

R-11929

T941



UNIVERSIDAD  
de SEVILLA

**"ELABORACION Y CARACTERIZACION  
DE COMPLEJOS POLIMERICOS ANTIGRIPALES  
DE CESION PROLONGADA"**

**Memoria presentada por Ramón Tomás Piñero Díaz  
para optar al grado de Licenciatura en Farmacia**

**Sevilla, Noviembre de 1996**

L65 800646



UNIVERSIDAD  
de SEVILLA

Memoria presentada por Ramón Tomás Piñero Díaz para optar al Grado de  
Licenciatura en Farmacia.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ramón T. Piñero', enclosed within a large, loopy scribble.

Fdo.: Ramón Tomás Piñero Díaz

VºBº

Los Directores de la Tesis de Licenciatura

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mercedes Fernández Arévalo', enclosed within a large, loopy scribble.

Fdo.: Dra. Dª Mercedes Fernández Arévalo, Profesora Titular de Tecnología  
Farmacéutica y Biofarmacia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de  
Sevilla

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mª Angeles Holgado Villafuerte', enclosed within a large, loopy scribble.

Fdo.: Dra. Dª Mª Angeles Holgado Villafuerte, Prof. Ayudante del  
Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Farmacología  
de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla



UNIVERSIDAD  
de SEVILLA

MERCEDES FERNANDEZ AREVALO, Prof. Titular de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: que la Memoria presentada por D. Ramón Tomás Piñero Díaz para optar al Grado de Licenciado en Farmacia, ha sido dirigida por la Dra. D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Angeles Holgado Villafuerte y la Profesora que suscribe, habiéndose realizado en el Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Farmacología, y reuniendo todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Lo que suscribe en Sevilla, a treinta de Octubre de mil novecientos noventa y seis.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Prof. Mercedes Fernández Arevalo', written over a long horizontal line.



UNIVERSIDAD  
de SEVILLA

ELISA MARHUENDA REQUENA, Directora del Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: que la Tesis de Licenciatura elaborada por el Licenciado en Farmacia D. Ramón Tomás Piñero Díaz, ha sido dirigida por las Dras. D<sup>a</sup> Mercedes Fernández Arévalo y D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Angeles Holgado Villafuerte, habiéndose realizado en este Departamento, cumpliendo con todas las normativas vigentes.

Sevilla, 30 de Octubre de 1996

## AGRADECIMIENTOS

*Deseo expresar mi agradecimiento a las doctoras D<sup>a</sup> Mercedes Fernández Arévalo y D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Angeles Holgado Villafuerte, por su acertada dirección y constante ayuda, así como por el interés que en todo momento han demostrado hacia este trabajo.*

*A Josefa Alvarez Fuentes, por su inestimable ayuda y su colaboración en numerosos aspectos de la parte experimental.*

*A la División Farmacéutica de la Sociedad de Productos Químicos Sevillanos, S.A. y en concreto a D. Gonzalo Bonelo, sin los cuales no habría sido posible la consecución de la presente Tesis de Licenciatura.*

*A mis compañeros D. Antonio M. Rabasco Alvarez, D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> del Carmen Soriano Villegas, D. Isidoro Caraballo Rodríguez, D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Teresa Vela García, D<sup>a</sup> Luz M<sup>a</sup> Melgoza, D<sup>a</sup> Lydia López Hernández, D<sup>a</sup> Mónica Millán Jiménez, D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Eugenia de Medina así como a los restantes miembros del grupo de investigación Sistemas de Liberación Controlada por su ayuda y amistad.*

*Finalmente, al resto de los miembros de la Cátedra de Farmacia Galénica, por el apoyo y estímulo prestado, y a todas aquellas personas que, de un modo u otro, han colaborado en este trabajo.*

*A Mayte*

*A mi padre*

*A mi madre*

*A mis hermanos*

*A mi familia*

*La gripe es una enfermedad con personalidad propia que puede producir graves complicaciones en determinados grupos de riesgo (pacientes asmáticos, diabéticos, enfermos con hipertensión arterial, con valvulopatías, determinados cuadros patológicos metabólicos, enfermos renales crónicos, con inmunodepresión, etc.), así como en personas en edades extremas de la vida.*

*Los virus implicados en estos procesos son visitantes inoportunos y contumaces que, aunque nunca nos abandonan, se hacen notar para los habitantes del hemisferio norte, con mayor frecuencia desde el otoño. Ya durante el invierno y gran parte de la primavera se convierten en perennes e impertinentes huéspedes.*

*Poco a poco, el entorno familiar, el lugar de trabajo, las escuelas y otros lugares van poblándose de un horizonte de toses y estornudos. Es la señal de que los virus respiratorios, fieles a su cita, ya están sueltos entre nosotros.*

*Las infecciones respiratorias agudas de las vías superiores producidas por virus (resfriado común) van a producir alteraciones benignas y autolimitadas. Sin embargo, son causa mayor de absentismo laboral y escolar, produciendo al mismo tiempo un alto consumo de farmacia y de consultas médicas. Aunque puede estar producido por diferentes tipos de virus, los más frecuentes son los rinovirus, sobre todo durante el otoño. La infección puede estar facilitada por la fatiga excesiva, el estrés emocional, los trastornos alérgicos nasofaríngeos y durante la fase media del ciclo menstrual. Sus síntomas son bien conocidos por todos; característicamente no debe cursar con fiebre y dura pocos días. Su presencia es constante (endémica) o evoluciona en*

oleadas (epidemias). El reservorio es el hombre y son procesos muy contagiosos difíciles de evitar: el lavado de manos, evitar los lugares cerrados y hacinados, colocar la mano o un pañuelo al estornudar o toser y el evitar ser excesivamente cariñoso son prudentes medidas de control que en algo pueden ayudar a evitar o entorpecer la difusión de la enfermedad. O al menos indican buen gusto y maneras. Se calcula que más de dieciseis millones de españoles llegarán a padecerlos durante esta campaña y, probablemente, con una reiteración de tres-cuatro episodios durante la misma.

La gripe genuina, más limitada en número de casos (unos cinco millones de españoles), es una enfermedad respiratoria aguda producida por los virus gripales. Afecta, sobre todo, aunque no exclusivamente, al aparato respiratorio y se acompaña de importantes síntomas generales: fiebre, dolor de cabeza, malestar y quebrantamientos generales, dolores musculares y articulares, etc. Por sí misma, o a través de complicaciones, es causa de padecimiento grave y hasta de mortalidad, sobre todo cuando afecta a personas debilitadas con enfermedades crónicas o en las edades extremas de la vida y, además, la enfermedad viral puede, secundariamente, complicarse con infección por bacterias sobreañadidas. Su presentación es explosiva y en forma epidémica. El inicio de la epidemia es brusco; se mantiene en meseta durante dos o tres meses y también cesa abruptamente. El signo más sensible del comienzo de una epidemia gripal suele ser el aumento de consultas médicas de la población infantil con síntomas respiratorios y fiebre. Las aulas se despueblan y el introductor del virus en los hogares suele ser la población infantil. Al final hay un notorio incremento de ingresos hospitalarios con complicaciones pulmonares. Las primeras víctimas de las epidemias suelen pasar la enfermedad de forma explosiva pero breve, en uno o dos días (el popular "trancazo"), mientras que, posteriormente, los pacientes aquejan mayor intensidad y prolongación del proceso, como si el virus, en cada pase por el humano, adquiriera nuevos bríos y mayor agresividad. El anciano, más resistente para contraer la enfermedad, sin embargo la padece de forma más grave y está expuesto a complicaciones con mortalidad bastante más elevada. La gran contagiosidad de la gripe y las fáciles y rápidas comunicaciones actuales favorecen la propagación del virus a los confines del mundo.



# INDICE

<b>1. INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Antecedentes históricos e interés actual .....	1
1.1.2. Terminología empleada en los S.L.C. ....	3
1.1.3. Objetivos de los S.L.C. ....	4
1.1.4. Ventajas e inconvenientes de los S.L.C. ....	5
1.1.5. Criterios de elección de los fármacos usados en los S.L.C. ....	7
1.1.5.1. Propiedades fisicoquímicas .....	7
1.1.5.2. Propiedades biofarmacéuticas .....	11
1.1.6. Métodos para controlar niveles plasmáticos .....	16
1.1.6.1. Métodos biológicos .....	16
1.1.6.2. Métodos químicos .....	17
1.1.6.3. Métodos farmacotécnicos .....	18
1.1.7. Complejos poliméricos .....	33
<b>1.2. FARMACOS ANTIGRIPALES: ANTITUSIGENOS,         ANTIHIISTAMINICOS Y SIMPATICOMIMETICOS .....</b>	<b>35</b>
1.2.1. Antitusígenos .....	38
1.2.1.1. Dextrometorfano.....	39
1.2.2. Antihistamínicos .....	40
1.2.2.1. Difenhidramina .....	42
1.2.3. Simpaticomiméticos .....	43
1.2.3.1. Pseudoefedrina .....	44
1.2.3.2. Fenilpropanolamina .....	45
<b>1.3. OBJETIVOS .....</b>	<b>46</b>
 <b>2. MATERIALES Y METODOS .....</b>	 <b>49</b>
<b>2.1. MATERIALES .....</b>	<b>49</b>
<b>2.2. ESTUDIOS DE PREFORMULACION .....</b>	<b>50</b>
2.2.1. Métodos de cuantificación de los fármacos .....	50
2.2.2. Determinación del pK <sub>a</sub> .....	52
2.2.3. Determinación de la solubilidad acuosa.	

Influencia del pH y de la fuerza iónica .....	52
2.2.4. Determinación del coeficiente de reparto octanol/agua .....	54
2.2.5. Caracterización térmica de los fármacos .....	55
2.2.6. Estudios de compatibilidad .....	55
<b>2.3. TECNICA DE COMPLEJACION .....</b>	<b>57</b>
<b>2.4. CARACTERIZACION DE LOS COMPLEJOS ELABORADOS .....</b>	<b>59</b>
2.4.1. Cuantificación del contenido en fármaco de los complejos elaborados .....	59
2.4.2. Caracterización térmica .....	59
2.4.3. Ensayo de liberación .....	60
<b>3. RESULTADOS Y DISCUSION .....</b>	<b>63</b>
<b>3.1. ESTUDIOS DE PREFORMULACION .....</b>	<b>63</b>
3.1.1. Métodos de cuantificación de los fármacos .....	63
3.1.2. Determinación del $pK_a$ .....	67
3.1.3. Determinación de la solubilidad acuosa. Influencia del pH y de la fuerza iónica .....	69
3.1.4. Determinación del coeficiente de reparto octanol/agua .....	78
3.1.5. Caracterización térmica de los fármacos .....	80
3.1.6. Estudios de compatibilidad .....	82
3.1.6.1. Estudio comparativo de los termogramas de la mezcla física y del producto obtenido tras la aplicación de la reacción de complejación propuesta .....	84
3.1.6.2. Análisis de los factores relacionados con el proceso de reacción de complejación que pueden modificar el comportamiento térmico de las sustancias iniciales .....	89
3.1.6.2.1. Influencia del grado de neutralización del	

Eudragit® L30D .....	89
3.1.6.2.2. Influencia de la inclusión de fármacos en el Eudragit® L30D .....	89
3.2. ESTUDIO DE LA REACCION DE COMPLEJACION .....	93
3.3. ENSAYO DE LIBERACION .....	101
4. CONCLUSIONES .....	109
5. BIBLIOGRAFIA .....	113

# INTRODUCCION

## **1. INTRODUCCION**

El presente trabajo de investigación es parte de un proyecto financiado por la División Farmacéutica de la Sociedad de Productos Químicos Sevillanos, S.A., para elaborar un medicamento de acción prolongada consistente en la asociación de una serie de fármacos con actividad adecuada para el tratamiento o alivio de los síntomas gripales y de los producidos por el catarro común.

Como es bien sabido, los síntomas de un síndrome gripal incluyen malestar general, congestión nasal, tos que al principio suele ser seca, fiebre, cefalea y dolores osteoarticulares y musculares. El tratamiento de estos cuadros es sintomático, puesto que sus agentes causales son virus, frente a los que no sirven de nada los antibióticos.

Para aliviar estos síntomas se requiere, por tanto, la asociación de un número importante de fármacos, entre los que habitualmente se incluyen antitusígenos, antihistamínicos, aminas simpaticomiméticas con actividad descongestiva y analgésicos antipiréticos, vitamina C, además de sustancias coadyuvantes como aromatizantes y saborizantes, entre otras.

De toda esta asociación medicamentosa, sólo de los tres primeros grupos resulta interesante diseñar un sistema que prolongue su respuesta terapéutica. Y este es el objetivo básico del presente trabajo de investigación: el desarrollo de un sistema que permita controlar la cesión de antitusígenos, antihistamínicos y descongestionantes.

### **1.1. SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA**

#### **1.1.1. Antecedentes históricos e interés actual**

La Industria Farmacéutica actual se esfuerza en el desarrollo de formas de administración que sepan controlar, por sí mismas, los perfiles de liberación de los principios activos que vehiculizan (Voigt y Bornschein, 1982; Park y

cols., 1984).

La investigación de estos sistemas surge como consecuencia de las limitaciones que conllevan las formas de dosificación tradicionales para determinados fármacos que, debido a su reducida semivida biológica, necesitan administraciones continuas para conseguir mantener niveles plasmáticos efectivos, por lo que, en general, no ofrecen plena efectividad ni seguridad desde el punto de vista terapéutico (Därr, 1981; Voigt y Bornschein, 1982). El principal interés del diseño de estos sistemas radica en que, gracias a la liberación controlada del fármaco, proporcionan una respuesta terapéutica continua y uniforme al permitir que se alcancen concentraciones plasmáticas sostenidas y constantes (Zahirul y Khan, 1995). En función de sus características de liberación, los sistemas de liberación controlada (S.L.C.) ofrecen nuevas perspectivas en el campo farmacéutico en cuanto a un uso más racional del medicamento, constituyendo así una de las alternativas más favorables para la optimización de la terapia medicamentosa.

En la actualidad, existen en el mercado farmacéutico numerosos productos que suministran el principio activo de forma controlada. Los primeros intentos realizados en este campo buscaron prolongar la liberación del fármaco en el organismo recurriendo a medicamentos con cubierta de lenta disolución, comprimidos elaborados con alta presión o mediante formulaciones que vehiculizan el principio activo bajo formas que presentan menor solubilidad en los fluidos corporales (Hess, 1985; Longer y Robinson, 1990).

Actualmente, son muchos los proyectos que proponen nuevos modelos y distintas técnicas que permitan llevar a cabo una liberación más o menos controlada del fármaco vehiculado.

Con este trabajo experimental se continúa una línea de investigación sobre S.L.C. iniciada por nuestro grupo en el año 1989. Desde entonces hemos

trabajado con sistemas matriciales de diversos tipos, técnicas de recubrimiento, complejos poliméricos y aplicación de nuevas teorías sobre el estudio de S.L.C., como la Teoría de la Percolación, etc.

### **1.1.2. Terminología empleada en los S.L.C.**

Los términos más frecuentes encontrados en la bibliografía para calificar a estos sistemas son los de *liberación sostenida* o *liberación controlada*; también pueden hallarse expresiones tales como *liberación prolongada*, *liberación extendida*, *liberación programada* o *formas depot* (Därr, 1981; Voigt y Bornschein, 1982; Ansel, 1985; Lordi, 1986; Longer y Robinson, 1990; Holgado y cols., 1990a).

Como puede comprobarse, se trata de una terminología poco precisa y ambigua. Debido a esto, la *Food and Drug Administration* (F.D.A.) ha aclarado algunos de estos conceptos mediante el empleo de la siguiente clasificación (Sánchez y Marín, 1987; Holgado y cols., 1990a):

- A. Formas de liberación retardada o *formas retard*, que liberan el principio activo algún tiempo después de su administración. No se consideran formas de liberación controlada propiamente dichas porque no consiguen una prolongación del efecto terapéutico, sino un retardo en su inicio.
- B. Formas de liberación controlada, que se caracterizan por la cesión controlada del fármaco proporcionando niveles hemáticos más uniformes y prolongados. Son los verdaderos S.L.C. y, como tales, deben cumplir una serie de condicionantes considerados como ideales:
  - Alcanzar con rapidez el óptimo nivel sanguíneo efectivo.
  - Garantizar niveles plasmáticos constantes.
  - Mantener el efecto terapéutico uniforme durante el tiempo



deseado.

- Impedir que la concentración del fármaco alcance niveles tóxicos, reduciendo los efectos secundarios indeseables.

A su vez, el término de liberación controlada agrupa distintos sistemas de administración:

1. Formas de liberación continua o sostenida, que son las ideales desde el punto de vista terapéutico al mantener niveles plasmáticos constantes de fármaco en sangre o en el tejido al que van destinadas gracias a un mecanismo de cesión que permite alcanzar niveles plasmáticos similares a la perfusión i.v.
2. Formas de liberación prolongada, son aquellas que inicialmente proporcionan una cantidad de fármaco igual a una dosis simple habitual para luego ceder gradualmente el resto, en un período de tiempo que normalmente es de menor duración que el total deseado.
3. Formas de liberación repetida, son aquéllas que liberan el principio activo en fracciones más o menos iguales y regulares o no en el tiempo. Un fallo en el mecanismo de retardo produciría en la mayoría de los casos una sobredosificación.

Otros sistemas de mayor especificidad considerados en liberación controlada son aquéllos que se engloban bajo el término general de *Vectorización* en los que la transferencia de fármaco se concreta en el propio receptor, dentro del órgano o tejido diana (Longer y Robinson, 1990).

### **1.1.3. Objetivos de los S.L.C.**

La ubicación espacial y la distribución temporal del fármaco en el

organismo son los dos objetivos fundamentales de los S.L.C. (Lordi, 1986; Longer y Robinson, 1990).

La ubicación espacial es la orientación del fármaco hacia un órgano o tejido específico. A su vez, la distribución temporal consiste en alcanzar niveles terapéuticos efectivos en un tiempo muy breve y mantenerlos hasta la casi total recuperación del paciente. Estos fines son difíciles de lograr y lo que un S.L.C. trata de controlar, al menos, es la liberación del principio activo, intentando conseguir una alta especificidad en el lugar de acción (Artalejo y cols., 1988).

De este modo, con la cesión controlada del fármaco se logra la mínima concentración plasmática efectiva en el menor tiempo posible, manteniéndola durante un período prolongado (Ansel, 1985; Lordi, 1986; Sánchez y Marín, 1987). Gracias a ello, se hace factible el obtener una formulación que facilite un control más racional en la liberación del principio activo.

#### **1.1.4. Ventajas e inconvenientes de los S.L.C.**

Entre las principales ventajas que proporcionan los S.L.C. pueden citarse las siguientes (Conrad y Robinson, 1982; Verdejo, 1986; Holgado y cols., 1990a):

1. Niveles sanguíneos constantes y sostenidos y, por tanto, un descenso en las fluctuaciones de los niveles plasmáticos del principio activo; se obtiene de esta manera una respuesta terapéutica continua y uniforme.
2. El agente liberado se mantiene más tiempo dentro de los límites terapéuticos y, ya que rara vez esta tasa se rebasa, los efectos indeseables se reducen llegando incluso a eliminarse totalmente.
3. Gracias a las ventajas anteriores, estos sistemas presentan mayor garantía farmacológica frente a las formas tradicionales de dosificación, en las que fácilmente pueden superarse las concentraciones tóxicas

mínimas por acumulación, si el régimen posológico no se ha establecido adecuadamente.

4. El programa terapéutico se cumple con mayor éxito ya que estos sistemas no tienen que administrarse con tanta frecuencia, existiendo así menos oportunidades para omitir inadvertidamente alguna toma e incumplir la pauta de dosificación. Además, el paciente puede prescindir de la administración nocturna.
5. Para fármacos que causen irritación gastrointestinal tras su administración oral, se consiguen reducir estos efectos.

Pero también existen algunos inconvenientes en la administración de estos sistemas (Holgado y cols., 1990a):

1. Como consecuencia de una defectuosa formulación, puede aparecer el efecto denominado *dose dumping*. Este término describe el aporte masivo y rápido, en ocasiones en breves instantes, del fármaco al torrente sanguíneo, ocasionando una sobredosificación que puede derivar en graves consecuencias.
2. Estos sistemas presentan un encarecimiento en su producción, derivado lógicamente de una elaboración más sofisticada y compleja.
3. Una terapia con S.L.C. no permite una repentina supresión del tratamiento o cambio del principio activo, medidas necesarias si se desarrollan efectos adversos significativos. Por lo tanto, un ajuste en las pautas posológicas con estos sistemas es algo más complejo que en el caso de una terapia convencional y de hecho, el médico disfruta de menor flexibilidad a la hora de ajustar el régimen de dosificación, ya que éste viene prefijado por la forma diseñada.

A pesar de estas desventajas, el empleo de los S.L.C. queda plenamente

justificado considerando las notables e importantes ventajas que ofrecen.

### **1.1.5. Criterios de elección de los fármacos usados en los S.L.C.**

Antes de abordar el diseño de un S.L.C. para un principio activo en concreto deben estudiarse sus parámetros farmacocinéticos, determinar si sus efectos terapéuticos se correlacionan con los niveles sanguíneos y conocer su intervalo terapéutico, que incluye la concentración plasmática mínima efectiva y la máxima no tóxica (Lordi, 1986).

Por tanto, es necesario tener un exacto conocimiento de las características fisicoquímicas, farmacocinéticas y clínicas del principio activo a utilizar (Voigt y Bornschein, 1982; Hess, 1985; Longer y Robinson, 1990). La elección de la vía de administración y la duración del tratamiento están condicionadas por todas las variables anteriores que, a su vez, están íntimamente relacionadas entre sí (Longer y Robinson, 1990).

Las características que deben reunir los fármacos a incluir en los S.L.C. (Conrad y Robinson, 1982; Park y cols., 1984; Lordi, 1986; Sánchez y Marín, 1987; Longer y Robinson, 1990; Herráez y cols., 1990) pueden ser englobadas en dos grupos: propiedades fisicoquímicas y propiedades biofarmacéuticas.

A continuación se comentan algunas de las más interesantes.

#### **1.1.5.1. Propiedades fisicoquímicas**

##### **1.1.5.1.1. Solubilidad en agua y pKa**

Son dos propiedades físico-químicas que influyen directamente en la absorción de los fármacos (Aiache y cols., 1990). Estas propiedades influyen tanto en los S.L.C. como en aquéllos donde la cesión no se controla, aunque es en los primeros donde más se deja sentir esta influencia.

La solubilidad acuosa de un fármaco influye directamente sobre su

velocidad de disolución, según la ecuación de Noyes-Whitney (Alvarez-Fuentes y cols., 1995):

$$dC / dt = (D \cdot A / h) \cdot (C_s - C_t)$$

siendo:

$dC / dt$ : velocidad de disolución

D: coeficiente de difusión

h: espesor de la capa de difusión

A: superficie total de las partículas del fármaco

$C_s$ : concentración de saturación del principio activo

$c_t$ : concentración del principio activo a un tiempo t

Como puede apreciarse, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad, por lo que una disminución de ésta trae consigo una reducción en la velocidad de disolución y, por tanto, en algunos casos una menor absorción.

Valores muy extremos de solubilidad son indeseables para formular los S.L.C. (Colaizzi y Pitlick, 1982; Park y cols., 1984; Fiesen y Hagen, 1986). Así, para fármacos con alta solubilidad, es difícil controlar y retrasar su velocidad de disolución. Del mismo modo, una baja solubilidad de un fármaco retrasa su velocidad de disolución por lo que, por sí mismos, permiten proporcionar niveles sanguíneos "sostenidos". En caso de tener que administrar este tipo de compuestos bajo S.L.C. debe tenerse en cuenta que no son sustancias idóneas para los sistemas en donde la liberación se vea controlada, por ejemplo, por procesos de difusión a través de un polímero, ya que la fuerza propulsora de esta difusión depende, en gran medida, de la cantidad de fármaco disuelta en el polímero.

El límite de mínima solubilidad requerido ha sido fijado en 0.1 mg/mL por diversos autores (Conrad y Robinson, 1982; Park y cols., 1984).

Por lo que respecta al  $pK_a$ , la teoría del pH - reparto (Longer y Robinson, 1990) expresa en términos generales que la forma no ionizada de un fármaco se absorberá preferentemente, de forma pasiva, a través de las membranas biológicas.

En el caso de la vía oral, los fármacos que son ácidos débiles permanecen en el estómago, mayoritariamente, en forma no ionizada, de ahí, que su absorción se vea favorecida *a priori*, ya que habría que considerar, además, el factor "superficie de absorción", que a nivel gástrico ejerce una influencia negativa que haría poco lucrativa la absorción en este tramo del tracto gastrointestinal.

Lo contrario sucede con fármacos débilmente básicos, que aparecen de forma ionizada en ese mismo lugar, con lo que su absorción está limitada. En la porción superior del intestino delgado, al ser el pH cercano al neutro, ocurrirá de forma inversa.

De todo esto se deduce que lo ideal en estos sistemas es programar la liberación del fármaco ionizable de acuerdo con los cambios de pH a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, de manera que la cantidad de principio activo que se absorba de modo preferente dé lugar a niveles hemáticos más o menos constantes.

#### 1.1.5.1.2. Coeficiente de reparto

Desde que el fármaco ingresa en el organismo y hasta que se elimina, debe atravesar una serie de barreras biológicas que fundamentalmente son de naturaleza lipoproteica.

Un concepto que define la capacidad del fármaco para atravesar este tipo de membranas es el coeficiente de reparto aceite / agua (Longer y Robinson, 1990) que puede expresarse como

$$K = C_o / C_a$$

siendo:

$C_o$ : concentración del fármaco en la fase orgánica

$C_a$ : concentración del fármaco en la fase acuosa

La importancia de este coeficiente es que la actividad desarrollada por el fármaco está en función directa con su capacidad para atravesar una membrana e interaccionar, posteriormente, con su receptor.

Existe un valor óptimo de este coeficiente para cada fármaco, en el que éste desarrolla su máxima actividad. Valores extremos de este coeficiente no son adecuados para el diseño de S.L.C. (Conrad y Robinson, 1982; Park y cols., 1984; Longer y Robinson, 1990), ya que si están muy por encima del valor óptimo existe cierto peligro de acumulación en los tejidos. Si por el contrario, el valor alcanzado está muy por debajo del óptimo tiene, generalmente, dificultades para atravesar las membranas.

#### 1.1.5.1.3. Estabilidad de los fármacos

En este sentido hay que considerar especialmente los fármacos de administración oral, ya que pueden existir pérdidas si éstos se ven sometidos a procesos hidrolíticos y/o metabólicos en el tracto gastrointestinal.

Generalmente, los S.L.C. de administración oral liberan su contenido a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, por lo que fármacos que presenten inestabilidad en cualquier tramo del mismo no son buenos candidatos para formulaciones de este tipo. Por lo tanto, los fármacos escogidos deben ser completamente estables en los medios gástrico e intestinal (Marín y cols., 1985; Sánchez y Marín, 1987).

#### 1.1.5.1.4. Tamaño molecular

En muchos sistemas de liberación sostenida la cinética de cesión del principio activo viene controlada por su difusión a través de una membrana o de una matriz polimérica.

El grado de difusión de cualquier compuesto puede determinarse por su coeficiente de difusividad; éste, a su vez, está en función del peso molecular de la sustancia (Conrad y Robinson, 1982; Park y cols., 1984; Marín y cols., 1985; Longer y Robinson, 1990). En consecuencia, fármacos con alto peso molecular tendrán coeficientes de difusión bajos, por lo que presentan dificultades para difundir a través de membranas o matrices poliméricas; de ahí que sea desaconsejable su inclusión en dispositivos de liberación controlada que utilicen la difusión como mecanismo de liberación.

Se considera un peso molecular adecuado para difundir a través de membranas, el comprendido entre 500 y 700 (Conrad y Robinson, 1982; Marín y cols., 1985; Sánchez y Marín, 1987; Longer y Robinson, 1990).

#### 1.1.5.2. **Propiedades biofarmacéuticas**

##### 1.1.5.2.1. Absorción

La absorción es el proceso por el que un fármaco alcanza el torrente circulatorio. Es, quizás, uno de los factores más importantes a tener en cuenta a la hora de diseñar S.L.C. (Gibaldi, 1984; Aiache y cols., 1990; Longer y Robinson, 1990).

Para lograr una absorción óptima hay que conseguir, en primer lugar, que la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica sea la correcta, ya que este paso, en algunos casos, puede ser factor limitante para una adecuada absorción.



En segundo lugar, hay que comprobar que la velocidad de liberación sea menor que la velocidad de disolución y absorción (Cadórniga, 1981; Marín y cols., 1985; Sánchez y Marín, 1987; Longer y Robinson, 1990). Es por ello que los fármacos idóneos para estos sistemas deben presentar una velocidad de absorción alta, uniforme y amplia a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, no debiendo existir zonas de absorción específica o ventanas de absorción, así como no estar influida por la variación de los valores de pH (Cadórniga, 1981; Conrad y Robinson, 1982; Colaizzi y Pitlick, 1982; Welling, 1983; Park y cols., 1984; Ansel, 1985; Marín y cols., 1985; Davis, 1987; Sánchez y Marín, 1987; Longer y Robinson, 1990).

