

QUIMIVITA, S.A.

ADMINISTRACIÓN Y ALMACÉN:
C/ SARASATE, NAVE INDUSTRIAL Nº 8
08930 SAN ADRIAN DEL BESOS
(BARCELONA)
TEL: (93) 462 29 11 - FAX (93) 381 19 04
TELEX: 80985 vitab e

PRODUCTOS QUIMICOS PARA LA INDUSTRIA
FARMACEUTICA, ALIMENTARIA, COSMETICA Y GALVANOPLASTIA.

REACTIVOS PARA LABORATORIO Y SOLUCIONES VALORADAS
ADITIVOS ALIMENTARIOS

CITRATO SODICO 2H₂O, CITRATO POTASICO, CITRATO CALCIO, CITRATO MAGNESICO.

NITRATOS, PARABENS, SORBATOS, PROPIONATOS, CALCIO Y SODIO.

COADYUVANTES TECNOLOGICOS, EXCIPIENTES, VITAMINAS CALIDAD FARMACOPEA.

INTERMEDIOS PARA SINTESIS.

CARBONES ACTIVOS, DECOLORANTES, ABSORVENTES Y DESORODIZANTES.

INTERMEDIOS PARA SINTESIS.

Servicio información: Marque 28

VALIDACIÓN DE PROCESOS Y SISTEMAS

Programa de formación

Barcelona-Madrid. Mayo-Noviembre 1996

- ✓ Validación de Sistemas Informáticos (I). Bases prácticas
- ✓ Gestión de Proyectos de Validación en la Industria
- ✓ Diseño y validación de sistemas de Agua Purificada, Agua para Inyectables y Vapor Limpio
- ✓ Diseño y Validación de Sistemas de Climatización y Flujo Laminar
- ✓ Validación de Procesos de Limpieza
- ✓ Validación de Sistemas Informáticos (II). Metodologías y políticas

Para más información:

SOCIEDAD DE VALIDACIÓN DE SISTEMAS
c/ Hospital, 13 bis
08301 Mataró (Barcelona)
Tel. (93) 796 05 38 Fax: (93) 790 38 89

Organiza:



Sociedad de Validación de Sistemas



Validation Services, Ltd.

Con la participación de la Subdirección de Control Farmacéutico

Servicio información: Marque 29

Aplicaciones de los polímeros en el campo farmacéutico

Sistemas de liberación controlada

M.A. HOLGADO, J. ALVAREZ-FUENTES, R.T. PIÑERO,
M. FERNANDEZ-AREVALO y A.M. RABASCO
*Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Cátedra de Farmacia Galénica.
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.*

1. INTRODUCCION

A partir de la década de los 50, la investigación de sistemas que controlen de forma racional la liberación de fármacos ha sido, y sigue siendo, núcleo permanente de atención dentro de la Industria Farmacéutica. El objetivo primordial en el diseño de estos sistemas es el desarrollo de formas de dosificación que permitan alcanzar concentraciones plasmáticas sostenidas y constantes durante el tiempo deseado, proporcionando así una respuesta terapéutica uniforme [1, 2]. Los primeros sistemas galénicos desarrollados para el control de liberación de fármacos, surgidos en los años 50 [3, 4], han ido evolucionando hacia dispositivos cada vez más complejos y sofisticados que no sólo persiguen el control temporal de la liberación sino, además, una liberación espacial en puntos muy concretos del organismo. Estos nuevos sistemas, conocidos como transportadores direccionables de fármacos

o vectores, aumentan la eficacia terapéutica del principio activo, consiguiendo también una reducción de los efectos adversos [5].

