

**EVALUACIÓN DE LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE UN FÁRMACO MODELO
CON CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA CLASE II, DESDE MATRICES
COMPRIMIDAS COMPUESTAS POR MATERIALES POLIMÉRICOS
ANIÓNICOS**

JULIANA JIMÉNEZ MINOTTA

**UNIVERSIDAD ICESI
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS
SANTIAGO DE CALI, VALLE DEL CAUCA**

2017

**EVALUACIÓN DE LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE UN FÁRMACO MODELO
CON CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA CLASE II, DESDE MATRICES
COMPRIMIDAS COMPUESTAS POR MATERIALES POLIMÉRICOS
ANIÓNICOS**

JULIANA JIMÉNEZ MINOTTA

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE QUÍMICA
FARMACÉUTICA**

ASESOR: CONSTAIN HUGO SALAMANCA MEJÍA, Ph. D

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS

SANTIAGO DE CALI, VALLE DEL CAUCA

2017



Aprobado por:

Cristhian J. Yarce Castellanos

Evaluador

Constain H. Salamanca Mejía

Tutor del Proyecto

Agradecimientos

Principalmente quiero agradecer a mis padres, que han sido mi principal apoyo a lo largo de este camino; los que siempre han estado ahí para aconsejarme y ser mi fortaleza en los momentos de debilidad. A mi familia en general por nunca dejarme sola, por su cariño y por sus innumerables enseñanzas en el transcurso de mi vida.

Le agradezco también a mi tutor Constain Salamanca, por permitirme realizar este proyecto, por su paciencia y por el gran apoyo ofrecido durante todo su desarrollo. Al laboratorio de instrumentación química (LIQ) de la Universidad Icesi, y especialmente a Cristhian Yarce, que con sus conocimientos y su disposición fueron de enorme ayuda en cada paso.

Finalmente, quiero agradecer a mis amigos por haber estado a mi lado durante todos estos años, por acompañarme en cada etapa del proceso dándome apoyo, y por alentarme a seguir siempre adelante.

Tabla de Contenido

Índice de Tablas.....	7
Índice de Gráficas	8
Índice de Figuras	8
Resumen	9
Abstract.....	10
1 Introducción	11
2 Planteamiento del Problema y Pertinencia del Proyecto	12
3 Estado del Arte	13
4 Marco Teórico.....	14
4.1. Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada	14
4.2. Los Polímeros como excipientes en formas farmacéuticas de liberación modificada.....	15
4.3. Goma Xantán.....	16
4.4. Sal sódica de poli (ácido maléico-alt-octadeceno) (PAM-18 Na).....	17
4.5. Aspectos generales de la Carbamazepina	17
4.6. Sistemas Matriciales	18
4.6.1. Matrices hidrofóbicas	19
4.6.2. Matrices hidrofílicas.....	19
4.6.3. Matrices lipídicas.....	20
4.7. Cinética de liberación de fármacos.....	21
4.7.1. Modelo de orden cero	21
4.7.2. Modelo de primer orden	21
4.7.3. Modelo de Higuchi.....	22
4.7.4. Modelo de Korsmeyer – Peppas	22
4.8. Propiedades termodinámicas de superficie	23
5 Objetivos.....	24
5.1. Objetivo general.....	24
5.2. Objetivos Específicos.....	24
6 Materiales y métodos.....	25
6.1. Materiales	25

6.2.	Métodos.....	25
6.2.1.	Caracterización morfológica de los polímeros y el fármaco en estudio, es estado pulverulento.....	25
6.2.2.	Determinación de las propiedades granulométricas de los materiales en estudio.....	26
6.2.3.	Caracterización térmica de las mezclas polímero – fármaco	26
6.2.4.	Estandarización del proceso de mezcla	26
6.2.5.	Ensayo de Uniformidad de Unidades de dosificación	27
6.2.6.	Preparación de los comprimidos	27
6.2.7.	Caracterización de superficie de los comprimidos	27
6.2.8.	Estudios de disolución <i>in vitro</i>	28
6.2.9.	Procesamiento y análisis de datos	28
7.	Matriz de marco lógico.....	29
8.	Resultados y Discusión de resultados	32
8.1.	Caracterización morfológica	32
8.2.	Determinación del tamaño de partícula	32
8.3.	Determinación del grado de compresibilidad y grado de fluidez.....	34
8.4.	Estandarización del proceso de mezcla.....	36
8.5.	Uniformidad de unidades de dosificación	36
8.6.	Caracterización térmica de las mezclas polímero – fármaco.....	37
8.7.	Determinación de los parámetros de obtención de los comprimidos de estudio.....	39
8.8.	Medidas de ángulo de contacto	40
8.9.	Perfiles de disolución del fármaco modelo <i>in vitro</i>	41
8.10.	Cinética de liberación del fármaco.....	44
9.	Conclusiones	46
10.	Recomendaciones	47
11.	Referencias.....	48
12.	Anexos	53
	Anexo 1: Estructura primaria de la goma Xantán.....	53
	Anexo 2: Estructura primaria del PAM 18Na	53
	Anexo 3: Determinación de la distribución del tamaño de partícula	54
	Anexo 4: Resultados de la determinación del grado de fluidez.....	55

Anexo 5: Resultados de la determinación del índice de Carr y el índice de Hausner.....	57
Anexo 6: Estandarización del proceso de mezcla.....	59
Anexo 7: Resultados obtenidos del parámetro de dureza.....	60

Índice de Tablas

Tabla 1. Matriz de marco lógico.....	29
Tabla 2. Resultados uniformidad de unidades de dosificación con mezcla fármaco - polímero 10%.....	37
Tabla 3. Resultados de dureza y tiempo de desintegración para las tabletas de Carbamazepina con los diferentes polímeros.....	39
Tabla 4. Valores de ángulo de contacto (θ_c) para tabletas de Carbamazepina con diferentes polímeros, usando distintos líquidos de referencia.	40
Tabla 5. Valores de la eficiencia de la disolución (DE) in vitro para tabletas comprimidas de Carbamazepina con diferentes materiales poliméricos en diferentes medios de disolución a 37°C.	43
Tabla 6. Parámetros y coeficientes de determinación de varios modelos cinéticos de disolución.....	44
Tabla 7. Resultados de la distribución de tamaño de partícula para Carbamazepina.	54
Tabla 8. Resultados de la distribución de tamaño de partícula para la goma Xantán.	54
Tabla 9. Resultados de la distribución de tamaño de partícula para el PAM 18Na.	55
Tabla 10. Características del embudo empleado para la determinación del ángulo de reposo.....	55
Tabla 11. Resultados ángulo de reposo para Carbamazepina.....	56
Tabla 12. Resultados ángulo de reposo para goma Xantán.....	56
Tabla 13. Criterios de flujo de cada material mediante ángulo de reposo.	57
Tabla 14. Resultados de índice de Carr y de Hausner para Carbamazepina.....	57
Tabla 15. Resultados de índice de Carr y de Hausner para goma Xantán.....	58
Tabla 16. Resultados de índice de Carr y de Hausner para PAM-18Na.	58
Tabla 17. Criterios de flujo de cada material mediante índice de Carr y de Hausner.	59
Tabla 18. Resultados de dureza de las tabletas de Carbamazepina sin proporción de polímero.....	60
Tabla 19. Resultados de dureza de las tabletas de Carbamazepina con goma Xantán.	60
Tabla 20. Resultados de dureza de las tabletas de Carbamazepina con PAM 18Na.	61

Índice de Gráficas

Gráfica 1. Peso y porcentaje retenidos de CBZ por tamiz.	33
Gráfica 2. Peso y porcentaje retenidos de Goma Xantán por tamiz.....	33
Gráfica 3. Peso y porcentaje retenidos de PAM - 18Na por tamiz.	34
Gráfica 4. Grado de fluidez de los materiales de interés.....	35
Gráfica 5. Grado de compresibilidad de los materiales de interés.	35
Gráfica 6. Perfiles de disolución pH 1.2.	41
Gráfica 7. Perfiles de disolución pH 7.4.	42

Índice de Figuras

Figura 1. Fórmula estructural de la Carbamazepina. (DrugBank, 2005).	18
Figura 2. Esquema de liberación controlada de fármacos desde una matriz de difusión, con el fármaco homogéneamente disperso (Varma, Kaushal, Garg, & Garg, 2004).....	20
Figura 3. Liberación del fármaco a partir de diferentes tipos de matrices comprimidas (Nokhodchi, Raja, Patel, & Asare-Addo, 2012).....	20
Figura 4. Esquema de un sistema de ángulo de contacto (Kwok & Neumann, 1999).	23
Figura 5. Morfología de las partículas. (A) Carbamazepina (B) PAM -18Na (C) Goma Xantán.....	32
Figura 6. (A) DSC Carbamazepina - PAM 18Na. (B) DSC Carbamazepina - Goma Xantán.....	38
Figura 7. Fórmula estructural de la goma Xantán. Tomado de (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).	53
Figura 8. Estructura molecular de las sales de poli (ácido maléico-alt-octadeceno). $M^+ = Na$ o K	53

Resumen

Este proyecto está enfocado en establecer la relación que existe entre las propiedades fisicoquímicas y termodinámicas de superficie, de comprimidos compuestos por dos diferentes materiales poliméricos con sus mecanismos de liberación *in vitro* y, con ello, evaluar las diferencias en su potencialidad como excipientes que permitan obtener una liberación sostenida, utilizando un fármaco modelo apolar como la Carbamazepina. Para esto, se trabajó con un material polimérico anfifílico no comercial, la sal sódica de poli (ácido maléico-alt-1-octadeceno) (PAM 18Na), y un material polimérico hidrofílico comercial, como la goma Xantán. Se realizó una caracterización de cada material de interés, solo y en mezcla, mediante la técnica DSC; además de estudios granulométricos de morfología, distribución de tamaño, fluidez y grado de compresibilidad. Como parte de la metodología se estandarizó el proceso de mezcla, con el fin de garantizar la homogeneidad de las mezclas preparadas. Los comprimidos se evaluaron con una proporción de polímero del 40%, y a cada uno se les determinaron diferentes propiedades, tales como ángulo de contacto, dureza y tiempo de desintegración. Los perfiles de disolución se realizaron simulando condiciones fisiológicas *in vitro*, a condiciones de pH de 1.2 y 7.4, donde se evaluaron los modelos cinéticos semiempíricos de orden cero, orden uno, Higuchi y Korsmeyer – Peppas. Los resultados obtenidos mostraron una fuerte relación entre las propiedades, tanto fisicoquímicas como termodinámicas, con la naturaleza de los polímeros, respecto a los mecanismos de liberación de la Carbamazepina.

