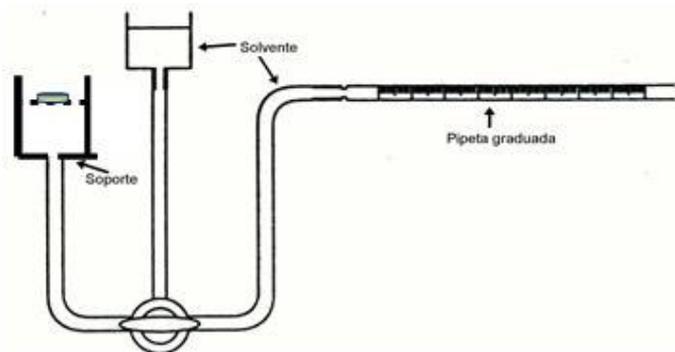
8.16. Mediciones de sorción de líquidos

La cinética de sorción de agua o de solución de NaCl 0,9 % de los diferentes materiales (C-F)_x en la forma sólida fueron medidos, tanto a

nivel particulado como bajo la forma de discos compactos (MHPF). Los materiales fueron compactados usando una prensa hidráulica a 1,5 tn, durante 10 s, con matriz y punzones planos de 12,8 mm.

Se utilizó un dispositivo hecho especialmente para estas determinaciones y descrito por Nogami (Nogami y col., 1969). En el esquema 8.3 se puede ver que el equipo en forma de "U", el cual en uno de los extremos se halla el soporte porta muestra y en el otro, a una pipeta graduada al mismo nivel. Este sistema se llena de agua u otro medio de interés, luego se enrasa a cero (posición inicial).

La muestra es colocada en el soporte del equipo como polvo fino o compacto. El material sorbe líquido por capilaridad, (no debe actuar otra fuerza alguna), y se mide el volumen tomado a intervalos de tiempo preestablecidos. Se estableció una temperatura ambiente óptima entre 22 y 26° C.



Esquema 8.3

Esquema del equipo para medir sorción de líquidos.

8.17. Estudio de liberación de F desde materiales (C-F)

Para los estudios de liberación de F a partir de materiales C-F, se prepararon matrices por compresión de 0,20 g de los sólidos (C-F) obtenidos por las diferentes metodologías descritas en el Capítulo 2, de (C-At)_x, (C-Me)_x y (C-L)_x con diferentes proporciones de F, utilizando una prensa hidráulica a 1,5 tn, durante 10 segundos, equipada con punzones planos y matriz de 12,8 mm.

Los ensayos de disolución fueron realizados utilizando un disolutor de 6 vasos (Hanson Res., USA), armado y codificado según USP-XXIV, (2000) como aparato n° 2, la velocidad de agitación se fijó en 75,0 rpm. Los ensayos fueron realizados a 37° C, con 900 ml de medio de disolución para matrices (C-At) a (C-Me) y 500 ml para (C-L). Los medios de disolución utilizados fueron agua, solución gástrica simulada USP sin pepsina de pH 1,2 y solución de NaCl 0,9 %.

Los comprimidos fueron pegados a la superficie de una moneda de acero inoxidable para darle el peso necesario y mantenerlos en el fondo del vaso de disolución. Se tomaron muestras del medio (5,0 ml), a intervalos de tiempo preestablecidos con reposición del medio en igual volumen. Se filtraron a través de doble filtro Watman n°1 y la concentración de F disuelto fue medida espectrofotométricamente a los máximos de absorbancia UV para cada F, (At: 273 nm, Me: 272,3 nm y L: 263 nm), con un espectrofotómetro UV-Vis., Shimatsu Mini 1240.

8.18. Medición de frentes radiales de hinchamiento

Se midió el avance de los frentes radiales de hinchamiento utilizando un dispositivo *ad hoc* (Ferrero y col., 2000). Las MHPF fueron colocadas entre dos placas de vidrio transparente, firmemente sujetas en los extremos por bandas elásticas. El ensamble es introducido en un recipiente conteniendo agua o solución de NaCl 0,9 % a 37° C. La

evolución de los frentes es analizada mediante tomas fotográficas a intervalos de tiempos definidos, utilizando una cámara digital (Nikon Coolpix 775, Tokio, Japón) y procesadas con un software apropiado (Adobe Photoshop editor) para la medición de cada frente. Los experimentos fueron realizados por duplicado, el diámetro inicial de las MHPF fue de 12,8 mm. La posición de los diferentes frentes fue obtenida por la medición de los radios a un determinado tiempo t (Ferrero y col. 2000). La interfase entre la matriz sólida y el medio de liberación al inicio del experimento (tiempo inicial) fue indicada como posición cero.