#### 1.1.5.2.2. Distribución

Se denomina distribución al proceso por el cual un fármaco alcanza los tejidos orgánicos. El grado y tipo de distribución dependen del peso molecular,  $pK_a$ , liposolubilidad, unión a proteínas plasmáticas y de la existencia de mecanismos de transporte activo (Bochner y cols., 1986). Este proceso debe ser considerado al proyectar la elaboración de un S.L.C., ya que influye directamente en la cinética de eliminación total del principio activo del organismo.

La distribución viene representada por un parámetro farmacocinético denominado volumen de distribución aparente que es una propiedad característica de cada fármaco; se trata de un concepto puramente teórico que da idea del paso del fármaco desde el plasma hacia los tejidos periféricos.

Conociendo el volumen de distribución y la concentración plasmática del fármaco, se puede conocer la cantidad total de fármaco en el organismo en cualquier momento tras su administración, dato de suma importancia para establecer un régimen posológico adecuado y determinar la necesidad de la utilización o no de S.L.C.

Existe una relación inversa entre los procesos de distribución y de eliminación de un fármaco. Aumentos en el volumen de distribución aparente se traducen en una disminución de la eliminación (Conrad y Robinson, 1982), de tal forma que fármacos con un alto volumen de distribución aparente tienen una eliminación muy reducida, por lo que no serían candidatos idóneos para ser administradas bajo formas de liberación controlada.

#### 1.1.5.2.3. Metabolismo

El metabolismo es el proceso de transformación biológica de un fármaco. Generalmente se realiza en el hígado, aunque también puede ocurrir en plasma o en otros tejidos. Los metabolitos obtenidos pueden ser activos o inactivos, tóxicos o atóxicos.

Dentro de este apartado hay que considerar dos aspectos fundamentales (Park y cols., 1984; Longer y Robinson, 1990):

- Capacidad del fármaco para inducir o inhibir los sistemas enzimáticos.
- Metabolismo de primer paso.

En el primero de ellos, el resultado de esa inducción o inhibición se traduce en una oscilación de los niveles plasmáticos del fármaco en tratamientos crónicos. También se originan niveles fluctuantes en aquellos casos en donde los principios activos se ven sometidos a metabolismo de primer paso, ya sea intestinal, hepático o en cualquier otro tejido (Conrad y Robinson, 1982; Colaizzi y Pitlick, 1982; Welling, 1983; Davis, 1987; Longer y Robinson, 1990).

#### 1.1.5.2.4. Eliminación y semivida biológica

La eliminación es la suma de todos los procesos que tratan de hacer desaparecer un fármaco del organismo, pudiendo ser excretado de forma

inalterada y/o eliminado previa transformación o metabolismo.

Esta eliminación viene reflejada por una constante de eliminación,  $K_{el}$ , que es la suma de las constantes de cada uno de los procesos metabólicos y/o excretorios que sufre el fármaco en el organismo. Está relacionada inversamente con su semivida biológica,  $t_{1/2}$  (Bochner y cols., 1986; Aiache y cols., 1990; Longier y Robinson, 1990), según la expresión:

$$K_{el} = 0.693 / t_{1/2}$$

Para formulaciones de liberación sostenida, es aconsejable emplear fármacos de semivida biológica breve que necesiten ser administrados varias veces al día: con la utilización de estos sistemas se lograría reducir el número de tomas diarias (Cadórnila, 1981; Conrad y Robinson, 1982; Colaizzi y Pitlick, 1982; Welling, 1983; Marín y cols., 1985; Davis, 1987; Longier y Robinson, 1990).

Es difícil establecer límites superiores e inferiores para el valor de  $t_{1/2}$ , pero normalmente estos oscilan entre 2 y 8 horas (Welling, 1983; Marín y cols., 1985; Sánchez y Marín, 1987; Longier y Robinson, 1990), aunque otros autores (Craig y Stitzel, 1984; Aiache y cols., 1990), los sitúan entre 4 y 6 horas.

Para semividas de eliminación menores de 2 horas (Park y cols., 1984), estos sistemas necesitan en su formulación una cantidad elevada de fármaco, conllevando el peligro de *dose-dumping*, además de poseer grandes dimensiones que harían difícil su ingestión si se administrara por vía oral. Por el contrario, si la semivida supera las 8 horas, es innecesaria la utilización de estos sistemas ya que son fármacos que, debido a sus propias características farmacocinéticas, mantienen por sí mismos niveles sanguíneos sostenidos (Conrad y Robinson, 1982; Voigt y Bornschein, 1982; Park y cols., 1984; Lordi, 1986; Longier y Robinson, 1990).

#### 1.1.5.2.5. Índice terapéutico

El índice terapéutico se define como la relación entre la dosis letal y la dosis eficaz en el 50 % de los animales de una especie (Bochner y cols., 1986). Para fármacos muy potentes, en los cuales hay que controlar de forma inflexible sus concentraciones plasmáticas, este índice toma valores muy bajos; por el contrario, cuanto más alto sea su valor, menos riesgos implica su utilización.

Es por ello por lo que la formulación de S.L.C. requiere fármacos con altos valores de índice terapéutico, no siendo buenos candidatos aquellos principios activos que presenten valores bajos (Colaizzi y Pitlick, 1982; Conrad y Robinson, 1982; Welling, 1983; Park y cols., 1984; Marín y cols., 1985; Sánchez y Marín, 1987; Aiache y cols., 1990; Longer y Robinson, 1990). Esto se explica por las limitaciones tecnológicas que aparecen al intentar controlar la liberación de estos principios, ya que pueden entrañar el fenómeno de *dose-dumping* (Davis, 1987).

#### 1.1.5.2.6. Magnitud de la dosis

Todo S.L.C. intenta reducir el número de tomas diarias de un fármaco, por lo que es lógico pensar que la cantidad de principio activo vehiculizada por esa única dosis sea mayor que la de una forma farmacéutica convencional (Longer y Robinson, 1990). Se deduce entonces que para este tipo de sistemas deben escogerse fármacos cuyas dosificaciones habituales no sean muy elevadas (Voigt y Bornschein, 1982; Ansel, 1985; Davis, 1987; Longer y Robinson, 1990), estimándose que este valor no debe exceder los 0.5 g, ya que un diseño erróneo del sistema daría lugar a una elevación de los niveles plasmáticos del fármaco que podría derivar en consecuencias graves (Conrad y Robinson, 1982; Park y cols., 1984; Sánchez y Marín, 1987).

### **1.1.6. Métodos para controlar niveles plasmáticos**

Para obtener sistemas que proporcionen un control de niveles plasmáticos del fármaco, los métodos disponibles pueden clasificarse dentro de tres grandes categorías: biológicos, químicos y farmacotécnicos (Holgado y cols., 1990a; 1990b).

#### **1.1.6.1. Métodos biológicos**

Están basados en modificar el entorno fisicoquímico y/o biológico del medicamento mediante el empleo de sustancias auxiliares, cuya misión principal es la de prolongar la actividad del fármaco.

Una de las formas por la que se consigue este fin es modificando la semivida biológica de eliminación del principio activo. Usualmente, los fármacos con vidas medias plasmáticas breves, atribuibles a una rápida velocidad de eliminación, necesitan ser administrados varias veces al día, por lo que una reducción en esta velocidad permite prolongar la acción farmacológica.

Esta disminución puede alcanzarse administrando conjuntamente otra sustancia que incremente la reabsorción tubular del fármaco o disminuya su excreción renal (Colaizzi y Pitlick, 1982; Aiache y cols., 1990). El empleo de este tipo de compuestos no está exento de riesgos, por lo que se utilizan en muy contadas ocasiones.

Otra estrategia a seguir, es la de administrar conjuntamente una segunda sustancia que inhiba el sistema enzimático a utilizar por el fármaco en cuestión para su biotransformación. Así se lograrían mantener niveles plasmáticos del primer fármaco durante un tiempo más prolongado.

### 1.1.6.2. Métodos químicos

Consisten en realizar una modificación química del principio activo para obtener otra sustancia de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas distintas de la inicial. La principal ventaja de estos métodos reside en que son independientes del diseño de la forma de dosificación (Lordi, 1986). Los fármacos, una vez modificados, pueden ser formulados bajo la forma farmacéutica deseada, ya sea como suspensión, cápsula o comprimido, según la finalidad buscada.

Los procesos más usuales seguidos para la obtención de análogos de fármacos son los siguientes (Därr, 1981; Voigt y Bornschein, 1982):

- Formación de sales.
- Formación de ésteres.
- Formación de éteres.
- Formación de compuestos de adición.
- Formación de combinaciones complejas.
- Aumento del peso molecular.
- Conjugación de la molécula (introducción de grupos químicos).

Los cinco primeros métodos afectan directamente a la solubilidad del fármaco, por lo que el principio activo es absorbido con más lentitud o bien se libera poco a poco en el organismo (Aiache y cols., 1990). Los dos métodos restantes afectan a la distribución espacial de la molécula e influyen, directamente, disminuyendo su eliminación.

Un método químico interesante para obtener derivados de fármacos es el uso de resinas de intercambio iónico (Ansel, 1985; Buri y cols., 1985; Longer y Robinson, 1990; Torres y cols., 1993a; 1993b). Las resinas de intercambio iónico están constituidas por polímeros de enlaces cruzados insolubles en agua y que poseen grupos formadores de sales en posiciones que

se repiten periódicamente a lo largo de la cadena del polímero. El fármaco puede fijarse a la resina por contacto prolongado de ésta con la solución del principio activo o bien por medio de una columna cromatográfica por la que pasa repetidamente dicho fármaco. El producto resultante puede ser encapsulado, comprimido o suspendido en un vehículo libre de iones. Así, la liberación del fármaco depende de las propiedades de la resina y del medio que la rodea en el tracto gastrointestinal, es decir del pH y de la concentración electrolítica. Las moléculas de fármaco van siendo sustituidas por iones normalmente presentes en los fluidos del tracto gastrointestinal ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ).

Las características de la resina que ejercen una notable influencia en la liberación del fármaco son, entre otras:

- El grado de cruzamiento de los enlaces, que determina la permeabilidad de la resina, su capacidad de hinchamiento y el acceso del fármaco a los lugares de intercambio iónico. Es el parámetro que más deja sentir su influencia.
- El  $\text{pK}_a$  de los grupos formadores de sales, que determina su capacidad de intercambio.
- El tamaño de partícula de la resina, que influye en el libre acceso de las moléculas de fármaco a la misma.

Una limitación que conlleva el uso de resinas es que sólo pueden utilizarse para fármacos ionizados y en dosis pequeñas, ya que solamente puede fijarse una cantidad limitada de iones del principio activo.

### 1.1.6.3. Métodos farmacotécnicos

Es el grupo de métodos más numeroso y están basados en la utilización de operaciones tecnofarmacéuticas con el fin de conseguir modificaciones en las

formas galénicas, de tal manera que ellas mismas sean las únicas responsables de la liberación del principio activo.

Frente a los métodos biológicos y químicos, estos métodos farmacotécnicos no modifican la absorción, distribución o eliminación del fármaco. Su mecanismo de actuación consiste en reducir la solubilidad del principio activo en la forma de dosificación, o bien disminuir la velocidad de liberación del mismo a partir de dicha forma farmacéutica.

Mediante ellos se puede llegar a obtener un gran número de sistemas que pretenden aportar nuevas ideas en el campo de la liberación controlada, utilizando fundamentalmente materiales poliméricos (Holgado y cols., 1996a). A continuación y de forma resumida se exponen las principales características de dichos sistemas.

#### 1.1.6.3.1. Recubrimiento físico

El recubrimiento físico de formas orales es quizás el más antiguo de los métodos utilizados (Colaizzi y Pitlick, 1982; Cuéllar, 1987). La prolongación del efecto terapéutico se consigue por un recubrimiento, de grosor variable, que protege las partículas del principio activo, granulados o comprimidos (Colaizzi y Pitlick, 1982; Voigt y Bornschein, 1982).

Entre los agentes de recubrimiento se encuentran sustancias que son digeridas lentamente por los enzimas digestivos, sustancias grasas (ácido esteárico, cera de Carnáuba, glicéridos naturales o semisintéticos, aceites hidrogenados), sustancias sensibles a proteasas (queratina, gluten, ceína) o polímeros sintéticos (Voigt y Bornschein, 1982; Aiache y cols., 1990).

#### 1.1.6.3.2. S.L.C. a través de membranas

Estos sistemas están constituidos básicamente por un núcleo central, lugar en donde se encuentra el fármaco a modo de reservorio, rodeado por una



capa o membrana de material polimérico, que es el elemento que controla la liberación del principio activo. Las principales variables a tener en cuenta en la liberación de fármacos que utilizan estos sistemas son las que se refieren a su membrana o barrera, tales como su composición, propiedades fisicoquímicas, grosor e integridad (Fiese y Hagen, 1986). La liberación del fármaco a través de esta barrera puede realizarse por difusión, humectación y/o por erosión de la misma (Buri y cols., 1985; Danckverty y Fassihi, 1991).

Dentro de este amplio grupo de sistemas poliméricos pueden incluirse las técnicas de microencapsulación, así como otros sistemas más sofisticados como los implantes y los sistemas transdérmicos que suelen englobarse bajo el término de *dispositivos terapéuticos*.

A continuación se exponen, brevemente, algunos de los más representativos:

**I. Microcápsulas de liberación controlada.** El proceso de microencapsulación consiste, esencialmente, en la aplicación de diversas cubiertas a elementos sólidos de tal manera que, el producto resultante, las microcápsulas, aparecen como un conjunto de partículas sólidas con un tamaño comprendido, generalmente, entre 0.25 y 200  $\mu\text{m}$  (Fernández-Arévalo y cols., 1987; García-Encina y cols., 1993).

Las microcápsulas de liberación sostenida presentan un recubrimiento retardado de distinto grosor que libera el principio activo de forma paulatina y que se procesan hacia la obtención de la forma farmacéutica pretendida, comprimidos o cápsulas, en donde pueden llegar a mezclarse fracciones recubiertas y sin recubrir (Cuéllar, 1987).

La liberación del fármaco a partir de estos sistemas viene dada por una combinación de procesos de difusión y disolución, aunque, en última instancia, la velocidad de liberación viene controlada por la velocidad de disolución del

fármaco en cuestión.

La difusión del principio activo se puede realizar a partir de los poros que se forman en la barrera, tras el hinchamiento previo de la misma por los fluidos digestivos o por la disolución de agentes hidrosolubles añadidos a la película de recubrimiento durante su preparación. Esta liberación depende de la permeabilidad de la membrana, sobre la que influyen factores tales como su composición, presencia de coadyuvantes, porosidad, espesor o superficie.

Los materiales más frecuentemente empleados son: metil y etilcelulosa, polímeros metacrílicos cuya solubilidad es pH dependiente (Eudragit® L y S), polímeros metacrílicos insolubles (Eudragit® RL y RS) y sus mezclas, fibras de nylon permeabilizadas por adición de sacarosa, polihidrometacrilato, hidroxipropilcelulosa y polivinilacetato, entre otros (Doelker, 1987; Aiache y cols., 1990).

**II. Implantes.** Son sistemas poliméricos destinados a ser insertados en el tejido subcutáneo o en diversas cavidades corporales. Los materiales poliméricos que suelen emplearse son: hidrogeles, siliconas, polietilenos, copolímeros de etileno y acetato de vinilo y polímeros biodegradables (Doelker, 1987).

Dentro de este grupo se pueden incluir:

- Dispositivos subcutáneos. Llevan como soporte goma siliconada o polímeros biodegradables como el ácido poliláctico. Como ejemplo puede citarse el sistema Norplant® (Posti, 1987).
- Dispositivos intrauterinos. Progestasert® (Voigt y Bornschein, 1982; Gibaldi, 1984; Craig y Stitzel, 1984; Hess, 1985; Buri y cols., 1985; Posti, 1987; Aiache y cols., 1990; Longer y Robinson, 1990).
- Dispositivos intraoculares. Se dividen, fundamentalmente, en dos tipos

(Holgado y Rabasco, 1996b): polímeros solubles, lentamente disueltos junto con el principio activo por el líquido lacrimal, y polímeros insolubles, en donde el principio activo es extraído del dispositivo por el líquido lacrimal, retirando el soporte una vez vacío. Como ejemplo puede citarse el sistema Ocusert® (Urquart y Zaffaroni, 1980; Voigt y Bornschein, 1982; Craig y Stitzel, 1984; Gibaldi, 1984; Ansel, 1985; Buri y cols., 1985; Alonso y Vila Jato, 1987). Este sistema está diseñado para proporcionar una liberación de pilocarpina continua y constante en el tiempo, permitiendo la supresión de una posología repetitiva a lo largo del día y asegurando que el principio activo se sigue liberando durante la noche (Worthen y cols., 1974).

**III. Sistemas transdérmicos.** Son sistemas adhesivos que utilizan membranas microporosas, permitiendo la liberación controlada del fármaco que se encuentra en su interior mediante un mecanismo de difusión pasiva. Esta liberación se realiza durante un período de tiempo que fluctúa entre 24 horas y una semana (Gibaldi, 1984; Ansel, 1985; Hess, 1985; Buri y cols., 1985; Doelker, 1987; Longe y Robinson, 1990). La liberación del principio activo se realiza a velocidad constante, una vez establecido un flujo continuo entre el dispositivo y la circulación sanguínea. Los niveles hemáticos constantes de principio activo se logran gracias al gradiente de concentración existente entre el reservorio de fármaco y el torrente sanguíneo.

Los materiales utilizados en su elaboración son: celulosa regenerada, nitrato/acetato de celulosa, diacetato de celulosa, polipropileno, policarbonato y politetrafluoroetileno.

Con respecto a su diseño, los sistemas transdérmicos están compuestos por varias capas que desde la parte externa hacia la interna son: lámina de recubrimiento impermeable, reservorio de principio activo, membrana microporosa, capa adhesiva y lámina desprendible.

Como sistemas transdérmicos destacan el Transderm-Scop<sup>®</sup>, que vehiculiza escopolamina, y los sistemas Transderm-Nitro<sup>®</sup>, Nitro-Dur<sup>®</sup> y Nitro-Disc<sup>®</sup>, que vehiculizan nitroglicerina.

#### 1.1.6.3.3. Sistemas osmóticos

Estos dispositivos liberan el fármaco mediante el impulso generado por la presión osmótica que se crea en su interior. La liberación se realiza en pequeñas cantidades y a velocidad constante a partir de un reservorio recubierto por una membrana semipermeable (generalmente de acetato de celulosa), por medio de un orificio o salida de cesión (Buri y cols., 1985; Fiese y Hagen, 1986; Barberá, 1987; Cuéllar, 1987; Longer y Robinson, 1990).

El ejemplo más representativo de este tipo de dispositivos es el sistema Oros<sup>®</sup> (Ansel, 1985). Es una bomba osmótica para administración oral, compuesta por un comprimido que constituye el núcleo y un revestimiento semipermeable que presenta un orificio originado por la incisión de un rayo láser. La membrana semipermeable permite la entrada de los fluidos gastrointestinales que disuelven el fármaco, creando una presión dentro del sistema que es la que obliga a salir la disolución del principio activo.

Otras compañías farmacéuticas han desarrollado sistemas similares pero algo modificados. Por ejemplo, Elan ha desarrollado un sistema denominado Modas-Multidirectional Osmotic Drug Absorption System<sup>®</sup>. Es un dispositivo con un fármaco soluble que es liberado a través de una membrana permeable estable, diseñada para soportar la humedad y expulsar el fármaco a través de ella a presión constante. El fármaco se libera a partir de la superficie del comprimido a velocidad constante (Ansel, 1985).

#### 1.1.6.3.4. Sistemas matriciales

La elaboración de matrices como sistemas de liberación controlada de

fármacos constituye uno de los procesos farmacotécnicos actuales de mayor interés. Esto se debe, en gran parte, a su simple y rápida tecnología, coste relativamente poco elevado y a la mínima influencia de las variables fisiológicas en una formulación óptimamente diseñada (Buri, 1984; Marín y cols., 1985; 1987).

Se pueden definir las matrices como aquellos sistemas destinados a prolongar y controlar la liberación de fármacos, constituidos por dispersiones moleculares o de partículas uniformes de un principio activo en un soporte, generalmente de tipo polimérico (Holgado y cols., 1990b). Los sistemas matriciales pueden ser administrados por todas las vías clásicamente utilizadas, aunque no cabe duda que la vía oral sigue siendo la de elección.

Las matrices orales pueden ser clasificadas en cinco tipos en función de la naturaleza química del soporte (Buri, 1984; 1987; Joly y Brossard, 1987; Artalejo y cols., 1988) :

- Matrices minerales
- Matrices inertes
- Matrices lipídicas
- Matrices hidrófilas
- Matrices mixtas (inertes-hidrófilas, inertes-lipídicas)

En el caso de las matrices hidrófilas, los polímeros utilizados en su fabricación, una vez impregnados por el componente acuoso del medio de liberación tisular, forman hidrogeles que permiten controlar la liberación del fármaco. Así, la velocidad de liberación de éste viene determinada por la velocidad de penetración del medio acuoso al interior de la matriz, siempre y cuando la difusividad del soluto sea elevada a través del polímero hidratado. Dicha difusividad depende de la naturaleza y concentración del fármaco, por lo que si éste posee un bajo peso molecular y una elevada concentración en el

medicamento se logrará una elevada velocidad de liberación (Artalejo y cols., 1988).

La liberación del principio activo a partir de los esqueletos porosos que constituyen las matrices inertes se realiza en tres etapas. En primer lugar se produce la penetración de los fluidos digestivos en los poros de la matriz; a continuación la disolución del principio activo (la dosis inicial se libera por disolución rápida del principio activo situado en la parte más superficial de la matriz); por último, la difusión de éste, de forma lenta, a través de los canalículos de la matriz, que permite el mantenimiento de la concentración plasmática óptima (Desai y cols., 1966a; 1966b; Costa y cols., 1986).

En el caso de las matrices lipídicas, el fármaco se encuentra suspendido en una materia lipídica liberándose de ella por alguno de los mecanismos siguientes:

- Difusión a través de canalículos
- Hidrólisis
- Solubilización por ionización

#### 1.1.6.3.5. Sistemas bioadhesivos

Se denominan sistemas bioadhesivos a aquellos cuyos polímeros constituyentes presentan propiedades de fijación en un sustrato biológico (Buri y cols., 1985; Vila- Jato y cols., 1988).

Los objetivos perseguidos por estos sistemas son extremadamente interesantes, enfocados, en su mayoría, hacia la liberación controlada del principio activo:

- Localización precisa y determinada del sistema en una región concreta del organismo
- Reducción de la velocidad de tránsito del medicamento

- Mejora del contacto entre el fármaco disuelto y la mucosa de absorción
- Liberación programada del principio activo

En la interacción entre el polímero y el tejido juega un papel relevante el mucus, cubierta protectora de aquellos tejidos internos que están en contacto con el exterior (Buri y cols. 1985; Yacobi y Halperin-Walega, 1988). Una variación en la composición cuantitativa, según el tejido o estado patológico del individuo, tiene gran importancia práctica a la hora de elaborar el sistema, ya que cada diseño irá enfocado hacia un tejido concreto (Mikos y Peppas, 1986; Vila-Jato y cols., 1988).

Los polímeros utilizados como componentes mayoritarios de estos sistemas pueden clasificarse en tres grandes categorías:

- Polímeros que contienen grupos hidroxílicos
- Polímeros que contienen grupos carboxílicos
- Otros polímeros con especies cargadas

#### 1.1.6.3.6. Moduladores del tiempo de tránsito gastrointestinal

Uno de los factores que más influyen en la absorción de fármacos, estén o no formulados en S.L.C., es el tiempo de que disponen para transitar por el tracto gastrointestinal (Cuéllar, 1987; Deshpande y cols., 1996).

Un dispositivo que intenta contrarrestar esta influencia es el llamado "flotador intragástrico" o sistema H.B.S. (*Hydrodynamically Balanced System*) (Ansel, 1985; Buri y cols., 1985; Cuéllar, 1987). Consta de una bicapa en la que la primera de ellas está formada por principio activo de liberación inmediata. Una vez agotada ésta, la segunda, de cesión prolongada, absorbe jugo gástrico dando lugar a un coloide impermeable de densidad inferior a uno que queda flotando en la superficie del fluido gástrico hasta que la liberación del

principio activo ha sido total.

#### 1.1.6.3.7. Bombas de liberación controlada

Su objetivo fundamental es el de liberar el fármaco a una velocidad constante durante un determinado período de tiempo pero con la característica específica y definitoria de posibilitar, mediante un control externo, el acceso al sistema para modificar la velocidad de liberación en determinados momentos del día. Estos sistemas son dispositivos terapéuticos programados para liberar cantidades determinadas de fármaco a una velocidad constante preseleccionada, denominada velocidad basal, que permiten al usuario, cuando es necesario, accionar el mecanismo desde el exterior para modificar la velocidad de infusión a otras velocidades aumentadas concretas durante un tiempo también predeterminado, liberando así unas cantidades mayores de fármaco denominadas bolus (Alvarez Fuentes y cols., 1996a; 1996b).

Hasta el momento, las aplicaciones más habituales de estos sistemas son en el tratamiento de la diabetes insulino-dependiente, en el control del proceso alérgico crónico con morfina, en la quimioterapia local del cáncer (actualmente se están utilizando en los tumores localizados en el SNC y en colon - recto) y en los desórdenes tromboembólicos de larga duración.

#### 1.1.6.3.8. Transportadores direccionables de fármacos: vectores

Son sistemas que vehiculizan los fármacos directamente hacia los puntos donde deben ejercer su acción, evitando así su interacción con otros tejidos, con lo que se consigue un aumento de su eficacia terapéutica y una reducción de los efectos adversos (Zimmermann, 1983; Alonso y cols., 1985; Buri y cols., 1985; Cuéllar, 1987; Guzmán y cols., 1987; Puisieux y Roblot-Treupel, 1989; Torrado y Cadórniga, 1989).

Los vectores actualmente propuestos pueden dividirse en tres grupos



principalmente (Puisieux y Roblot-Treupel, 1989):

- Vectores de primera generación: más que vectores propiamente dichos, son sistemas que para desarrollar su función necesitan ser administrados de un modo particular, por ejemplo microesferas y microcápsulas que se administren con este fin.
- Vectores de segunda generación: son los vectores propiamente dichos que son capaces de vehicular el principio activo hasta las células diana, por ejemplo eritrocitos, liposomas termo o pH-sensibles, transportadores magnéticos, nanoesferas y nanocápsulas (Valero y cols., 1993).
- Vectores de tercera generación: son vectores capaces de reconocer el lugar de acción específico. Entre ellos destacan los anticuerpos monoclonales y vectores de segunda generación conducidos por un anticuerpo monoclonal.

La investigación de estos sistemas de vectorización está actualmente enfocada hacia el estudio de la terapia anticancerosa y el desarrollo de nuevas formas de administración antineoplásicas.

A continuación se describen brevemente los principales tipos de vectores:

**I. Liposomas.** Son vesículas esféricas cuyo centro está ocupado por una cavidad acuosa y recubierta por una envoltura constituida por un número variable de bicapas lipídicas a base principalmente de fosfolípidos (Sainz y Chantres, 1988a). Se obtienen al dispersar con suavidad fosfolípidos en medios acuosos, formándose espontáneamente por hinchamiento e hidratación liposomas multilaminares (MLV). Si estos son sometidos a ultrasonido dan lugar a liposomas unilaminares (SUV) (Buri y cols., 1985; Hernández y Pouplana,

1987; Seijo y cols., 1987; Groves, 1987; Sainz y Chantres, 1988b; Weiner y cols., 1989). En estos sistemas los fármacos polares quedan atrapados en los espacios acuosos y los apolares se fijan a la bicapa lipídica de la vesícula (Medina y cols., 1983).

Son partículas que pueden soportar condiciones físicas drásticas, tales como temperaturas bajo cero, largo tiempo de almacenamiento e incluso pueden liofilizarse para después ser reconstituidas (Gregoriadis, 1983; Cuéllar, 1987).

Aunque *a priori* se pensó que podrían constituir el método ideal de vectorización en el campo concreto de los antineoplásicos (Cuéllar, 1987; Hernández y Pouplana, 1987), no se obtuvieron resultados satisfactorios debido a que los liposomas son rápidamente eliminados por fagocitosis del torrente circulatorio (Guzmán y cols., 1987) y a la carencia de especificidad para las células tumorales (Gregoriadis, 1983). Además, poseen otros inconvenientes como son (Alonso y cols., 1985; Buri y cols., 1985):

- Baja estabilidad en los fluidos biológicos, de lo que se deriva una liberación prematura del fármaco incorporado (Delattre y Vasson, 1983).
- Baja tasa de incorporación del medicamento.