Palabras clave: Materiales poliméricos, Carbamazepina, liberación sostenida, modelos cinéticos semiempíricos.

Abstract

This project is aimed at establishing the relationship between the physicochemical and thermodynamic surface properties of two tablets composed of two different polymeric materials with their *in vitro* release mechanisms and, therefore, to evaluate the differences in their potentiality as excipients, that allow obtaining a sustained release using an apolar model drug, such as Carbamazepine. A non-commercial amphiphilic polymer material, such as the sodium salt of poly (maleic acid-alt-1-octadecene) (PAM 18Na), and a commercial hydrophilic polymeric material, such as xanthan gum, were used for this. A characterization of each material of interest, alone and in mixture, was carried out by the DSC technique; In addition to granulometric studies of morphology, size distribution, fluidity and degree of compressibility. As part of the methodology the mixing process was standardized in order to guarantee the homogeneity of the prepared mixtures. Each tablet was prepared with a polymer content of 40%, and were evaluated various properties such as contact angle, hardness and disintegration time. Dissolution profiles were performed simulating physiological conditions *in vitro*, in pH conditions of 1.2 and 7.4, and semiempirical kinetic models, zero order, first order, Higuchi and Korsmeyer – Peppas, were evaluated. The results showed a strong relationship between the properties, both physicochemical and thermodynamic, with the nature of the polymers, with respect to the mechanisms of Carbamazepine release.

Key words: Polymeric materials, Carbamazepine, sustained release, semiempirical kinetic models.

1 Introducción

En las últimas décadas, el desarrollo y la caracterización de materiales destinados a ser utilizados en sistemas de liberación modificada de fármacos, han despertado el interés de muchos especialistas en el tema, por las ventajas que esta presenta en relación con los sistemas de liberación convencional en la práctica clínica. Dichas ventajas se centran en evitar la degradación del fármaco durante su distribución, mantener las concentraciones terapéuticas durante períodos prolongados, disminuir los efectos secundarios locales y sistémicos por acumulación del fármaco en el sitio de acción, la liberación constante del activo, entre otras (Patel, Panchal, Patel, Brahmhatt, & Suthar, 2011). Por ello, se ha venido experimentando con el uso de materiales poliméricos como soporte de medicamentos en los sistemas de liberación modificada de fármacos, usando diferentes tipos y composiciones de polímeros, y biomateriales compuestos, constituidos por una cerámica y un polímero (Aragón, González, Brizuela, & Oliver, 2009); dichos sistemas poliméricos, actúan como sistemas osmóticos (Keraliya R. A., y otros, 2012), reservorios o matriciales (Nokhodchi, Raja, Patel, & Asare-Addo, The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems, 2012). Estos últimos, son aquellos en los que hay una distribución uniforme del polímero con los demás componentes de la formulación y tienen un alto potencial para modificar la liberación de los fármacos a partir de las formas farmacéuticas de interés. Así, el desarrollo de comprimidos destinados a tener una liberación modificada a partir de ese tipo de matrices, depende de varios factores como la forma y el tamaño del comprimido (Kassem, Akbarieh, & Tawashi, 1988), los métodos de elaboración (Mosing & Kleinebudde, 2014), las propiedades granulométricas (Fürl & Hoffmann, 2013) y las características fisicoquímicas y termodinámicas tanto del polímero, como del fármaco y los demás excipientes (Tonge & Tighe, 2001).

En este contexto, realizar una caracterización física y fisicoquímica de sistemas poliméricos, que sirvan como potenciales sistemas matriciales los cuales puedan ser de utilidad como excipientes farmacéuticos, se hace primordial en las etapas de pre-formulación de diversos productos, con fármacos cuya liberación se requiere que sea de esta manera. Debido a ello, este proyecto está enfocado en la valoración fisicoquímica y termodinámica de dos materiales poliméricos que, por sus características fisicoquímicas y estructurales, podrían servir como sistemas de vehiculización de fármacos, liberándolos a través de dos posibles mecanismos diferentes: erosión e hinchamiento, respectivamente. El primer polímero, es un derivado del ácido maléico denominado sal sódica de poli (ácido maléico-alt-1-octadeceno) (PAM 18Na), y el segundo es la goma Xantán, un polímero hidrofílico.

Para el desarrollo del proyecto, se evaluaron inicialmente las propiedades térmicas y granulométricas del fármaco y los polímeros en estado sólido pulverulento; y después, se optimizaron las condiciones de formulación de comprimidos

matriciales, a los cuales se les realizaron pruebas como proceso de mezcla, dureza, tiempo de desintegración y ángulo de contacto. Finalmente, se realizaron estudios con los perfiles de disolución y la cinética de liberación de los comprimidos que contenían el complejo polímero – fármaco, y se relacionaron con las propiedades termodinámicas y granulométricas.

2 Planteamiento del Problema y Pertinencia del Proyecto

Hasta ahora, la mayoría de los medicamentos que se han utilizado para el tratamiento de las distintas enfermedades, han estado destinados a una liberación convencional del fármaco, es decir, inmediata (Sáez, Hernáez, & Sanz, 2004). Desde hace años, la investigación básica farmacéutica se ha centrado, en parte, en la realización de modificaciones estructurales de los fármacos y de sus formas de administración, que intentan lograr acciones terapéuticas más selectivas, duraderas, y con menor número e intensidad de efectos secundarios para el organismo. Así, se ha incrementado el conocimiento sobre nuevas sustancias poliméricas que son la base de la formación de sistemas matriciales y reservorio, las cuales controlan la liberación del fármaco permitiendo una mejora en la pauta posológica y una disminución del riesgo de efectos adversos, entre otros beneficios (Rodríguez, Cerezo, & Salem, 2000).

En la actualidad, existen en el mercado numerosos productos formulados para administración oral y parenteral, que entregan el fármaco de manera controlada. No obstante, muchos de estos productos emplean tecnologías muy sofisticadas de elaboración, con etapas extras en su proceso de fabricación con costos muy elevados, que hacen que, generalmente, estas no sean ampliamente utilizadas. Por esto, es de gran interés el desarrollo de formulaciones que contengan matrices poliméricas en las que el fármaco se encuentre uniformemente disperso, y que se puedan obtener mediante tecnologías convencionales, evitando una serie de etapas en el proceso de fabricación, a un costo relativamente bajo (Montaño, 2011). En ese sentido, es necesaria la caracterización de diferentes materiales poliméricos que puedan servir como potenciales excipientes para este tipo de formulaciones, como es el caso del PAM 18Na y la goma Xantán. De esta manera, la información derivada de este proyecto podría contribuir dando más alternativas para la solución de uno de los problemas de la industria farmacéutica, que también afecta el ámbito clínico, como lo es el reducido número de polímeros que actúan en dichos sistemas.

Teniendo en cuenta lo anterior, se busca dar respuesta a la siguiente pregunta: ¿Tienen el PAM 18Na y la goma Xantán, potencial como excipientes en sistemas de liberación modificada?

3 Estado del Arte

Este proyecto de investigación contribuye al desarrollo de trabajos científicos interdisciplinarios, en los que se combina la investigación básica y aplicada con proyecciones al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos con mejores características farmacotécnicas, biofarmacéuticas y de estabilidad fisicoquímica y biológica. En las últimas décadas, se ha venido experimentando con el uso de materiales poliméricos como soporte de medicamentos en los sistemas de liberación modificada de fármacos, utilizando diferentes tipos y composiciones de polímeros, cerámicas y biomateriales compuestos; y son varios los trabajos reportados acerca de los sistemas investigados y sus aplicaciones.

En el caso de fármacos con clasificación biofarmacéutica (BCS) clase II, como la carbamazepina, se han realizado diferentes estudios con distintos tipos de polímeros, que tienen como finalidad obtener una liberación modificada de los mismos. Rujivipat y Bodmeier, por ejemplo, evaluaron la liberación de la Carbamazepina a partir de una matriz polimérica compuesta por HPMC; encontrando que esta aumentaba significativamente el tiempo en el que se daba la liberación, debido a que la erosión del polímero se hacía más lenta en comparación con el tiempo requerido para liberación de un fármaco más soluble, como el paracetamol (Rujivipat & Bodmeier, 2010). Adicionalmente, Mohammed et al., realizaron la evaluación de una formulación de tabletas de Carbamazepina 200 mg de liberación extendida en la que se utilizaba HPMC, donde se pudo ver que la concentración de polímero dentro de la formulación es un factor que influye en la liberación del fármaco, pues en la formulación que contenía una mayor cantidad de polímero se observó un menor porcentaje de liberación a las 24h del estudio (Mohammed, y otros, 2012). Por otra parte, Apu et al. realizaron una investigación acerca de la cinética de liberación *in vitro* de la Carbamazepina a partir de matrices comprimidas de Eudragit RS PO y RL PO en la que se determinó que la liberación del fármaco desde la matriz comprimida compuesta por Eudragit RS PO es muy pobre, debido a que el polímero es insoluble y tiene muy baja permeabilidad; mientras que con Eudragit RL PO, aumenta la liberación debido a un aumento en la solubilidad del fármaco como resultado de la presencia de un portador más hidrófilo que rodea las partículas del mismo (Apu, Pathan, Shrestha, Kibria, & Jalil, 2009).