Conclusiones generales

A partir de los resultados obtenidos y discutidos en cada uno de los capítulos que integran este trabajo de tesis es posible elaborar algunas conclusiones generales, las cuales pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Se obtuvieron productos de la neutralización de carbomer, modelo de polielectrolito ácido, con diferentes F ionizables, tanto como dispersiones acuosas como bajo la forma sólida.
2. La caracterización sistemática de las dispersiones a nivel molecular fueron realizadas a través de:
 - ⇒ Estudio de los equilibrios involucrados en el sistema
 - ⇒ Influencia de otras especies sobre los equilibrios
 - ⇒ Influencia de la dilución del sistema sobre los equilibrios
 - ⇒ Mediciones de conductividad y potencial electrocinética
 - ⇒ Mediciones de la afinidad PE-F

Los resultados obtenidos nos permitieron definir un modelo de interacción PE-F (modelo de pares iónicos) y vincular estas propiedades a las observadas a nivel macroscópico y de gran interés en tecnología farmacéutica:

- ⇒ Comportamiento reológico

- ⇒ Modulación de la liberación de F desde dispersiones (C-F)
- ⇒ El control cinético de la liberación lo ejerce la disociación de los pares iónicos C-F
- ⇒ Aumento de la estabilidad química de fármacos inestables
- ⇒ Aumento de la compatibilidad de fármacos muy poco solubles

3. La caracterización sistemática de los materiales (C-F) en estado sólido evidencia:

- ⇒ Existe una interacción iónica entre C y los fármacos utilizados
- ⇒ Se presentan como sólidos amorfos estables y pueden contener una alta proporción en peso de F, entre 40 y 90% p/p., y poseen buenas propiedades hidrofílicas y bioadhesivas.
- ⇒ Exhiben interesantes y robustas propiedades de liberación
- ⇒ La cinética de liberación se aproxima al orden cero
- ⇒ El control cinético pasa a ser ejercido fundamentalmente por la hidratación del material.

En consecuencia, estos materiales pueden tener un lugar en el diseño de sistemas monolíticos o multiparticulados de liberación modificada de fármacos, a diferencia de las mezclas físicas de los materiales, aumentando la utilidad y el valor agregado de los mismos.

4. Los productos y materiales (C-F) presentan características favorables para su utilización en el diseño de sistemas terapéuticos:

- ⇒ De liberación tópica de F, bajo la forma de hidrogeles, dispersiones viscosas, etc. para administración transdermal, nasal, ótica y oftálmica.
- ⇒ De liberación para la vía per oral, bajo la forma de sistemas multiparticulados y matrices hidrofílicas.
- ⇒ De liberación bucal bioadhesivos
- ⇒ De liberación nasal y ocular bajo la forma de matrices hidrofílicas bioadhesivas.

Referencias

- AAPS/FDA Workshop, Arliston, VA, Septiembre **1997**.
- Anand, V., Kandarapu, R. y Garg, S., **2001**. Ion-exchange resins: carrying drug delivery forward. *D. Dev. Tech.* 6(17), 905-914.
- Barrat, J-L. y Joanny, J-F., **1996**. Theory of polyelectrolyte solutions. En: Prigogine, I., *Polymeric Systems. Advances in chemical physics*, volumen 94, capítulo 1, John Willey & Sons. Inc., New York, pp. 1-66.
- Barry, B.W. y Meyer, M.C., **1979**. The rheological properties of carbopol gels I. Continuous shear and creep properties of carbopol gels. *Int. J. Pharm.*, 2, 1-25.
- BFGoodrich, **1995**. Carbopol. *Pharmaceutical bulletins*.
- BFGoodrich, Technical Report, **1998a**. Dispersion techniques for carbopol and pemulen polymers. *Polymers for personal care TDS-103*.
- BFGoodrich, Technical Report, **1998b**. Neutralizing carbopol and pemulen polymer in aqueous and hydroalcoholic system. *Polymers for personal care TDS-237*.
- Bockris, J.O'M. y Reddy, K.N., **1998**. Ion transport in solutions. En: *Modern electrochemistry 1: Ionics*, 2ª ed., capítulo 4, Plenum press, N. York, pp. 361-599.
- Boisbert, J-P., Malgat, A., Pochard, I. y Daneault, C., **2002**. Influence of the counter ion on the effective charge of polyacrylic acid in dilute condition. *Polymer* 43, 141-148.
- Bonferoni, M.C., Caramela, C., Sangalli, M.E., Conte, U, Hernandez, R.M. y Pedraz, J.L., 1992. Rheological behaviour of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices. *J. Cont. Rel.* 18, 205-212.