La mayor parte de los estudios efectuados sobre este tema se han dirigido hacia el desarrollo de sistemas de administración por vía oral, por ser ésta la mejor aceptada [6-7]; no obstante, se están investigando en la actualidad otras rutas alternativas, como transdérmica, ocular, nasal y parenteral, que están recibiendo una atención cada vez mayor. El gran auge que están adquiriendo estos dispositivos se debe a los múltiples beneficios que aportan: niveles sanguíneos de fármaco constantes y sostenidos (reduciéndose sus fluctuaciones y, por consiguiente, la aparición de efectos tóxicos y de concentraciones plasmáticas subterapéuticas), disminución en la frecuencia de su administración, aumento en la eficiencia del tratamiento al optimizar el programa terapéutico propuesto y, en definitiva, mejo-

rar la calidad de vida de pacientes sometidos a tratamientos farmacológicos prolongados [2, 6-8]. Por otro lado, desde el punto de vista comercial, el desarrollo de estas nuevas formas galénicas puede ser utilizado como estrategia para relanzar fármacos ya conocidos bajo otras nuevas formas de presentación [2].

No obstante, este tipo de administración también conlleva algunos inconvenientes; por un lado, el encarecimiento de su producción, debido a que el desarrollo de su formulación y la puesta a punto del proceso tecnológico de elaboración son más sofisticados y complejos; por otro, existe el peligro de obtener formulaciones defectuosas que puedan dar lugar a una cesión masiva e incontrolada de principio activo (fenómeno conocido como *dose-dumping*), provocando la consiguiente aparición de efectos tóxicos [7-8].

Es necesario tener en cuenta que antes de proceder al diseño de

estos sistemas, se debe prestar gran atención a las características tanto fisicoquímicas como farmacocinéticas del principio activo vehiculizado, ya que son factores que limitan su selección [8-11]. Si la elección del fármaco no es la adecuada, todo intento en el diseño de estos sistemas de liberación controlada será un rotundo fracaso y todos los esfuerzos empleados en su aplicación resultarán vanos. Por otra parte, no debe olvidarse que los factores fisiológicos ejercen una influencia capital sobre la biodisponibilidad tanto de las formas de dosificación convencionales, como a partir de las formas de liberación controlada [2]. El término "biodisponibilidad óptima" referido a estos últimos sistemas adquiere una especial connotación, ya que debe recordarse que el objetivo primordial pretendido por estos dispositivos es garantizar la seguridad y la constancia en el tiempo del aporte de fármaco. A este respecto, Herraiz y cols. [12] señalan como principales factores el tiempo de tránsito gastrointestinal (especialmente el de vaciado gástrico), pH gastrointestinal, presencia de alimentos en el tracto digestivo, naturaleza de la microflora del colon y determinados estados patológicos. Actualmente, un sistema que intenta minimizar estas diferencias es el H.B.S. o flotador intragástrico [13], que pretende contrarrestar los efectos derivados de la motilidad gástrica.

Para obtener sistemas de liberación controlada se han venido utilizando una gran variedad de técnicas, que englobamos en tres grandes grupos: métodos biológicos, químicos y farmacotécnicos. El lector interesado en el tema puede encontrar una descripción más detallada en una revisión efectuada con anterioridad [1, 5].

De todos ellos, los métodos farmacotécnicos son los que presentan mayores ventajas, ya que al modificar sólo la forma galénica, sin alterar las características de disposición del principio activo, consiguen que aquélla sea la única responsable del proceso de liberación del fármaco. La mayoría de estos métodos utilizan como materia prima sustancias poliméricas. Debido a la evidente influencia que estos excipientes ejercen tanto sobre el proceso tecnológico de elaboración del sistema de

dosificación, como sobre el mecanismo de liberación resultante de él, consideramos interesante realizar una breve revisión sobre el papel desempeñado por estos productos a la hora de diseñar un sistema de liberación controlada.

2. APLICACIONES DE LOS POLIMEROS EN EL CAMPO FARMACEUTICO

Tanto el diseño como la elaboración de medicamentos de acción prolongada suelen ir asociados al empleo de materiales poliméricos como excipientes. El control de la liberación de principios activos a partir de estos sistemas recae en gran medida en el polímero escogido [14]; por ello, actualmente se intenta profundizar en el estudio de sus características y propiedades [2], orientándose todo ello hacia sus aplicaciones en el campo farmacéutico.