Actualmente, existen en el mercado medicamentos como Tegretol y Carbatrol, que son formas comerciales de Carbamazepina de liberación modificada. El Tegretol, tiene dentro de su formulación HPMC como componente de la matriz (NovartisPharmaceuticals, 2016), mientras que el Carbatrol tiene dentro de sus ingredientes excipientes como polietilenglicol y povidona (FDA, 2006).

A pesar de la cantidad de estudios que ya se han realizado, hay varios tipos de polímeros sobre los que no hay mucha información disponible y que no han podido ser utilizados ya que no se conoce del todo su capacidad para actuar como matrices en este tipo de formulaciones. En este sentido, la propuesta investigativa consiste en evaluar la potencialidad del PAM 18Na y la goma Xantán como excipientes útiles en la formulación de medicamentos, a partir de los resultados obtenidos de los perfiles de disolución de las tabletas que contienen el fármaco con el polímero. Se espera que ambos materiales presenten la capacidad de asociar sustratos farmacológicos orgánicos por interacciones específicas en la interfase polimérica, con el fin de mejorar las características fisicoquímicas y el perfil farmacocinético del fármaco modelo, la Carbamazepina; y con ello, evidenciar de manera objetiva cuál de los sistemas poliméricos tiene una mayor potencialidad aplicativa en sistemas de liberación sostenida.

4 Marco Teórico

4.1. Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada

Las formas farmacéuticas de liberación modificada fueron desarrolladas con el fin de alterar la absorción del fármaco o el sitio de liberación del mismo (Qiu & Zhou, 2011). Según la definición de la Farmacopea Americana (USP 39 – NF34), estas formas farmacéuticas son diseñadas para liberar el fármaco en el momento o lugar escogidos, con el fin de lograr objetivos terapéuticos difíciles de conseguir con las formas convencionales o para hacer más cómodo el tratamiento. Estas liberan el fármaco a una velocidad suficientemente controlada, como para proporcionar periodos prolongados de acción terapéutica tras la administración de cada dosis (Patel, Panchal, Patel, Brahmabhatt, & Suthar, 2011).

De acuerdo con la agencia de alimentos y medicamentos FDA (food and drug administration), las formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada incluyen productos de liberación extendida, que se formulan con el objetivo de que el fármaco esté disponible por un periodo de tiempo prolongado después de la ingestión y, por tanto, haya una disminución en la frecuencia de dosificación, y de liberación retardada, en los que el fármaco no se libera inmediatamente después de la administración (FDA F. a., 2002). Para aplicaciones orales, el término liberación extendida se sustituye generalmente por liberación sostenida, prolongada o controlada (Qiu & Zhou, 2011).

De esta manera, este tipo de formas farmacéuticas tienen algunas posibles ventajas sobre las convencionales. Tales ventajas son: el mejor control de la concentración plasmática terapéutica del fármaco; el mayor cumplimiento terapéutico por parte del paciente, debido a la reducción del número y la frecuencia de las dosis necesarias

para mantener la respuesta deseada; la disminución de la incidencia y la gravedad de efectos adversos producidos por la liberación rápida de algunos fármacos, y la reducción del coste económico al mejorar el tratamiento de la enfermedad. No obstante, también tiene algunas limitaciones como lo son los diversos factores fisiológicos que influyen sobre la biodisponibilidad del fármaco; que no todos los tipos de fármacos se pueden incorporar en este tipo de formulaciones, como los que tienen una semivida biológica corta; que suelen contener una cantidad total de fármaco mayor a la dosis administrada en las formas convencionales, y existe la posibilidad de que se produzca sobredosificación si el producto está mal elaborado, y que las formulaciones de estos productos cuestan más por unidad de dosis que las formas farmacéuticas convencionales que contienen el mismo fármaco (Patel, Panchal, Patel, Brahmbhatt, & Suthar, 2011).

4.2. Los Polímeros como excipientes en formas farmacéuticas de liberación modificada.

Un polímero es definido como una macromolécula conformada por unidades repetitivas de una o más especies de átomos o grupos de átomos, los cuales se unen a través de enlaces covalentes. El límite inferior de peso molecular de estas sustancias macromoleculares, es alrededor de 10^3 g/mol. Los monómeros, unidades definidas de pocos átomos, al reaccionar químicamente entre sí tienen la capacidad de polimerizarse; por lo que el grado de polimerización de un polímero determinado, será igual al número de monómeros que conformen su estructura química. Esto, junto con su peso molecular, determinará las propiedades fisicoquímicas del polímero (Braun, Cherdrón, Ritter, Rehahn, & Volt, 2013).

Como ya se ha mencionado, los beneficios terapéuticos de algunos fármacos que se administran de manera tradicional, pueden ser limitados por barreras fisiológicas, propiedades fisicoquímicas indeseables o la toxicidad generada por los mismos medicamentos. En estos casos, modificar la liberación del fármaco desde su forma de dosificación, puede contribuir para superar tales restricciones y alcanzar el efecto terapéutico esperado. Los polímeros tienen la capacidad de modificar dicha liberación, y lo hacen principalmente a través de tres mecanismos: difusión, erosión e hinchamiento (Bibby, Davies, & Tucker, 2000).

En la liberación controlada por difusión, las moléculas de fármaco difunden a través de una solución acuosa que es inhibida por la matriz polimérica insoluble, en la que las moléculas deben viajar por vías tortuosas para salir de la misma, pues las cadenas poliméricas forman una barrera de difusión (Cannizzaro, Langer, Uhrich, & Shakesheff, 1999). La erosión en cambio, se da por una degradación de las moléculas del polímero al entrar en contacto con el medio, que hace que el fármaco se vaya liberando. Este mecanismo se puede dar de dos maneras: erosión de

superficie y erosión del bulk. La erosión de superficie se puede dar por procesos de lipólisis enzimática, hidrólisis o solubilización por ionización, que sufren las moléculas de la capa externa del polímero; mientras que en la erosión del bulk, las moléculas de agua son capaces de entrar hasta el seno del polímero degradando las moléculas del interior, por lo que se genera una cinética de degradación/erosión más compleja que la que se da en polímeros con erosión superficial. El último mecanismo es característico principalmente de los polímeros hidrofílicos, que tienen la capacidad de hincharse en el medio acuoso y de liberar el fármaco disperso en ellos a una velocidad constante; la migración del fármaco al medio acuoso, implica un proceso de absorción de agua o fluido biológico, y otro simultáneo de desorción del fármaco (Sáez, Hernáez, & Sanz, 2004). De esta manera, los polímeros han desempeñado un papel fundamental en el avance de la tecnología de los sistemas de administración de fármacos, al proporcionar la liberación controlada de agentes terapéuticos en dosis constantes durante largos períodos de tiempo, la dosificación cíclica y la liberación de fármacos tanto hidrofílicos como hidrofóbicos (Liechty, Kryscio, Slaughter, & Peppas, 2010).

Los polímeros biológicamente activos se deben adaptar a las propiedades físicas y biológicas deseadas; por lo que la solubilidad en agua es uno de los requisitos de este tipo de polímeros que van a entrar en contacto con los fluidos corporales. Una manera de incrementar la solubilidad en agua de estas macromoléculas, es la introducción de grupos hidrófilos dentro de la cadena polimérica o las laterales, o de grupos iónicos particulares, que formen sales y les permitan interaccionar ya sea mediante enlaces de hidrógeno o por interacciones ion – dipolo (Zhang, Furyk, Bergbreiter, & Cremer, 2005). Sistemas poliméricos de este tipo, que además tienen la capacidad de generar auto-organizaciones que permiten la asociación de agentes terapéuticos y les confieren propiedades biofarmacéuticas favorables, representan gran potencialidad como excipientes al momento de diseñar nuevas formas farmacéuticas eficaces. Uno de los sistemas macromoleculares que ha mostrado estas características corresponde a los sistemas poliméricos de tipo iónico, que se pueden definir como macromoléculas que presentan una fracción significativa de carga en su estructura y se denominan generalmente polielectrolitos o poliones (Akyol, Kirboga, & Öner, 2014). De esta manera, los polímeros se pueden clasificar en aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos (Sundaram, Ella-Menye, Brault, Shao, & Shaoyi, 2014).

4.3. Goma Xantán

Este material es una goma de polisacárido de alto peso molecular. Contiene D-glucosa y D-manosa como las unidades dominantes de hexosa, junto con ácido D-glucorónico, y es preparada como las sales de sodio, cloro y potasio. Cada unidad de repetición de goma contiene cinco residuos de azúcar: dos de glucosa, dos de manosa y un ácido glucorónico (ver Anexo 1). La rígida cadena de polímero

resultante puede existir en solución como una sola, doble o triple hélice que interactúa con otras moléculas de goma para formar complejos de redes débilmente unidas. Aunque principalmente actúa como un agente suspensor, esta también es utilizada para preparar matrices de tabletas de liberación sostenida; en algunas ocasiones, se puede combinar con quitosano, goma Guar o alginato de sodio para este fin. Además, se usa para producir matrices directamente comprimidas que muestran un alto grado de hinchamiento debido a la absorción de agua y una pequeña cantidad de erosión debido a la relajación del polímero (García, Santos, Casas, & Gómez, 2000).