- Bonferoni, M.C., Rossi, S., Ferrari, F., Bertoni, M. y Caramela, C., 1995a. Influence of medium on dissolution-erosion behaviour of Na carboxymethylcellulose and on viscoelastic properties of gels. *Int. J. Pharm.*, 117, 41-48.
- Bonferoni, M.C., Rossi, S., Ferrari, F., Bertoni, M., Sinistri, R. y Caramela, C., 1995b. Characterization of three hydroxypropylcellulose substitution types: Rheological properties and dissolution behaviour. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 41 (4), 242-246.
- Bonferoni, M.C., Rossi, S., Ferrari, F., Bettinetti, G.P. y Caramella, C., 2000. Characterization of a diltiazem-lambda carrageenan complex. *Int. J. Pharm.* 200, 207-216.
- Bonferoni, M.C., Rossi, S., Tamayo, M., Pedraz, J.L., Domínguez-Gil, A. y Caramella, C. 1993. On the employment of λ -carrageenan in a matrix system. I. Sensitivity to dissolution medium and comparison with Na-carboxymethylcellulose and xanthan gum, *J. Cont. Rel.* 26, 119-127.
- Bonferoni, M.C., Rossi, S., Tamayo, M., Pedraz, J.L., Domínguez-Gil, A. y Caramella, C. 1994. On the employment of λ -carrageenan in a matrix system. II. λ -carrageenan and hydroxypropylmethylcellulose mixtures, *J. Cont. Rel.* 30, 175-182.
- Bosvert, J.P., Malgat, A., Pochard I. y Daneault, C., 2002. Influence of the counter ion on the effective charge of polyacrylic acid in dilute condition. *Polymer* 43, 141-148.
- Brittain, H.G., 1995. Overview of physical characterization methodology. En: Britain, H.G., *Physical characterization of pharmaceutical solids*, volumen 70, capítulo 1, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 1-36.
- Bugay, D.E. y Williams, A.C., 1995. Vibrational spectroscopy. En: Britain, H.G., *Physical characterization of pharmaceutical solids*, volumen 70, capítulo 3, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 59-92.
- Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R. y Stowell, J.G., 1999. *Solid state chemistry of drugs*, 2^{da} edición, SSCI Inc., West Lafayette, ID.
- Caplar, V., 1984. Atenolol. En: Florey, K., *Analytical profiles of drug substances*, volumen 13, Academic Press Inc., New York, pp. 1-25.
- Carstensen, J.T. y Rhodes, C.T., 2000. *Drug Stability*, Marcel Dekker Inc., New York.
- Ceulemans, J. and Ludwig, A., 2002. Optimization of carbomer viscous eye drop: an in vitro experimental desing approach using rheological techniques. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 54, 41-50.
- Chang, R-K. y Robinson, J.R., 1990. Sustained drug release form tablets and particles through coating. En: Lieberman, H.A., Lachman, L. y Schwartz, J.B., *Pharmaceutical dosage form: Tablets*, volumen 3, capítulo 4, pp. 199-302.
- Chickering III, D.E y Methiowitz, E., 1999. Definitions, mechanisms, and theories of bioadhesion. En: Mathiowitz, E., *Bioadhesive drug delivery systems*, Marcel Dekker Inc., New York., pp. 1-32.
- Clinical Pharmacology, 2000. Monografías de fármacos y productos, sitio web: <http://cp.gsm.com./aaps/product>

- Colombo, P., **1993**. Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Adv. D. Delivery Rev.* 11, 37-57.
- Colombo, P., Bettini, R., Massimo, G., Catellani, P.L., Santi, P. y Peppas, N.A., **1995**. Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. *J. Pharm. Sci.* 84 (8), 991-997.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., De Ascentiis, A. y Peppas, N.A., **1996**. Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. *J. Cont. Rel.* 39, 231-237.
- Colombo, P., Bettini, R. y Peppas, N.A., **1999**. Observation of swelling and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. *J. Cont. Rel.* 61, 83-91.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P. y Peppas, N.A., **2000**. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *PSTT* 3 (6), 198-204.
- Conley, R.T., **1979**. *Espectroscopia infrarroja*. Editorial Alhambra S.A., Madrid, España.
- Connors, K.A., Amidon, G.L. y Stella, V., **1986**. *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, 2^{da} edición, Wiley Intersciences Pub., New York.
- Costa P. y Sousa Lobo, J.M., **2001**. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13, 123-133.
- Curatolo, W.J., Friedman, H.L., Korsmeyer, R.W. y Le Mott, S.R., **2000**. *Controlled release dosage form of azithromycin*. U.S. Patent 6,068,859.
- Dodane, V. y Vilivalam, V.D., 1998. Pharmaceutical application of chitosan. *PSTT*, 1(6), 246-253.
- Dolz Planas, M., Gonzalez Rodriguez, F. y Herraiz Dominguez, M., **1992**. The influence of neutralizer concentration on the rheological behaviour of a 0.1% carbopol hydrogel. *Pharmazie*, 47 (H.5), 351-355.
- Edsman, K., Carlfors, J. y Harju, K., **1996**. Rheological evaluation and ocular contact time of some carbomer gels for ophthalmic use. *Int. J. Pharm.* 137, 233-241.
- Ferrero, C., Muñoz-Ruiz, A. y Jimenez-Castellanos, M.R., **2000**. Fronts movements as a useful tool for hydrophilic matrix release mechanism elucidation, *Int. J. Pharm.* 202, 21-28.
- Guillory, J.K. y Poust, R.I., **1996**. Chemical kinetics and drug stability. En: Banker, G.S. y Rhodes, C.T., *Modern Pharmaceutics*, volumen 72, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 179-211.
- Guo, J-H. y Cremer, K., **1999**. Development of bioadhesive buccal patches. En: Mathiowitz, E., Chickerling III, D.E. y Lehr, C-M., *Bioadhesive drug delivery systems*, capítulo 20, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 541-562.
- Guo, J-H., Skinner, G.W., Harcum, W.W. y Barnum, **1998**. Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers, *PSTT*, 2(6), 254-261.