Por el contrario, los liposomas han tenido un gran éxito en la administración de preparaciones tópicas, especialmente de fármacos lipofílicos, ya que permiten administrarlos en concentraciones muy superiores a las soportadas normalmente por el tejido cutáneo (Cuéllar, 1987; Seijó y cols., 1992). Otras aplicaciones terapéuticas son en enzimoterapia, en insulino terapia, como agentes de inmunización, en afecciones parasitarias y en intoxicaciones debidas a la acumulación intracelular de metales (Guzmán y cols., 1987).

**II. Nanopartículas.** Son partículas sólidas coloidales biodegradables de proteínas o células, con tamaño comprendido entre 200 y 500 nm de diámetro

(Ishizaka y cols., 1981; Cuéllar, 1987; Guzmán y cols., 1987; Kreuter, 1987; Longer y Robinson, 1990). Otros autores (Alonso y cols., 1985) sitúan estos límites entre 10 y 1000 nm. Este tamaño permite su administración intravenosa ya que no obstruyen ni agujas ni capilares. El principio activo puede encontrarse disuelto, atrapado, encapsulado o adsorbido en el material que forma el vehículo vector. Su liberación se lleva a cabo por degradación del vector, previa endocitosis de la nanopartícula por los lisosomas celulares. Este proceso puede realizarse gracias a que estas estructuras poseen características similares a los lisosomas (Alonso y cols., 1985). Son similares en muchos aspectos a los liposomas, aunque con la importante diferencia de poder ser almacenadas en el organismo por períodos superiores a un año.

Atendiendo a la naturaleza, las nanopartículas pueden clasificarse en (Alonso y cols., 1985; Buri y cols., 1985):

- Nanopartículas elaboradas con macromoléculas naturales: albúmina, gelatina.
- Nanopartículas acrílicas: acrilamida, metilmetacrilato, alquilcianoacrilatos.

Se han obtenido resultados satisfactorios en el tratamiento de tumores cancerígenos, llegándose a reducir la toxicidad de algunos citostáticos al incluirlos en nanopartículas (Alonso y cols., 1985). No obstante, no ha podido solventarse el problema de su excesiva acumulación en las células de Kupffer hepáticas, impidiendo así el aporte correcto del fármaco a nivel tumoral (Kreuter, 1987).

**III. Transportadores magnéticos.** Consisten en microesferas magnéticas constituidas por un entramado de albúmina humana o sustancias poliméricas (polialquilcianoacrilatos) y magnetita (óxido férrico), que acceden a su lugar de acción por medio de dispositivos magnéticos instalados a ese nivel

(Buri y cols., 1985; Cuéllar, 1987).

**IV. Cadenas de ADN.** Son transportadores semiespecíficos utilizados concretamente en la terapia antineoplásica. Esta relativa especificidad aparece como consecuencia de una mayor necesidad de las células tumorales por las cadenas de nucleótidos (Cuéllar, 1987).

**V. Anticuerpos monoclonales.** Son sistemas que, específicamente, al menos en teoría, transportan el fármaco a las células diana. El grave inconveniente que presentan es que muchos de estos complejos sólo son activos *in vitro* y no *in vivo* por motivos, fundamentalmente, farmacocinéticos (Cuéllar, 1987; Longer y Robinson, 1990). Estos sistemas tienen su mayor aplicación en la terapia anticancerosa, aunque a veces las células neoplásicas tienen un comportamiento antigénico débil, por lo que previamente deben administrarse estimulantes antigénicos. Otro de los problemas que aparece es que los anticuerpos monoclonales desarrollan en ocasiones características antigénicas, lo que podría desencadenar reacciones inmunológicas.

Los anticuerpos monoclonales pueden ser acoplados a otros vectores (normalmente de segunda generación) para dirigirlos específicamente hacia las células diana. Este acoplamiento se realiza mediante un enlace covalente entre el anticuerpo y una molécula constituyente del vector, por ejemplo, una molécula de fosfolípido en el caso de los liposomas (Puisieux y Roblot-Treupel, 1989).

**VI. Transportadores pinocitósicos.** Son sistemas formados por un fármaco y un transportador que son captados por los lisosomas y atacados en su interior por una batería de enzimas hidrolíticas liberándose así el principio activo transportado (Cuéllar, 1987). Para el acceso a estos lisosomas no hace falta atravesar la membrana celular, con lo cual se salvan una serie de obstáculos para aquellos fármacos que actúan a nivel intracelular. Existen una

serie de requerimientos que deben cumplir estos sistemas y que son los siguientes:

- La unión fármaco-transportador debe ser estable durante todo el recorrido por el organismo.
- El fármaco, una vez liberado, debe ser capaz de atravesar la membrana lisosomal.
- El transportador debe ser degradado por los enzimas lisosomales para evitar la acumulación.
- El complejo fármaco-transportador no debe poseer características antigénicas.

**VII. Eritrocitos resellados.** Las características de los hematíes que sirven de base para el conjunto de aplicaciones hasta ahora desarrolladas en el campo de la Farmacia y de la Medicina pueden concretarse en los siguientes puntos (Luque y Pinilla, 1993):

- Los eritrocitos son muy abundantes, asequibles, fáciles de obtener y preparar y están muy bien estudiados desde el punto de vista hematológico, fisiológico, bioquímico y patológico.
- Se pueden utilizar células rojas tanto de humanos como de otros mamíferos como monos, cerdos, terneras, ovejas, perros, cobayas, ratones, etc., para estudios *in vivo* y/o *in vitro*.
- Los eritrocitos son totalmente biodegradables y no muestran los problemas de bioincompatibilidad constatados a veces por los sistemas portadores macromoleculares o particulados preparados a partir de sustancias no naturales.
- Los eritrocitos pueden encapsular de forma directa una gran variedad de sustancias, de distinta naturaleza química y tamaño molecular, de

forma, carga e hidrofobicidad diferentes y con acciones diversas.

- El procedimiento de encapsulación no afecta la morfología ni la viabilidad de los eritrocitos.
- Existe la posibilidad de someter los eritrocitos a tratamientos adicionales, físicos o químicos, para aumentar, por un lado, su estabilidad, o para contrarrestar los efectos adversos limitantes de su aplicabilidad.

Los eritrocitos resellados se obtienen al suspender eritrocitos en una solución hipotónica, en la cual la membrana de estos se rompe dando lugar a poros de 200 a 500 Å, a través de los cuales las soluciones intracelulares y extracelulares se equilibran. Si en esta solución extracelular se incluye un fármaco y luego se ajusta la concentración iónica de los medios a la isotonicidad y se incuban a 37 °C, los poros se cierran y el eritrocito queda resellado conteniendo el principio activo en su interior.

Este sistema así preparado puede administrarse por vía intravenosa, siendo sus principales ventajas el ser biodegradable y no inmunógeno.

Una vez descritos los principales métodos para controlar la liberación, nos centraremos en describir de manera concisa los complejos poliméricos, por ser objeto primordial del desarrollo experimental de nuestra Memoria.

### **1.1.7. Complejos poliméricos**

El fenómeno de interacción entre fármacos y polímeros de distinta naturaleza ha sido utilizado por diversos autores con el fin de controlar la liberación de fármacos. Dentro de este capítulo quedan englobados tanto las resinas de intercambio iónico, donde los grupos formadores de sales son los responsables de la unión fármaco - polímero, (Ragunathan y cols., 1981; Lordi, 1986; Florence y Attwood, 1988; Aiache y cols., 1990), como otro tipo

de compuestos originados a partir de interacciones de diversa naturaleza (Tavss y cols., 1984; Corrigan, 1987; Pongpaibul y cols., 1989; Saettone y cols., 1989; Kennedy, 1991).

Tras la revisión bibliográfica efectuada, hemos considerado interesante ensayar procesos de complejación de fármacos antigripales con sustancias poliméricas con objeto de modular la liberación de dichos principios activos. Existen estudios de complejación entre resinas acrílicas tipo Eudragit® y distintos fármacos tales como amitriptilina (Fekete y cols., 1981), ácido p-aminosalicílico (Badawi y cols., 1980), dipiridamol (Betten y cols., 1992), ibuprofeno (Kislalioglu y cols., 1991), propranolol (Lee y cols., 1991) o warfarina (Lin y cols., 1994). En cualquier caso, no se ha establecido nunca, de modo concluyente, la naturaleza de dichas interacciones, con la consiguiente pérdida de información necesaria para la interpretación de los datos de liberación.

El interés primordial del diseño de estos complejos Eudragit® - fármaco, se basa en conseguir un producto capaz de controlar, por sí mismo, la cesión de principio activo que vehiculiza y que no actúe sólo como mero portador físico. A este respecto, Vaizoglu y Speiser (1992) han elaborado recientemente un sistema denominado Pharmacosome® que contiene dos betabloqueantes, pindolol y bupranolol, unidos covalentemente a sustancias lipídicas, que dan lugar a una formación vesicular semejante a los liposomas. A diferencia de éstos, los nuevos compuestos presentan una serie de ventajas, referidas principalmente a estabilidad, método de elaboración y mecanismo de liberación. También, Giammona y cols. (1992) han obtenido una nueva molécula conjugando clorambucilo con  $\alpha$ ,  $\beta$ -poli(N-hidroxietil)-DL-aspartamida como transportador, logrando un compuesto susceptible de ser administrado tanto por vía oral como parenteral.

## 1.2. FARMACOS ANTIGRIPALES: ANTITUSIGENOS, ANTIHISTAMINICOS Y SIMPATICOMIMETICOS

Como señalamos en el apartado 1., de la asociación medicamentosa requerida para un medicamento antigripal de acción prolongada, sólo tres grupos de fármacos han sido seleccionados para diseñar un sistema que prolongue su respuesta terapéutica: antitusígenos, antihistamínicos y simpaticomiméticos descongestionantes.

Para seleccionar los fármacos concretos a utilizar, se han seguido los siguientes criterios : primero, los que pueden ser incluidos en una especialidad farmacéutica publicitaria (anexo de la Orden de 17 de Septiembre de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 2730/1981, sobre el registro de especialidades farmacéuticas publicitarias y órdenes posteriores por la que se modifica el contenido de dicho anexo); segundo, por parámetros farmacocinéticos y propiedades fisicoquímicas que condicionen la técnica de complejación propuesta por nosotros; y tercero, por exigencias de marketing propuestas por el laboratorio solicitante.

Según estos criterios, los principios activos seleccionados fueron los siguientes: bromhidrato de dextrometorfano como antitusígeno, clorhidrato de difenhidramina como antihistamínico y clorhidrato de pseudoefedrina o clorhidrato de fenilpropanolamina como simpaticomiméticos descongestivos.

Tras un análisis de las distintas especialidades con actividad antigripal registradas en el mercado farmacéutico nacional (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas de 1996), podemos señalar los siguientes datos que justifican la puesta a punto de un medicamento de la naturaleza indicada. En primer lugar, sólo existen seis especialidades que incluyan dos de algunos de los fármacos seleccionados para nuestro trabajo de investigación (tabla 1). En segundo lugar, existen once especialidades farmacéuticas antigripales que incluyen los tres



grupos farmacológicos a los que pertenecen nuestros fármacos, que incluyen alguno de éstos pero siempre con principios activos diferentes a la asociación que nosotros deseamos llevar a cabo; además, no todas llevan un fármaco analgésico (tabla 2). Y en tercer lugar, como característica más claramente diferenciadora, ninguna de estas especialidades incluye un sistema de liberación controlada. Sólomente existe en el mercado un medicamento antigripal de liberación prolongada, Durasina<sup>®</sup>, que posee en su composición el antihistamínico clorfenamina y el simpaticomimético fenilpropanolamina y no incluye analgésico alguno ni vitamina C.

Especialidad farmacéutica	Asociación	Forma farmacéutica
Benylin descongestivo <sup>®</sup>	Dextrometorfano Pseudoefedrina	Jarabe
Iniston antitusivo <sup>®</sup>	Dextrometorfano Pseudoefedrina	Jarabe
Irritos <sup>®</sup>	Dextrometorfano Fenilpropanolamina	Jarabe
Frenadol PS <sup>®</sup>	Dextrometorfano Pseudoefedrina	Cápsulas
Propalgina PS hot lemon <sup>®</sup>	Dextrometorfano Pseudoefedrina	Comprimidos
Benylin antitusivo <sup>®</sup>	Dextrometorfano Pseudoefedrina	Jarabe

*Tabla 1.- Especialidades farmacéuticas antigripales que incluyen dos de los fármacos seleccionados para nuestra investigación*

Especialidad farmacéutica	Asociación	Forma farmacéutica
Fludren <sup>®</sup>	Dextrometorfano Clorfenamina Efedrina	Jarabe
Toscal compuesto <sup>®</sup>	Dextrometorfano Carbinoxamina Efedrina	Jarabe
<u>Frenadol PS</u> <sup>®</sup>	Dextrometorfano Clorfenamina Pseudoefedrina	Cápsulas
<u>Medinait</u> <sup>®</sup>	Dextrometorfano Doxilamina Efedrina	Jarabe
<u>Propalgina plus</u> <sup>®</sup>	Dextrometorfano Clorfenamina Fenilefrina	Sobres
Bisolvon compositum <sup>®</sup>	Codeína Difenhidramina Efedrina	Solución
Gragenil <sup>®</sup>	Codeína Difenhidramina Efedrina	Grageas
<u>Tabletas Quimpe</u> <sup>®</sup>	Codeína Difenhidramina Efedrina	Comprimidos
Duponil <sup>®</sup>	Codeína Difenhidramina Efedrina	Jarabe
Inistón antitusivo <sup>®</sup>	Dextrometorfano Tiplrolidina Pseudoefedrina	Jarabe
Lasa con codeína <sup>®</sup>	Codeína Clorfenamina Pseudoefedrina	Solución

*Tabla 2.- Especialidades antigripales que incluyen: antitusígeno, antihistamínico y simpaticomimético (E.F.P.: sin antalgésico; E.F.P.: con antalgésico)*

### 1.2.1. Antitusígenos

La tos es un mecanismo de eliminación violenta de material extraño (mucus, exudado, etc.) de las vías altas respiratorias. Es útil, en muchas ocasiones, porque ayuda a despejar dichas vías facilitando la eliminación de obstáculos acumulados en ellas. No obstante, a veces es inútil y puede provocar irritación de la mucosa resultando incluso peligrosa en enfermos con insuficiencia cardíaca. Se denomina tos seca o improductiva cuando no va acompañada de expectoración y tos blanda o productiva cuando, por el contrario, elimina exudados (Flórez y cols., 1992).

Sólo tiene sentido fisiológico la tos que se debe a estímulos provocados dentro de las vías respiratorias, destinados a expulsar secreciones o cuerpos extraños, por lo que dicha tos no debe ser suprimida. Cuando los estímulos son meramente irritativos o se producen fuera de las vías respiratorias, la tos es no productiva e inútil y sí deberá ser evitada. También se debe evitar la tos cuando es tan intensa que interfiere gravemente con el descanso de la persona o cuando llega a producir otras complicaciones como dehiscencias, colapsos vasculares, etc.

La tos como acto reflejo requiere un centro integrador que programe la sucesión de mecanismos; este centro se encuentra en el bulbo. La mayoría de los antitusígenos reducen la tos por deprimir el centro bulbar, existiendo distintos mecanismos para inhibirla (Swinyard, 1990):

- Por depresión del centro bulbar o de los centros superiores asociados
- Por aumento del umbral de las zonas reflexógenas periféricas
- Por interrupción del impulso tusivo en la rama aferente del reflejo tusígeno
- Por inhibición de la conducción a lo largo de las vías motoras
- Por eliminación de irritantes facilitando el drenaje bronquial y la

actividad muco-ciliar

En general, los agentes antitusígenos pueden ser clasificados en dos grupos:

- \* Antitusígenos de acción central: son aquéllos que deprimen el SNC e inhiben el centro "tusígeno" en el bulbo, o bien elevan el umbral de los estímulos centrales nocivos y disminuyen el reflejo tusígeno.
- \* Antitusígenos de acción periférica: son aquéllos que actúan principalmente sobre los receptores del tracto respiratorio.

#### **1.2.1.1. Dextrometorfano**

El dextrometorfano es un antitusígeno con estructura derivada de los opiáceos que no posee acción analgésica. Su acción antitusígena es comparable a la de la codeína, no produciendo depresión respiratoria (Flórez y cols., 1992). Está indicado para el alivio sintomático de la tos no productiva debida a irritaciones leves de garganta y bronquios que aparecen con los resfriados y la inhalación de irritantes. Su mecanismo de acción consiste en suprimir el reflejo de la tos mediante un efecto directo sobre el centro de la tos del bulbo raquídeo.

#### **1.2.1.2. Características fisicoquímicas**

Se presenta como cristales blancos inodoros o como polvo cristalino con olor débil y sabor amargo. Funde a 125 °C con descomposición y sus soluciones al 1 % poseen un pH entre 5.2 y 6.5 unidades. Es muy soluble en agua (1 g / 65 ml), completamente soluble en alcohol y cloroformo e insoluble en éter (Swinyard, 1990).

#### **1.2.1.3. Farmacocinética**

El dextrometorfano se absorbe rápida y completamente tras su administración oral, presentando un tiempo de latencia de 15 a 30 minutos. La

duración de su acción es de 3 a 6 horas. Sufre metabolismo hepático y excreción principalmente renal.

#### 1.2.1.4. Dosificación

La dosis oral normal de un adulto es de 10 a 30 mg cada 4 a 8 horas. Las formas de dosificación son comprimidos y soluciones orales.

#### 1.2.2. Antihistamínicos

Los antihistamínicos nacieron como respuesta al descubrimiento de la participación de la histamina en algunos cuadros patológicos. Actualmente, algunos antihistamínicos son incorporados a fórmulas antigripales debido a que antagonizan la broncoconstricción cuando ésta es producida estrictamente por la histamina.

Aunque con anterioridad se había demostrado que muchas sustancias antagonizan las respuestas a la histamina y ciertas manifestaciones de reacciones antígeno - anticuerpo, sólo a partir de 1942 se empezó a contar con agentes lo suficientemente específicos y atóxicos como para que esta reacción revistiese importancia clínica.

Todos los antihistamínicos convencionales antagonizan a la histamina más o menos en la misma medida, cualquiera que sea su estructura química (etanolamina, etilendiamina, alquilamina, fenotiacina). En consecuencia, las diferencias clínicas y farmacológicas se relacionan, en particular, con variaciones en los efectos adversos y con acciones no antagonistas de histamina, como sus efectos atropínicos, sus efectos sobre el sistema nervioso central (depresión, estimulación, antiemesis, antitemblor, anticinetosis) y sus propiedades anestésicas locales.

Los antihistamínicos disponibles en la actualidad (antagonistas de receptores  $H_1$ ) actúan por competición antagonizando los efectos de la histamina

en los sitios receptores, pero como no bloquean la liberación de histamina sólo ofrecen una paliación de los síntomas alérgicos. Las indicaciones clínicas de los diversos antihistamínicos son muy variables. La mayoría de estos agentes son eficaces en la rinitis alérgica perenne y estacional, rinitis vasomotriz, conjuntivitis alérgica, urticaria y edema angineurótico, reacciones alérgicas a sangre y plasma, dermatografismo y como coadyuvantes del tratamiento convencional de las reacciones anafilácticas. Unos pocos antihistamínicos son eficaces en las reacciones alérgicas locales breves a las picaduras de insectos, alergias físicas y reacciones menores por fármacos caracterizadas por prurito. Determinados antihistamínicos, como el clorhidrato de difenhidramina, reducen la rigidez y los temblores en la parálisis agitante (Parkinson) y en los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos. Algunos antihistamínicos (buclicina, meclicina, difenhidramina y otros) también son eficaces como profilácticos en la cinetosis. Los agentes más sedantes (difenhidramina, doxilamina, etc.) se usan a veces como sustitutos de los barbitúricos en el insomnio.

El efecto colateral más común de este grupo de antihistamínicos (1ª generación) es la sedación, que se evidencia en particular con somnolencia y reducción de la lucidez y capacidad para concentrarse. Los efectos menos comunes, a menos que se usen dosis grandes, son los efectos anticolinérgicos (sequedad bucal, visión borrosa), vértigos y trastornos gastrointestinales. Otras reacciones colaterales que producen estos fármacos comprenden náuseas, cefalea e impaciencia. Se han encontrado complicaciones dermatológicas y erupciones cutáneas tras la aplicación local o la administración oral de antihistamínicos. En unos pocos individuos, ciertos antihistamínicos producen signos de excitación central como insomnio y nerviosismo.

Como los antihistamínicos acrecientan los efectos depresivos de las bebidas alcohólicas y otros fármacos depresores del sistema nervioso central (tranquilizantes, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, etc.), el médico puede

prescribir su uso concomitante o modificar las condiciones de ese uso. No se deben administrar antihistamínicos a pacientes que estén en tratamiento con inhibidores de la MAO o que han sido tratados con ellos en las dos semanas precedentes.

### **1.2.2.1. Difenhidramina**

La difenhidramina es una etanolamina que antagoniza los efectos  $H_1$  de la histamina por inhibir competitivamente este receptor. Es un fármaco con una moderada acción antitusígena, acción sedante, acción anticinetósica y acción antiparkinsoniana (Flórez y cols., 1992). Se usa en el tratamiento de la alergia pues actúa compitiendo con la histamina por los receptores  $H_1$  presentes en las células efectoras. Por su acción antimuscarínica produce un efecto secante sobre la mucosa nasal. La difenhidramina también suprime el reflejo de la tos por un efecto directo sobre el centro de la tos de la médula cerebral.

#### **1.2.2.1.1. Características fisicoquímicas**

Se presenta como polvo cristalino, blanco, inodoro, amargo, con características anestésicas, que oscurece lentamente por exposición a la luz. Es muy soluble en agua, fácilmente soluble en etanol y en cloroformo, bastante soluble en acetona y muy poco soluble en éter. Su punto de fusión oscila entre 168 y 172 °C (Swinyard, 1990).

#### **1.2.2.1.2. Farmacocinética**

La difenhidramina se absorbe completamente tras la administración oral o parenteral aunque su biodisponibilidad vía oral suele ser inferior al 50 % debido a que sufre un elevado fenómeno de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se logran habitualmente a las dos o tres horas tras su administración oral. El comienzo de la acción por vía oral es de 15 a 60 minutos y la duración de su acción es de 6 a 8 horas. Su unión a proteínas

plasmáticas es del 98 al 99 %. Sufre metabolismo hepático abundante, así como renal, aunque este último en pequeña proporción, siendo su semivida biológica de 1 a 4 horas. La excreción se realiza en 24 horas como metabolitos.

#### 1.2.2.1.3. Dosificación

La dosis diaria para adultos es de 25 - 50 mg durante tres o cuatro veces al día. Las formas de dosificación son soluciones orales, cápsulas, inyecciones y comprimidos.

#### 1.2.3. Simpaticomiméticos

Son fármacos que al fijarse y activar los adrenoceptores  $\alpha$  y  $\beta$ , inducen respuestas similares a las que se consiguen por estimulación de los nervios postganglionares simpáticos o de la médula suprarrenal. Una minoría de ellos ejerce la acción adrenérgica por liberar noradrenalina de las terminaciones simpáticas en forma activa, por lo que se denominan adrenérgicos de acción indirecta.

Los fármacos prototipo que sirvieron para definir las acciones y diferenciar los tipos y subtipos de receptores, son las catecolaminas naturales adrenalina y noradrenalina, y la sintética isoprenalina. A partir de ellas y por modificaciones diversas del anillo de fenilo o de la cadena lateral, se obtuvieron numerosos fármacos simpaticomiméticos que pueden ser considerados como derivados de la fórmula general feniletilamina. Las diversas sustituciones originan cambios, tanto en la potencia del fármaco en relación con las catecolaminas naturales, como en la afinidad por los receptores.

Muchos de los fármacos activan, en mayor o menor grado, ambos tipos de receptores; sin embargo, algunos muestran una selectividad específica por los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  e incluso existen agonistas específicos de los adrenoceptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , y fármacos con mayor capacidad de activar receptores



$\beta_2$  que  $\beta_1$ . No obstante, esta especificidad puede ser relativa y sólo apreciable a dosis pequeñas, ya que a dosis altas aparece la contaminación propia de la activación de otros receptores.

Las aminas simpaticomiméticas actúan sobre los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos de la mucosa del tracto respiratorio para producir vasoconstricción que temporalmente reduce la hinchazón asociada a inflamación de las membranas mucosas que tapizan las vías nasales. Se usan en casos de congestión nasal, estornudos y rinorrea. Las asociaciones de antihistamínicos y descongestionantes están indicadas para el alivio temporal de la congestión nasal y sinusal, estornudos y rinorrea asociados al resfriado común y la rinitis alérgica.

### **1.2.3.1. Pseudoefedrina**

La pseudoefedrina es un estereoisómero de la efedrina, obtenido por síntesis química a partir de ésta última. Se diferencia de la propia efedrina en que sus acciones presora, cardíaca, midriática y estimulante central son más débiles, pero en cambio sus acciones vasoconstrictora nasofaríngea y broncodilatadora son semejantes, y de ahí que se utilice como agente constrictor de los vasos de la mucosa naso-oro-faríngea en fórmulas anticatarrales (Flórez y cols., 1992; Harvey, 1990).

#### **1.2.3.1.1. Características fisicoquímicas**

Se presenta en forma de cristales o polvo fino, blanco, con olor débil característico. Funde entre 182 y 186 °C presentando un pH entre 4.6 y 6.0 unidades en solución 1 : 20. Es fácilmente soluble en agua, soluble en etanol, muy soluble en cloroformo y prácticamente insoluble en éter (Harvey, 1990).

#### **1.2.3.1.2. Farmacocinética**

La pseudoefedrina se absorbe bien por vía oral y su acción se mantiene

durante 4-6 horas. Se elimina por orina, en su mayor parte en forma activa.

#### 1.2.3.1.3. Dosificación

La dosis oral en adultos es de 60 mg cada 6 horas o de 120 mg cada 12 horas en formulaciones de acción prolongada. La sal de pseudoefedrina más comúnmente usada es el clorhidrato, en formas líquidas orales (jarabes) y sólidas (comprimidos y comprimidos de acción prolongada).

#### 1.2.3.2. **Fenilpropanolamina**

Es un simpaticomimético indirecto con efectos adrenérgicos periféricos prominentes y acciones estimulantes centrales débiles. El uso principal de la fenilpropanolamina es como descongestivo nasal en la fiebre de heno (Harvey, 1990). Debido a su acción estimulante  $\alpha_1$  produce descongestión de mucosas respiratorias y de la conjuntiva pero pasado el efecto puede aparecer congestión de rebote por vasodilatación, lo que induce a repetir su administración en forma de círculo vicioso (Flórez y cols., 1992).

##### 1.2.3.2.1. Características fisicoquímicas

Se presenta en forma de polvo cristalino blanco, con leve olor aromático. Es fácilmente soluble en agua y etanol y prácticamente insoluble en cloroformo y éter. Funde entre 191 y 196 °C y presenta un pH entre 4.2 y 5.5 unidades en solución al 3 % (Harvey, 1990).

##### 1.2.3.2.2. Farmacocinética

La fenilpropanolamina se absorbe completamente tras su administración oral. Sufre biotransformación hepática estando su semivida biológica entre 3 y 4 horas. La excreción se realiza por vía renal.

#### 1.2.3.2.3. Dosificación

La dosis oral en adultos para producir descongestión es de 25 mg cada 4 horas ó 50 mg cada 8 horas, o bien 75 mg en formulaciones de acción prolongada cada 12 horas. Las formas de dosificación son cápsulas, gotas, soluciones orales, comprimidos y comprimidos de acción prolongada.

### 1.3. OBJETIVOS

Mediante la realización de la presente Tesis de Licenciatura se persigue la consecución de la primera parte de un proyecto consistente en el desarrollo de un medicamento antigripal de liberación controlada, indicado en el tratamiento del catarro común y de los síntomas de la gripe.

El objetivo principal es obtener un sistema que, al controlar los perfiles de liberación de los principios activos contenidos en él, proporcione una respuesta terapéutica continua y uniforme derivada de la obtención de concentraciones plasmáticas sostenidas y constantes, ajustadas a determinadas exigencias terapéuticas y durante el tiempo deseado.

Un medicamento con estas características, que vehiculiza fármacos comúnmente denominados antigripales, proporcionaría a millares de pacientes, que cada año se ven afectados por procesos catarrales y gripales, la posibilidad de permanecer más tiempo bajo los efectos beneficiosos de una única dosis diaria del nuevo medicamento. De este planteamiento así establecido derivarían múltiples ventajas en cuanto a la mejora de calidad de vida de estos pacientes, con la consiguiente reducción del absentismo laboral.

La elaboración de este sistema antigripal de liberación controlada, que permita alcanzar el objetivo propuesto en la presente memoria, se basa en la obtención de un complejo polimérico entre la resina acrílica Eudragit® L y determinados fármacos antigripales. Para ello y previo al inicio del trabajo

experimental, se ha realizado una detallada revisión bibliográfica a partir de la cual han sido seleccionados los fármacos propuestos: dextrometorfano, difenhidramina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina.