Las soluciones acuosas de goma Xantán son estables en un amplio rango de *pH* (3-12), aunque han demostrado un máximo de estabilidad a *pH* 4-10 y temperaturas de 10-60°C. En las soluciones con menos de 1% p/v de goma, la concentración se puede ver afectada por las altas temperaturas, por ejemplo, su viscosidad se ve reducida. No obstante, las propiedades de espesamiento, estabilización y suspensión durante el almacenamiento a largo plazo, son iguales a cuando se encuentra en condiciones ambientales. Tales soluciones también son estables en presencia de enzimas, sales, ácidos y bases (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

4.4. Sal sódica de poli (ácido maléico-alt-octadeceno) (PAM-18 Na)

En medios acuosos, los polielectrolitos hidrofóbicamente modificados se reorganizan molecularmente de tal manera que les permite ser utilizados como potenciales reservorios de fármacos, con una liberación modificada. El sustrato o fármaco solubilizado en la matriz polimérica se libera entonces por un equilibrio termodinámico con el medio, o por un cambio drástico en las condiciones externas. La estabilidad de este tipo de organización depende de factores ambientales como el *pH* y la fuerza iónica, por lo que se pueden diseñar con base en las condiciones específicas en las que se favorezcan los microdominios hidrófobos (Salamanca, Barraza, Acevedo, & Olea, 2007). Por otro lado, este polímero se ha caracterizado por presentar determinadas propiedades de superficie, como la capacidad de disminuir considerablemente la tensión superficial del agua (Gamboa & Olea, 2006) y formar pseudofases hidrofóbicas de tipo intra e intermolecular en función de su concentración (Olea & Acevedo, 1999).

4.5. Aspectos generales de la Carbamazepina

La Carbamazepina (CBZ) es un derivado del iminoestilbeno con un grupo carbonilo ubicado en la posición cinco, que es fundamental para su actividad antiepiléptica. Este activo presenta cuatro formas polimórficas siendo la I, la II y la III anhidras y la IV dihidratada: las formas I y III son las principales. La forma I es meta estable a temperatura ambiente como estructura trigonal, y se considera como una impureza

en la materia prima que es adquirida por la industria. La forma III, es estable como estructura monoclinica y es la que se utiliza como base para la producción del fármaco, debido a que se absorbe por el cuerpo más rápidamente por su solubilidad (Braga & Poppi, 2004). A continuación, se muestra la fórmula estructural del fármaco

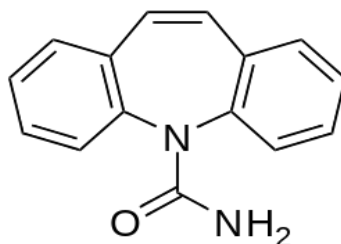


Figura 1. Fórmula estructural de la Carbamazepina. (DrugBank, 2005).

Este principio activo es un polvo blanco, cristalino, con un peso molecular de 236,3 g/mol y presenta una longitud de onda de máxima absorción de 285 nm (Moffat, Osselton, & Widdop, 2003). Tiene dos valores de pKa: 2.3, que se debe a la protonación del átomo de nitrógeno en el anillo de siete miembros, y 13.9 que se debe a la desprotonación del grupo amino (Sun, Zeng, & Lemley, 2013) Es prácticamente insoluble en agua y éter, tiene baja solubilidad en cloroformo y es soluble en acetona (Jiménez, Calero, Padrón, & Izquierdo, 2007). Por sus características se encuentra en el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) como un fármaco clase II, es decir, de alta permeabilidad intestinal y baja solubilidad acuosa; por lo cual, fue elegida como fármaco modelo teniendo en cuenta su estabilidad fisicoquímica, pues es neutro en un amplio rango de pH y su degradación es muy poca cuando se somete a las condiciones en que se realizará este estudio.

4.6. Sistemas Matriciales

Son sistemas en los que el fármaco es mezclado homogéneamente con el material de control de velocidad de liberación, que es generalmente un material de tipo polimérico, y los demás excipientes en un sistema de matriz. A partir de esta, la liberación se produce ya sea por un mecanismo de difusión, o de erosión del fármaco. El sistema matricial es el más ampliamente utilizado para la liberación de fármacos, debido a su eficacia y versatilidad. Dichos sistemas, tienen la capacidad de alojar fármacos a bajas y altas concentraciones y con una amplia gama de propiedades físico – químicas. Además, generalmente son fabricados mediante procesos y equipos convencionales, lo que los hace más costo – efectivos, y tienen una influencia mínima de los factores fisiológicos (Qiu & Zhou, 2011).

Para el caso de un sistema matricial de difusión controlada, el camino para la difusión del fármaco aumenta y la superficie de liberación disminuye con el tiempo; lo que resulta en la disminución de la velocidad de liberación, es decir, no es lineal

(Qiu & Zhou, 2011). Sobre la base de las características del control de la velocidad de liberación, los sistemas matriciales se pueden dividir en tres tipos principales: matrices hidrofóbicas, matrices hidrófilas o hinchables y matrices lipídicas.

4.6.1. Matrices hidrofóbicas

Son sistemas hidrófobos de matriz inerte, en los que el fármaco se mezcla con el polímero y luego se comprimen en una tableta. La liberación sostenida se produce debido al hecho de que el fármaco debe difundir a través de una red de canales que existen entre las partículas del polímero compactado, pues la red porosa está diseñada para no desintegrarse después de la compresión. En la mayoría de los casos, el control de la velocidad de liberación es la penetración de líquidos en la matriz, seguido por la disolución y la difusión del fármaco a través de la misma (Manish & Abhay, 2012). Estas matrices son de gran utilidad para fármacos cuya solubilidad no dependa de las variaciones de pH, debido a que la influencia de las condiciones del medio (actividad enzimática, pH, etc.), son mínimas o nulas.

4.6.2. Matrices hidrofílicas

Las matrices hidrofílicas o hinchables, son sistemas monolíticos preparados por compresión de una mezcla del polímero hidrofílico con el fármaco. Los sistemas verdaderos de hinchamiento controlado, son matrices no porosas en las que el fármaco permanece inmóvil mientras el polímero se encuentra en su estado cristalino (seco), pero se empieza a mover cuando el polímero se humidifica y se vuelve gomoso. Después de un breve período de tiempo, la transición vítrea – gomosa del polímero crea una capa de gel que actúa como una barrera opuesta al transporte del fármaco. El comportamiento del espesor dicha capa, es crucial para la descripción de la cinética de liberación de este tipo de matrices. Durante la administración del fármaco, la capa de gel se expone a continuos cambios en su estructura: cuando el polímero se hidrata y se hincha, las cadenas están fuertemente entrelazadas y el gel es resistente; pero cuando se ha acumulado suficiente agua, el polímero se desenreda y se disuelve. Al principio, la penetración del disolvente es más rápida que el desenredo de la cadena, por lo que se produce un aumento en el espesor de la capa y, por ende, en el camino de difusión. No obstante, cuando este camino aumenta, el solvente empieza a penetrar lentamente y el espesor se mantiene constante. Ese espesor disminuye cuando todo el polímero se ha sometido a la transición vítrea – gomosa. Los fenómenos determinantes de la tasa de liberación del fármaco, son la penetración del agua, el hinchamiento del polímero, la disolución y la difusión del fármaco y la erosión de la matriz. El control de esta liberación se obtiene mediante la difusión del fármaco a través de la capa de gel, que puede disolverse o erosionarse dependiendo de las propiedades del mismo (Colombo, Bettini, Santi, & Peppas, 2000).

4.6.3. Matrices lipídicas

Son matrices preparadas a partir de excipientes lipídicos, en los que disuelve o se suspende el fármaco, generalmente lipófilo. Dichos excipientes lipídicos están constituidos por diferentes materiales, como glicéridos, ácidos y alcoholes grasos, ceras, entre otros materiales relacionados, que son bien tolerados fisiológicamente. La liberación del principio activo a partir de este tipo de matrices, se produce de acuerdo a las características del excipiente lipídico que las conforma. Así, si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante su paso por el tracto gastrointestinal; en cambio, si es un lípido digerible, este se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos. Según el tipo de excipiente lipídico y la sensibilidad de este a la lipólisis, la liberación del fármaco será controlada por un mecanismo de difusión, o por la hidrólisis grasa (Montaño, 2011).

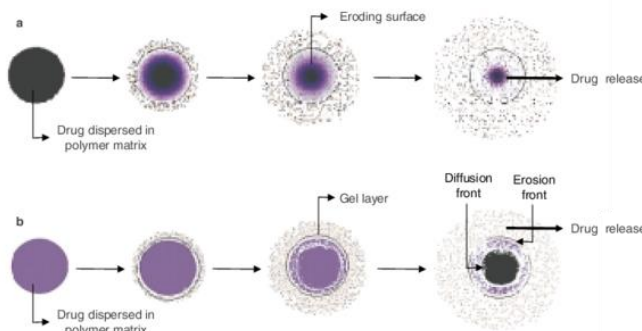


Figura 2. Esquema de liberación controlada de fármacos desde una matriz de difusión, con el fármaco homogéneamente disperso (Varma, Kaushal, Garg, & Garg, 2004).