- Hansch, C., Leo A., and Hoekman, D. **1995**. *Exploring QSAR*, Am. Chem. Soc., Washington, DC.
- Higuchi, T., Havinga, A., Busse, W., **1950**. The kinetics of hydrolysis of procaine. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 39, 405-412.
- Hildebrand, JH, Prausnitz, JM, Scott, RL. **1970**. Regular and related solutions, the solubility of gases, liquids and solids. Ney York: Van Nostrand Reinhold.
- Hollenbeck, R., **1980**. *J. Pharm. Sci.* 69, 1241-1242.
- Hugerth, A.M., **2001**. Micropolarity and microviscosity of amitriptyline and dextran sulfate/carrageenan-amitriptyline system: the nature of polyelectrolyte-drug complexes. *J. Pharm. Sci.* 90 (10) 1665-1677.
- Illum, L., **1999**. Bioadhesive formulations for nasal peptide delivery. En: Mathiowitz, E., Chickering III, D.E. y Lehr, C-M., Bioadhesive drug delivery systems, capítulo 19, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 507-540.
- Illum, L., **2003**. Nasal drug delivery-possibilities, problems and solutions. *J. Cont. Rel.* 87, 187-198.
- Jantzen, G.M. y Robinson, J.R. **1996**. Sustained and controlled release drug delivery systems. In: Banker, G.S. and Rhodes, C.T., Capítulo 15, Modern Pharmaceutics, 3rd ed., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 575-609.
- Kellaway, I.W. and Warren, S.J., **1996**. Mucoadhesive hydrogels for buccal delivery, chapter 10. In: *Oral mucosal drug delivery*, Raiubone, M.J. Ed., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 221-239.
- Koch, W.L., **1979**. Erythromycin. En: Florey, K., *Analytical profiles of drug substances, volumen 8*, Academic Press Inc., New York, pp. 159-177.
- Koenig, J.L., 1999. Spectroscopy of polymers. 2nd Ed., Elsevier Sci. Inc., New York, USA.
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P. y Peppas, N.A. **1983**. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers, *Int. J. Pharm.* 15, 25-35.
- Kostenbauder, H.B. y Bogardus, J.B., **1999**. Cinética de las reacciones. En : Remington, *Farmacía*, 19^{na} edición, Editorial Panamericana, Bs. As. (versión en español).
- Kumar, S. y Himmelstein, K.J., **1995**. Modification of in situ gelling behavior of carbopol solution by hydroxypropil methylcellulose. *J. Pharm. Sci.*, 84 (3), 344-348.
- Lee, P.I., 1985. Kinetics of drug release from hydrogel matrices. *J. Cont. Rel.* 2, 277-288.
- Lee, C-J., 1993. *Development and evaluation of drugs*. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Llabot, J.M., Manzo, R.H. and Allemandi, D.A., **2002**. Double-layered mucoadhesive tablets containing nystatin, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 3 (3) article 22, on-line journal (<http://www.aapspharmscitech.org/>).
- Loftsson, T., 1995. Effects of cyclodextrin on the chemical stability of drugs in aqueous solutions. *Drug Stability*, 1 (1), 22-33.
- Lores Amaz, J., Torriani, H. y Lamdan, S., **1976a**. *Farmacología I: Síntesis, estructura y propiedades de medicamentos orgánicos*. Editorial Universitaria de Bs. As.