Los polímeros pueden definirse como macromoléculas formadas por repeticiones de otras moléculas más pequeñas, denominadas monómeros. Estos pueden unirse de distintas formas, dando lugar a polímeros con diferentes estructuras (lineales, ramificados y reticulados [14]), derivando de estas disposiciones espaciales su comportamiento y características. A título de ejemplo, señalaremos que tanto los polímeros lineales como los ramificados pueden ser solubilizados en diversos medios, mientras que los fuertes enlaces covalentes que mantienen unidas las cadenas en los polímeros reticulados impiden su disolución en cualquier vehículo, pudiendo sufrir sólo hinchamiento hasta un cierto grado, delimitado por sus características estructurales. Es por ello por lo que deben investigarse las propiedades de ordenación de estos productos puesto que van a condicionar en alto grado la liberación de fármacos que vehiculicen [15, 16]. El desarrollo de un dispositivo terapéutico de naturaleza polimérica exige, por tanto, un profundo conocimiento de sus propiedades fisicoquímicas, mecánicas y de biocompatibilidad [14, 15].

El primer paso tras la síntesis de un nuevo polímero es la identificación de su naturaleza y la determinación tanto de su composición como de su estructura. Para ello, se utilizan técnicas de RMN,

difracción de rayos X, espectroscopía IR y microscopía. Igualmente, se identificarán todas las impurezas residuales remanentes tras el proceso de síntesis.

El conocimiento del peso molecular medio del polímero es esencial porque existe una relación directa entre este parámetro y las propiedades del producto. Así, polímeros con bajo peso molecular poseen deficientes propiedades mecánicas, que pueden verse mejoradas al aumentar el tamaño del producto. En este grupo de propiedades mecánicas se determina la relación entre la elongación sufrida por una muestra al ser sometida a una fuerza externa. Este parámetro puede ser determinado con técnicas como la osmometría, viscosimetría, cromatografía de gel y otras basadas en la difusión de la luz.

El grado de cristalinidad de un polímero es otra característica importante que va a condicionar la estructura del mismo. La existencia de zonas cristalinas en un polímero entre sectores amorfos ejerce un efecto considerable sobre sus propiedades, ya que al formar estas regiones un empaquetamiento compacto con fuertes atracciones intermoleculares actúan impidiendo el libre movimiento de otras moléculas [17]. Así, un incremento de la cristalinidad en la estructura polimérica deriva en una reducción de la permeabilidad y difusividad de sustancias, siendo por tanto dicha permeabilidad función de la fracción amorfa del polímero. Como consecuencia, al convertirse en zonas impermeables al agua, la velocidad de los procesos de hidrólisis en estas regiones se ve sensiblemente reducida. La evaluación de estos parámetros se realiza utilizando difracción de rayos X y técnicas de análisis térmico, como DSC y DTA.

El grado de hidrofilia de un polímero se determina por la cantidad de agua capaz de ser absorbida por su estructura. La interacción polímero-agua es un fenómeno de especial consideración, si tenemos en cuenta que los dispositivos poliméricos de liberación controlada deben entrar en contacto con un medio acuoso para alcanzar su objetivo. Según esta interacción, los polímeros pueden ser clasificados global-

mente en hidrófobos, hidrófilos, solubles en agua e hidrogeles. Se consideran polímeros hidrófobos aquellos que absorben menos de un 5 % de agua, aproximadamente, y se caracterizan por poseer cadenas rígidas, alto grado de cristalinidad y presencia de grupos químicos no polares. Por el contrario, se consideran polímeros hidrófilos, aquellos que absorben más del 5 % de agua. Los parámetros estructurales que contribuyen de forma más importante a la hidrofilia de un polímero son: poseer cadenas flexibles, carecer de cristalinidad e incluir ciertos radicales químicos polares tales como grupos amino, carboxilo e hidroxilo. Cuando el polímero, aun teniendo alto peso molecular, es libremente soluble en un disolvente acuoso, se considera que es soluble en agua. Por último, los polímeros denominados hidrogeles son estructuras altamente hidrófilas que no llegan a disolverse en agua por la presencia de entrecruzamientos de carácter covalente.