Las fases a seguir para la consecución del presente trabajo de investigación son:

1. Estandarización de una técnica de valoración por HPLC de los cuatro fármacos conjuntamente, para así simplificar notablemente el trabajo de experimentación y el posterior seguimiento analítico del medicamento a desarrollar.
2. Elaboración de los complejos a partir de una solución acuosa de Eudragit® L30D comercial previamente diluida al 6% p/v y parcialmente neutralizado con soluciones de NaOH 1N, a la que se añaden soluciones acuosas de las sales de los fármacos en cuestión.
3. Determinación, mediante técnicas calorimétricas, de posibles interacciones entre el Eudragit® L y la sal del fármaco ensayada. Este estudio resulta de suma importancia ya que posibilita una explicación adecuada sobre las características de biodisponibilidad de los productos elaborados.
4. Finalmente se llevarán a cabo los ensayos de liberación *in vitro* de las formulaciones resultantes, realizando un detallado análisis biofarmacéutico.

# MATERIALES Y METODOS

## 2. MATERIALES Y METODOS

### 2.1. MATERIALES

- a) Fármacos utilizados:
- Bromhidrato de dextrometorfano
  - Clorhidrato de pseudoefedrina
  - Clorhidrato de fenilpropanolamina
  - Clorhidrato de difenhidramina

Todos ellos suministrados por *Roig Farma, S.A.*

- b) Polímero empleado: ● Eudragit® L30D (*Curtex Industrias Sintéticas S.A., Barcelona*).

El Eudragit® L30D es una resina acrílica que se presenta en forma de dispersión acuosa, con un contenido en polímero seco del 30 % y que puede diluirse en agua y en disolventes orgánicos miscibles en parte con agua como acetona, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos.

Este producto es un copolimerizado de carácter aniónico a base de ácido polimetacrílico y acrilato de etilo, de peso molecular medio 250000, aproximadamente; la relación de los ácidos carboxílicos libres a los grupos ésteres es 1:1.

Se presenta como un líquido lechoso de viscosidad inferior a 100 cp a 20 °C y densidad de 1.07 g/mL. Su olor es ligeramente ácido. Su solubilidad acuosa es pH dependiente, llegando a disolverse por encima de 5.5. La suspensión acuosa comercial presenta un pH que oscila entre 2 y 3 unidades.

Con la presente memoria se continua una línea de investigación iniciada por nuestro grupo en el año 1989, dentro del campo de los Sistemas de Liberación Controlada. En este trabajo de investigación se va a proseguir, concretamente, con la obtención de complejos poliméricos de los fármacos

anteriormente citados y Eudragit® L por introducción del principio activo en la estructura de la resina acrílica.

## **2.2. ESTUDIOS DE PREFORMULACION**

Antes de abordar el estudio y desarrollo de un sistema de liberación controlada (al igual que de cualquier otro sistema de administración), debemos poseer un profundo y exacto conocimiento de determinadas propiedades físico-químicas del principio activo a vehiculizar (Brittain, 1989; Monkhouse y Maderich, 1989; Carstensen, 1990), por estar éstas íntimamente relacionadas con sus parámetros biofarmacéuticos y farmacocinéticos (Cadórniga, 1981). Asimismo, el conjunto de estas propiedades condiciona la elección de la vía de administración y el régimen posológico (Ritschel, 1989) a establecer.

Esta parte del estudio se centrará, por tanto, en la determinación de algunos de los parámetros fisicoquímicos de los fármacos anteriormente indicados que más dejan sentir su influencia en sistemas que controlan la cesión de los mismos. También se han caracterizado dichos fármacos desde un punto de vista térmico (endoterma de fusión, compatibilidad, etc.), ya que una de las técnicas que se utilizará posteriormente en la caracterización de los complejos elaborados será la Calorimetría Diferencial de Barrido (D.S.C.).

### **2.2.1. Métodos de cuantificación de los fármacos**

La primera etapa en todo estudio de preformulación es establecer un método analítico simple que nos permita la determinación cuantitativa de los fármacos en posteriores ensayos. En este caso, se han ensayado dos técnicas analíticas alternativas: la espectrofotometría UV y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

En el caso de la espectrofotometría UV se han elaborado disoluciones acuosas de los fármacos en estudio, a partir de las cuales se establecieron

diferentes intervalos de concentraciones. Se determinó por espectrofotometría (*Hitachi, mod. U-2000*) las absorbancias de las soluciones resultantes, obteniéndose, por regresión lineal, la recta de calibrado correspondiente a cada fármaco.

En cuanto a la técnica de HPLC, el cromatógrafo utilizado se compone de:

- bomba de flujo constante (*Kontron, mod. 420*).
- inyector de válvula rotatoria dotado con un bucle que introduce 20  $\mu\text{L}$  por inyección (*Rheodyne, mod. 7125*).
- detector espectrofotométrico (*Kontron, mod. 432*) de longitud de onda variable (que seleccionamos a 257 nm), dotado de una microcélula de 8  $\mu\text{L}$  de capacidad.
- registrador - integrador (*Konik, mod. Data Jet 4600*).

El sistema cromatográfico está formado por:

- columna (*Merck, mod. Aluspher RP select B*) de 125 mm de longitud y 4 mm de diámetro, de acero inoxidable, rellena con partículas de alúmina enlazadas con partículas de polibutadieno de 5  $\mu\text{m}$  de diámetro.
- precolumna (*Merck, mod. Aluspher RP select B*) de las mismas características que la columna, pero de 4 mm de longitud y 4 mm de diámetro.

El eluyente cromatográfico que se utilizó, después de la realización de las pruebas oportunas, consistió en una mezcla de metanol (*Merck, Darmstadt*), agua purificada y fosfato diamónico (*Merck, Darmstadt*) en proporción 75 / 25 / 0.1. El pH fue ajustado con ácido clorhídrico 0.1 N (*Panreac, Barcelona*) hasta 8.5 unidades, fijándose el flujo en 1 mL / min.

Para cuantificar la concentración de cada fármaco en posteriores medidas, se realizó la correspondiente recta de calibrado para cada uno de ellos, elaborando una solución madre del principio activo y diluyéndola



adecuadamente hasta obtener diferentes concentraciones. El análisis fue efectuado en condiciones isocráticas a temperatura ambiente ( $22 \pm 2$  °C).

### **2.2.2. Determinación del pK<sub>a</sub>**

La absorción gastrointestinal de fármacos con carácter ácido o básico débil está relacionada con la fracción de los mismos que se encuentran en disolución sin ionizar. Esta fracción depende del pH del medio y de la constante de ionización de la sustancia; de ahí que sea interesante el conocimiento de esta constante para cada fármaco (Torres-Suárez y Camacho, 1991).

La determinación de la constante de ionización de cada fármaco se ha realizado de la siguiente forma: se ha elaborado una solución acuosa de cada sustancia en cuestión a una concentración concreta común para los cuatro fármacos ( $9.7318 \cdot 10^{-3}$  M); a un volumen fijo de dicha disolución acuosa se le adicionan volúmenes conocidos de una disolución de NaOH 0.01 N (*Panreac, Barcelona*), determinándose el pH de las disoluciones resultantes (*Crison, Micro-pH 2001*). El cálculo del pK<sub>a</sub> se realiza en base a la ecuación de Henderson-Hasselbach, representando gráficamente los valores experimentales obtenidos de pH frente a  $\log [HA] / [A^-]$ , obteniendo, por extrapolación, el valor correspondiente al pK<sub>a</sub> del fármaco objeto de estudio.

Cada ensayo se ha realizado por triplicado.

### **2.2.3. Determinación de la solubilidad acuosa. Influencia del pH y de la fuerza iónica**

Los fármacos en estado sólido que se administran vía oral, buscando un efecto sistémico, han de disolverse en los fluidos gastrointestinales antes de ser absorbidos. Como la velocidad de disolución de un sólido es función, entre otros factores, de su solubilidad en el medio de disolución, el conocimiento de este último parámetro se hace totalmente imprescindible para estos principios

activos. Es por ello por lo que se determina la solubilidad de estos fármacos en agua destilada y en soluciones acuosas con un amplio intervalo de valores de pH, fundamentalmente el correspondiente al del tracto gastrointestinal, estudiando además la influencia que sobre este parámetro ejerce la fuerza iónica del medio.

A una disolución tampón de fosfatos disódico y monopotásico (*Panreac, Barcelona*) de  $\text{pH} = 7$ , se añaden distintos volúmenes de disolución de  $\text{HCl}$  0.1 N o de  $\text{NaOH}$  0.1 N hasta obtener diferentes valores de pH comprendidos en un amplio intervalo. Posteriormente, se adiciona el fármaco objeto de estudio en exceso a cada una de las soluciones indicadas anteriormente, manteniéndolas en agitación (*Selecta Agimatic*) durante siete días a temperatura ambiente ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Transcurrido este tiempo, se filtran las disoluciones adecuadamente, determinando por espectrofotometría UV el contenido en fármaco de los distintos filtrados, una vez diluidos convenientemente.

Para estudiar la influencia que la fuerza iónica ejerce sobre la solubilidad, empleamos disoluciones acuosas de  $\text{ClNa}$  (*Panreac, Barcelona*) de concentraciones crecientes (0.02 - 1 M), siguiendo la misma metodología indicada anteriormente.

Para el clorhidrato de difenhidramina no pudo llevarse a cabo el ensayo de solubilidad respecto al pH y respecto a la fuerza iónica por formación de micelas por parte del principio activo, por lo que hubo que determinar la concentración micelar crítica (concentración de principio activo a partir de la cual comienza a formar micelas) que teóricamente correspondería a la concentración de principio activo a partir de la cual la solución quedaría saturada. Esta determinación se llevó a cabo por la técnica de conductivimetría (*Crison Micro CM 2201*).

Todos los ensayos han sido realizados por triplicado.

#### **2.2.4. Determinación del coeficiente de reparto octanol/agua**

La determinación de este parámetro aporta información útil acerca de la naturaleza hidrófila o lipófila de una sustancia y, por tanto, de las características de absorción del principio activo.

Para efectuar este ensayo se han utilizado disoluciones acuosas con un intervalo de pH en las que el fármaco permanezca parcialmente ionizado. Se parte de 25 mL de dichas disoluciones a las que se añaden 2 mL de octanol (*Merck, Darmstadt*), manteniendo la mezcla en agitación durante 24 horas con el fin de saturar la disolución acuosa con octanol. Transcurrido este tiempo, centrifugamos (*PACISA, mod. FP-S10*) a 4000 r.p.m. durante 30 minutos para separar la fase acuosa del octanol en exceso. A 5 mL de dicha fase acuosa (fase acuosa número 1) se añade una cantidad determinada de cada fármaco. A continuación, se adicionan 5 mL de octanol y volvemos a repetir las operaciones de agitación y centrifugación, en las mismas condiciones anteriormente indicadas, obteniéndose finalmente otra fase acuosa (fase acuosa número 2) a la cual se determina su contenido en principio activo.

Como quiera que la concentración en la fase acuosa número 1 era conocida, se halla por diferencia la cantidad de fármaco que pasó a la fase orgánica y, por tanto, el coeficiente de reparto P según la fórmula:

$$P = C_o / C_a$$

siendo,

$C_o$ : concentración del fármaco en la fase orgánica

$C_a$ : concentración del fármaco en la fase acuosa

Los valores de P así obtenidos son coeficientes de reparto aparentes, ya que han sido calculados a valores de pH a los cuales el fármaco se encuentra parcialmente ionizado. El coeficiente de reparto intrínseco, obtenido a un pH

en el que se encuentra todo el compuesto disuelto en forma no ionizada, puede calcularse experimentalmente a un valor de  $\text{pH} = \text{pK}_a + 2$  (Wells, 1987) o determinarse teóricamente a partir de los coeficientes de reparto aparentes obtenidos. Este coeficiente de reparto intrínseco, también llamado verdadero, caracteriza la transferencia de moléculas no ionizadas de fármaco hacia la fase orgánica (Wang y Lien, 1980).

### **2.2.5. Caracterización térmica de los fármacos**

El comportamiento térmico de los fármacos utilizados en la formación de los complejos con Eudragit® L30D se estableció según la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). Mediante esta técnica se obtienen los termogramas de las sustancias en estudio, que ponen de manifiesto la existencia de procesos físicos endotérmicos, tales como la fusión o la desolvatación, así como procesos exotérmicos, principalmente debidos a fenómenos de degradación (Ford y Timmins, 1989).

Para efectuar este estudio se ha utilizado un equipo *Mettler* compuesto por un horno (*FP85*), una unidad de control de la temperatura (*FP80 HT*) y el software correspondiente (*FP89 AT*).

El intervalo de temperatura estudiado fue de 40 a 300 °C, realizándose los ensayos con una velocidad de calentamiento de 10 °C / min en atmósfera estática de aire. Las muestras de cada fármaco, con un peso comprendido entre 5 y 6 mg, fueron introducidas en crisoles de aluminio de 40  $\mu\text{L}$  de capacidad, que posteriormente fueron sellados y perforados con el fin de permitir la salida de los gases que se producen durante el proceso de calentamiento. Como referencia, se utilizaron crisoles de aluminio vacíos.

### **2.2.6. Estudios de compatibilidad**

La elaboración de formas de dosificación conlleva, habitualmente, la

utilización de distintas sustancias auxiliares y el empleo de diversas técnicas que, solas o en combinación, pueden afectar a la estabilidad física y / o química del principio activo. Es necesario, por tanto, el conocimiento de estas posibles interacciones para poder seleccionar más eficazmente tanto los excipientes como la tecnología a emplear en la elaboración del medicamento (Chowhan y Chi, 1986a; 1986b; Kerc y cols., 1992).

El análisis térmico y, en concreto la técnica de DSC, es utilizado frecuentemente en estos estudios de compatibilidad (Botha y cols., 1986; Botha y cols., 1987a; 1987b; Wells, 1987; Botha y Lötter, 1989a; 1989b; Monkhouse y Maderich, 1989; Botha y Lötter, 1990a; 1990b; Stead, 1990; Van Tonder y cols., 1990). El método consiste en la comparación de los termogramas del principio activo, excipientes y distintas combinaciones entre ellos. Normalmente, las mezclas se preparan en la proporción 1:1, ya que, a pesar de que dicha relación puede quedar muy alejada de la que aparece en la forma de administración final, es la más apropiada para iniciar estos estudios (Banker y cols., 1981; Signoretti y cols., 1988). No obstante, esta proporción puede modificarse para asegurar que la información obtenida no conduzca a interpretaciones erróneas sobre la compatibilidad entre las sustancias.

Si no existen interacciones, lo usual es que las propiedades térmicas de las distintas mezclas físicas sean la suma de las propiedades de los componentes aislados (Wadke y Jacobson, 1981; Ford y Timmins, 1989; Hartauer y Guillory, 1988). Sin embargo, no debe olvidarse que cuando dos sustancias se mezclan, la pureza de cada una de ellas se ve reducida y el termograma resultante no será una suma exacta de los termogramas de las sustancias aisladas. Así, generalmente, los puntos de fusión de cada componente de la mezcla serán algo más bajos que por separado. Si las interacciones son extremadamente débiles o no existen, la reducción en los puntos de fusión no implica consecuencia alguna a la hora de interpretar los termogramas (Botha y

cols., 1987a).

El estudio de compatibilidad se inició con la caracterización térmica del Eudragit® L30D así como de las muestras de polímero parcialmente neutralizadas y sus mezclas con los distintos fármacos, siguiendo el mismo método indicado anteriormente para los fármacos en estudio.

### 2.3. TECNICA DE COMPLEJACION

La técnica seguida para elaborar los complejos se basa en la propuesta por Orbán (1979a; 1979b; 1980a; 1980b) según la cual el fármaco a emplear debe cumplir una serie de requisitos:

- Debe tratarse de un compuesto aminado
- Su peso molecular debe ser mayor de 200
- El  $pK_a$  debe estar comprendido entre 4 y 12

Partiendo de la suspensión comercial de Eudragit® L30D, se preparó otra al 6 % p/v de riqueza en residuo seco. De ella se tomaron 50 mL para cada ensayo. A cada una de las suspensiones así preparadas se añadió la cantidad de NaOH 1 N en disolución necesaria para solubilizar la resina. De esta manera se elaboraron diversas disoluciones del polímero con diferentes porcentajes de neutralización.

La cantidad de NaOH a añadir se calcula en función del índice de acidez del polímero, cuyo valor es de 315 mg de KOH / g de resina. Esta cantidad se puede expresar como equivalentes de base y, a su vez, como peso de NaOH, puesto que éste es el hidróxido alcalino a utilizar. A partir de la cantidad final de base para neutralizar el 100 % de los grupos carboxílicos de los 3 g de polímero presentes en cada disolución al 6 % p/v, se calcula el peso de base requerido para disponer de las resinas neutralizadas a cada porcentaje de neutralización. La cantidad calculada de disolución de NaOH se añadió

lentamente y bajo agitación (*Selecta Agimatic*) a temperatura ambiente. Los sistemas resultantes se mantuvieron en agitación durante 15 minutos más.

Las disoluciones de Eudragit® L6D parcialmente neutralizadas obtenidas se dejaron 24 horas en reposo, transcurridas las cuales se añadió la solución acuosa del fármaco en cuestión en cantidades estequiométricas en función del porcentaje de neutralización. Con objeto de asegurar un buen rendimiento en la reacción de complejación, se añadió un exceso del fármaco, aproximadamente igual para todas las disoluciones.

Las diferentes disoluciones de fármaco se añadieron sobre los correspondientes sistemas Eudragit® L6D parcialmente neutralizados, bajo fuerte agitación, pudiéndose observar que la reacción entre el Eudragit® L y cada uno de los fármacos transcurre muy rápidamente. Los sistemas así obtenidos se mantuvieron en agitación durante 30 minutos más y siempre a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de agitación, se dejaron un día en reposo para que sedimentase el sólido formado. Posteriormente, se separó dicho sedimento por filtración y se desecó en estufa (*Selecta*) entre 35 y 40 °C durante 2 días; el producto resultante se pulverizó y se lavó con 200 mL de agua desionizada para obtener de nuevo, por filtración, un residuo que se desecó en estufa en idénticas condiciones, obteniéndose por último, tras pulverización, el precipitado Eudragit® L-fármaco. A continuación y mediante la utilización de tamices adecuados (*C.I.S.A.*), se recogió el polvo de tamaño de partícula comprendido entre 100 y 400  $\mu\text{m}$ .

Para asegurar la repetitividad de la técnica, todos los lotes se han elaborado, al menos, por triplicado.

## 2.4. CARACTERIZACION DE LOS COMPLEJOS ELABORADOS

### 2.4.1. Cuantificación del contenido en fármaco de los complejos elaborados

Una vez finalizado el proceso de complejación, procedimos a la determinación del contenido en principio activo de cada uno de los productos elaborados. Para ello se tomaron 50 mg de cada uno y se disolvieron en 100 mL de fase móvil. La disolución así obtenida fue analizada inmediatamente por HPLC para conocer la riqueza en principio activo y, por tanto, el rendimiento de la reacción de complejación. El análisis cromatográfico se realizó en las mismas condiciones que los estudios de preformulación de los fármacos descritos anteriormente.

### 2.4.2. Caracterización térmica

Este estudio se realiza según la técnica de DSC indicada anteriormente. En este apartado se consideran los siguientes puntos:

- Un estudio comparativo de los termogramas de las sustancias de partida, de la mezcla física entre cada fármaco y la resina acrílica y, por último, de los precipitados obtenidos como productos finales.
- Un seguimiento de los factores del proceso de complejación que pudieran alterar el comportamiento térmico de los productos resultantes respecto al del polímero de partida: grado de neutralización e inclusión del fármaco en su estructura. De este modo, analizamos la influencia de la formación de las sales sódicas de la resina a distintos porcentajes de neutralización y las posibles modificaciones sobre las características térmicas del polímero tras su interacción con los fármacos utilizados.



### 2.4.3. Ensayo de liberación

Para conocer las cinéticas de liberación de los productos obtenidos se elaboraron cápsulas de gelatina duras con 50 mg de sedimento por unidad.

Los ensayos de liberación se han realizado utilizando el aparato 1 de disolución de comprimidos y cápsulas (USP XXIII, 1990) ajustado a  $37 \pm 0.5$  °C y a 50 r.p.m. Se ha empleado una técnica de gradiente de pH (Mangues y cols., 1984; Martin y cols., 1985), con un volumen receptor inicial de 700 mL de medio gástrico artificial sin enzimas. El ensayo se realizó durante un período de ocho horas. Durante la primera hora se mantuvo el pH del medio receptor a 1.2; transcurrido este tiempo, se adicionó un volumen determinado de solución de NaOH 4 N hasta alcanzar un pH = 1.9; esta operación se repitió a partir de la segunda hora para conseguir los valores de pH indicados a continuación.

Tiempo (h)	pH
0 - 1	1.2
1 - 2	1.9
2 - 3	5.8
3 - 4	6.8
> 4	7.5

*Tabla 3.- Evolución del pH durante la realización de los ensayos de liberación*

Para realizar el ensayo de liberación se tomaron muestras de 3 mL a intervalos de tiempo prefijados, cuantificando la concentración de fármaco presente en el medio por la técnica de HPLC anteriormente indicada. Conociendo las cantidades de fármaco liberadas se elaboraron las curvas de cesión, que son posteriormente estudiadas aplicando diversos modelos cinéticos

con objeto de determinar cuál o cuáles de ellos se ajustan mejor a dichos perfiles.

Se investigan tres modelos cinéticos:

- Modelo de orden cero: en donde la cantidad de fármaco liberado es función lineal del tiempo. Es independiente, por tanto, de la concentración de principio activo presente en la forma de administración.

$$Q = kt + a$$

- Modelo de orden uno: cinética en la cual se va liberando fármaco proporcionalmente a la concentración existente en cada momento en la forma galénica de dosificación.

$$\ln Q = \ln a + kt$$

- Modelo de Higuchi. Según este modelo, la relación entre la cantidad de principio activo disuelto y la raíz cuadrada del tiempo es una función lineal.

# RESULTADOS Y DISCUSION

### 3. RESULTADOS Y DISCUSION

#### 3.1. ESTUDIOS DE PREFORMULACION

##### 3.1.1. Métodos de cuantificación de los fármacos

En este apartado se han puesto a punto dos técnicas analíticas para la cuantificación de los fármacos: la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la espectrofotometría UV.

En primer lugar, para optimizar la técnica por HPLC, se ensayaron varias proporciones metanol / agua en el eluyente, así como varios valores de pH. La selección del eluyente se llevó a cabo optando por aquel que, reduciendo la duración del análisis al mínimo posible, proporcionase suficiente resolución. Estos dos objetivos se alcanzaron con un eluyente cuya composición es metanol / agua / fosfato diamónico, 75 : 25 : 0.1 v/v/p, ajustando finalmente el pH a 8.5 unidades, aproximadamente. En estas condiciones, los tiempos de retención para los cuatro fármacos objeto de estudio fueron los que se muestran en la tabla 4, teniendo en cuenta que para todos ellos se utilizó una longitud de onda,  $\lambda$ , igual a 257 nm.

Fármaco	$t_R$ (minutos)
Dextrometorfano	5.58
Difenhidramina	2.98
Pseudoefedrina	6.44
Fenilpropanolamina	11.53

*Tabla 4.- Tiempos de retención por HPLC para los fármacos indicados*

A continuación, se determinó la linealidad del método cromatográfico obteniendo una recta de calibrado para cada fármaco y utilizando el área de los

picos para conocer las concentraciones de cada uno de ellos. Los parámetros estadísticos más importantes de estas rectas de calibrado aparecen en la tabla 5.

Fármaco	Concentración (% p/v)	r	F
Difenhidramina	0.1 - 0.0010	0.9998	86811.1
Dextrometorfano	0.1 - 0.0010	0.9995	20423.9
Pseudoefedrina	0.4 - 0.0050	0.9999	7521.13
Fenilpropanolamina	0.4 - 0.0125	0.9993	9577.95

Tabla 5.- Valores estadísticos que demuestran la linealidad de la técnica por HPLC ( $p < 0.0001$ ;  $n = 21$ )

El estudio de la precisión y de la exactitud de la técnica por HPLC se muestra en la tabla 6.

Fármaco	Recuperación (%)	Media (%)	Concentración ( $\mu\text{g} / \text{mL}$ )
Difenhidramina	97.13 - 99.48	97.84	800 - 200
Dextrometorfano	96.60 - 99.48	98.27	2000 - 600
Pseudoefedrina	98.70 - 101.05	100.19	3000 - 900
Fenilpropanolamina	96.42 - 99.02	98.07	1000 - 100

Tabla 6.- Valores estadísticos que demuestran la precisión y la exactitud de la técnica por HPLC

La variación debida al aparato, reflejada como coeficientes de variación, se muestran en la tabla 7.

Fármaco	C.V. (%)
Difenhidramina	2.045
Dextrometorfano	2.149
Pseudoefedrina	3.034
Fenilpropanolamina	4.451

*Tabla 7.- Valores estadísticos que muestran la variación intra-día de la técnica por HPLC*

Según los datos reflejados anteriormente, se puede concluir que la técnica utilizada presenta valores aceptables de repetitividad, siendo los coeficientes de variación en todos los casos inferiores al 4.5 %. Los resultados obtenidos avalan la técnica propuesta, sobre todo teniendo en cuenta que uno de los principales problemas de las técnicas cromatográficas es, precisamente, su escasa reproducibilidad.

En segundo lugar, para poner a punto la técnica espectrofotométrica por UV, se hicieron barridos para cada uno de los fármacos con el fin de determinar la longitud de onda ( $\lambda$ ) de máxima absorción de cada uno de ellos. A continuación, se determinó la linealidad del método realizando una recta de calibrado, para cada fármaco. Dichas longitudes de onda de máxima absorción y los parámetros estadísticos más importantes de estas rectas de calibrado aparecen en la tabla 8.

Fármaco	$\lambda_{\text{máx}}$	Concentración (% p/v)	r	F	n
Dextrometorfano	278	0.03 - 0.0015	0.9999	245903	18
Difenhidramina	258	0.1 - 0.0025	0.9993	14693.6	21
Pseudoefedrina	257	0.2 - 0.0050	0.9999	306469	21
Fenilpropanolamina	257	0.2 - 0.0075	0.9998	53183.1	21

*Tabla 8.- Valores de  $\lambda_{\text{máx}}$  para los fármacos indicados y valores estadísticos que demuestran la linealidad de la técnica por espectrofotometría ( $p < 0.0001$ )*

La precisión y exactitud del método espectrofotométrico expresada como medida de las recuperaciones se muestran en la tabla 9.

Fármaco	Recuperación (%)	Media (%)	Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )
Dextrometorfano	84.46 - 110.73	96.09	150 - 30
Difenhidramina	86.20 - 106.45	94.12	300 - 75
Pseudoefedrina	88.02 - 102.24	97.21	2000 - 250
Fenilpropanolamina	87.03 - 108.04	95.81	1000 - 100

*Tabla 9.- Valores estadísticos que demuestran la precisión y exactitud de la técnica espectrofotométrica*

La variación debida al aparato reflejada como coeficientes de variación se muestran en la tabla 10.

Fármaco	C.V.(%)
Dextrometorfano	0.7507
Difenhidramina	0.6545
Pseudoefedrina	0.5385
Fenilpropanolamina	0.2413

*Tabla 10.- Valores estadísticos que muestran la variación intra-día de la técnica espectrofotométrica*

Según los datos que se observan en las anteriores tablas, podemos concluir que la técnica espectrofotométrica utilizada presenta valores aceptables de repetitividad, siendo la variación expresada como coeficientes de variación inferior al 1 %. Por lo tanto, los resultados obtenidos avalan la técnica propuesta.