- Lores Amaz, J., Torriani, H. y Lamdan, S., **1976b**. *Farmacología II: Síntesis, estructura y propiedades de medicamentos orgánicos*. Editorial Universitaria de Bs. As.
- Lu, M.Y.F. and Borodkin, S. **1989**. Antibiotic-polymer compositions, U.S. Patent 4,808,411, Feb 28.
- Luessen, H.E., Verhoef, J.C., G. de Boer, A., Junginger, H.E., J. de Leeuw, B., Borchard, G. y Lehr, C-M., **1999**. Multifunctional polymers for the peroral delivery of peptide drugs. En: Mathiowith, E., Chickering III, D.E. y Lehr, C-M., *Bioadhesive drug delivery systems*, volumen 98, capítulo 12, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 299-340.
- Machida, Y. y Nagai T., **1999**. Bioadhesive preparation as topical dosage forms. En: Mathiowitz, E., Chickering III, D.E. y Lehr, C-M., *Bioadhesive drug delivery systems*, capítulo 23, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 641-658.
- Mandic, Z., Weitner, Z. y Ilijas, M., 2003. Electrochemical oxidation of azithromycin and its derivatives. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, XXX, 1-8. (en prensa)
- Manning, G.S., **1969a**. Limiting laws and counterion condensation in polyelectrolyte solutions I. Colligative properties. *J. Chem. Phys.* 51(3), 924-933.
- Manning, G.S., **1969b**. Limiting laws and counterion condensation in polyelectrolyte solutions II. Self diffusion of the small ions. *J. Chem. Phys.* 51(3), 924-933.
- Manzo, R.H. and Ahumada, A.A. **1990**. Effects of solvent medium on solubility V. Enthalpic and entropic contributions to the free energy changes, *J. Pharm. Sci.* 79 (12), 1109-1115.
- Manzo, R.H. y Luna, E., **1986**. Diferencial scanning potentiometry. *Anal. Chem.* 58, 1055-1057.
- Manzo, R.H., Luna, E. y Allemandi, D.A., **1991**. Use of diferencial scanning potentiometry in pharmaceutical analysis. *J. Phar. Sci.* 80(1), 80-84.
- Morishita, M., Lowman, A.M., Takayama, K., Nagai, T. y Peppas, N.A., **2002**. Elucidation of the mechanism of incorporation of insulin in controlled release systems based on complexation polymers. *J. Cont. Rel.* 81, 25-32.
- Martin, A. **1993a**. Polymer Science. En: *Physical Pharmacy*, 4th Ed., capítulo 20, Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 556-593.
- Martin, A., **1993b**. Colloids. En: *Physical Pharmacy*, 4th Ed., capítulo 15, Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 393-410.
- Martin, A., **1993c**. Interfacial Phenomena. En: *Physical Pharmacy*, 4th Ed., capítulo 14, Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 379-393.
- Massaro, L. y Zhu, X.X., **1999**. Physical models of diffusion for polymer solutions, gases and solids. *Prog. Polym. Sci.*, 24, 731-775.
- Másson, M., Loftsson, T., Jónsdóttir, S., Fridriksdóttir, H. y Petersen, D.S., **1998**. Stabilization of ionic drugs through complexation with non-ionic and ionic cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* 164, 45-55.

- McCauley, J.A. y Britain, H.G., **1995**. Thermal methods of analysis. En: Britain, H.G., Physical characterization of pharmaceutical solids, volumen 70, capítulo 8, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 223-252.
- Michailova, V., Titeva, St., Kotsilkova, R., Krusteva, E. y Minkov, E., **2001**. Influence of hydrogel structure on the processe of water penetration and drug release form mixed HPMC/ thermally pregelatinized waxy maize starch hydrophilic matrices. *Int. J. Pharm.* 222, 7-17.
- Nagasawa, M., **1975**. Thermodynamic and hydrodynamic properties of polyelectrolytes. *J. Polymer Sci. Symp.* 49, 1-29.
- Nakanishi, T, Kaiho, F. y Hayashi, M., **1998a**. Improvement of drug release rate form carbopol 934-P formulation. *Chem. Pharm. Bull.*, 46 (1), 171-173.
- Nakanishi, T, Kaiho, F. y Hayashi, M., **1998b**. Use of sodium salt of carbopol 934-P in oral peptide delivery. *Int. J. Pharm.*, 171, 177-183.
- Nguyen-Xuan, T, Toward, R., Terras, A., Jacques, Y., Buri, P. y Gurny, R., **1996**. Mucoadhesive semi-solid formulations for intraoral use containing sucralfate. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43(2), 133-137.
- Nogami, H., Nagai, T., Fukuoka, E. y Sonobe, T. **1969**. Disintegration of the aspirin tablets containing potato starch and microcrystalline cellulose in various concentrations. *Chem. Pharm. Bull.* 17, 1450-1455.
- Paruta, A. y Schwartz, P., **1976**. *J. Pharm. Sci.* 65, 252-257.
- Perotti, A.G., **1970**. Carbossivinilpolimeri nella tecnica farmaceutica. *Il Fármaco* 12, 721-742.
- Pitré, D. y Stradi, R., **1987**. Metoclopramide Hydrochloride, En: Florey, K., *Analytical profiles of drug substances*, volumen 16, Academic Press, New York, pp. 1-25.
- Plaizier-Vergammen, J. y Delecluyse, M., **1991**. Rheological properties of Carbopol 950 and 954 neutralized with triethanolamine and Neutrol TE, *Pharmazie* 46: 646-649.
- Powell M.F., **1986**. Lidocaine and lidocaine hydrochloride. En: Florey, K., *Analytical profiles of drug substances*, volumen 15, Academic Press, New York, pp. 761-777.
- Qiu, Y. y Park, K., **2001**. Enviroment-sencitive hydrogels for drug delivery. *Adv. Drug Del. Review*, 53, 321-339.
- Realdon N., Ragazzi, E., Dal Zotto, M. y Dalla Fini, G., **1998**. Possibilities of conveying a cationic drug in carbomer hydrogels. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24 (4), 337-343.
- Richardson, J.L. y Armstrong T.I., **1999**. Vaginal delivery of calcitonin by hyaluronic acid formulations. En: Mathiowitz, E., Chickering III, D.E. y Lehr, C-M., *Bioadhesive drug delivery systems*, capítulo 21, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 563-600.
- Rodríguez, I.C., Cerezo, A. y Salem, I.I., **2000**. Sistemas de liberación bioadhesivos. *Ars. Pharmaceutica*, 41(1), 115-128.
- Roy, D.S. y Rohera, B.D. **2002**. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HMC and study of drug release from their matrices. *Eur. J. Pharm. Sci.* 16, 193-199.