Continuando con la caracterización de polímeros, el estudio térmico de estas estructuras es interesante porque permite detectar transiciones de fase de primer orden, correspondientes al proceso de fusión (a una temperatura T_f) y transiciones de fase de segundo orden, procedentes de procesos de transición vítrea (a una temperatura T_g). Es esta última temperatura la que marca algunas de las propiedades más importantes de un polímero, tales como la resistencia, flexibilidad y difusividad de moléculas a través de su estructura [14-18]. Esta transición vítrea, causada por un cambio de movilidad de las cadenas que forman el polímero al suministrarle energía térmica, se caracteriza, entre otras cosas, por cambios en el coeficiente de expansión térmico, módulo de elasticidad y capacidad calorífica del polímero. Por debajo del valor de T_g , las cadenas y átomos del polímero poseen una baja movilidad, presentándose el polímero en un estado amorfo, inelástico y quebradizo. Esta situación se denomina *glassy state* y en ella, el volumen libre del polímero llega a ser insuficiente para la movilidad o difusividad de moléculas de fármacos a su través.

Cuando la temperatura supera la

correspondiente a T_g , las cadenas poliméricas sufren movimientos de vibración y rotación, aumentando el coeficiente de expansión térmico, el volumen libre interno y la flexibilidad del polímero. Este estado se denomina *rubbery state*. El valor de T_g depende, entre otros factores, del peso molecular, posición, rigidez y polaridad de las cadenas que forman su estructura, así como de factores instrumentales, entre los que pueden citarse la velocidad de calentamiento y enfriamiento y el tamaño de la muestra. Una vez que el polímero llega a este estado, y dependiendo de su naturaleza y de su T_g , la estructura polimérica puede sufrir cristalización y subsiguiente fusión, seguidos o no de procesos de degradación [18].

La transición de segundo orden es una característica propia de cada estructura polimérica, estando su valor directamente relacionado con las fuerzas intermoleculares y la flexibilidad de las cadenas. Cuando existe una libre rotación en ellas, sin restricciones, los valores de T_g son bajos. Así, por ejemplo, el polidimetilsiloxano posee el más bajo valor de T_g conocido, próximo a los -125°C . Además, el cambio de estructura desde el *glassy state* hasta el *rubbery state* no tiene lugar hasta que las cadenas poliméricas no adquieren suficiente energía térmica para vencer esas fuerzas de unión. Por ello, los polímeros con fuertes interacciones intermoleculares alcanzarán altos valores de T_g . El valor de T_g de un polímero y, en mucho menor grado el valor de T_f , es dependiente de la temperatura ambiente a la que se encuentra sometido [19], pudiendo alterarse por la incorporación de otras sustancias [20,21] o por el tratamiento al que se someta la muestra [22]. Así, Wan y Lim [23] consiguen modificar los valores de T_g de muestras de alcohol polivinílico sometidas a distintos tratamientos térmicos. En este sentido, hay que tener en cuenta que una disminución de la temperatura de transición por debajo de la ambiental se traduce en un incremento en la movilidad de las cadenas poliméricas y, por tanto, en una menor tortuosidad en el entramado matricial que pueda elaborarse con dicho polímero [19, 22]. Dado que la liberación de fármacos desde redes matricia-