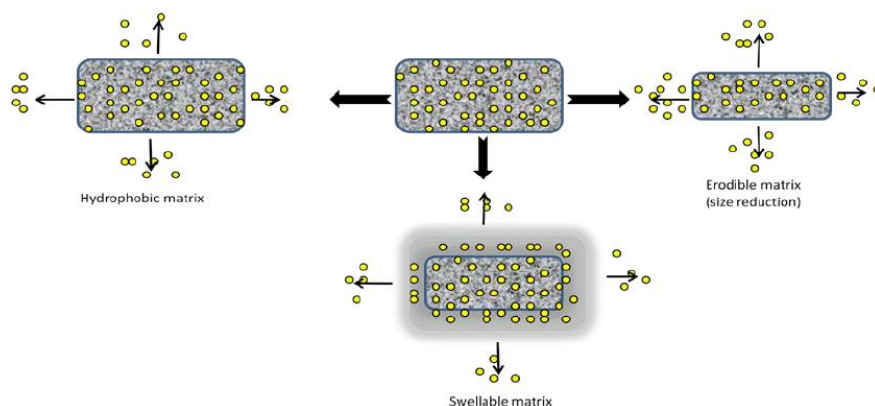


Figura 3. Liberación del fármaco a partir de diferentes tipos de matrices comprimidas (Nokhodchi, Raja, Patel, & Asare-Addo, 2012).

4.7. Cinética de liberación de fármacos

Existen varios modelos cinéticos que describen la liberación de fármacos a partir de sus formas farmacéuticas. Debido a que los cambios cualitativos y cuantitativos en una formulación, pueden alterar la liberación del fármaco y el rendimiento *in vivo*, se ha buscado la creación de herramientas que faciliten el desarrollo del producto mediante la reducción de la necesidad de bioestudios. De esta manera, el uso de los datos de disolución del fármaco *in vitro* para producir *in vivo* el biodesempeño puede ser considerado como el desarrollo racional de formulaciones de liberación modificada. Dichos modelos se basan en diferentes funciones matemáticas que describen el perfil de disolución. Una vez que se ha seleccionado la función adecuada, se evalúan los perfiles dependiendo de los parámetros derivados del modelo. En estos, se incluye el modelo de orden cero, el de primer orden, el de Higuchi, el de Korsmeyer – Peppas, entre otros (Dash, Murthy, Nath, & Chowdhury, 2010).

4.7.1. Modelo de orden cero

Es un modelo ampliamente utilizado para sistemas de dosificación que no se desagregan haciendo muy lenta la liberación del fármaco. Para este modelo, se asume que el área de la tableta no cambia considerablemente y que no se forman condiciones de equilibrio material. Este es expresado a partir de la siguiente ecuación:

$$Q_t = Q_0 + k_0 t \quad (1)$$

Donde Q_t es la cantidad de fármaco disuelto en el tiempo t , Q_0 es la cantidad de droga inicial en la solución (la mayoría de las veces $Q_0 = 0$) y k_0 corresponde a la constante de liberación de orden cero (Singhvi & Singh, 2011).

4.7.2. Modelo de primer orden

Este modelo es utilizado para describir la absorción y la liberación de algunos fármacos desde matrices porosas. La liberación de los fármacos que siguen esta cinética, se puede expresar mediante la ecuación 2:

$$\text{Log} C_t = \text{Log} C_0 - \frac{k_1}{2.303} t \quad (2)$$

Donde C_t es la cantidad de fármaco remanente al tiempo t , C_0 es la cantidad inicial de fármaco en la solución y k_1 es la constante de liberación de primer orden. A medida que la cantidad de fármaco en estado sólido disminuye, la concentración del medio de disolución se va enriqueciendo con el soluto, por lo que el proceso de liberación es condicionado por el punto de saturación del soluto.

4.7.3. Modelo de Higuchi

Este modelo se basa en la hipótesis de que la difusión del fármaco se lleva a cabo en una sola dimensión; que la disolución y la hinchazón de la matriz son despreciables; que la difusividad del fármaco es constante, y que, en el medio de disolución, siempre se alcanzan condiciones perfectas de inmersión. Es ampliamente utilizado para describir la liberación de fármacos solubles y poco solubles en medios acuosos, desde diversas matrices semi – sólidas y/o sólidas de acuerdo a la ecuación:

$$Q_t = k_H t^{1/2} \quad (3)$$

Donde k_H es la constante de disolución de Higuchi, mientras que Q_t y t corresponden a los mismos parámetros anteriormente descritos.

4.7.4. Modelo de Korsmeyer – Peppas

Este modelo permite explicar mecanismos de liberación de fármacos donde se presenta erosión y/o disolución de la matriz, siendo un modelo generalizado de la ecuación de Higuchi. Ha sido ampliamente usado para describir la liberación de fármacos desde sistemas poliméricos. La ecuación relacionada es:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_r t^n \quad (4)$$

Donde M_t/M_∞ corresponde a la fracción de fármaco liberado al tiempo t , k_r es la constante de liberación que es característica para las interacciones polímero-fármaco, mientras que n es igual al exponente de difusión que es característico del mecanismo de liberación. Un valor de n igual a 0.5, indica que el mecanismo de liberación del fármaco es de tipo fickiano; valores entre 0.5 y 1 indican un mecanismo de liberación no fickiano, mientras que n igual a 1, sugiere que el mecanismo es similar a una cinética de liberación de orden cero. Para valores mayores a 1, la liberación del fármaco depende de la relajación de las cadenas poliméricas en la matriz, que pasan de un estado

vidrioso a uno gomoso de mayor movimiento cinético. La determinación del exponente n se debe realizar con el 60% del fármaco disuelto (Shah & Deshpande, 2014).

4.8. Propiedades termodinámicas de superficie

Ángulo de contacto

El ángulo de contacto se establece mediante la medición de la tangente formada entre una gota de líquido y una superficie sólida. Dicha medición, permite estimar las tensiones interfaciales sólido – vapor y sólido – líquido, basándose en una relación reconocida por Young en 1850 (Kwok & Neumann, 1999).

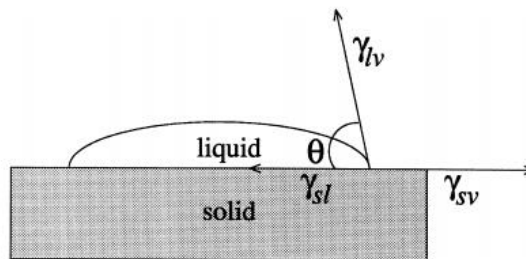


Figura 4. Esquema de un sistema de ángulo de contacto (Kwok & Neumann, 1999).

De esta manera, el ángulo de contacto de una gota de líquido sobre una superficie sólida se define por el equilibrio mecánico de la gota bajo la acción de las tres tensiones interfaciales, formadas a partir de las fases correspondientes a la superficie sólida, la fase líquida que se esparce y la fase gaseosa. Esta relación de equilibrio, es conocida como la ecuación de Young:

$$\gamma_{lv} \cos \theta_c = \gamma_{sv} - \gamma_{sl} \quad (5)$$

Donde θ_c es el ángulo de contacto, γ_{lv} es la tensión interfacial líquido – vapor, y γ_{sv} y γ_{sl} corresponden a las tensiones interfaciales sólido – vapor y sólido – líquido, respectivamente (Kwok & Neumann, 1999).

La determinación del ángulo de contacto permite evaluar el fenómeno de humectabilidad, el cual tiene gran importancia en el campo farmacéutico debido a que puede dar indicaciones sobre las interacciones interfaciales de los comprimidos con los fluidos fisiológicos y, de la compatibilidad entre componentes de la formulación, permitiendo seleccionar los excipientes sobre una base lógica (Zhang, Flory, Panmai, Batra, & Kaufman, 2002). En general, se ha descrito que el intervalo práctico del ángulo de contacto para un sistema permeable es de $0^\circ < \theta < 90^\circ$, que indica la existencia de interacciones atractivas entre la superficie sólida y un medio

de disolución acuoso. En el caso más complejo, cuando el ángulo de contacto se encuentra en el intervalo de $90^\circ < \theta < 180^\circ$, se presentan interacciones hidrofóbicas que hacen que el líquido no penetre bien la superficie sólida y haya una alternancia entre las interfaces sólido – líquido y sólido – vapor (Kubiak, Wilson, Mathia, & Carval, 2011). En este sentido, la liberación de un fármaco a partir de una matriz comprimida depende del balance de las interacciones hidrofílicas – hidrofóbicas que se presentan entre la superficie sólida de esta con el medio acuoso.

5 Objetivos

5.1. Objetivo general

Evaluar las cinéticas de liberación del fármaco modelo Carbamazepina desde matrices sólidas comprimidas, utilizando materiales correspondientes al polímero comercial goma Xantán y al polímero no comercial PAM 18Na, y con ello, establecer la potencialidad del último como excipiente para liberación modificada de fármacos apolares.

5.2. Objetivos Específicos

1. Caracterizar mediante la técnica calorimétrica DSC los materiales del estudio, solos y en mezcla con el fármaco modelo.
2. Realizar una caracterización morfológica y granulométrica de los materiales del estudio, por medio de las técnicas de microscopía óptica, tamizaje por golpeteo, ángulo de reposo, e índice de Carr y de Hausner.
3. Elaborar y caracterizar físicamente los comprimidos del fármaco modelo con los materiales poliméricos, por medio de la determinación del ángulo de contacto, la dureza y el tiempo de desintegración de las tabletas.
4. Desarrollar los estudios de disolución de las tabletas de Carbamazepina con los materiales poliméricos de estudio, por un tiempo de 8 horas a dos condiciones de pH fisiológico, correspondientes a 1.2 y 7.4, a 37°C, por triplicado.
5. Realizar el análisis cinético de los perfiles de liberación, utilizando los modelos semiempíricos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer – Peppas.