### 3.1.2. Determinación del $pK_a$

Este estudio se ha llevado a cabo según las condiciones indicadas en el correspondiente apartado de Materiales y Métodos. Los valores de pH para las soluciones de cada fármaco aparecen en las tablas 11 y 12.

mL NaOH 0.01 N	log [HA] / [A <sup>-</sup> ]	pH	
		Dextromet.	Difenh.
0.00	--	5.99	7.12
0.50	0.83	8.71	8.34
1.00	0.46	8.88	8.56
1.25	0.33	8.95	8.64
1.50	0.20	8.97	8.66
1.75	0.09	9.01	8.76
2.00	-0.02	9.06	8.78
2.30	-0.16	9.11	8.85
2.50	-0.25	9.19	8.93
2.75	-0.38	9.24	8.95

*Tabla 11.- Valores de pH y log [HA]/[A<sup>-</sup>] utilizados en el estudio del  $pK_a$  de dextrometorfano·HBr y de difenhidramina·HCl*

En la tabla 13 se recogen los valores experimentales de  $pK_a$  obtenidos para cada fármaco tras realizar la regresión lineal, así como los valores recogidos en la bibliografía.



mL NaOH 0.01 N	log [HA] / [A <sup>-</sup> ]	pH	
		Fenilprop.	Pseudoef.
0.00	--	5.98	8.14
0.50	0.83	8.76	8.66
1.00	0.46	9.18	8.88
1.25	0.33	9.32	8.99
1.50	0.20	9.42	9.04
1.75	0.09	9.52	9.11
2.00	-0.02	9.61	9.17
2.30	-0.16	9.71	9.25
2.50	-0.25	9.80	9.30
2.75	-0.38	9.85	9.38

Tabla 12.- Valores de pH y log [HA]/[A<sup>-</sup>] utilizados en el estudio del pK<sub>a</sub> de Fenilpropanolamina·HCl y Pseudoefedrina·HCl

Fármacos	pK <sub>a</sub> (bibliográfico)	pK <sub>a</sub> (experim.)	r	F
Dextrometorfano	8.3	9.6	0.994564	638.618
Difenhidramina	9.0	8.78	0.994239	602.238
Pseudoefedrina	9.22	9.57	0.993365	522.288
Fenilpropanolamina	9.06	9.15	0.999077	3788.10

Tabla 13.- Valores de pK<sub>a</sub> y parámetros estadísticos de la regresión lineal para la determinación experimental del pK<sub>a</sub> de los fármacos indicados (n = 9; p < 0.0001)

Según los datos obtenidos, se observa que los valores experimentales

están bastante cercanos a los encontrados en la bibliografía. En función de estos datos, se deduce que en medio gástrico ( $\text{pH} = 1.8 - 2$ ), los cuatro fármacos en estudio se encuentran mayoritariamente en forma ionizada. Por ello, entre otros factores, y según la teoría de  $\text{pH}$  - reparto (Gibaldi, 1984; Longer y Robinson, 1990), la absorción gástrica de estas sustancias se encontraría muy limitada. Estos resultados, además de otros que se comentarán posteriormente, justifican el interés de desarrollar un sistema de liberación controlada para la administración de dichos fármacos.

### 3.1.3. Determinación de la solubilidad acuosa. Influencia del $\text{pH}$ y de la fuerza iónica

Las solubilidades en agua destilada de los fármacos indicados, determinadas de forma experimental, se recogen en la tabla 14.

Fármaco	$S_0$ (mg / mL)
Dextrometorfano	16.453
Pseudoefedrina	206.28
Fenilpropanolamina	300.54

Tabla 14.- Valores experimentales de solubilidad en agua destilada

La variación de los valores de solubilidad acuosa en función del  $\text{pH}$  de los fármacos indicados en la anterior tabla se representan en las figuras 1, 2 y 3. En ellas se puede apreciar que los valores obtenidos son muy superiores al límite mínimo de solubilidad acuosa requerido para fármacos vehiculizados en sistemas de liberación controlada ( $0.1 \text{ mg / ml}$ ) (Park y cols., 1984).

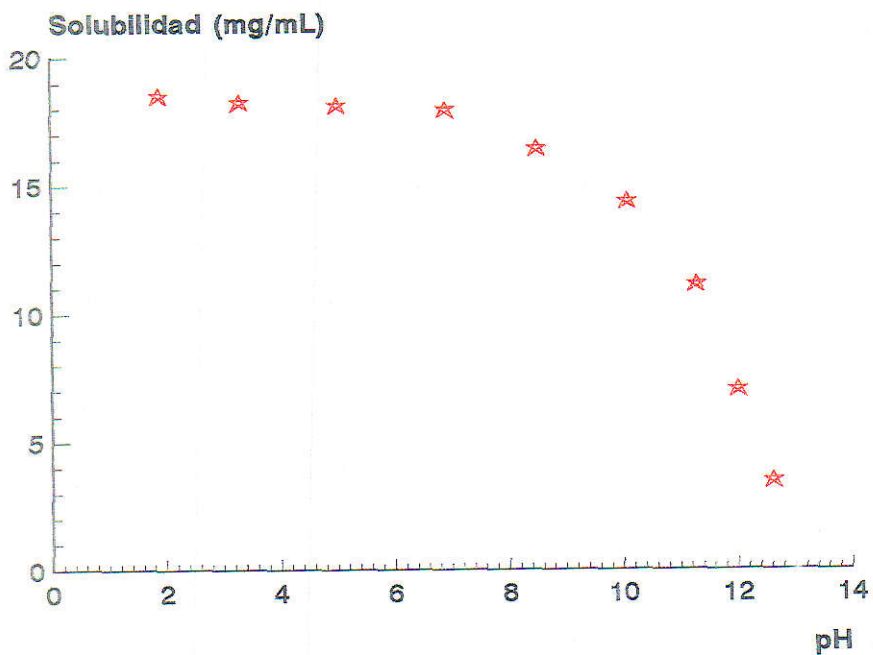


Figura 1

Influencia del pH sobre la solubilidad acuosa del  
bromhidrato de dextrometorfano

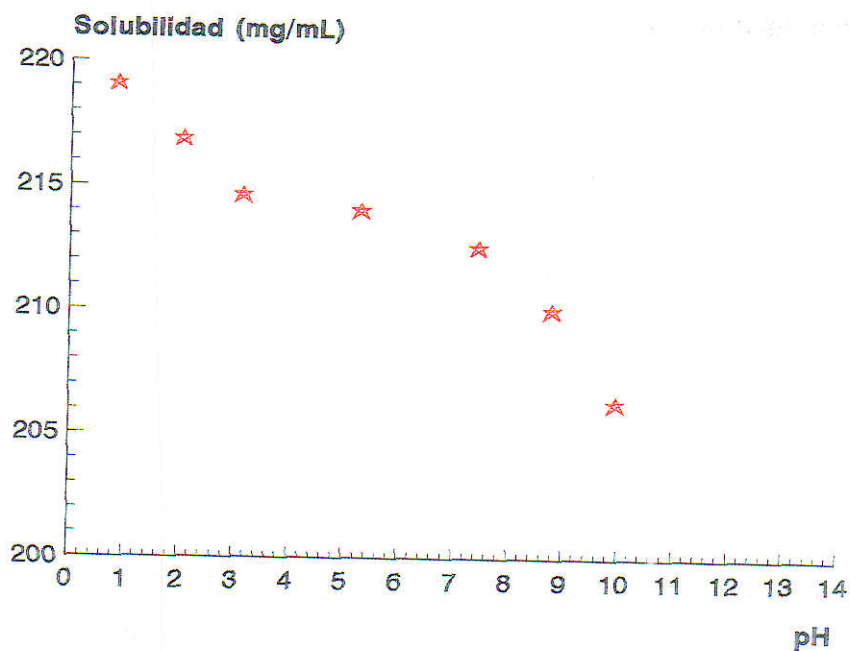


Figura 2

Influencia del pH sobre la solubilidad acuosa del clorhidrato de pseudoefedrina

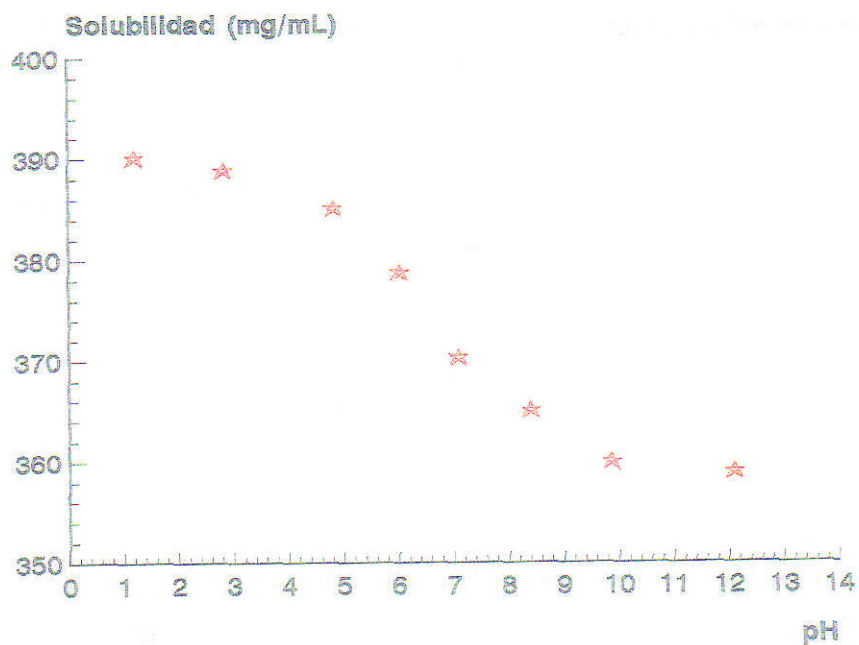


Figura 3

Influencia del pH sobre la solubilidad acuosa del  
clorhidrato de fenilpropanolamina

Los valores de solubilidad del clorhidrato de difenhidramina en función del pH no se pudieron determinar en ningún caso debido a que, aparentemente, este fármaco no parece tener un límite superior de saturación. En este caso se obtenían soluciones sobresaturadas de elevada densidad y viscosidad, con apariencia espumosa. Este hecho ha sido explicado previamente por otros autores (Rabasco y cols., 1992), para diversas sales de diclofenaco. Estas sales se disuelven en frío por encima de sus valores de solubilidad dando lugar a soluciones acuosas sobresaturadas. La explicación que aportan estos autores con respecto a este fenómeno de la sobresaturación en las sales de diclofenaco, es que se produce un proceso de autoagregación de aniones de fármaco dando lugar a la formación de micelas. Esta explicación podría ser también válida para el caso de la difenhidramina.

Por esta razón, a continuación se abordó el estudio del comportamiento de solubilización acuosa para este fármaco. Para ello, se procedió a determinar, por técnicas conductivimétricas, la concentración micelar crítica del clorhidrato de difenhidramina mediante la evolución de la conductividad de soluciones del fármaco de concentraciones crecientes en función de estas concentraciones (figura 4). Como se observa en dicha figura, se ha obtenido un valor de concentración micelar crítica de 49.98 g / l, próximo al recogido en la bibliografía (Florence y Attwood, 1988).

Por lo que respecta al estudio de la influencia de la fuerza iónica, la variación de los valores de solubilidad acuosa de los fármacos indicados se representa en las figuras 5, 6 y 7.

En base a los resultados obtenidos, se observa que la fuerza iónica influye considerablemente sobre el parámetro en estudio, apreciándose una relación inversa entre ambas variables debido al efecto del ion común (Wadke y Jacobson, 1981; Fiese y Hagen, 1986). Este efecto es considerablemente importante para los fármacos que aparecen comercialmente en forma de

clorhidratos, debido a la abundancia del ion cloruro en los jugos gástricos (Miyazaki y cols., 1981).

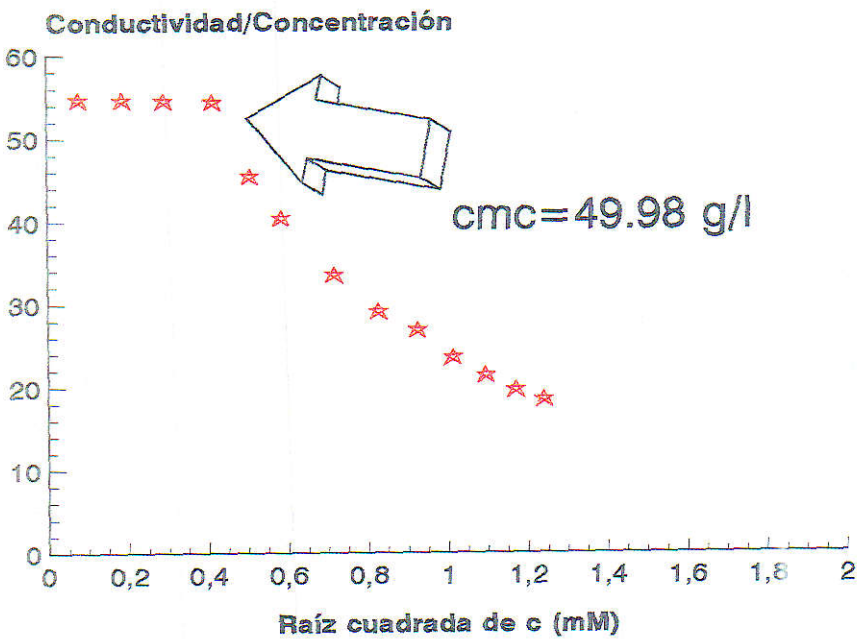


Figura 4

Conductividad molar del clorhidrato de difenhidramina

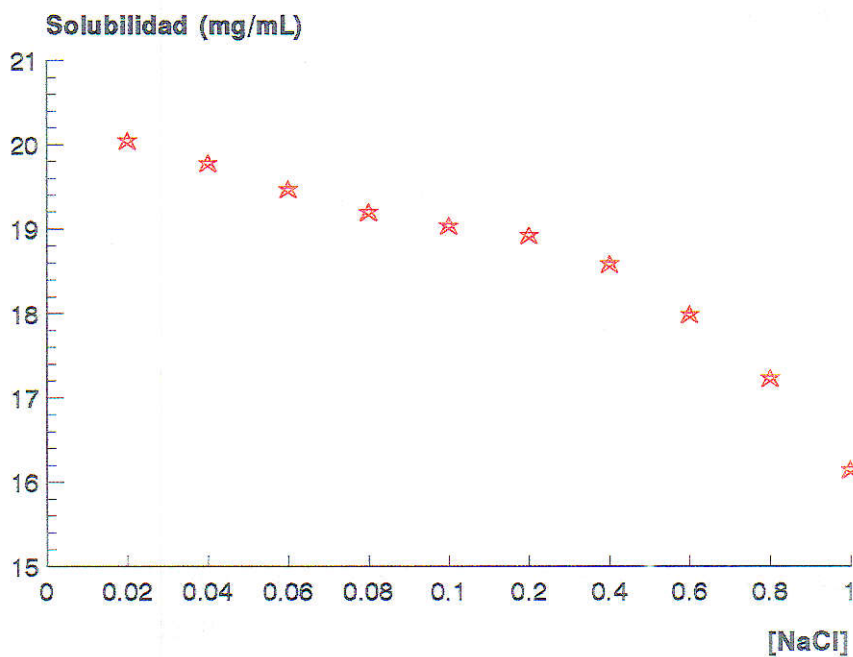


Figura 5

Influencia de la fuerza iónica sobre la solubilidad acuosa del bromhidrato de dextrometorfano



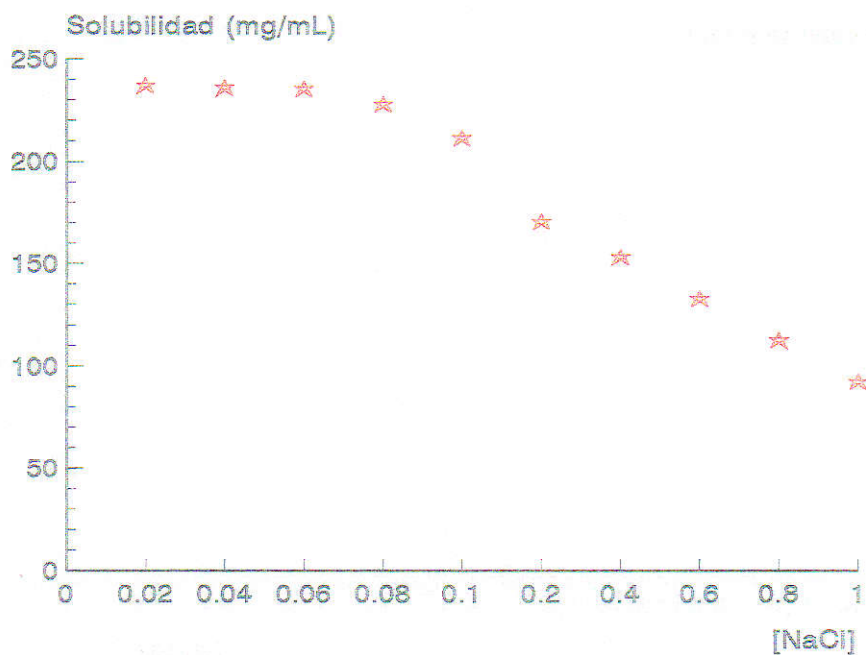


Figura 6

Influencia de la fuerza iónica sobre la solubilidad acuosa  
del clorhidrato de pseudoefedrina

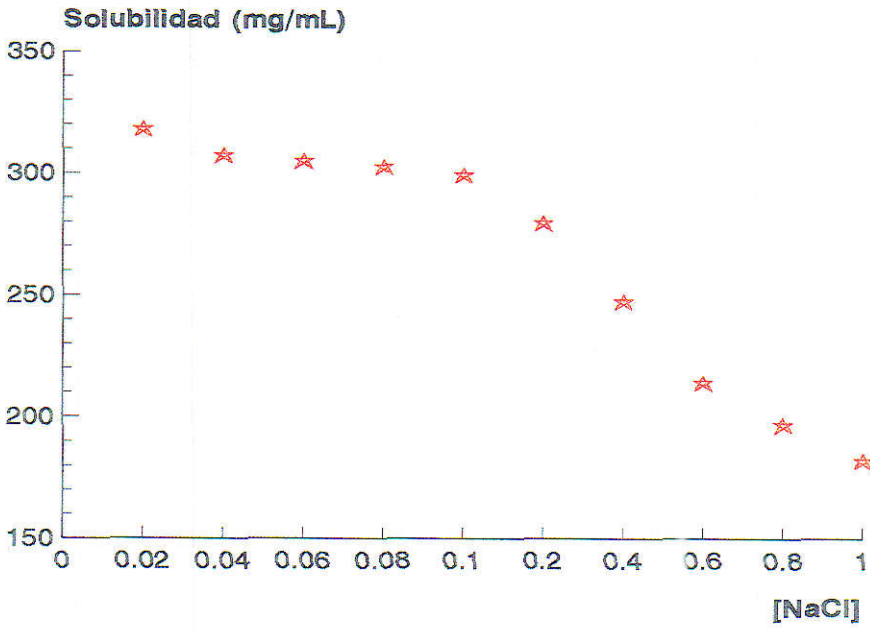


Figura 7

Influencia de la fuerza iónica sobre la solubilidad acuosa del clorhidrato de fenilpropranolamina

No obstante, esta influencia también aparece en las sales no formuladas como clorhidratos, como es el bromhidrato de dextrometorfano en nuestro caso; a este respecto Soltero y cols. (1991) observaron que la solubilidad del gluconato de quinidina disminuía cuando aumentaba la concentración de cloruro sódico en el medio. En el ensayo con el bromuro de dextrometorfano podemos apreciar este mismo hecho, es decir, que su solubilidad disminuye a medida que aumenta la concentración de cloruro sódico, aunque de forma más moderada que con el resto de los fármacos ensayados. Hay que aclarar que, con el bromhidrato de dextrometorfano, no se utilizó el bromuro sódico para llevar a cabo el ensayo de la fuerza iónica y sí el cloruro sódico. Esto es así con el objeto de reproducir al máximo las condiciones fisiológicas.

Por lo que respecta a la influencia de la fuerza iónica sobre la solubilidad acuosa del clorhidrato de difenhidramina, tampoco se pudo llevar a cabo el ensayo debido a las mismas razones que en el caso de la influencia del pH sobre dicho fármaco.

### 3.1.4. Determinación del coeficiente de reparto octanol/agua

Los valores de los coeficientes de reparto aparentes obtenidos en función del pH aparecen recogidos en las tablas 15 y 16.

Dextrometorfano		Difenhidramina	
pH	P <sub>ap</sub>	pH	P <sub>ap</sub>
5.22	5.25	5.73	3.19
6.74	5.34	7.07	6.07
8.26	5.79	8.73	7.56
9.41	6.44	10.17	13.46
10.76	8.34	11.85	14.01

Tabla 15.- Coeficientes de reparto aparentes en función del pH para los fármacos indicados

Pseudoefedrina		Fenilpropanolamina	
pH	P <sub>ap</sub>	pH	P <sub>ap</sub>
5.21	4.33	5.36	3.13
7.03	4.73	7.48	3.21
9.05	6.71	9.25	5.53
10.67	7.57	10.41	8.25
11.46	8.58	11.81	12.10

Tabla 16.- Coeficientes de reparto aparentes en función del pH para los fármacos indicados

A tenor de estos datos, se puede comprobar el carácter lipófilo poco marcado que presentan los cuatro fármacos; esta lipofilia escasa es consecuencia de las características estructurales de cada uno de ellos, ya que los distintos sustituyentes que cada uno posee proporcionan fácilmente el establecimiento de puentes de hidrógeno con las moléculas de agua, justificando así su comportamiento claramente hidrófilo.

Una vez conocidos los coeficientes de reparto aparentes en función del pH, el siguiente paso en nuestro estudio fue conocer el valor del coeficiente de reparto intrínseco ( $P_{ni}$ ) para cada uno de los principios activos. Los datos de la regresión lineal realizada así como los valores de  $P_{ni}$  se recogen en la tabla 17.

Fármacos	$P_{ni}$	Error estándar	r	F
Dextrometorfano	8.41	0.03600	0.9999	51813.8
Difenhidramina	14.02	0.0024	1.0000	32962076
Pseudoefedrina	8.63	0.0820	0.9998	11048.5
Fenilpropanolamina	12.15	0.0790	0.9999	23501.9

Tabla 17.- Datos de la regresión lineal obtenidos en la determinación de  $P_{ni}$  ( $p < 0.001$ ;  $n = 5$ )

Los valores de  $P_{ni}$  obtenidos son lo suficientemente bajos como para clasificar las sustancias estudiadas como fármacos de tipo hidrofílico. Además están en concordancia con los datos de solubilidad obtenidos anteriormente. Se puede concluir en este sentido que el coeficiente de reparto intrínseco es otro parámetro más que orienta hacia la posible inclusión de estos fármacos en sistemas de liberación controlada.

### 3.1.5. Caracterización térmica de los fármacos

El estudio del comportamiento térmico de cada uno de los fármacos se efectuó según la técnica de DSC indicada en el correspondiente apartado de Materiales y Métodos. Se debe señalar que no se ha encontrado en la revisión bibliográfica efectuada ningún estudio sobre los fármacos objeto de estudio que utilizara esta técnica calorimétrica.

En la figura 8 se recogen los termogramas de los cuatro fármacos.

En estos termogramas se detecta la endoterma debida al proceso de fusión de cada fármaco y, para el caso concreto de la difenhidramina, la exoterma de descomposición. Los datos experimentales obtenidos correspondientes a la temperatura y entalpía de fusión para cada uno de los fármacos se recogen en la tabla 18.

Fármacos	Entalpía de fusión (J/g)	Temperatura de fusión (°C)
Dextrometorfano	150.0	107.6
Difenhidramina	103.1	168.8
Pseudoefedrina	127.0	218.4
Fenilpropanolamina	118.0	194.2

Tabla 18.- Temperaturas y entalpías correspondientes al proceso de fusión

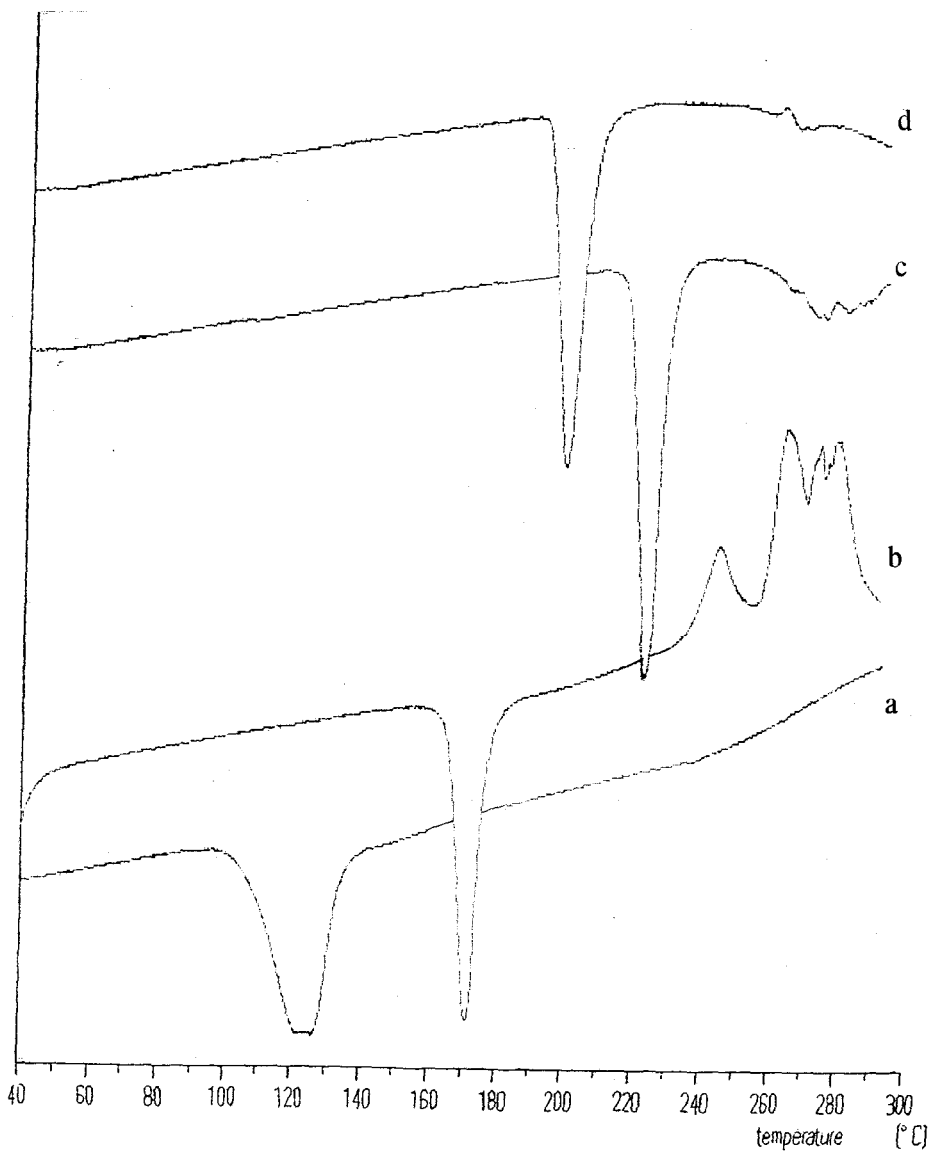


Figura 8

Termogramas de los 4 fármacos en estudio

- (a: dextrometorfano·HBr; b: difenhidramina·HCl;
- c: pseudoefedrina·HCl; d: fenilpropanolamina·HCl)

### 3.1.6. Estudios de compatibilidad

Con objeto de determinar la existencia de posibles incompatibilidades entre las sustancias utilizadas para la técnica de complejación propuesta por nosotros, en este apartado se realiza un estudio del conjunto de los termogramas registrados según la técnica recogida en el correspondiente apartado de Materiales y Métodos de todos los productos implicados en el proceso de complejación.

El estudio térmico de los fármacos ya fue comentado en el apartado anterior. La caracterización térmica del Eudragit® L30D fue observada por primera vez por nuestro grupo de investigación en los estudios de preformulación previos al desarrollo de los sistemas de liberación controlada en los que se ve implicada la técnica de complejación propuesta (Alvarez Fuentes, 1992). En la figura 9 aparece el termograma del Eudragit® L30D.

En el termograma correspondiente a este polímero acrílico se observan dos transiciones características: la primera, la propia de la transición vítrea del polímero (TV), que adquiere un valor de 75°C; y la segunda, representativa de la fusión de la resina, sobre los 215°C. La asignación del carácter de estas transiciones se ha basado en los estudios realizados por Jenquin y cols. (1990) sobre los Eudragit® RL PM y RS PM, en donde se señalan valores mayores de 50 °C para sus TV. Estas temperaturas son bastante superiores a las habituales para este tipo de transiciones. Según esto, el Eudragit® L30D es un polímero flexible sólo a temperaturas superiores a 80 °C (Ford y Timmins, 1989; Jenquin y cols., 1990), debido a un aumento en la movilidad de sus cadenas al superarse el umbral de la TV. Este hecho puede implicar una cierta

modificación en los perfiles de disolución de los fármacos que vehiculice, si su mecanismo de liberación tiene lugar a través de procesos de difusión (Jenquin y cols., 1990).