les viene gobernada por la permeabilidad, tortuosidad y porosidad de los polímeros formadores, así como por la concentración y solubilidad de los fármacos que puedan vehiculizar, cualquier modificación en la temperatura de transición implicará un cambio en los posteriores perfiles de disolución [16,22]. Esta situación es provocada por las sustancias plastificantes utilizadas en las técnicas de recubrimiento [18, 19, 23-27]. Estas moléculas interactúan con las cadenas del polímero produciendo películas de mayor flexibilidad y calidad. Se caracterizan por ser miscibles con el polímero y poseer una baja velocidad de difusión dentro de su estructura para asegurar así su permanencia [14]. No obstante, este "efecto plastificante" también puede producir consecuencias biofarmacéuticas indeseables tales como incrementar sus propiedades de difusividad a la humedad o a determinados fármacos [28,29].

Otra de las propiedades físicas más relevantes de un polímero es su permeabilidad al paso de moléculas, la cual determina la capacidad de difusión de las mismas. En esta difusividad, que viene caracterizada por la estructura polimérica, repercuten negativamente aumentos en el peso molecular, grado de cristalinidad, grado de entrecruzamiento y tamaño de la molécula que difunde [17]. A su vez, esta permeabilidad es función de la solubilidad del principio activo en el polímero y de la adición de sustancias tales como diluyentes inorgánicos y plastificantes, que condicionan dicha solubilidad y que pueden modular, por tanto, las características de difusión del polímero.

Otro grupo de importantes propiedades físicas son las que se refieren a la densidad, número y tamaño de poros de la estructura polimérica [17]. Estos atributos derivan directamente de la disposición espacial de las cadenas poliméricas, que viene determinada por su método de síntesis. Se estima que el flujo de fármaco a través de productos no porosos se efectúa por difusión; este mecanismo, junto con el transporte mediado por poros, son los que aparecen en polímeros con elevado grado de porosidad. A su vez, en este último grupo es donde puede ejercerse un mayor control

de la liberación por modificaciones en la permeabilidad y porosidad de la estructura.

No todos los tipos de polímeros existentes en el mercado pueden ser utilizados con aplicaciones farmacéuticas. Para poder usarlos con este fin, los polímeros deben poseer la cualidad de ser compatibles con el sustrato biológico en que se encuentren [31]. En la revisión efectuada sobre este tema encontramos la definición del término biocompatibilidad propuesta por Bauser: la biocompatibilidad de un polímero se caracteriza por la ausencia de efectos sobre el sistema biológico. Doelker [31] propone que el polímero elegido, biodegradable o no, no debe ser tóxico, mutagénico, teratogénico, trombogénico, inmunógeno y productor de reacciones inflamatorias. Como es lógico, las exigencias requeridas para los polímeros administrados por vía parenteral son más estrictas que las precisadas para cualquier otra vía. Cuando estas sustancias entran en contacto con un organismo o medio biológico, pueden presentarse dos situaciones [15]:

- Que el polímero sea considerado como un sustrato inerte, no sufriendo alteración alguna ni él ni el medio circundante. Se trata entonces de un polímero no biodegradable.

- Que el polímero se degrade más o menos rápidamente por diferentes mecanismos. Los productos originados tras su biodegradación no deben resultar tóxicos y ser eliminados en un corto período de tiempo.

A su vez, el tejido vivo reacciona ante el polímero, al que considera un cuerpo extraño. Esta acción puede evaluarse mediante ensayos de biocompatibilidad *in vitro* e *in vivo*, cuya relación queda recogida en trabajos de Christ y Pourcelot [15].

De forma paralela, como en cualquier programa de preformulación, es necesario estudiar la interacción fármaco-polímero [30]: el principio activo no debe sufrir modificaciones en sus características al entrar en contacto con el material polimérico y viceversa.