6 Materiales y métodos

6.1. Materiales

Los materiales poliméricos de referencia fueron: la sal sódica de poli (ácido maléico-alt-1-octadeceno) (PAM 18Na), obtenido a partir del precursor poli(anhídrido maléico-alt-octadeceno) (PAM 18) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) y NaOH, y la goma Xantán (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). El fármaco modelo fue Carbamazepina, que fue proporcionada por los laboratorios Tecnoquímicas S.A (Calí, Colombia) y se utilizó tal como se recibió. Los reactivos empleados para la preparación de los medios de disolución fueron: KCl (Merck KGaA, Darmstadt, Germany), HCl (Merck KGaA, Darmstadt, Germany), KH_2PO_4 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany), K_2HPO_4 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) y agua tipo II obtenida a partir de un sistema de purificación (Millipore Elix essential, Merck KGaA, Darmstadt, Germany). Para las medidas de ángulo de contacto se utilizaron los líquidos de referencia: Agua ultra pura tipo I obtenida a partir de un sistema de purificación (Arium pro Sartorius, Stedim biotechnology VF, Göttingen, Germany), Isopropanol (LiChrosolv, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) y etilenglicol (Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

Preparación de soluciones Buffer

Las soluciones buffer con valores de pH 1.2 y 7.4, fueron preparadas con mezclas de HCl/KCl, y $\text{KHPO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$, respectivamente. Para ajustar la fuerza iónica a 0.15 M se utilizó KCl. Los criterios de preparación de las soluciones amortiguadoras, se tomaron a partir de modificaciones de los expuestos en la farmacopea vigente (USP 39 – NF 34).

6.2. Métodos

6.2.1. Caracterización morfológica de los polímeros y el fármaco en estudio, es estado pulverulento.

Una muestra cada uno de los materiales de interés, se observó en un portaobjetos a través del microscopio óptico marca Nikon eclipse E100, utilizando el objetivo 40X en todos los casos. Posteriormente, se fotografiaron las imágenes observadas.

6.2.2. Determinación de las propiedades granulométricas de los materiales en estudio.

La distribución del tamaño de partícula de los materiales se determinó mediante un sistema de tamizaje por golpeteo, en la batería de tamices Ro – TAP – RX -29 (wsTyler, Mentor, OH USA); las especificaciones se encuentran en el anexo 3. Para la obtención del grado de fluidez, se realizó la determinación del ángulo de reposo mediante el método del embudo fijo, tal como se especifica en el anexo 4. El grado de compresibilidad se obtuvo a partir de la medición del índice de Carr y de Hausner, como se indica en la farmacopea vigente (USP 39 – NF 34), utilizando un medidor de densidad (Logan Tap 2S), con una modificación al método como se describe en el anexo 5. Todas las pruebas se realizaron por triplicado.

6.2.3. Caracterización térmica de las mezclas polímero – fármaco

La Carbamazepina, el PAM-18Na, la goma Xantán y las respectivas mezclas de polímero – fármaco en proporción (1:1), se estudiaron mediante el equipo de calorimetría diferencial de barrido DSC Q2000 (DSC; TA Instruments, New Castle, DE, USA) calibrado con Indio $T_f = 155,78\text{ }^\circ\text{C}$ $\Delta H_f = 28,71\text{ J/g}$. El análisis se realizó utilizando tres ciclos de calefacción y refrigeración de $-90\text{ }^\circ\text{C}$ – $300\text{ }^\circ\text{C}$, con una tasa de calentamiento de $20\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.

6.2.4. Estandarización del proceso de mezcla

Para la estandarización del proceso de mezcla, se empleó un recipiente en forma de V acoplado a un mezclador tipo carrusel. Se realizó el cálculo para determinar el volumen mínimo (10%) y máximo efectivo (40%) del mezclador, cuyo volumen es de 70 mL; el cálculo se muestra en el Anexo 6. A partir de estos y de la densidad aparente del material seleccionado, pudo determinarse la cantidad en gramos que podía mezclarse del mismo. En este caso se utilizó almidón seco y azul de ultramar. Para este proceso se emplearon 3 velocidades y 3 tiempos diferentes de mezclado, con el fin de estimar cuál era la velocidad necesaria para desplazar la carga contenida y el tiempo óptimo de mezcla. Las velocidades fueron 15,45 y 90 rpm, en tiempos de 5, 10 y 15 minutos. Al cumplirse cada uno de los tiempos de muestreo con las velocidades indicadas, se realizaron tabletas de cada mezcla. Posteriormente, estas se pusieron en tubos falcon de 15 mL cónicos, donde se disolvieron en 10 mL de agua destilada, se agitó por 5 minutos y luego se filtró con un filtro cuantitativo. Se tomó una muestra de cada filtrado, a la que se le determinó la concentración de colorante mediante espectrofotometría UV y con los datos obtenidos se realizó un análisis en el programa Minitab, que arrojó el mejor resultado.

6.2.5. Ensayo de Uniformidad de Unidades de dosificación

Se realizaron mezclas de fármaco con un porcentaje de polímero del 10%, empleando la capacidad mínima del mezclador (7g). A continuación, se hicieron tabletas de 200 mg, que fueron maceradas y de las cuales se tomó una cantidad que se puso en 10 tubos falcon de 15 mL; se llevó a un volumen de 10 mL con solución diluyente buffer pH 6.8/metanol (60:40) y se les dejó en agitación. Después, se diluyó hasta tener una concentración esperada de 222,2 mg/mL de Carbamazepina y se tomó la absorbancia en el espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 285 nm, para determinar la concentración de cada muestra.

6.2.6. Preparación de los comprimidos

Cada tableta fue elaborada utilizando una tableteadora manual, de fabricación casera, con punzones planos de acero inoxidable de $\frac{3}{4}$ de pulgada de diámetro. Para ello, se emplearon 200 mg de Carbamazepina mezclada con una proporción de polímero del 40% p/p. El proceso de compactación se llevó a cabo en un tiempo de 10 segundos y a una fuerza de aplicación de 300 psi. Posteriormente, se determinó la dureza de los comprimidos utilizando un durómetro (Logan instruments HDT-400), y el tiempo de desintegración de los mismos con un desintegrador automatizado (Logan USP DST - 3)

6.2.7. Caracterización de superficie de los comprimidos

La determinación del ángulo de contacto se realizó sobre las superficies de cada comprimido de Carbamazepina con el sistema polimérico. Para cada sistema se utilizó el método de la gota sessile, empleando un medidor de ángulo de contacto (OCA15EC Dataphysics Instruments, Filderstad, Germany) con controlador de software (SCA20 versión 4.5.14). la captura de datos fue grabada en cámara de vídeo IDS, de la que se tomó la información obtenida en un rango de 400 – 800 cuadros como punto de referencia. Se definió el únto de captura de ángulo de contacto cuando el reflejo de la luz de la gota incidente desapareció, y se tomó una altura fija para la deposición de la gota de 1 cm. Los volúmenes de gota se encontraron en un rango de 0,005 – 0,015 mL. Las mediciones se realizaron a una temperatura de $22 \pm 1^\circ\text{C}$ y a $60 \pm 5\%$ de humedad relativa; estos valores fueron determinados con un termohigrómetro digital (HTC-1, Thompson Co). El ángulo de contacto se midió por lo menos tres veces sobre diferentes sitios de la superficie de los comprimidos.

6.2.8. Estudios de disolución *in vitro*

Los estudios de disolución se llevaron a cabo utilizando el método de las paletas (método II) en un disolutor previamente calibrado (apparatus II, Vision G2 Classic 6-Hanson, Chatsworth, CA, USA). La velocidad de agitación de las paletas fue de 75 rpm a una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. El volumen de los medios de simulación de las condiciones gástricas e intestinales (soluciones tampón pH 1.2 y 7.4, respectivamente, con fuerza iónica de 0.15 M) fue de 900 mL. Cada ensayo de disolución se realizó por 8 horas, en las que se tomaron muestras cada 10 minutos durante la primera hora y cada hora durante las siguientes 7 horas. A cada muestra, se le determinó la absorbancia en el espectrofotómetro UV (marca) a la temperatura del ensayo y la longitud de onda establecida para el fármaco modelo, correspondiente a 285 nm. Los datos obtenidos de los perfiles de disolución *in vitro* son reportados como el promedio de la eficiencia de la disolución (ED) de las tabletas. Este parámetro está definido como el área bajo la curva de disolución (AUC) registrada a un tiempo determinado, en relación al área rectangular (R') descrito por el 100% de la disolución en el mismo tiempo. La eficiencia de la disolución se puede calcular a partir de:

$$D.E = \frac{AUC}{R'} \times 100\% = \frac{\int_0^t y \times dt}{y_{100} \times t} \times 100\% \quad (6)$$

Donde y es el porcentaje de fármaco disuelto en el tiempo t , y_{100} es el porcentaje de fármaco disuelto, asumiendo un 100% de liberación.

6.2.9. Procesamiento y análisis de datos

Los datos fueron tabulados y analizados utilizando Microsoft Excel y GraphPad Prism 6, respectivamente.

7. Matriz de marco lógico

Tabla 1. Matriz de marco lógico.