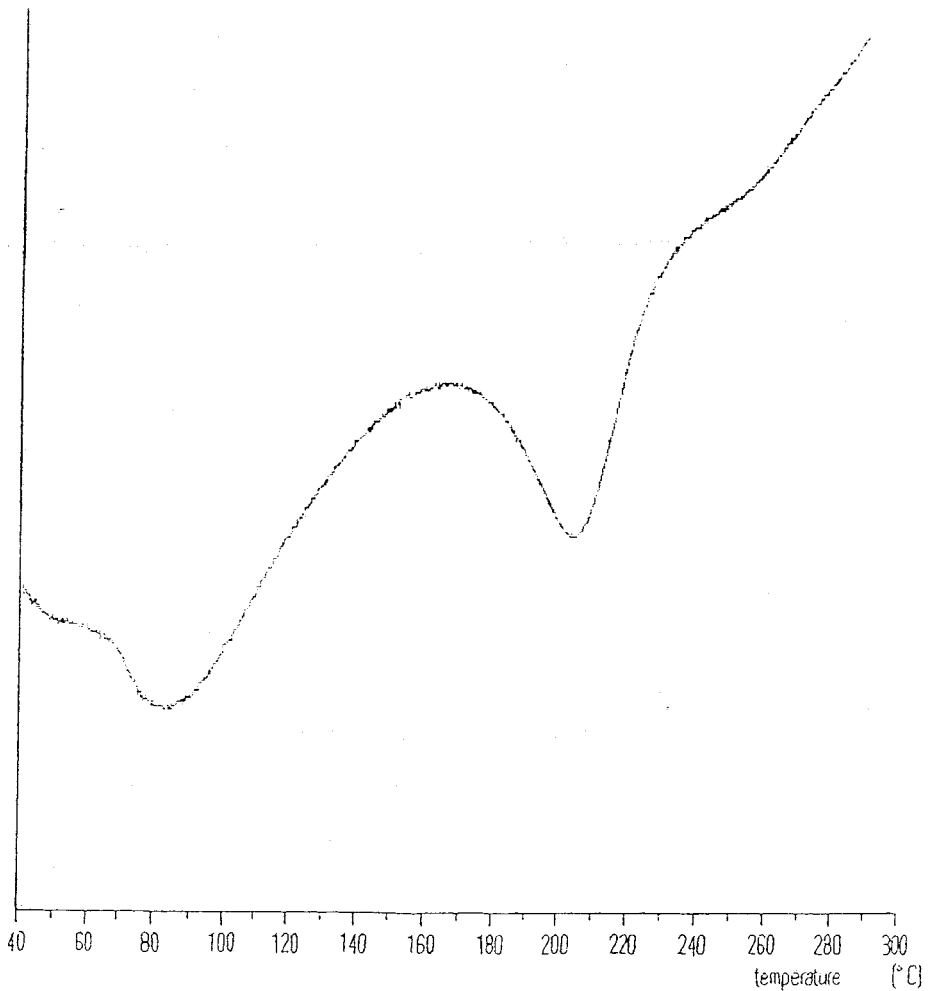


Figura 9

Termograma del Eudragit® L30D



Como puede apreciarse en los termogramas correspondientes a este polímero, la línea base presenta una trayectoria ligeramente ascendente. Esto es característico en este tipo de productos y se debe a que el reblandecimiento que se produce por encima de la TV origina cierto enfriamiento de la muestra (Ford y Timmins, 1989).

En base a las variaciones observadas en las endotermas tanto de los fármacos como del polímero, en los siguientes apartados se estudió la influencia del empleo de diversas sustancias sobre el comportamiento térmico de la resina original y, por tanto, sobre sus propiedades físico-químicas.

### **3.1.6.1. Estudio comparativo de los termogramas de la mezcla física y del producto obtenido tras la aplicación de la reacción de complejación propuesta**

Las figuras 10, 11, 12 y 13 recogen los termogramas comparativos correspondientes a cada fármaco, el polímero neutralizado, las mezclas físicas respectivas y los complejos de máximo contenido. Salvo en los termogramas pertenecientes a los complejos, se observa siempre que no se produce interacción entre el fármaco y la resina neutralizada en cada caso, ya que no se aprecia en el termograma de la mezcla física ni la desaparición de los picos característicos de las sustancias de partida, ni la aparición de otros nuevos (Botha y Lötter, 1989; 1990).

Por el contrario, los termogramas efectuados con los productos finales resultantes de la reacción de complejación propuesta en este trabajo, sí indican la existencia de algún tipo de interacción entre los productos iniciales, ya que en el registro correspondiente a cada uno de dichos productos desaparece, en todos los casos, la endoterma que define a cada fármaco, persistiendo, no obstante, el valle propio de la TV del polímero neutralizado.

Por otro lado, la endoterma de fusión de la resina sigue apareciendo,

pero se ve algo desplazada con respecto a la endoterma de la resina neutralizada.

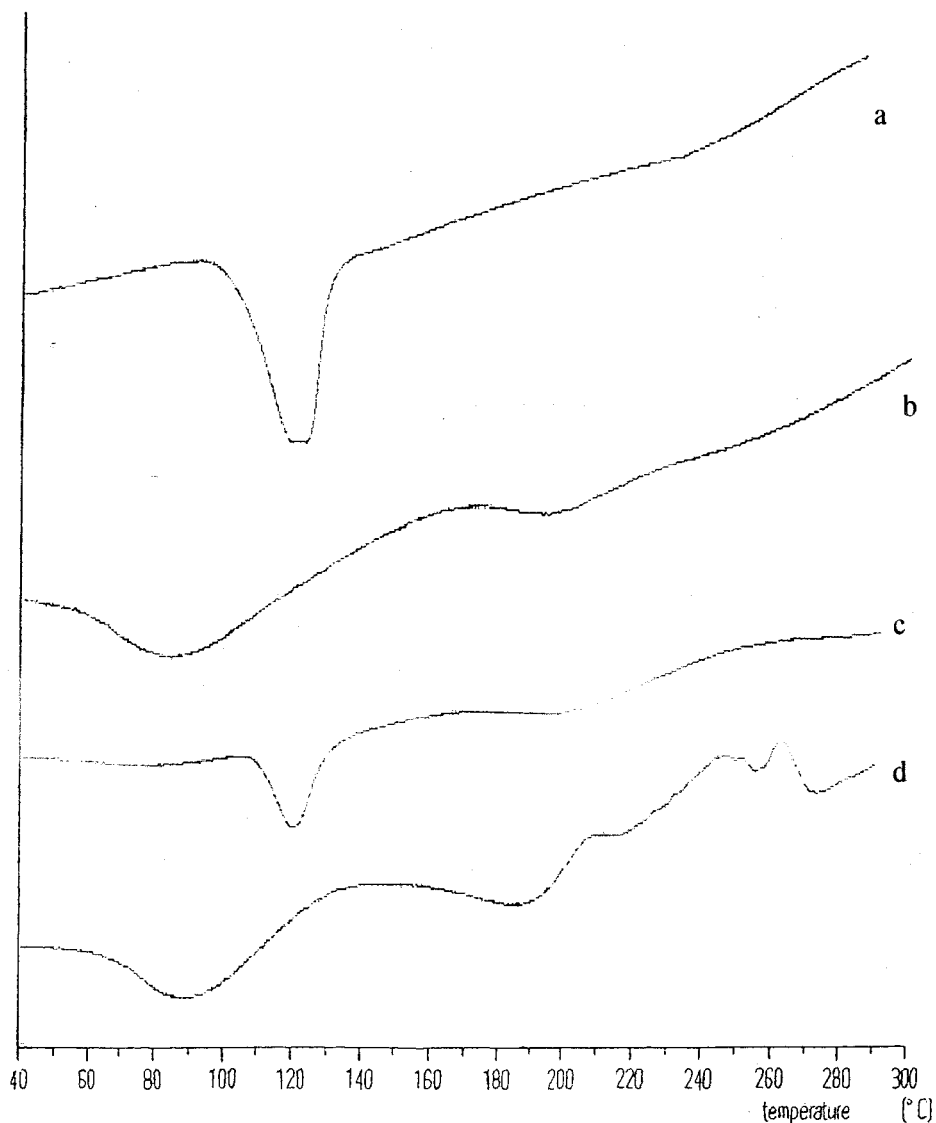


Figura 10

Termogramas de los productos indicados

(a: dextrometorfano·HBr; b: Eudragit® L 38 %;  
c: mezcla física a y b; d: Eudragit® L38 % - dextrometorfano)

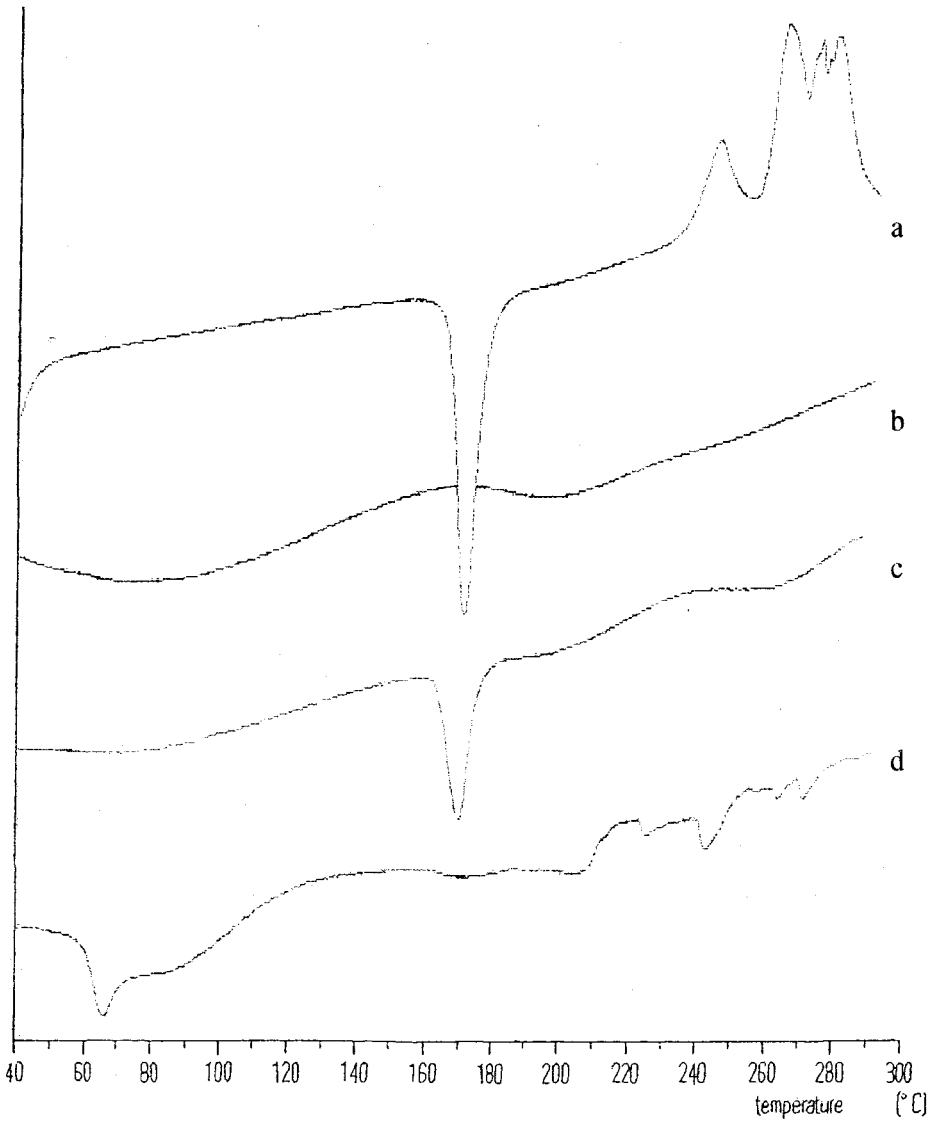


Figura 11

Termogramas de los productos indicados

(a: difenhidramina·HCl; b: Eudragit® L 36 %;  
c: mezcla física a y b; d: Eudragit® L36 % - difenhidramina)

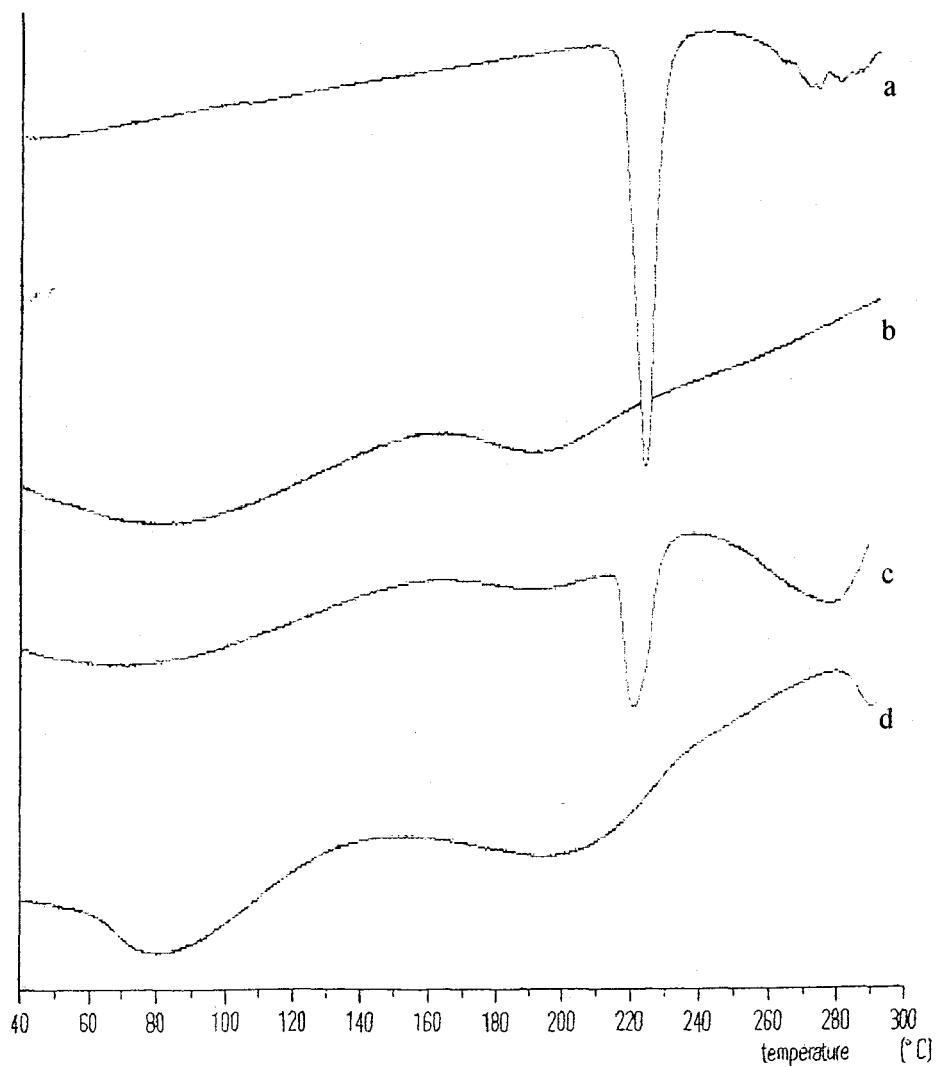


Figura 12

Termogramas de los productos indicados

(a: pseudoefedrina·HCl; b: Eudragit® L 21 %;

c: mezcla física a y b; d: Eudragit® L 21 % - pseudoefedrina)

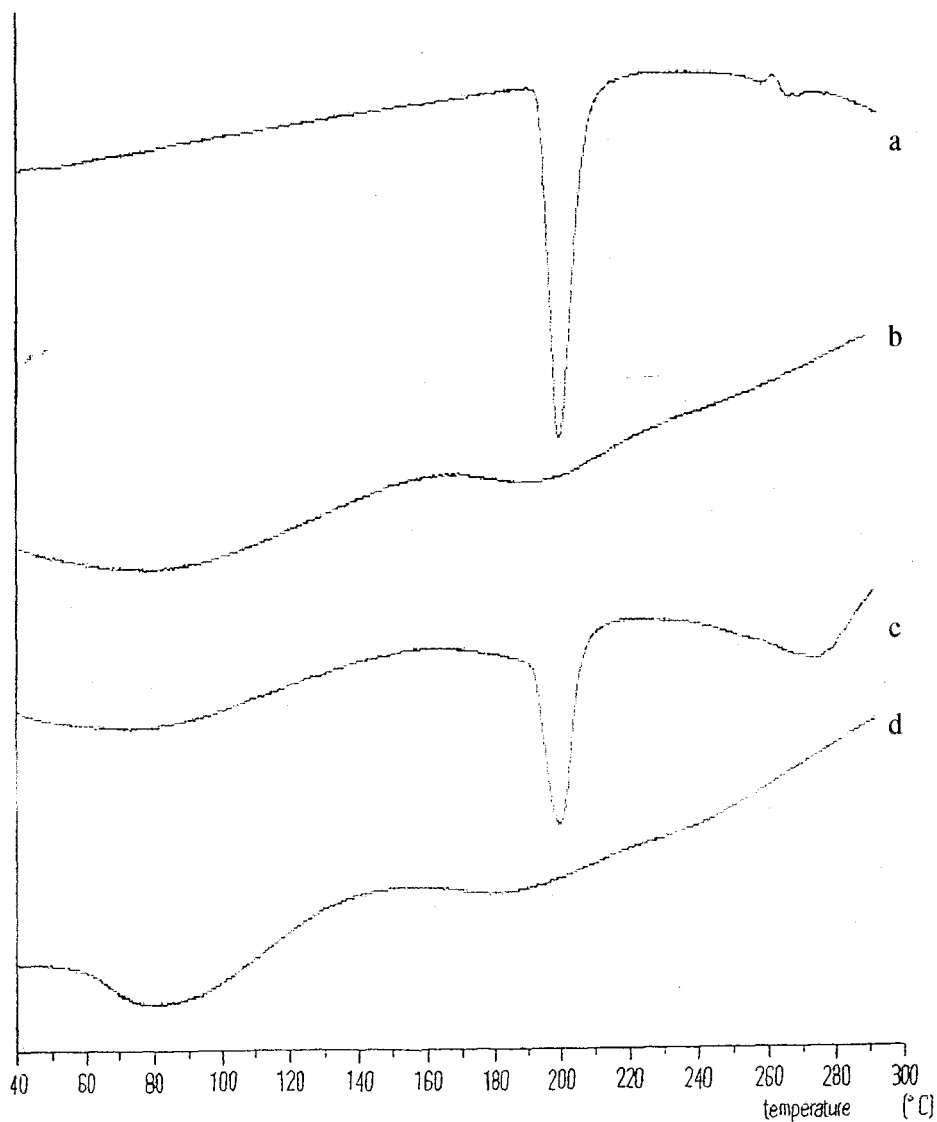


Figura 13

Termogramas de los productos indicados

(a: fenilpropanolamina·HCl; b: Eudragit® L 26 %;

c: mezcla física a y b; d: Eudragit® L 26 % - fenilpropanolamina)

### **3.1.6.2. Análisis de los factores relacionados con el proceso de reacción de complejación que pueden modificar el comportamiento térmico de las sustancias iniciales**

#### **3.1.6.2.1. Influencia del grado de neutralización del Eudragit® L30D**

Iniciamos el estudio de este apartado analizando los cambios térmicos que se producen en el polímero como consecuencia de su neutralización. En la figura 14 se recogen los termogramas de la resina neutralizada a los cuatro porcentajes empleados en el presente trabajo.

Se comprobó así que el diferente grado de neutralización del Eudragit® L30D provocó sólo una muy leve modificación en su temperatura de TV.

El efecto contrario se observó en la segunda transición característica del polímero, en cuyas sales sódicas las endotermas de fusión se ven desplazadas por debajo de la temperatura que presentó el Eudragit® L30D sin neutralizar.

#### **3.1.6.2.2. Influencia de la inclusión de fármacos en el Eudragit® L30D**

Una vez transcurrida la reacción de complejación propuesta, se observa en la figuras del apartado 3.1.6.1. que las temperaturas de los picos de fusión de la resina se ven desplazadas con respecto a las de las correspondientes sales sódicas.

Por otra parte, las alteraciones registradas en las TV son de diferente índole según el grado de neutralización del complejo, registrándose, no obstante, temperaturas de TV similares independientemente del porcentaje de neutralización.

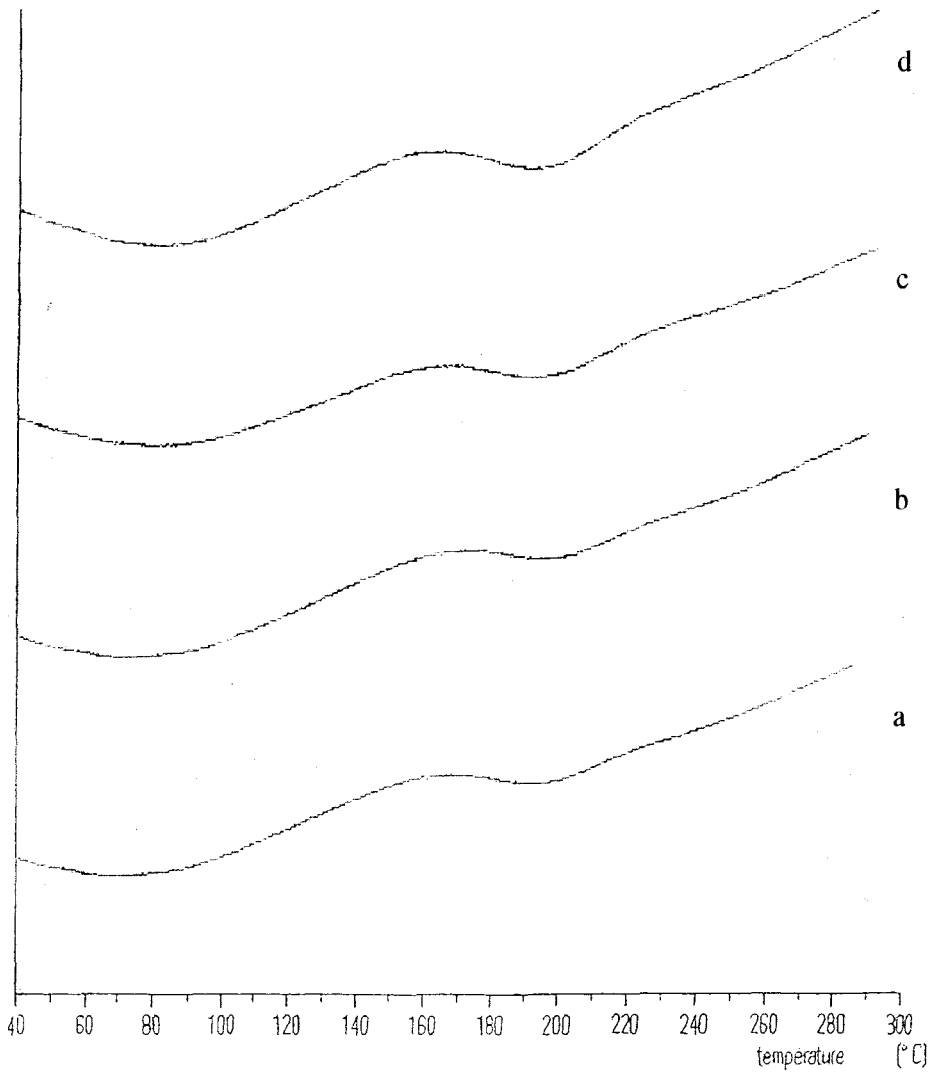


Figura 14

Termogramas de los productos indicados

(a: Eudragit® L 38 %; b: Eudragit® L 36 %;

c: Eudragit® L 26 %; d: Eudragit® L 21 %)

Por último, se estudia las posibles influencias de la inclusión de diversas moléculas en la estructura del polímero utilizado. Para ello, se analiza el comportamiento térmico de los productos de complejación del presente trabajo con otros previamente obtenidos con una serie de fármacos aminados de distintas estructuras: morfina y carteolol (Alvarez-Fuentes, 1992; Alvarez-Fuentes y cols., 1994a; 1994b; Holgado y cols., 1995). De esta manera se puede determinar, a partir de las posibles modificaciones encontradas en los termogramas respecto a la resina neutralizada a diferentes porcentajes, de qué modo afecta dicha inclusión y si las variaciones encontradas en las temperaturas de transición del polímero pueden relacionarse con propiedades físico-químicas de las sustancias finales.

La temperatura de fusión no experimentó cambios importantes respecto a la que presenta la sal sódica del Eudragit® L30D tras las inclusión del carteolol, y reduciéndose en unos 10 grados en el caso de la morfina. Una situación semejante se registró con los fármacos antigripales ensayados, según el estudio de los termogramas presentados.

Sin embargo, el tipo de fármaco incluido en la estructura polimérica sí que influyó notoriamente sobre la temperatura de TV, en algunos casos. Así, mientras que para la morfina y el carteolol se mantiene dicha temperatura con respecto a la sal sódica de la resina (ambas al 30 % de neutralización), al igual que sucede en el caso de la pseudoefedrina y de la fenilpropanolamina comparándolas con el termograma de la resina neutralizadas a sus correspondientes porcentajes, con el bromhidrato de dextrometorfano aumenta el valor de TV notoriamente, tomando valores de temperatura de TV superiores en unos 10 grados respecto al del Eudragit® L de partida. Por el contrario, en el complejo de difenhidramina se obtiene la situación inversa, encontrándose un valor de TV en el complejo inferior, en unos 6 grados, en relación a la resina parcialmente neutralizada.



Habiendo llegado a este punto, sería interesante establecer una hipótesis a partir de la cual pudiera predecirse qué efecto ejercerá un determinado principio activo sobre la TV de un polímero.

Parece ser que tiene una notable importancia el hecho de que se llegue a producir interacción entre la resina y el fármaco (Okhamafe y York, 1989; Okhamafe y York, 1984 - 85 ), pero aún en el caso de que ésta no exista, se debe considerar el efecto que tendrá la mera presencia física del principio activo incluido en la estructura del polímero.

Así, una interacción entre ambos provoca una caída en la movilidad de las cadenas de la resina y, por tanto, un aumento en la temperatura de TV, ejerciendo así el fármaco un efecto antiplastificante. Por el contrario, la simple inclusión entre las cadenas, sin ningún tipo de interacción, hace que las moléculas de principio activo actúen como plastificantes debido al aumento del volumen libre que se produce entre las cadenas del polímero, incrementándose, por lo tanto, la movilidad de éstas.

Según esta teoría, se ejerce un efecto plastificante o antiplastificante dependiendo del factor que predomine al incluir el fármaco en la estructura del polímero. Por ello, está claro que, en los casos de fármacos antigripales que nos ocupan, la intensidad de la interacción con el dextrometorfano es tal que supera claramente su efecto como simple aditivo, con lo que se origina un aumento notable en la temperatura de TV actuando, así, como claramente antiplastificante. La situación totalmente inversa aparece con la difenhidramina. En este caso, el grado de interacción de este antihistamínico con el Eudragit® L no es en absoluto suficiente para alcanzar el efecto antiplastificante, provocando una disminución clara del valor de TV indicativa, por tanto, de un mayor grado de movilidad de las cadenas del polímero en relación con el Eudragit® L de partida. En los casos de la fenilpropanolamina y pseudoefedrina, al igual que ocurría con el carteolol y morfina (Alvarez-Fuentes, 1992; Alvarez-

Fuentes y cols., 1994a; 1994b; Holgado y cols., 1995), no se provocan cambios apreciables en esta temperatura de transición térmica; este hecho induce a pensar que estos fármacos son capaces de interactuar con el Eudragit® L en un grado de intensidad tal que se ven compensados los efectos meramente físico y de interacción, modificando de forma prácticamente inapreciable los valores de la temperatura de TV.

Todo esto podría condicionar los perfiles de liberación de los complejos elaborados.

### **3.2. ESTUDIO DE LA REACCION DE COMPLEJACION**

Una vez que se ha determinado, mediante los estudios térmicos realizados en el apartado anterior, que el producto resultante de la reacción de complejación propuesta en el presente trabajo de investigación no es una simple mezcla física, a continuación se procede al estudio tanto al proceso de complejación como de los productos resultantes.

En base al interés que el diseño de los S.L.C. despierta para la administración oral de los antigripales objeto de estudio, según ha quedado de manifiesto en el correspondiente apartado de Introducción, se inicia a continuación la discusión de los resultados obtenidos tras el proceso de complejación de estos fármacos con el Eudragit® L30D, con objeto de obtener nuevas estructuras que controlen, por sí mismas y tras su posterior procesamiento hacia formas galénicas de administración, los perfiles de liberación de los fármacos vehiculizados.

En primer lugar se ha realizado el estudio de la influencia que sobre la reacción propuesta ejerce el grado de neutralización del Eudragit® L30D. Además, para efectuar el estudio del rendimiento del proceso, es necesario considerar dos variables dependientes como son, por un lado, la cantidad de precipitado obtenida y, por otro, el contenido de principio activo que existe en

dicho precipitado.

Las siguientes tablas (tablas 19 a 22) muestran el rendimiento de la reacción, expresado en peso de precipitado y en contenido en % del fármaco, todo en función del grado de neutralización del polímero, de cada uno de los fármacos utilizados. En ellas se puede observar una importante influencia de la variable en estudio.

A tenor de los resultados presentados en estas tablas puede observarse, de forma general, cómo a medida que aumenta el peso molecular del fármaco en cuestión (v. tabla 23), se necesitan porcentajes mayores de neutralización para alcanzar el máximo rendimiento de la reacción.

Esta situación parece estar directamente relacionada con las estructuras químicas de los fármacos (v. figura 15). De hecho se observa la existencia de dos intervalos diferentes. En los casos del dextrometorfano y difenhidramina, con estructuras químicas más complicadas, se requiere, en relación al soporte polimérico, un mayor contenido en cargas eléctricas (38 y 36 % de grado de neutralización, respectivamente). Por el contrario, para la pseudoefedrina y la fenilpropanolamina, cuyas estructuras químicas son muy parecidas y más simples que en los casos anteriores, no son necesarios valores tan elevados de neutralización.