- Saettone M.F., Monti, D., Torracca, M.T., Chetoni, P. y Giannaccini, B., **1989**. Muco-adhesive liquid ophthalmic vehicles- evaluation of macromolecular ionic complexes of pilocarpine. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15 (14-16), 2475-2489.
- Shah, V.P., Elkins, J.S. y Williams, R.L., **1999**. Evaluation of the test system used for in vitro release of drugs for topical dermatological drug products. *Pharm. Dev. Techn.* 4(3), 377-385.
- Shepherd, J. y Kitchener J.A., **1956**. The ionization of ethyleneimina and polyethyleneimina. *J. Chem. Soc.* 18, 2448-2452.
- Shmid, H.W., **1961**. Reaktionskinenefische untersuchungen der esterhydrolyse von novocain, farmocain, intracain, standacain und pantocain. *Pharm. Acta Helv.* 36, 423-444.
- Sinclair, G.W. y Peppas, N.A., **1984**. Analysis of non-fickian transport in polymers using simplified exponential expressions. *J. Membrane Sci.*, 17, 329-331.
- Singla, A.K., Chawla, M. y Singh, A., **2002**. Potencial applications of Carbomer in oral mucoadhesive controlled drug delivery system: a review. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26(9) 913-924.
- Spancake, C.W., Mitra, A.K. y Kildsig, D.O., 1991. Kinetics of aspirin hydrolysis in aqueous solutions and gels of poloxamines (Tetronic 1508). Influence of microenvironment. *Int. J. Pharm.* 75, 231-239.
- Strobel, G.B, Bianchi, C.P., **1970**. The effect of pH gradients on the action of procaine and lidocaine in intact and desheathed sciatic nerves. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 172, 1-17.
- Suryanarayanan, R., **1995**. X-ray powder diffractometry. En: Britain, H.G., *Physical characterization of pharmaceutical solids*, volumen 70, capítulo 7, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 187-221.
- Takka, S., **2003**. Propranolol hydrochloride-anionic polymer binding interaction. *Il Farmaco*, 58, 1051-1056.
- Tamburic, S. y Craig, D.M., **1996**. The effects of ageing on the rheological, dielectric and mucoadhesive properties of poly(acrylic acid) gel systems. *Pharmaceutical Res.*, 13 (2), 279-283.
- Tanford, C., **1963**. *Physical chemistry of macromolecules*, capítulo 3, John Willey & Sons, New York.
- Testa, B. y Etter, J.C., **1974**. Etude potentiometrique des hydrogels de carbopol 940 neutralise par quelques principes actifs basiques. *Il Farmaco, Ed.Sc.* 29(5), 397-404.
- Testa, B. y Etter, J.C., **1975a**. Hydrolysis of procaine in carbopol hydrogels. *Can. J. Pharm. Sci.* 10:1, 20-23.
- Testa, B. y Etter, J.C., **1975b**. Hydrolysis of pilocarpine in carbopol hydrogels. *Can. J. Pharm. Sci.* 10:1, 16-20.
- Testa, B. y Etter, J.C., **1976**. Macromolecular interactions in polyelectrolyte solutions as studied by conductimetry and surface tension techniques. *Pharm. Acta Helv.* 51 (9), 253-257.