OBJETIVO GENERAL			
<p>Evaluar las cinéticas de liberación del fármaco modelo Carbamazepina desde matrices sólidas comprimidas, utilizando materiales correspondientes al polímero comercial goma Xantán y al polímero no comercial PAM 18Na, y con ello, la potencialidad del último como excipiente para liberación modificada de fármacos apolares.</p>			
	ACTIVIDADES	SUPUESTOS	INDICADOR
<p>OBJETIVO ESPECÍFICO 1:</p> <p>Caracterizar mediante la técnica calorimétrica DSC los materiales del estudio, solos y en mezcla con el fármaco modelo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Estudiar protocolos de uso del equipo. Investigar artículos científicos sobre los métodos de preparación de la muestra para realizar el análisis. Obtención del termograma de los polímeros y las mezclas para la determinación del punto de fusión, descomposición, o posibles interacciones e impurezas. 	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilidad y correcto funcionamiento del calorímetro diferencial de barrido. Calibración adecuada del equipo. Preparación apropiada de la muestra para la evaluación. Información obtenida suficiente y confiable. 	<ul style="list-style-type: none"> Confirmación de la identidad química de los materiales en estudio, en relación con los valores de referencia de cada uno. Obtención de información relevante sobre características fisicoquímicas de cada polímero y las mezclas.
<p>OBJETIVO ESPECÍFICO 2:</p> <p>Realizar una caracterización morfológica y</p>	<ul style="list-style-type: none"> Analizar los polímeros en estudio, solos y en mezcla con el fármaco, bajo microscopía óptica para determinar su morfología. 	<ul style="list-style-type: none"> Cantidad de material suficiente para la realización de las pruebas. Superficie lisa y uniforme, y uso del papel 	<ul style="list-style-type: none"> Características morfológicas y granulométricas de los materiales en estudio, para la predicción de su comportamiento

<p>granulométrica de los materiales de estudio, por medio de las técnicas de microscopía óptica, tamizaje por golpeteo, ángulo de reposo e índice de Carr y de Hausner.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar el tamaño y distribución del tamaño de partícula de los polímeros y las mezclas, mediante la utilización de la batería de tamices. • Evaluar la fluidez de los polímeros y las mezclas, mediante la determinación del ángulo de reposo resultante tras la caída. • Determinar la densidad aparente de los polímeros y las mezclas, y la densidad compactada tras someterlos al apisonador, para calcular el índice de compresibilidad. 	<p>milimetrado para la medición del ángulo de reposo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad y correcto funcionamiento de todos los equipos necesarios para las pruebas. 	<p>en la fabricación de comprimidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparación con los valores de referencia existentes en la literatura.
<p>OBJETIVO ESPECÍFICO 3:</p> <p>Elaborar y caracterizar físicamente los comprimidos del fármaco modelo con los materiales poliméricos, por medio de la determinación de la dureza, el tiempo de desintegración de las tabletas y el ángulo de contacto.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar los comprimidos de las mezclas fármaco-polímero en la tableteadora. • Determinar el valor de dureza de cierto número de tabletas en el durómetro. • Ajustar la tableteadora hasta la obtención de tabletas con valores de dureza adecuados. • Establecer el tiempo de desintegración de las tabletas en condiciones determinadas, mediante la utilización del aparato de canastilla. • Determinar la humectabilidad de las 	<ul style="list-style-type: none"> • Cantidad de material suficiente para la fabricación del número requerido de tabletas • Disponibilidad y correcto funcionamiento de todos los equipos requeridos para la realización de los controles del producto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricación de las tabletas y evaluación de sus características mediante la realización de los controles al producto. • Comparación con los valores de referencia de tabletas control de Carbamazepina de liberación modificada.

	tabletas mediante la medición del ángulo de contacto.		
<p>OBJETIVO ESPECÍFICO 4:</p> <p>Desarrollar los estudios de disolución de las tabletas de Carbamazepina con los materiales poliméricos de estudio, por un tiempo de 8h a dos condiciones de pH fisiológico, correspondientes a 1.2 y 7.4, a 37°C.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Preparar los diferentes medios de disolución correspondientes a cada valor de <i>pH</i>. • Someter a las tabletas al proceso de disolución, a condiciones establecidas, por el tiempo determinado en el disolutor (Aparato 2: Paletas). • Valoración del porcentaje de fármaco disuelto mediante espectrofotometría UV. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de materiales para la preparación de los medios de disolución. • Disponibilidad y correcto funcionamiento de los equipos. • Desarrollo adecuado de los métodos analíticos de cuantificación. 	Resultados del porcentaje de fármaco disuelto, liberado de las dos matrices poliméricas, en las condiciones establecidas.
<p>OBJETIVO ESPECÍFICO 5:</p> <p>Realizar el análisis cinético de los perfiles de liberación, utilizando los modelos semiempíricos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer – Peppas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Revisar la teoría acerca de los modelos semiempíricos. • Evaluar los diferentes modelos que se utilizarán para el análisis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicación correcta de cada uno de los modelos. 	Resultados sobre el comportamiento cinético de la liberación del fármaco a partir de los polímeros, según cada modelo matemático.

8. Resultados y Discusión de resultados

8.1. Caracterización morfológica

Debido a que la solubilidad de los compuestos depende en gran medida de su morfología externa, es decir, de los hábitos cristalinos que poseen, y teniendo en cuenta que esto no se reporta frecuentemente dentro de los parámetros de control de especificaciones de los productos, se hizo necesario realizar una caracterización general de dicha propiedad. A los materiales de interés, tanto los polímeros como el fármaco, se les evaluó la morfología de sus partículas mediante la utilización de un microscopio óptico con un objetivo de 40X. A las imágenes obtenidas se les tomaron las fotografías que se muestran a continuación:

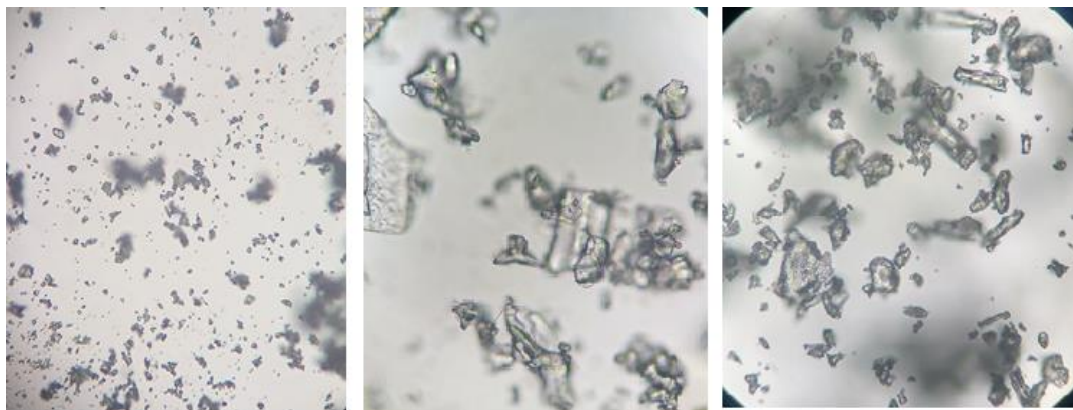
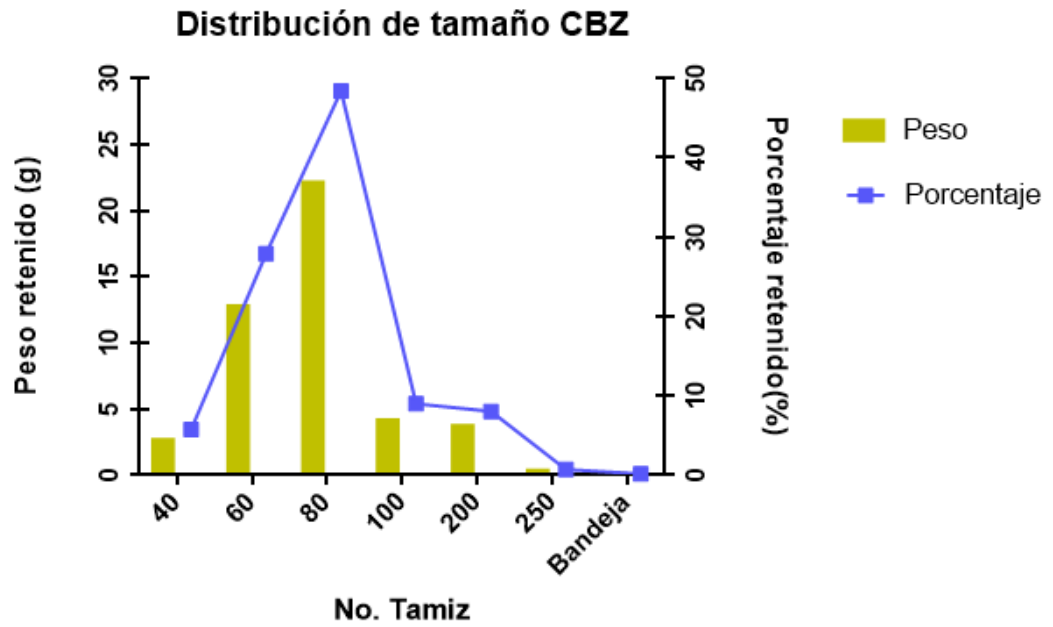


Figura 5. Morfología de las partículas. (A) Carbamazepina (B) PAM -18Na (C) Goma Xantán.