3. CLASIFICACION DE POLIMEROS

Debido a la complejidad de los aspectos a considerar a la hora de

optimizar una forma de liberación controlada, no es posible concebir una clasificación de polímeros que atienda a un único criterio. Según indica Doelker [31], una clasificación completa debe contemplar los siguientes puntos:

- Origen del sustrato (natural o sintético).
- Composición química (grupos funcionales, ionización, reticulación).
- Naturaleza fisicoquímica (hidrofilia, hinchamiento, solubilidad, grado de cristalinidad, temperatura de transición vítrea).
- Biodegradabilidad o estabilidad química.
- Propiedades mecánicas.
- Propiedades bioadhesivas.
- Naturaleza del principio activo que vehiculice.
- Forma galénica hacia la que vaya a ser procesado.
- Mecanismo y cinética de liberación deseada del fármaco.

En nuestro caso, hemos creído más interesante seguir una clasificación basada en las propiedades de biodegradabilidad e hidrofilia, siguiendo la también propuesta por Doelker [31]. Ambos conceptos juegan un papel relevante en el mecanismo de cesión del principio activo. Por un lado, la degradación del polímero es, a veces, un paso obligado para que se cumpla el programa terapéutico deseado y, por otro, la penetración del agua en el sistema es absolutamente esencial para que se produzca la liberación medicamentosa. Según estos criterios, los polímeros utilizados como sustratos en la liberación controlada de fármacos pueden clasificarse en:

- Polímeros no biodegradables:
 - Hidrófilos: de hinchamiento continuo y limitado.
 - Hidrófobos.
- Polímeros biodegradables:
 - Hidrófilos.
 - Hidrófobos.

De forma general, puede establecerse una correspondencia entre la naturaleza del material polimérico y el mecanismo de liberación que origina, dando lugar a la siguiente clasificación:

- Sistemas controlados por difusión: pueden ser de tipo matriz o de tipo reservorio, conteniendo polímeros no biodegradables o biodegradables hidrófilos.

- Sistemas controlados químicamente: la velocidad de liberación del principio activo es controlada por una reacción química que puede ser hidrolítica, enzimática, de ionización o protonación, se produce la erosión del polímero y cesión del fármaco en su totalidad.

- Sistemas controlados por la acción del disolvente: estos dispositivos, elaborados con polímeros no biodegradables, responden a dos tipos diferentes de mecanismos de liberación: ósmosis e hinchamiento.

4. BIBLIOGRAFIA

- [1] Holgado, M.A.; Fernández-Arévalo, M.; Rabasco, A.M.: "Sistemas de liberación controlada. I. Conceptos, criterios de elección de fármacos y métodos de obtención biológicos y químicos". INDUSTRIA FARMACEUTICA, 5, (1), pág. 109 - 115 (1990).
- [2] Arnaud, P.; Barthelemy, C.; Beaufort, S.; Boutin, M.S.; Caporal, J.; Compagnon, J.; Guyot A.M.; Malfroid, F.; Philippon, F.: "Les essais de dissolution des formes solides pour voie orale. Mise au point biopharmaceutique et relations avec la biodisponibilité. Rapport d'une commission SFSTP". S.T.P. Pharma Pratiques, 2, (6), pág. 500 - 506 (1992).
- [3] Shangraw, R.F.: "Design and formulation of sustained release theophylline dosage forms". Drug Dev. Ind. Pharm., 14, (2 & 3), pág. 319 - 335 (1988).
- [4] Gibaldi, M.: "Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics", 3rd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1984, p. 116.
- [5] Holgado, M.A.; Fernández-Arévalo, M.; Rabasco, A.M.: "Sistemas de liberación controlada. II. Métodos de obtención farmacotécnicos". INDUSTRIA FARMACEUTICA, 5, (2), pág. 67 - 78 (1990).
- [6] Ristchel, W.A.: "Biopharmaceutic and pharmacokinetic aspects in the design of controlled release peroral drug delivery systems". Drug Dev. Ind. Pharm., 15, (6 & 7), pág. 1.073 - 1.103 (1989).
- [7] Khan, M.Z.I.: "Recent trends and progress in sustained or controlled oral delivery of some water soluble drugs: Morphine salts, Diltiazem and Captopril". Drug Dev. Ind. Pharm., 21, (9), pág. 1.037 - 1.070 (1995).
- [8] Welling, P.G.: "Oral controlled drug administration". Drug Dev. Ind. Pharm., 9, (7), pág. 1.185 - 1.225 (1983).
- [9] Cadorniga, R.: "L'application des critères pharmacocinétiques à la sélection des médicaments incorporés dans les formes pharmaceutiques orales à libération prolongée". I Congrès Européen de Biopharmacie et Pharmacocinétique, Clermont Ferrand, (1981).
- [10] Herraiz, M.; Garrigues, T.M.; Pladelfina, J.M.: "Formas farmacéuticas orales de cesión sostenida: Aspectos biofarmacéuticos. (II). Requisitos para formulación sostenida". INDUSTRIA FARMACEUTICA, 5, (4), pág. 45 - 50 (1990).