Esta circunstancia concuerda con resultados anteriores (Alvarez Fuentes y cols., 1994a; 1994b; 1996e). Así, en investigaciones previas con morfina y naltrexona, los grados de neutralización en donde se obtiene el máximo rendimiento de la reacción se sitúan en torno al 40 %.

Eudragit® L-Dextrometorfano		
G.N. (%)	Peso de complejo (g)	Contenido (%)
35	4,1000	37,31
36	4,1133	38,48
37	4,1269	39,04
38	4,1944	41,72
39	3,9230	41,25
40	3,8001	40,83
41	3,7140	40,50

*Tabla 19.- Peso de complejo (g) y contenido en fármaco (%) en función del grado de neutralización del Eudragit® L30D para el bromhidrato de dextrometorfano (G.N. ≡ grado de neutralización)*

Eudragit® L-Difenhidramina		
G.N. (%)	Peso de complejo (g)	Contenido (%)
34	4,0080	32,45
35	4,3889	32,94
36	5,0848	34,61
37	4,7449	33,76
38	4,5635	33,42
39	4,4632	33,24

*Tabla 20.- Peso de complejo (g) y contenido en fármaco (%) en función del grado de neutralización del Eudragit® L30D para el clorhidrato de difenhidramina (G.N. ≡ grado de neutralización)*

Eudragit® L-Pseudoefedrina		
G.N. (%)	Peso de complejo (g)	Contenido (%)
15	3,2442	14,117
17	3,3587	16,618
19	3,5860	18,676
21	3,8796	22,048
23	1,8619	21,386
25	1.1807	21.028
27	1,0590	20,995

*Tabla 21.- Peso de complejo (g) y contenido en fármaco (%) en función del grado de neutralización del Eudragit® L30D para el clorhidrato de pseudoefedrina (G.N. ≡ grado de neutralización)*

Eudragit® L-Fenilpropanolamina		
G.N. (%)	Peso de complejo (g)	Contenido (%)
24	1,8744	17,89
25	1,9448	18,78
26	2,0934	19,75
27	1,3854	19,41
28	1,3833	19,15
29	1,3501	19,05
30	1,1170	18,96

*Tabla 22.- Peso de complejo (g) y contenido en fármaco (%) en función del grado de neutralización del Eudragit® L30D para el clorhidrato de fenilpropanolamina (G.N. ≡ grado de neutralización)*

Fármaco	Peso molecular	Porcentaje de neutralización	Contenido en fármaco de los complejos (%)
Dextrometorfano	370.33	38	41,72
Difenhidramina	291.82	36	34,61
Pseudoefedrina	201.70	21	22,05
Fenilpropanolamina	187.67	26	19,75

Tabla 23. - Relación entre los pesos moleculares de los fármacos, porcentajes de neutralización del polímero y rendimientos de la reacción de complejación expresado en contenido en fármaco

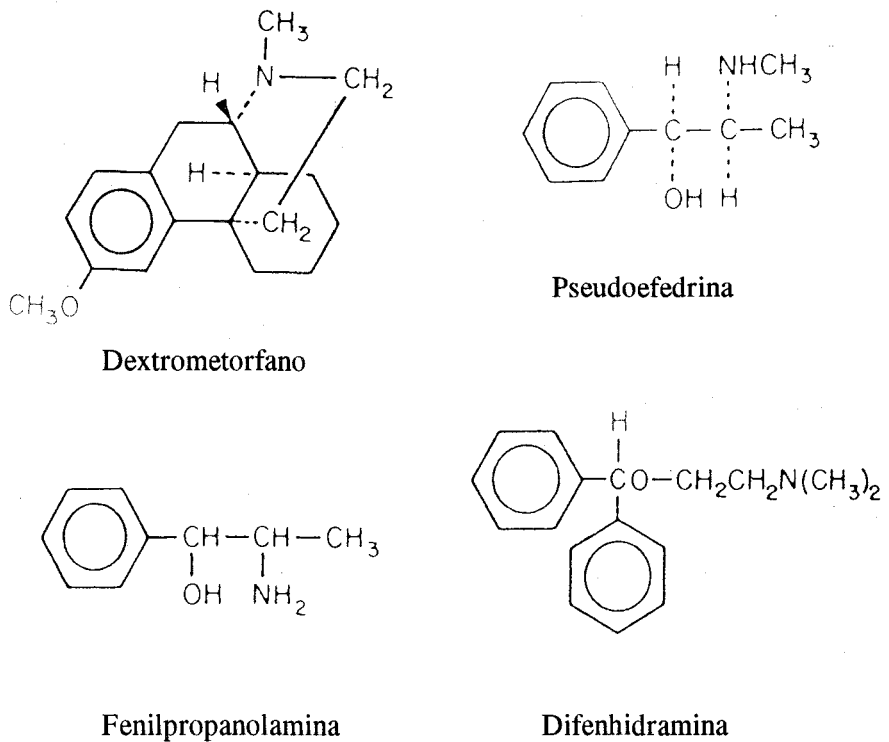


Figura 15

Estructuras químicas de los fármacos indicados

En la figura 16 se representa la evolución del contenido en fármaco de los cuatro precipitados en función del grado de neutralización de la resina. En los cuatro fármacos objeto de estudio se observó la misma tendencia que en las investigaciones anteriores llevadas a cabo por nuestro grupo de investigación. Un aumento en el grado de neutralización implica un mayor contenido en fármaco hasta alcanzar el grado de neutralización que implica el máximo peso de precipitado obtenido. A partir de este punto, un aumento importante en el número total de cargas eléctricas del polímero no se traduce en una mejora significativa en cuanto al contenido de fármaco en el producto.

Relacionando los pesos moleculares con el proceso de complejación, se debe resaltar el hecho de que con los dos fármacos que se sitúan en torno al límite aconsejado para llevar a cabo el proceso, el rendimiento de la reacción es aproximadamente la mitad que en los otros dos casos, tanto en peso del precipitado como de contenido en fármaco. En este sentido, Orbán y cols. (1979a; 1979b; 1980a; 1980b) señalaban que el peso molecular límite de un fármaco para ser incluido en una estructura polimérica debía ser de 200. En esta experiencia se ha demostrado que utilizando fármacos de peso molecular próximos e incluso algo inferior a este valor, la reacción de complejación se produce, aunque de forma menos lucrativa.

Según los datos experimentales obtenidos, después de alcanzarse el porcentaje de neutralización de máximo rendimiento el peso de los complejos disminuye de forma considerable: cuando se inicia la reacción, la resina presenta el máximo número de grupos carboxílicos neutralizados y las moléculas de principio activo comienzan a interaccionar. De esta manera se reduce la carga efectiva de la molécula, disminuyendo, así, su solubilidad, y precipitando en el medio de reacción. A partir del porcentaje de neutralización de máximo rendimiento se empieza a manifestar el impedimento estérico, por lo que el fármaco en exceso no puede ocupar la totalidad de grupos reactivos del

polímero. Por ello, aunque siga aumentándose el número de grupos polares de la resina, ésta presenta una parcial solubilización, impidiéndose de esta manera la obtención de mayor cantidad de precipitado.

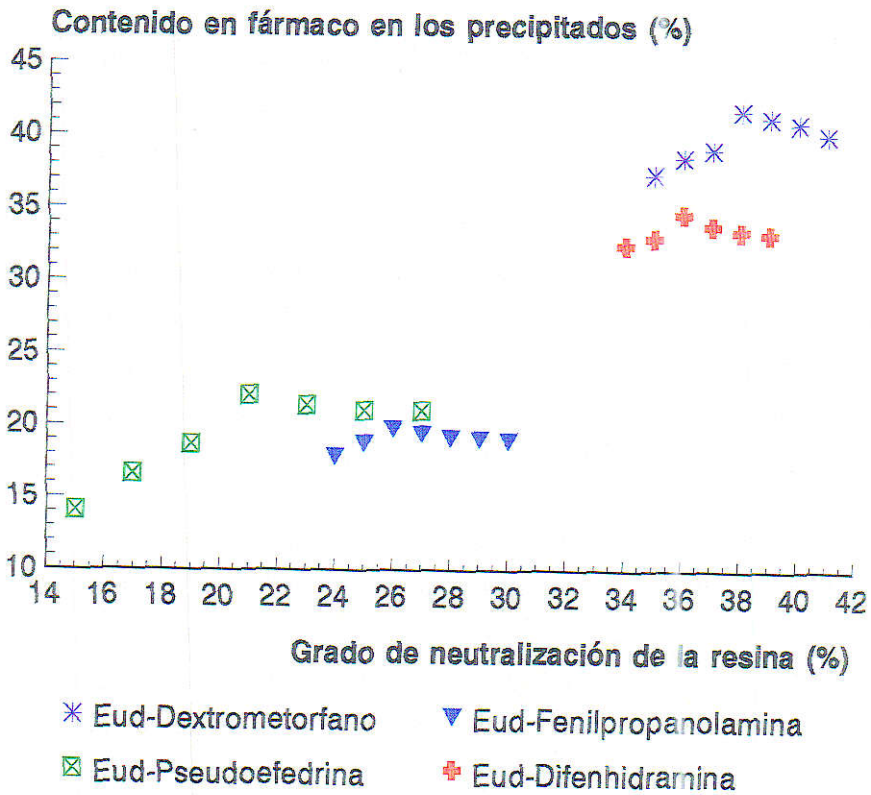


Figura 16

Evolución del contenido en fármaco de los cuatro tipos de complejos en función del grado de neutralización del polímero



Experimentalmente se observó que desde el porcentaje de neutralización de máximo rendimiento, los filtrados resultantes se obtuvieron cada vez con mayor turbidez, debido a que parte del polímero con exceso de grupos neutralizados sin complejar por los fármacos se encuentra en forma de suspensión, presentando una parcial solubilización y siendo incapaz de formar precipitado, circunstancia que impide un incremento en el rendimiento de la reacción de complejación.

Los resultados obtenidos en la presente Memoria coinciden plenamente con los alcanzados en investigaciones precedentes con clorhidrato de morfina (Alvarez-Fuentes y cols., 1994) y clorhidrato de carteolol (Holgado y cols., 1995).

Aunque los complejos elaborados con fármacos antigripales no han sido caracterizados con técnicas espectroscópicas que pongan de manifiesto el tipo de interacción fármaco - resina, podríamos intuir dichas interacciones realizando un estudio comparativo de sus estructuras químicas con las de otros fármacos (morfina y carteolol) cuyos complejos ya han sido caracterizados.

En el caso del dextromertofano y difenhidramina al poseer en sus estructuras grupos amino terciarios, la posible interacción con el polímero sería por medio de enlaces de hidrógeno. Es lógico llegar a este razonamiento si tenemos en cuenta la interacción por puentes de hidrógeno que presenta la morfina con el Eudragit® L, ya demostrada en anteriores trabajos (Alvarez-Fuentes y cols., 1994).

Por lo que respecta a los otros dos fármacos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina, sus grupos amino secundario y primario, respectivamente, les haría reaccionar de forma similar a como lo hace el carteolol (portador de un grupo amino secundario), es decir, por medio de enlaces salinos puesto de manifiesto en investigaciones precedentes (Holgado y cols., 1995).

Esta hipótesis, aunque *a priori* pueda resultar algo atrevida, está siendo investigada en la actualidad y confiamos poder demostrarla dentro de poco tiempo.

### 3.3. ENSAYO DE LIBERACION

En este apartado se estudia la cinética de liberación de los cuatro fármacos incluidos en los complejos originados por la interacción entre los principios activos y el Eudragit® L30D, siguiendo para ello el procedimiento indicado en el correspondiente apartado de Materiales y Métodos. Para realizar dicho ensayo se utilizaron los complejos de mayor contenido en fármaco. Como punto de referencia, también se ha obtenido el perfil de liberación del bromhidrato de dextrometorfano, a modo de ejemplo, por ser el fármaco de menor solubilidad acuosa de los cuatro ensayados.

Para cada lote en estudio, se ha realizado el ensayo de liberación por triplicado, disponiendo 100 mg de complejo en cápsulas de gelatina duras. Los datos finales para cada lote serán, pues, las medias entre las tres curvas obtenidas.

Los perfiles resultantes aparecen recogidos en la figura 17, en donde se representa el porcentaje de fármaco liberado en función del tiempo.

Para llevar a cabo el estudio de regresión de los datos experimentales, se aplican los tres modelos cinéticos citados en el apartado 2.4.3. de Materiales y Métodos: orden cero, orden uno e Higuchi. No obstante, tras intentar el ajuste del proceso global de liberación, en ningún caso se obtuvieron coeficientes de regresión con significación estadística suficientemente alta como para ser indicativos de un buen ajuste a cualesquiera de estas cinéticas.

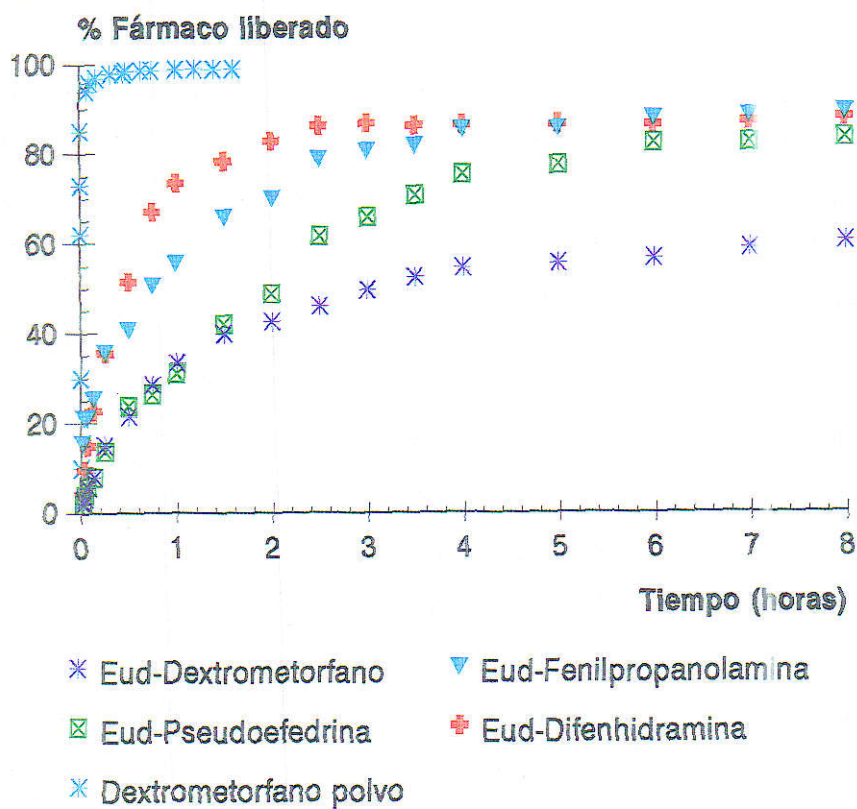


Figura 17

Perfiles de liberación de los complejos indicados

Como se observa en la figura 17, los perfiles de los cuatro complejos en estudio presentan a las dos horas un cambio en la pendiente del proceso de disolución. Se debe recordar que en este momento, cuando se utiliza la técnica de gradiente de pH para los estudios de liberación *in vitro*, el valor del pH del medio de disolución cambia de 1.9 a 5.8 unidades (simulando el paso del contenido gástrico desde el estómago hacia las primeras porciones del intestino delgado).

Considerando que el soporte polimérico tiene una solubilidad pH-dependiente, parece razonable analizar los perfiles de liberación teniendo en cuenta dos períodos: el primero, desde 0 a 120 minutos y el segundo, desde 120 minutos hasta el final del ensayo.

Los datos obtenidos aparecen en las tablas 25, 26, 27 y 28.

De este modo, se observa que durante los primeros 120 minutos existe un mejor ajuste al modelo de Higuchi en todos los casos. Por otro lado, en la segunda parte de los perfiles de liberación, no existe una cinética definida que ajuste los datos.

Creemos, por tanto, que deben existir diferencias en los mecanismos de liberación del fármaco a partir de los complejos elaborados, según tratemos una parte de dichos perfiles, u otra. El hecho de que el cambio en la curva de liberación se produzca una vez que se alcanza un pH de 5.8 unidades, nos hace pensar que la solubilización que empieza a sufrir el soporte polimérico empleado para vehiculizar los fármacos, Eudragit® L30D, es la responsable del cambio en el mecanismo de liberación. Esto último hace pensar en la existencia de un mecanismo múltiple para la liberación de los fármacos a partir de la segunda hora de haber comenzado el ensayo, es decir, cuando se inicia el proceso de solubilización de la resina soporte de nuestros fármacos.

	0 - 120 minutos	120 - 480 minutos
Orden cero	r=0.9555 F=83.856 P<0.0001 n=10	r=0.9424 F=47.665 P=0.0005 n=9
Orden uno	r=0.9719 F=136.505 P<0.0001 n=10	r=0.9561 F=63.935 P=0.0002 n=9
Higuchi	r=0.9953 F=841.920 P<0.0001 n=10	r=0.9611 F=72.632 P=0.0001 n=9

Tabla 25.- Valores para la cinética de liberación del complejo

*Eud. L 38% - dextrometorfano*

	0 - 120 minutos	120 - 480 minutos
Orden cero	r=0.9115 F=39.275 P=0.0002 n=10	r=0.9103 F=28.998 P=0.0017 n=9
Orden uno	r=0.9690 F=122.877 P<0.0001 n=10	r=0.9035 F=26.653 P=0.0021 n=9
Higuchi	r=0.9798 F=191.726 P<0.0001 n=10	r=0.8829 F=21.225 P=0.0037 n=9

Tabla 26.- Valores para la cinética de liberación del complejo

*Eud. L 36% - difenhidramina*

	0 - 120 minutos	120 - 480 minutos
Orden cero	r=0.9811 F=205.842 P<0.0001 n=10	r=0.9304 F=38.635 P=0.0008 n=9
Orden uno	r=0.9934 F=604.895 P<0.0001 n=10	r=0.9580 F=66.9593 P=0.0002 n=9
Higuchi	r=0.99969 F=1309.86 P<0.0001 n=10	r=0.9545 F=61.436 P=0.0002 n=9

Tabla 27.- Valores para la cinética de liberación del complejo  
Eud. L 21% - pseudoefedrina

	0 - 120 minutos	120 - 480 minutos
Orden cero	r=0.9588 F=91.096 P<0.0001 n=10	r=0.9411 F=46.499 P=0.0005 n=9
Orden uno	r=0.9871 F=303.279 P<0.0001 n=10	r=0.9617 F=73.861 P=0.0001 n=9
Higuchi	r=0.9953 F=842.591 P<0.0001 n=10	r=0.9605 F=71.444 P=0.0001 n=9

Tabla 28.- Valores para la cinética de liberación del complejo  
Eud. L 26% - fenilpropanolamina

Así, cuando comience la solubilización del polímero, empezará a dejar de ser un impedimento para la libre disolución de los fármacos que aún incluya en su estructura. Esto explica, por otro lado, que se alcancen grados de liberación del principio activo por encima del 80% (salvo en el caso del bromhidrato de dextrometorfano que libera hasta un 60%), siendo el límite normal aceptado como habitual para los rendimientos de liberación de ciertas formas de liberación controlada el 70%.

Según la hipótesis planteada en el apartado 3.1.6.2.2. en relación al tipo de interacción entre los fármacos y la resina en función de las estructuras moleculares de aquéllos, se señaló que tanto el dextrometorfano como la difenhidramina, ambas aminas terciarias, reaccionarían con el polímero en base a puentes de hidrógenos. A su vez, la pseudoefedrina y la fenilpropanolamina, aminas secundaria y primaria, respectivamente, se unirían al soporte por medio de uniones salinas. En base a ello, cabría esperar perfiles de liberación similares entre los dos primeros, por un lado, y los dos segundos, por otro. No obstante la situación encontrada, según se refleja en la figura 17, no concuerda con lo expuesto anteriormente. De hecho, aparecen comportamientos totalmente diferentes para las dos aminas terciarias: el dextrometorfano es el fármaco que más lentamente se libera del complejo polimérico, de los cuatro en estudio, mientras que la difenhidramina es la que lo hace más rápidamente.

El hecho de que el dextrometorfano sea el fármaco que más difícilmente se libere del complejo se explica en base a los resultados de los estudios térmicos efectuados y comentados en el apartado 3.1.6.2.2. Según estos estudios, se demostró que este fármaco, independientemente del tipo de reacción que origine el complejo, interacciona con mayor intensidad con la estructura polimérica, provocando una temperatura de transición vítrea más elevada que los otros principios activos en estudio. En base a esto, se puede afirmar que el dextrometorfano se encuentra integrado en una estructura polimérica con menor

movilidad de sus cadenas y por tanto, mayor tortuosidad, dificultando así su propia salida desde dicha estructura (Jenquin y cols., 1990). El dextrometorfano ejerce, por tanto, un efecto antiplastificante.

Por el contrario, la difenhidramina se libera muy fácilmente, tanto que incluso puede indicarse que no existe un control en el proceso de liberación (no obstante, se aprecia que, en cualquier caso, existe un claro retardo en el proceso de liberación comparando los perfiles de los complejos con el perfil correspondiente al fármaco libre, representado a título de ejemplo). Este hecho está en concordancia con lo ya referido en los estudios térmicos, es decir, la difenhidramina, aun pudiendo interaccionar por medio de puentes de hidrógeno, al igual que el dextrometorfano, no consigue alcanzar el efecto antiplastificante debido a que su grado de interacción no es en absoluto suficiente para provocar un aumento de la TV del polímero y, por tanto, lo que provoca es una mayor movilidad de las cadenas de éste, facilitando así su propia liberación.

En cuanto a la pseudoefedrina y fenilpropanolamina se pueden observar unos perfiles de liberación intermedios entre los de los fármacos anteriores. Esto puede deberse a que ambos principios activos no afectan a la TV del polímero. El hecho de que los perfiles intermedios de liberación de la fenilpropanolamina sean algo superiores al de la pseudoefedrina podría ser debido a la diferencia del grado de solubilidad existente entre ambas (aproximadamente un 35% más soluble la primera en relación a la segunda) .

Estos perfiles de liberación resultan de gran interés para los objetivos propuestos. Se consigue, mediante las moléculas resultantes del proceso de complejación propuesto, una liberación controlada pero rápida del fármaco antihistamínico, con lo que gracias a su acción antimuscarínica produciría un rápido efecto secante sobre la mucosa nasal. A su vez, el efecto descongestionante se mantendría de forma más prolongada gracias al comportamiento fisicoquímico de los complejos de pseudoefedrina y



fenilpropanolamina, con perfiles de liberación controlada a velocidades intermedias. En cuanto al efecto antitusígeno del dextrometorfano, éste se mantendría también de forma prolongada aunque menos rápida, hecho que no constituye una desventaja si se tiene en cuenta que la dosificación en formas convencionales del dextrometorfano es menor que en el caso de los otros fármacos y que, por otra parte, es el complejo de dextrometorfano el que porta una mayor carga de éste.

A modo de resumen, se puede concluir que se han obtenido complejos poliméricos de liberación controlada de fármacos usados habitualmente para el tratamiento sintomático de procesos gripales y catarrales, esto es, con propiedades antihistamínicas, descongestivas y antitusígenas. Esto puede significar implicaciones positivas para establecer ritmos posológicos más llevaderos y con menores incidencias de efectos desagradables para millones de personas que anualmente se ven aquejadas de procesos gripales o catarrales.

**CONCLUSIONES**

#### 4. CONCLUSIONES

1. Se han puesto a punto dos técnicas analíticas alternativas para el análisis de los cuatro fármacos incluidos en la presente memoria. La primera, por cromatografía líquida de alta resolución, permite la cuantificación selectiva, mediante un análisis conjunto, de los fármacos que se incluirían en un mismo sistema de administración. Los resultados obtenidos avalan la técnica propuesta. La segunda, por espectrofotometría UV, presenta valores más que aceptables de repetitividad, siendo los coeficientes de variación inferiores al 1%, en todos los casos.
2. Los resultados procedentes de una completa batería de ensayos de preformulación, en donde se han considerado los datos de solubilidades acuosas en función del pH y de la fuerza iónica, valores de  $pK_a$  y de coeficientes de reparto, han puesto de manifiesto el interés de diseñar un S.L.C. para los fármacos en estudio.
3. No se pudo determinar la influencia del pH y de la fuerza iónica sobre la solubilidad de la difenhidramina debido a que este fármaco no parece tener un límite de saturación, por un fenómeno de autoagregación que daba lugar a la formación de micelas. Se pudo determinar experimentalmente la concentración micelar crítica de esta sustancia empleando técnicas conductivimétricas, resultando un valor de cmc de 49.98 g / l.
4. Mediante el estudio del comportamiento térmico del soporte polimérico Eudragit® L30D, se comprobó que su temperatura de transición vítrea es superior a 70 °C. Así, se puede afirmar que esta resina no presenta problemas durante su manipulación y posterior procesamiento, en las condiciones experimentales ensayadas en la presente memoria.
5. Los estudios térmicos pusieron de manifiesto, asimismo, la inexistencia de

cualquier tipo de incompatibilidad entre los fármacos ensayados y el polímero base de los complejos, ya que en la mezcla física no se aprecia ni la desaparición de picos característicos de las sustancias de partida ni la aparición de otros nuevos. Por el contrario, se constata la existencia de algún tipo de interacción entre el Eudragit® L y todos los fármacos ensayados tras la reacción de complejación propuesta, ya que en el registro térmico desaparece, en los cuatro complejos, la endoterma propia de los fármacos investigados.

6. Asimismo, se concluye, en función de las variaciones encontradas en la temperatura de transición vítrea del polímero tras complejarse con los cuatro fármacos estudiados, que éstos interactúan con el Eudragit® L con diferentes grados o intensidades. Así, se ha demostrado que el dextrometorfano ejerce un efecto antiplastificante, la difenhidramina un efecto plastificante, y las aminas pseudoefedrina y fenilpropanolamina, un equilibrio balanceado entre ambos efectos.

7. En relación al rendimiento del proceso de complejación, entendiéndose éste por peso final de complejo obtenido y contenido en fármaco, se ha encontrado que el peso molecular de los fármacos ejerce una notable influencia. Además, se ha producido la reacción de complejación, según la técnica propuesta, con fármacos que, como pseudoefedrina y fenilpropanolamina, presentan un peso molecular en torno o inferior a 200, valor considerado habitualmente como límite para que se produzca la complejación con polímeros acrílicos. No obstante, el proceso de complejación ha sido, para estos casos, menos lucrativo.

8. El estudio de liberación de los complejos indica la existencia de un mecanismo múltiple en este proceso, influyendo en él, de manera fundamental, la solubilización del polímero a partir de un pH de 5.8 unidades.

9. Las velocidades de liberación de los complejos dependen en gran medida del

grado o intensidad de la interacción del fármaco con el polímero. Así, el dextrometorfano es el fármaco que más lentamente se libera del complejo, en función del efecto antiplastificante que ejerce sobre las cadenas del polímero. Por el contrario, la difenhidramina se libera mucho más rápidamente debido a su acción plastificante. Y por último, en los casos de pseudoefedrina y fenilpropanolamina, fármacos que producen sobre el soporte polimérico un resultado balanceado de ambos efectos, las velocidades de liberación, intermedias entre los dos fármacos anteriores, vienen condicionadas por sus características de solubilidad.

10. Como conclusión definitiva, se puede afirmar que se han obtenido complejos poliméricos de liberación controlada de fármacos usados habitualmente para el tratamiento sintomático de procesos gripales y catarrales, esto es, con propiedades antihistamínicas, descongestivas y antitusígenas. Esto puede significar implicaciones positivas para establecer ritmos posológicos más llevaderos y con menos incidencias de efectos desagradables para millones de personas que, anualmente, se ven aquejadas de procesos gripales o catarrales.

# BIBLIOGRAFIA

J.M. AIACHE, J.G. BESNER, P. BURI, P.P. LEBLANC, M. LESNE  
"Traité de Biopharmacie et Pharmacocinétique", Deuxième éd.  
Ed. Vigot, Paris, 1990

M.J. ALONSO, J. BLANCO, J.L. VILA-JATO  
"Las nanopartículas como sistemas de liberación de medicamentos"  
Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp., **9**, (4), 205 - 218 (1985).

M.J. ALONSO, J.L. VILA-JATO  
"Avances en el diseño de formas de dosificación de medicamentos de uso oftálmico"  
Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp., **11**, (3), 201 - 210 (1987).

J. ALVAREZ-FUENTES  
"Estandarización de una técnica de elaboración de complejos de morfina para su liberación controlada, diseño y evaluación"  
Tesis de Licenciatura, Sevilla, Julio 1992.

J. ALVAREZ-FUENTES, M. FERNANDEZ-AREVALO, M.A. HOLGADO,  
I. CARABALLO, J.M. LLERA, A.M. RABASCO  
"Characterization of morphine polymeric coprecipitates. Biopharmaceutical study"  
Die Pharmazie, **49**, 834 - 839 (1994a).