- The Merck Index, **1996**. An encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals, 12^{da} edición, Merck & Co. Inc. New York.
- The Pharmaceutical Codex, **1994**. *Modified release drug delivery systems*. Incorporating the British Pharmaceutical Codex, 11^a edición, London, pp. 208-218.
- Tomida, H.Y., Yotsuyanagi, T y Ikeda, K., **1978**. Effect of micellar interactions on base-catalyzed hydrolysis of procaine. *Chem. Pharm. Bull.* 26(1), 148-154.
- Ünlü, N., Ludwig, A., Van Ooteghem, M. y Huncal A.A., **1992**. A comparative rheological study on carbopol viscous solution and, the evaluation of their suitability as the ophthalmic vehicles and artificial tears. *Pharm. Acta Helv.*, 67 (1), 5-10.
- Upadrashta, S.M., Häglund, B.O. y Sundelöf, L.O., **1993**. Diffusion and concentration profiles of drugs in gels. *J. Pharm. Sci.* 82 (11), 1094-1098.
- USP-XXIV, **2000**. The United States Pharmacopoeia, 24^a edición, U.S. Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, MD.
- Vals, O. y Del Castillo, B., **1998**. *Técnicas instrumentales en farmacia y ciencias de la salud*. 4^a edición, Ediciones Piros, Barcelona.
- Vergnaud, J.M., **1993**. Liquid transport controlled release processes in polymeric materials: Applications to oral dosage forms. *Int. J. Pharm.* 90, 89-94.
- Vilches A.P., **2003**. Polielectrolitos solubles como portadores de farmacos ionizables. Preparación y estudio de sus propiedades farmacotecnicas. *Tesis de magister, Fac. Cs. Qcas., UNC*.
- Vilches, A.P., Jimenez-Kairuz, A.F., Alovero, F., Olivera, M.E., Allemandi, D.A., y Manzo, R.H., **2002**. Release kinetics and up-take studies of model fluoroquinolones from carbomer hydrogels. *Int. J. Pharm.* 246, 17-24.
- Vink, H., 1986. Acid-base equilibria in polyelectrolyte systems. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. I*, 82, 2353-2365.
- Wade, A. y Weller, P.J., **1994**. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 2^{da} edición, American Pharm. Association, The Pharmaceutical press, London.
- Zatz, J.L., Berry, J.J. y Alderman, D.A., **1996**. Viscosity-imparting agent in disperse system. En: Lieberman, H.A., Rieger, M.M. y Banker, G.S., *Pharmaceutical dosage forms: disperse systems*, volumen 2, capítulo 7, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 287-312.
- Zuleger, S., Fassichi, R. y Lippold, B.C., **2002**. Polymer particles erosion controlling drug release II. Swelling investigations to clarify the release mechanism. *Int. J. Pharm.* 247, 23-37.
- Zuleger, S. y Lippold, B.C., **2001**. Polymer particles erosion controlling drug release. I. Factor influencing drug release and characterization of the release mechanism. *Int. J. Pharm.*, 217, 139-152.

Publicaciones científicas

Trabajos publicados en revistas científicas relacionados al trabajo de tesis

The improvement of aqueous chemical stability of a model basic drug by ion pairing with acid groups of polyelectrolytes, A.F. Jimenez Kairuz, D.A. Allemandi, R.H. Manzo, *Int. J. Pharm.*, 269, 149-156 (2004).

Equilibrium properties and mechanism of kinetics release of metoclopramide from carbomer hydrogels; Alvaro Jimenez Kairuz, Daniel Allemandi, Ruben H. Manzo, *Int. J. Pharm*, 250 (1) 129-136, (2003).

Release kinetics and up-take studies of model fluoroquinolones from carbomer hydrogels; A. P. Vilches, A. Jimenez Kairuz, F. Alovero, M. E. Olivera, D. Allemandi, R. H. Manzo, *Int. J. Pharm.*, 246, 17-24, (2002).

Mechanism of lidocaine release from carbomer- Lidocaine hydrogels, Alvaro Jimenez Kairuz, Daniel Allemandi, Ruben H. Manzo, *J. Pharm. Sci.*, 91 (1), 267-272, (2002).

Characterization and drugs release studies from swelable drug-polyelectrolyte matrix (SDPM); Alvaro F. Jimenez Kairuz, Juan M. Llabot, Daniel A. Allemandi, Ruben H. Manzo, *en consideración: Int. J. Pharm. (KU-2168)*, Enero (2004).