[11] Davis, S.S.: "The design and evaluation of controlled release dosage forms for oral delivery". S.T.P. Pharma, 3, (5), pág. 412 - 417 (1987).

[12] Herraiz, M.; Garrigues, T.M.; Pladelfina, J.M.: "Formas farmacéuticas orales de cesión sostenida: Aspectos biofarmacéuticos. (I). Factores que afectan a la biodisponibilidad". INDUSTRIA FARMACEUTICA, 5, (3), pág. 49 - 55 (1990).

[13] Phuapradit, W.; Bolton, S.: "The influence of tablet density on the human oral absorption of sustained release acetaminophen matrix tablets". Drug Dev. Ind. Pharm., 17, (8), pág. 1.097 - 1.107 (1991).

[14] Heller, J.: "Fundamentals of polymer science" en "Controlled drug delivery. Fundamentals and applications", (Ed.: J.R. Robinson, V.H.L. Lee), pág. 2nd ed. Marcel Dekker, Inc., New York, (1987).

[15] Christ, F. Pourcelot, Y.: "Biopolymères et pharmaco-technologie". S.T.P. Pharma, 3, (3), pág. 251 - 258 (1987).

[16] Jenquin, M.R.; Sarabia, R.E.; Liebowitz, S.M.: "Relationship of film properties to drug release from monolithic films containing adjuvants". J. Pharm. Sci., 81, (10), pág. 983 - 989 (1992).

[17] Florence, A.T.; Attwood, D.: "Physicochemical principles of Pharmacy", 2nd ed. The McMillan Press Ltd., London, pág. 312 - 313 (1988).

[18] Ford, J.L.; Timins, P.: "Pharmaceutical thermal analysis". Ellis Horwood

Ltd., Chichester, pág. 37, 180 - 181 (1989).

[19] Jenquin, M.R.; Liebowitz, S.M.; Sarabia, R.E.: "Physical and chemical factors influencing the release of drugs from acrylic resin films". J. Pharm. Sci., 79, (9), pág. 811 - 816 (1990).

[20] Okhamafe, A.O.; York, P.: "The glass transition in some pigmented polymer systems used for tablet coating". J. Macromol. Sci.-Phys., B23, (4 - 6), pág. 373 - 382 (1984 - 85).

[21] Lin, S.; Cheng, C.; Perng, R.: "Solid state interaction studies of drug-polymers (II): warfarin-Eudragit E, RL or S resins". Eur. J. Pharm. Sci., 1, 313 - 322 (1994).

[22] Wada, R.; Hyon, S.; Ikada, Y.: "Salt formation of lactic acid oligomers as matrix for sustained release of drugs". J. Pharm. Pharmacol., 43, 605 - 608 (1991).

[23] Wan, L.S.C.; Lim, L.Y.: "Drug release from heat-treated polyvinyl alcohol films". Drug Dev. Ind. Pharm., 18, (17), pág. 1.895 - 1.906 (1992).