J. ALVAREZ-FUENTES, M. FERNANDEZ-AREVALO, M.A. HOLGADO,  
I. CARABALLO, J.M. LLERA, A.M. RABASCO  
"Morphine polymeric coprecipitates for controlled release: Elaboration and characterization"  
Drug. Dev. Ind. Pharm., **20**, (15), 2409 - 2424 (1994b).

J. ALVAREZ-FUENTES, M.A. HOLGADO, M. FERNANDEZ- AREVALO  
"Solubilidad y velocidad de disolución de fármacos. Repercusiones tecnológicas y biofarmacéuticas"

Ind. Farm., **10**, (3), 75 - 81 (1995).

J. ALVAREZ-FUENTES, M.A. HOLGADO, I. CARABALLO, R.T. PIÑERO, M. FERNANDEZ- AREVALO

"Bombas de liberación controlada para la administración de medicamentos. I."

Ind. Farm., **11**, (3), 89 - 92 (1996a).

J. ALVAREZ-FUENTES, M.A. HOLGADO, I. CARABALLO, R.T. PIÑERO, M. FERNANDEZ- AREVALO

"Bombas de liberación controlada para la administración de medicamentos. II.: Administración de insulina para el tratamiento de la diabetes insulino dependiente"

Ind. Farm., **11**, (4), 35 - 39 (1996b).

J. ALVAREZ-FUENTES, M. FERNANDEZ-AREVALO, M.A. HOLGADO, I. CARABALLO, A.M. RABASCO, J.A. MICO, O. ROJAS, A. ORTEGA-ALVARO

"Preclinical study of a controlled release oral morphine system in rats" (Short Communication)

Int. J. Pharm., **139**, 237 - 249 (1996c).

J. ALVAREZ-FUENTES, M.A. HOLGADO, I. CARABALLO, M. FERNANDEZ-AREVALO, A.M. RABASCO

"Influence of the pH value of the dissolution medium on the release profiles of a morphine polymeric complex"

Drug. Dev. Ind. Pharm., (en prensa, 1996d).



J. ALVAREZ-FUENTES, I. CARABALLO, A. BOZA, J.M. LLERA, M.A. HOLGADO, M. FERNANDEZ-AREVALO

"Preformulation study of naltrexone for the elaboration of a controlled release system"

Int. J. Pharm., (en prensa, 1996e).

H.C. ANSEL

"Introduction to pharmaceutical dosage forms", 4th ed.

Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1985

B. ARTALEJO, A. DEL POZO, C. FAULI

"Sistemas matriciales"

Ind. Farm., 3, (4), 103 - 113 (1988).

A.A. BADAWI, A.M. FOULI, A.A. EL-SAYED

"Drug release from matrices made of polymers with reacting sites"

Int. J. Pharm. 6, 55 - 62 (1980).

G.S. BANKER, G.E. PECK, G. BALEY

"Tablet formulation and design" en "Pharmaceutical dosage forms: tablets"

(Ed.: H.A. Lieberman, L. Lachamn), vol. 1

Marcel Dekker Inc., New York, 1981

J.A. BARBERA

"Liberación de medicamentos por gradiente osmótico"

Ind. Farm., 2, (6), 83 - 86 (1987).

D.B. BETEN, M. GELBCKE, B. DIALLO, A.J. MOES

"Interaction between dipyridamole and Eudragit® S"

Proceedings del 6ème Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Paris, 2 - 4 Juin 1992, vol. 5, pp. 458-467.

F. BOCHNER, G. CARRUTHERS, J. KAMPMANN, J. STEINER

"Manual de Farmacología Clínica", 2<sup>a</sup> ed.

Salvat Editores, Barcelona, 1986

S.A. BOTHA, J.L. DU PREEZ, A.P. LÖTTER

"DSC screening for drug-drug and drug-excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu. I."

Drug Dev. Ind. Pharm., **12**, (6), 811 - 827 (1986).

S.A. BOTHA, A.P. LÖTTER, J.L. DU PREEZ

"DSC screening for drug-drug interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu. II."

Drug Dev. Ind. Pharm., **13**, (2), 345 - 354 (1987a).

S.A. BOTHA, A.P. LÖTTER, J.L. DU PREEZ

"DSC screening for drug-drug and excipient-excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu. III."

Drug Dev. Ind. Pharm., **13**, (7), 1197 - 1215 (1987b).

S.A. BOTHA, A.P. LÖTTER

"Compatibility study between ketoprofen and tablet excipients using Differential Scanning Calorimetry"

Drug Dev. Ind. Pharm., **15**, (3), 415 - 426 (1989a).

S.A. BOTHA, A.P. LÖTTER

"Compatibility study between oxprenolol hydrochloride and tablet excipients using Differential Scanning Calorimetry"

Drug Dev. Ind. Pharm., **15**, (11), 1843 - 1853 (1989b).

S.A. BOTHA, A.P. LÖTTER

"Compatibility study between naproxen and tablet excipients using Differential Scanning Calorimetry"

Drug Dev. Ind. Pharm., **16**, (4), 673 - 683 (1990a).

S.A. BOTHA, A.P. LÖTTER

"Compatibility study between atenolol and tablet excipients using Differential Scanning Calorimetry"

Drug Dev. Ind. Pharm., **16**, (12), 1945 - 1954 (1990b).

H.G. BRITTAIN

"Raw materials"

Drug Dev. Ind. Pharm., **15**, (13), 2083 - 2103 (1989).

P. BURI

"Formulation, caractéristiques et intérêt des formes galéniques orales à libération prolongée de type matrice"

Boll. Chim. Farm., **123**, 453 - 464 (1984).

P. BURI, F. PUISIEUX, E. DOELKER, J.P. BENOIT (Coordinadores)

"Formes pharmaceutiques nouvelles"

Technique et Documentation (Lavoisier), Paris, 1985

P. BURI

"Définition et classification des systèmes matriciels"

S.T.P. Pharma, **3**, (3), 193 - 199 (1987).

R. CADORNIGA

"L'application des critères pharmacocinétiques a la sélection des médicaments incorporés dans les formes pharmaceutiques orales à libération prolongée"

I Congrès Européen de Biopharmacie et Pharmacocinétique, Clermont Ferrand, 1981

J.T. CARSTENSEN

"Preformulation" en "Modern pharmaceuticals"

(Ed.: G.S. Banker, C.T. Rhodes), 2nd ed.

Marcel Dekker Inc., New York, 1990

Catálogo de Especialidades Farmacéuticas

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, 1996

Z.T. CHOWHAN, L.H. CHI

"Drug-exciipient interactions resulting from powder mixing. III. Solid state properties and their effects on drug dissolution"

J. Pharm. Sci., **75**, (6), 534 - 541 (1986a).

Z.T. CHOWHAN, L.H. CHI

"Drug-exciipient interactions resulting from powder mixing. IV. Role of lubricants and their effects on *in vitro* dissolution"

J. Pharm. Sci., **75**, (6), 542 - 545 (1986b).

J.L. COLAIZZI, W.H. PITLICK

"Oral drug-delivery systems for prescription pharmacy" en "Pharmaceutics and Pharmacy practice"

(Ed.: G.S. Banker, R.K. Chalmers)

J.B. Lippincott, Philadelphia, 1982

J.M. CONRAD, J.R. ROBINSON

"Sustained drug release from tablets and particles through coating" en "Pharmaceutical dosage forms: tablets"

(Ed.: H.A. Lieberman, L. Lachman), vol. 3

Marcel Dekker, New York, 1982

O. CORRIGAN

"Retardation of polymeric carrier dissolution by dispersed drugs: factor influencing the dissolution of solid dispersions containing polyethyleneglycols" en "Pharmaceutical technology: controlled drugs release".

(Ed.: M.H. Rubinstein), vol. 1

Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1987

M.L. COSTA, H. FESSI, J.P. MARTY

"Comprimés à libération contrôlée du type matrice plastique: influence des facteurs technologiques sur la vitesse de dissolution"

Pharm. Acta Helv., **61**, (10 - 11), 298 - 302 (1986).

C.R. CRAIG, R. STITZEL

"Farmacología Médica"

Nueva Editorial Interamericana, México, 1984

S. CUELLAR

"Las nuevas formas farmacéuticas"

Ind. Farm., **2**, (4), 55 - 60 (1987).

M. DANCKWERTY, A. FASSIHI

"Implantable controlled release drug delivery systems"

Drug Dev. Ind. Pharm., **17**, (11), 1465 - 1502 (1991).

A. DÄRR

"Tecnología Farmacéutica"

Ed. Acribia, Zaragoza, 1981

S.S. DAVIS

"The design and evaluation of controlled release dosage forms for oral delivery"

S.T.P. Pharma, **3**, (5), 412 - 417 (1987).

J. DELATTRE, M. P. VASSON

"La stabilité des liposomes dans les liquides biologiques"

Labo-Pharma Probl. Tech., **31**, (330), 266 - 271 (1983).

S.J. DESAI, P. SINGH, A.P. SIMONELLI, W.T. HIGUCHI

"Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices II. Quantitation of procedures"

J. Pharm. Sci., **55**, (11), 1224 - 1229 (1966a).

S.J. DESAI, P. SINGH, A.P. SIMONELLI, W.T. HIGUCHI

"Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices III. Quantitative studies involving the polyethylene plastic matrix"

J. Pharm. Sci., **55**, (11), 1230 - 1234 (1966b).

A.A. DESHPANDE, C.T. RHODES, N.H. SHAH, A.W. MALICK

"Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview"

Drug Dev. Ind. Pharm., **22**, (6), 531 - 539 (1996).

E. DOELKER

"Proposition de classification des polymeres biocompatibles pour les formes médicamenteuses à libération contrôlée"

S.T.P. Pharma, **3**, (3), 207 - 215 (1987).

P.I. FEKETE, E. ORBÄN, I. ELEKES

"Amitriptyline-Eudragit® L complex as a sustained release preparation"

Brit. pat. 1.596.166 (1981).

M. FERNANDEZ-AREVALO, A.M. RABASCO, M.T. VELA

"Microencapsulación"

Ind. Farm., **1**, (2), 71 - 74 (1987).

M. FERNANDEZ-AREVALO, M.T. VELA, A.M. RABASCO

"Rheological study of lactose coated with acrylic resins"

Drug. Dev. Ind. Pharm., **16**, (2), 295 - 313 (1990).

M. FERNANDEZ-AREVALO, M.A. HOLGADO, J.M. GINES, A.M. RABASCO

"Prediction of release profiles of tablets elaborated with modified excipients, using multivariable functions"

Pharm. Tech. Int., **4**, (8), 24, 28 - 30 y 32 - 34 (1992).

E.F. FIESE, T.A. HAGEN

"Preformulation" en "The theory and practice of Industrial Pharmacy"

(Ed.: L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig), 3rd ed.

Lea & Febiger, Philadelphia, 1986

A.T. FLORENCE, D. ATTWOOD

"Physicochemical principles of Pharmacy", 2nd ed.

The McMillan Press Ltd., London, 1988

J. FLOREZ, J.A. ARMIJO, A. MEDIAVILLA

"Farmacología Humana", 2ª ed.

Ed. Masson - Salvat Medicina, Santander, 1992

J.L. FORD, P. TIMMINS

"Pharmaceutical thermal analysis"

Ed. Ellis Horwood, Chichester, 1989

G. GARCIA-ENCINA, B. SEIJO, J.L. VILA-JATO, D. TORRES

"Microcápsulas en Tecnología Farmacéutica: componentes y procedimientos de elaboración"

Ind. Farm., **8**, (3) 33 - 42 (1993).

A. GHANEM, M. MESHALI, F. HASHEM

"Pharmaceutical study of the coprecipitates of tetracycline with acrylic resins"  
Pharm. Acta Helv., **55**, (3), 61 - 64 (1980).

G. GIAMMONA, B. CARLISI, G. CAVALLARO, G. PITARRESI, S. PALAZZO

"Anticancer agent coupled to polyaspartamide as a drug carrier"  
Eur. J. Pharm. Biopharm., **38**, (5), 159 - 162 (1992).

M. GIBALDI

"Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics", 3rd ed.  
Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1984

G. GREGORIADIS

"Liposomes as drug carriers"  
Pharm. Int., **4**, (2), 33 - 37 (1983).

M.J. GROVES

"Modern drug delivery systems: some technical issues on the way to reality"  
S.T.P. Pharma, **3**, (8), 664 - 667 (1987).

M. GUZMAN, A. ABEGER, E. SELLES

"Sistemas transportadores de fármacos: liposomas"  
Farm. Clin., **4**, (2), 111 - 128 (1987).

K.J. HARTAUER, J.K. GUILLORY

"A comparison of diffuse reflectance FT-IR spectroscopy and DSC in the characterization of a drug-exciipient interaction"  
Drug Dev. Ind. Pharm., **17**, (4), 617 - 630 (1988).



S.C. HARVEY

"Sympathomimetic drugs" en "Remington's Pharmaceutical Sciences"  
(Compilador General: A.R. Gennaro), 18th ed.  
Ed. Mack Publishing Company, Easton, 1990

J. HERNANDEZ, R. POUPLANA

"Los liposomas, entre modelo de membranas biológicas y trnasportadores de principios activos"  
Cir. Far., **239**, 49 - 60 (1987).

M. HERRAEZ, M.T. GARRIGUES, J.M. PLA-DELFINA

"Formas farmacéuticas orales de cesión sostenida. Aspectos biofarmacéuticos.  
(II). Requisitos para formulación sostenida"  
Ind. Farm., **5**, (4), 45 - 50 (1990).

H. HESS (Ed.)

"Formas farmacéuticas y su aplicación"  
Ed. Hans Huber, Berna, 1985

M.A. HOLGADO, M. FERNANDEZ-AREVALO, A.M. RABASCO

"Sistemas de liberación controlada I. Conceptos, criterios de elección de fármacos y métodos de obtención biológicos y químicos"  
Ind. Farm., **5**, (1), 109 - 115 (1990a).

M.A. HOLGADO, M. FERNANDEZ-AREVALO, A.M. RABASCO

"Sistemas de Liberación Controlada. II. Métodos de obtención farmacotécnicos"  
Ind. Farm., **5**, (2), 67 - 78 (1990b).

M.A. HOLGADO, M. FERNANDEZ-AREVALO, J. ALVAREZ-FUENTES,  
I. CARABALLO, J.M. LLERA, A.M. RABASCO

"Phisical characterization of carteolol - Eudragit® L binding interaction"  
Int. J. Pharm., **114**, 13 - 21 (1995).

M.A. HOLGADO, J. ALVAREZ-FUENTES, R.T. PIÑERO, M. FERNANDEZ-AREVALO, A.M. RABASCO

"Aplicaciones de los polímeros en el campo farmacéutico. Sistemas de liberación controlada"

Ind. Farm., **12**, (2), 87 - 91 (1996a).

M.A. HOLGADO, A.M. RABASCO

"Nuevos sistemas de administración ocular de fármacos"

Cien. Pharm., **6**, (4), 187 - 195 (1996b).

T. ISHIZAKA, K. ENDO, M. KOISHI

"Preparation of egg albumin microcapsules and microspheres"

J. Pharm. Sci., **70**, (4), 358 - 363 (1981).

M.R. JENQUIN, S.M. LIEBOWITZ, R.E. SARABIA, J.M. MCGINITY

"Physical and chemical factors influencing the release of drugs from acrylic resin films"

J. Pharm. Sci., **79**, (9), 811 - 816 (1990).

F. JOLY, C. BROSSARD

Mise au point et développement d'une matrice hydrophile de théophylline. I. Caractéristiques physiques et mécaniques des matériaux et optimisation de la formulation"

S.T.P. Pharma, **3**, (7), 556 - 568 (1987).

R.A. KENNEDY

"The complexation of amitriptyline and imipramine by sodium polyphosphate"

Drug Dev. Ind. Pharm., **17**, (15), 2127 - 2134 (1991).

J. KERC, S. SRCIC, U. URLEB, A. KANALEC, B. KOFLER

"Preformulation compatibility study of N-acetylcysteine and some commonly used tablet and capsule excipients"

Libro de Actas del 6<sup>ème</sup> Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Paris, 1992, vol. 1, pp. 195 - 202

M.S. KISLALIOGLU, M.A. KHAN, C. BLOUNT, R.W. GOETTSCH, S. BULTON

"Physical characterization and dissolution properties of ibuprofen - Eudragit<sup>®</sup> coprecipitates"

J. Pharm. Sci., **80**, (8), 799 - 804 (1991).

J. KREUTER

"Injectable matrix systems"

S.T.P. Pharma, **3**, (4), 303 - 307 (1987).

H.K. LEE, J. HAJDU, P. McGOFF

"Propranolol - methacrylic acid copolymer binding interaction"

J. Pharm. Sci., **80**, (2), 178 - 180 (1991).

S. LIN, C. CHENG, R. PERNG

"Solid state interaction studies of drug - polymers (II): warfarin - Eudragit<sup>®</sup> E, RL or S resins"

Eur. J. Pharm. Sci., **1**, 313 - 322 (1994).

M.A. LONGER, J.R. ROBINSON

"Sustained-release drug delivery systems" en "Remington's Pharmaceutical Sciences"

(Compilador General: A.R. Gennaro), 18th ed.

Ed. Mack Publishing Company, Easton, 1990

N.G. LORDI

"Sustained release dosage forms" en "The theory and practice of industrial pharmacy"

(Ed.: L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig), 3rd ed.

Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986

J. LUQUE, M. PINILLA

"Los eritrocitos como sistemas portadores de fármacos y otros principios activos"

Ind. Farm., **8**, (5), 53 - 59 (1993).

M.A. MANGUES, F. PUJOL, J. BONAL

"Estudio de disolución *in vitro* de formas de liberación sostenida de teofilina"

Farm. Clin., **1**, (9), 19 - 26 (1984).

M.T. MARIN, J. SANCHEZ, A. CEREZO

"Estudio galénico de una formulación de teofilina de acción retardada"

Libro de Actas del XXX Congreso Nacional de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales, Las Palmas de Gran Canaria, 1985, vol. I, pp. 221 - 229

M.T. MARIN, A. CEREZO, J. SANCHEZ

"Estudio experimental *in vitro* de comprimidos de liberación controlada de teofilina"

Libro de Actas del XXXII Congreso Nacional de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales, Salamanca, 1987, vol. I, pp. 303 - 309

J.M. MARTIN, M.J. DE LUNA, F. GARCIA

"Estudio de la cesión *in vitro* de cuatro diferentes preparados de teofilina de acción retardada"

Farm. Clin., **2**, (4), 40 - 52 (1985).

M.M. MEDINA, A. CEREZO, J. SANCHEZ

"Los liposomas: revisión bibliográfica"

Farm. Clin., **1**, (3), 204 - 219 (1983).

A.G. MIKOS, N.A. PEPPAS

"Systems for controlled release of drugs. II. Bioadhesive systems"

S.T.P. Pharma, **2**, (9), 705 - 716 (1986).

S. MIYAZAKI, M. OSHIBA, T. NADAI

"Precaution on use of hydrochloride salts in pharmaceutical formulation"

J. Pharm. Sci., **70**, (6), 594 - 596 (1981).

D.C. MONKHOUSE, A. MADERICH

"Whither compatibility testing?"

Drug Dev. Ind. Pharm., **15**, (13), 2115 - 2130 (1989).

A. O. OKHAMAFE, P. YORK

"The glass transition in some pigmented polymer systems used for tablet coating"

J. Macromol. Sci.-Phys., **B23**, (4 - 6), 373 - 382 (1984 - 85).

A. O. OKHAMAFE, P. YORK

"Thermal characterization of drug/polymer and excipient/polymer interactions in some film coating formulation"

J. Pharm. Pharmac., **41**, (1), 1 - 6 (1989).

E. ORBÁN

"Kölcsönhatás poli(metakrilsav-, metakrilsavmetilészter) látex és bázikus farmakonok sói között. I. rész: PMA-PMA látex kölcsönhatása farmakonok sósavas sóival"

Gyógyszerészet, **23**, 249 - 253 (1979a).

E. ORBÄN

"Kölcsönhatás poli(metakrilsav-, metakrilsavmetilészter) látex és bázikus farmakonok sói között. II. rész: PMA-PMA látex kölesönhatása farmakonok szerves savakkal képezett sóival"

Gyógyszerészet, **23**, 293 - 296 (1979b).

E. ORBÄN

"Kölcsönhatás poli(metakrilsav-, metakrilsavmetilészter) látex és bázikus farmakonok sói között. III. rész: A kölesönhatása során végbemönő hatóanyagaszorbeió vizsgálata"

Gyógyszerészet, **24**, 27 - 31 (1980a).

E. ORBÄN

"Kölcsönhatás poli(metakrilsav-, metakrilsavmetilészter) látex és bázikus farmakonok sói között. IV. rész: A hatóanyag deszorpciója Doxepin-tartalmú koagulumokból"

Gyógyszerészet, **24**, 77 - 82 (1980b).

K. PARK, R.W. WOOD, J.R. ROBINSON

"Oral controlled release systems" en "Medical applications of controlled release"

(Ed.: R.S. Langer, D.L. Wise), vol. I

CRC Press, Boca Raton, 1984

Y. PONGPAIBUL, H.A. MONEM-SAYED, C.W. WHITWORTH

"Effect of process variables on drug release from microparticles containig a drug-resin complex"

Drug Dev. Ind. Pharm., **15**, (14 - 16), 2547 - 2558 (1989).

J. POSTI

"Design and clinical properties of the contraceptive subdermal implant Norplant®"

S.T.P. Pharma, **3**, (4), 309 - 312 (1987).

F. PUISIEUX, L. ROBLOT-TREUPEL

"Vectorisation et vecteurs de médicaments"

S.T.P. Pharma, **5**, (2), 107 - 113 (1989).

A.M. RABASCO, M.A. HOLGADO, M. FERNANDEZ-AREVALO, J.M. GINES

"Inert matrix tablets as a release dosage form for carteolol hydrochloride"

Eur. J. Pharm. Biopharm, **37**, (3), 147 - 153 (1991).

A.M. RABASCO, E. DONATI, G. FAZIO, A. FINI

"Comportamiento en solución de sales de diclofenaco con bases hidrófilas"

Anales de la Real Academia de Farmacia, **58**, (3) 381 - 390 (1992).

Y. RAGHUNATHAN, L. AMSEL, O. HINSVARK, W. BRYANT

"Sustained-release drug delivery system. I. Coated ion-exchange resin system for phenylpropanolamine and other drugs"

J. Pharm. Sci., **70**, (4), 379 - 384 (1981).

W.A. RITSCHER

"Biopharmaceutic and pharmacokinetic aspects in the design of controlled release peroral drug delivery systems"

Drug Dev. Ind. Pharm., **15**, (6 & 7), 1073 - 1103 (1989).

M.F. SAETTONE, C. ALDERIGI, B. GIANNACCINI

"Preparation and evaluation of a sustained-release ophthalmic vehicle for dapiprazole"

Drug Dev. Ind. Pharm., **15**, (14 - 16), 2621 - 2637 (1989).

M.C. SAINZ, J.R. CHANTRES

"Liposomas: estado de la cuestión (I). Potencialidades y limitaciones desde un enfoque biotecnológico"

Ind. Farm., **4**, (3), 115 - 120 (1988a).

M.C. SAINZ, J.R. CHANTRES

"Liposomas: estado de la cuestión (II). Técnicas de preparación y encapsulación de principios activos"

Ind. Farm., **6**, (3), 105 - 112 (1988b).

J. SANCHEZ, M.T. MARIN

"Presentación de dos formulaciones de morfina de acción prolongada, de aplicación en las unidades del dolor"

Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp., **11**, (2), 111 - 118 (1987).

B. SEIJO, J.L. VILA JATO, D. TORRES

"Recientes avances en el campo de los liposomas"

Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp., **11**, (4), 271 - 278 (1987).

B. SEIJO, C. GUTIERREZ DE RUBALCAVA, J.L. VILA JATO

"Liposomas para la administración tópica"

Ind. Farm., **10**, (3), 85 - 91 (1992).

E.C. SIGNORETTI, C. DE SENA, A. DELL'UTRI, S. ALIMONTI

"An investigation into eventual interactions between clenbuterol and some mucolytic drug by Differential Scanning Calorimetry"

Drug Dev. Ind. Pharm., **14**, (9), 1167 - 1184 (1988).

R. SOLTERO, R. KRAILLER, J. CZEISLER

"The effects of pH, ionic concentration and ionic species of dissolution media on the release rates of quinidine gluconate sustained release dosage forms"

Drug Dev. Ind. Pharm., **17**, (1), 113 - 140 (1991).

J.A. STEAD

"Preformulation studies: the derived properties and the choice of excipients"

S.T.P. Pharma, **6**, (hors-série), 24 - 28 (1990).



E.A. SWINYARD

"Respiratory drugs" en "Remington's Pharmaceutical Sciences"

(Compilador General: A.R. Gennaro), 18th ed.

Ed. Mack Publishing Company, Easton, 1990

E.A. TAVSS, A. GAFFAR, W.J.KING

"Studies on the formation of electrostatic complexes between benzethonium chloride and anionic polymers"

J. Pharm. Sci., **73**, (8), 1148 - 1152 (1984).

J.J. TORRADO, R. CADORNIGA

"Nuevos sistemas de administración de medicamentos. Vectorización"

C.I.F., **8**, 242 - 248 (1989).

D. TORRES, G. GARCIA-ENCINA, B. SEIJO, L. BOADO, J.L. VILA-JATO

"Resinas de intercambio iónico como sistemas de liberación controlada de medicamentos. II."

Ind. Farm., **8**, (2), 59 - 64 (1993a).

D. TORRES, G. GARCIA-ENCINA, B. SEIJO, L. BOADO, J.L. VILA-JATO

"Microencapsulación de resinas de intercambio iónico"

Ind. Farm., **8**, (4), 17 - 24 (1993b).

A.I. TORRES-SUAREZ, M.A. CAMACHO

"Planteamiento de un programa de preformulación y formulación de comprimidos"

Ind. Farm., **6**, (2), 85 - 92 (1991).

"The United States Pharmacopeia", 23rd rev., 1995, p. 1243

J. URQUHART, A. ZAFFARONI

"Pharmacologic, therapeutic and industrial rationales for rate-controlled drug delivery systems"

Labo-Pharma Probl. Tech., **28**, (298), 357 - 362 (1980).

O. VAIZOGLU, P.P. SPEISER

"The Pharmacosome® drug delivery approach"

Eur. J. Pharm. Biopharm., **38**, (1), 1 - 6 (1992).

J. VALERO, M.A. EGEEA, M.A. ALSINA, M.L. GARCIA

"Sistemas poliméricos de administración de fármacos: Nanoesferas y nanocápsulas"

Ind. Farm., **5**, (8), 93 - 101 (1993).

E.C. VAN TONDER, A.P. LÖTTER, S.A. BOTHA

"Compatibility study between doxylamine succinate with other drugs and excipients using Differential Scanning Calorimetry"

Drug Dev. Ind. Pharm., **16**, (14), 2125 - 2133 (1990).

G. VERDEJO

"Liberación controlada de medicamentos"

El Farmacéutico, (25), 57 - 58 y 61 (1986).

J.L. VILA-JATO, B. SEIJO, M.J. ALONSO

"Interés de los sistemas bioadhesivos"

Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp., **12**, (3), 217 - 227 (1988).

R. VOIGT, M. BORNSCHEIN

"Tratado de Tecnología Farmacéutica"

Ed. Acribia, Zaragoza, 1982

R. WADA, S.H. HYON, Y. IKADA

"Salt formation of lactic acid oligomers as matrix for sustained release of drugs"  
J. Pharm. Pharmacol., **43**, 605 - 608 (1991).

D.A. WADKE, H. JACOBSON

"Preformulation testing" en "Pharmaceutical dosage forms: tablets"  
(Ed.: H.A. Lieberman, L. Lachamn), vol 1  
Marcel Dekker Inc., New York, 1981

P.H. WANG, E.J. LIEN

"Effects of different buffer species on partition coefficients of drug used in  
quantitative structure-activity relationship"  
J. Pharm. Sci., **69**, (6), 662 - 668 (1980).

N. WEINER, F. MARTIN, M. RIAZ

"Liposomes as a drug delivery system"  
Drug Dev. Ind. Pharm., **15**, (10), 1523 - 1554 (1989).

P.G. WELLING

"Oral controlled drug administration"  
Drug Dev. Ind. Pharm., **9**, (7), 1185 - 1225 (1983).

J.I. WELLS

"Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug  
substances"  
Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1987

D.M. WORTHEN, T.J. ZIMMERMAN, C.A. WIND

"An evaluation of the Pilocarpine Ocusert"  
Invest. Ophthalmol., **13**, 296 - 299 (1974).

A. YACOBI, E. HALPERIN-WALEGA

"Oral sustained release formulations. Design and evaluation"

Pergamon Press, Exeter, 1988

M. ZAHIRUL, I. KHAN

"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), 1037 - 1070 (1995).

U. ZIMMERMANN

"Targeted drugs"

Labo-Pharma Probl. Tech., **31**, (328), 69 - 73 (1983).