Presentaciones en congresos relacionados al trabajo de tesis

Estudio de la cinética y velocidad de liberación de fármacos (F) desde matrices carbomer- F (C-F). A.F. Jimenez Kairuz, J.M. Llabot, D.A. Allemandi y R.H. Manzo, *Congreso Farmacéutico Argentino, Tucumán, 10-12 Octubre de 2003.*

Caracterización fisicoquímica y cinética de liberación de ciprofloxacino (Cip) desde matrices de Carbomer-Cip. Bermudez J.M., Jimenez Kairuz A.F., Allemandi D.A. y Manzo R.H. *Congreso Farmacéutico Argentino, Tucumán, 10-12 Octubre de 2003.*

Utilización de Eudragit-E100 como portador de fármacos ácidos. Preparación y caracterización. Quinteros, D.A., Jimenez Kairuz, A.F.; Allemandi, D.A. y Manzo, R.H., *Congreso Farmacéutico Argentino, Tucumán, 10-12 Octubre de 2003.*

Una estrategia para aumentar la estabilidad química de drogas básicas en solución por formación de pares iónicos con polielectrolitos ácidos, A. Jimenez Kairuz, D. Allemandi, R. Manzo, *IX Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica industrial, Bs. As, 24-29 de Junio 2002.*

Equilibrios y cinética de liberación de metoclopramida (M) desde hidrogeles de carbomer (C), Jimenez Kairuz, Alvaro; Allemandi, Daniel; Manzo, Ruben H., *XIII Simposio Nacional de Química Orgánica, Huerta Grande, Cba., 13-14 de noviembre, 2001.*

Relationship between the degree of ion pairing and the releasing kinetics of lidocaine from carbomer-lidocaine hydrogels. A. Jimenez Kairuz, D. Allemandi, R.H. Manzo, *Pharmaceutical Congress of the Americas, Orlando, Florida, USA, 24-29 de marzo, 2001.*

Hidrogeles (C-L) de carbomer (C) neutralizado con lidocaina (L). Distribución de especies libres y bajo la forma de par iónico en función de la proporción de L y de la concentración (C-L), A. Jimenez Kairuz, D. Allemandi, R.H. Manzo, *Vº Simposio Internacional "Polímeros de uso en Sistemas de Liberación Controlada: Bases y Aplicaciones", Bs. As., 13-14 de Noviembre, 2000.*

Cinética y mecanismo de liberación de lidocaina (L) desde hidrogeles (C-L) de carbomer (C). A. Jimenez Kairuz, D. Allemandi, R.H. Manzo, *Vº Simposio Internacional "Polímeros de uso en Sistemas de Liberación Controlada: Bases y Aplicaciones", Bs. As., 13-14 de Noviembre, 2000.*

Modulación de la liberación de lidocaina desde una matriz carbopol- lidocaina (C-L), A. Jimenez Kairuz, D. Allemandi, R. H. Manzo, *14° Congreso Farmacéutico Argentino, Bs. As., 28-30 abril, 2000.*

Matrices hidrofílicas constituidas por polielectrolitos cargados con drogas ionizables, A. Jimenez Kairuz, D. Allemandi, R. Manzo, *VIII Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica industrial, Bs. As, 14 al 19 Junio, 1999.*

Otras publicaciones en revistas y congresos.

Coagels from alkyl-6-O-ascorbic acid derivatives as drug carriers: structure and rheology. Palma, S., Jimenez Kairuz, A., Fratoni, L., Lo Nostro, P., Manzo, R. y Allemandi, D., *Il Farmaco, 58, 1271-1276 (2003).*

Agregados Supramoleculares de Esteres del Acido Ascórbico: Aspectos Estructurales y Reológicos. S.D. Palma, A.F. Jimenez Kairuz, R.H. Manzo, L. Fratoni, P. Lo Nostro y D.A. Allemandi., *Farmapolis 2002, Florianapolis, Brasil. Diciembre, 2002.*

Investigación y Desarrollo de nuevas drogas y sistemas farmacoterapéuticos Manzo Ruben H. (Grupo de trabajo Allemandi, D; Alovero, F; Olivera, M; Vilches, A; Palma, S; Jimenez-Kairuz, A; Ramirez Rigo, M; Llabot, J.; Mazzieri, M.; Fallati, C.; Nieto, M). *TEMAS de Ciencia y Tecnología Publicación de SECyT-UNC, Córdoba, Artículo de difusión (review), (2001).*

Lágrimas artificiales utilizadas en Argentina: Evaluación de propiedades relacionadas con su formulación, A.F. Jimenez Kairuz, D.A. Allemandi, S.D. Palma y R.H. Manzo, *Acta Farmacéutica Bonaerense, 19 (1), 53-8 (2000).*

Monitoreo de los hábitos alimentarios para la posterior implementación de atención farmacéutica; S. Palma, A. Jimenez Kairuz, *VII Congreso Argentino del Medicamento, Mar del Plata. 14-17 Agosto, 1998.*