[24] Okhamafe, A.O.; York, P.: "Studies of interaction phenomena in aqueous-based film coatings containing soluble additives using thermal analysis techniques". J. Pharm. Sci., 77, (5), pág. 438 - 443 (1988).

[25] Muhammad, N.A.; Boisvert, W.; Harris, M.R.; Weiss, J.: "Evaluation of hydroxypropylmethylcellulose phthalate 50 as film forming polymer from aqueous

dispersion systems". Drug Dev. Ind. Pharm., 18, (16), pág. 1.787 - 1.797 (1992).

[26] Bodmeier, R.; Paeratakul, O.: "Leaching of water-soluble plasticizers from polymeric films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions". Drug Dev. Ind. Pharm., 18, (17), pág. 1.865 - 1.882 (1992).

[27] Muhammad, N.A.; Boisvert, W.; Harris, M.R.; Weiss, J.: "Modifying the release properties of Eudragit® L30D". Drug Dev. Ind. Pharm., 17, (18), pág. 2.497 - 2.509 (1991).

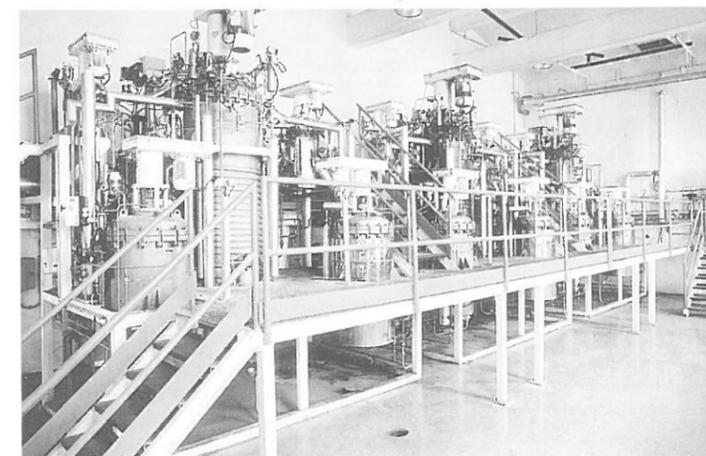
[28] Okhamafe, A.O.; York, P.: "Thermal characterization of drug/polymer and excipient/polymer interactions in some film coating formulation". J. Pharm. Pharmacol., 41, (1), pág. 1 - 6 (1989).

[29] Liebowitz, S.M.; Ichizuka, K.; McGonity, J.W.: "Physicochemical factors influencing drug release from acrylic resin films" en "Pharmaceutical technology: controlled drugs release", (Ed.: M.H. Rubinstein), pág. Ellis Horwood Ltd., Chichester, vol. 1, pág. 9 - 16 (1987).

[30] Hartauer, K.J.; Gillory, K.J.: "A comparison of diffuse reflectance FT-IR spectroscopy and DSC in the characterization of a drug-excipient interaction". Drug Dev. Ind. Pharm., 17, (4), pág. 617 - 630 (1991).

[31] Doelker, E.: "Proposition de classification des polymères biocompatibles pour les formes médicamenteuses à libération contrôlée". S.T.P. Pharma, 3, (3), pág. 207 - 215 (1987).

FERMENTACIONES Y SINTESIS ESPAÑOLAS, S.A. MATERIAS PRIMAS PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA



Nuestra actividad más importante es la producción por síntesis química o fermentación, y comercialización de materias primas y productos farmacéuticos intermedios.

Fermentaciones y Síntesis Españolas, S.A.

Pº del Deleite, s/n - 28300 Aranjuez (MADRID)

Tél. (91) 891 02 40 Fax. (91) 892 35 60

FOSFOMICINA

ERITROMICINA

FAMOTIDINA

OROTATO DE CARNITINA

**PENICILINAS
SEMISINTETICAS**

Fyse