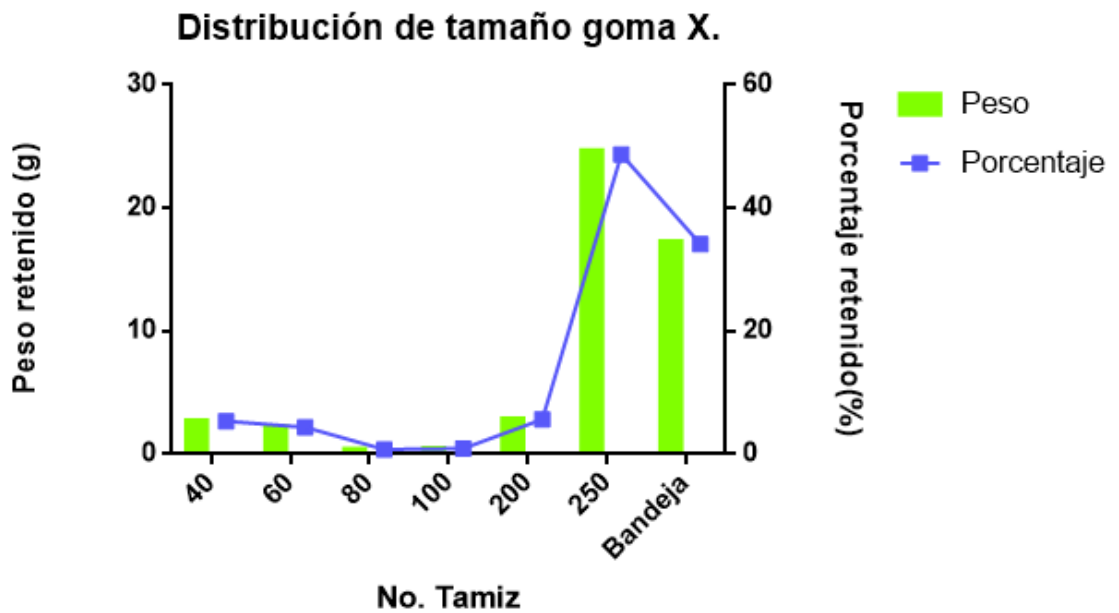
La figura 5A, muestra que las partículas de Carbamazepina presentan una forma irregular y que predominan las partículas relativamente grandes respecto a las pequeñas. La figura 5B, muestra que el material polimérico PAM 18Na tiene partículas en forma de placas y de diferentes tamaños; y la figura 5C, muestra que Goma Xantán está compuesta por partículas en forma de cristales alargados y que predominan las de menor tamaño.

8.2. Determinación del tamaño de partícula

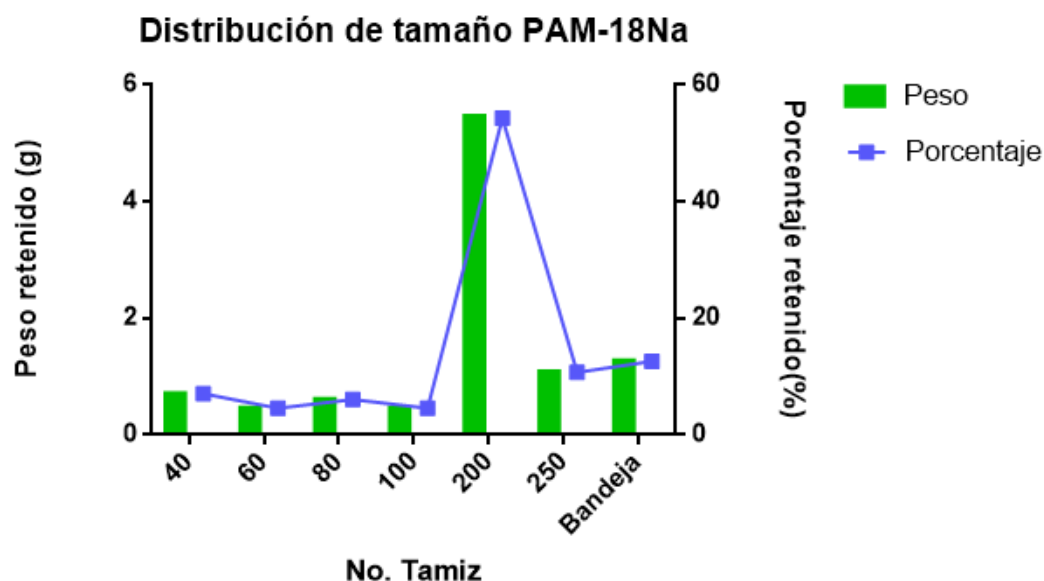
En las siguientes gráficas, se muestra la distribución de tamaño de partícula obtenida mediante la batería de tamices para los diferentes materiales en estudio, a partir del porcentaje retenido de los mismos en cada tamiz. El registro completo de los datos se encuentra en el Anexo 3.



Gráfica 1. Peso y porcentaje retenidos de CBZ por tamiz.



Gráfica 2. Peso y porcentaje retenidos de Goma Xantán por tamiz.

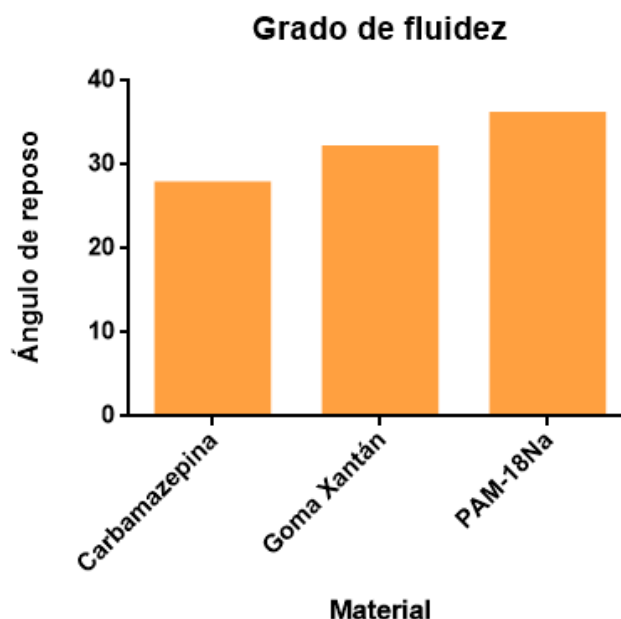


Gráfica 3. *Peso y porcentaje retenidos de PAM 18Na por tamiz.*

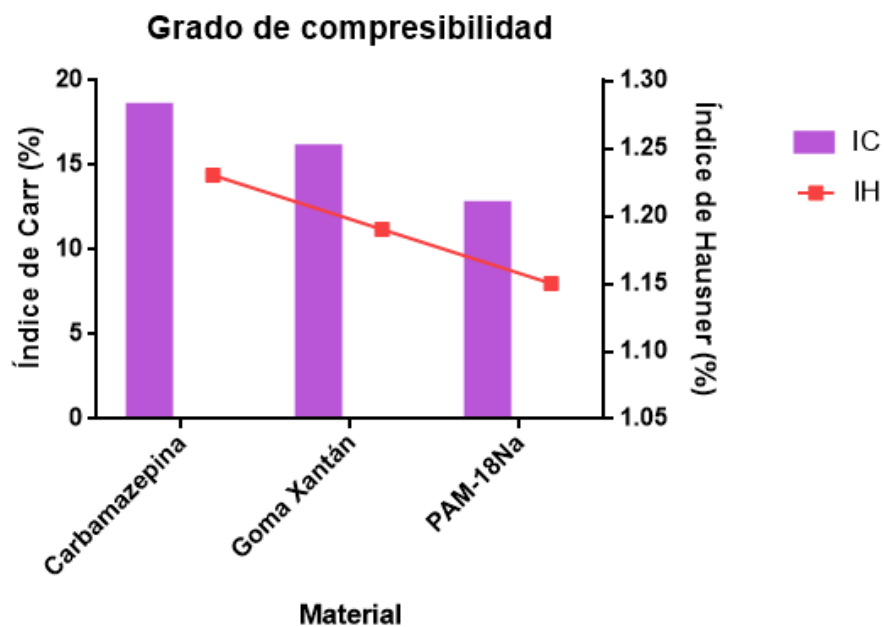
En la gráfica de distribución del tamaño de partícula de la Carbamazepina, se puede observar un sesgo hacia la izquierda demostrando que está compuesta principalmente por partículas de un tamaño mayor a $177\ \mu\text{m}$, que es el diámetro del tamiz en el cual se presenta mayor retención (tamiz # 80). No obstante, se puede apreciar la presencia de partículas más pequeñas que, aunque en menor proporción, se retienen en los tamices de diámetro inferior. Con esto, se puede notar que la distribución del tamaño de partícula del fármaco no es muy uniforme, como se puede ver en la caracterización morfológica del mismo. Por otro lado, en las gráficas de goma Xantán y de PAM 18Na, se puede apreciar que los materiales poliméricos están compuestos principalmente por partículas de tamaño inferior a $74\ \mu\text{m}$, aunque hubo algunas gruesas que se retuvieron en los tamices de mayor diámetro. No obstante, la alta presencia de finos indica que no hay mucha dispersión en el tamaño de dichas partículas, sino que tienen una distribución más uniforme.

8.3. Determinación del grado de compresibilidad y grado de fluidez

En la gráfica siguientes se muestran los datos obtenidos de ángulo de reposo, índice de Carr e índice de Hausner para cada material. El registro completo de los datos se encuentra en los Anexos 4 y 5, respectivamente.



Gráfica 4. Grado de fluidez de los materiales de interés.



Gráfica 5. Grado de compresibilidad de los materiales de interés.

A pesar de que el flujo de los materiales se puede medir indirectamente de diferentes formas, como a través del ángulo de reposo, los índices de Carr y de Hausner son de las maneras más adecuadas para determinar las propiedades de

flujo de los materiales, pues relacionan la densidad de las partículas analizadas con su capacidad para ser comprimidos, y a su vez con el tipo de flujo que estas presentarán. Por esto, se toman los valores obtenidos para estos parámetros como los determinantes para definir el comportamiento reológico de los materiales. En este sentido, de acuerdo con la USP 39 – NF 34, el material polimérico PAM 18Na presenta un IC y un IH buenos dado que son menores a 15% y 1.18%, respectivamente. La Carbamazepina y la Goma Xantán, en cambio, presentan un flujo regular representado por un IC que se encuentra entre 16 y 20% y un IH entre 1.19 y 1.25%. La característica de flujo dada por este parámetro para la Goma Xantán, pudo presentarse posiblemente debido a la forma de sus partículas que, al ser cristales alargados, se ubican de tal manera que dejan espacios vacíos y son difíciles de llenar dificultando el empaquetamiento. De igual manera, el resultado de la Carbamazepina mostró que las partículas del fármaco no tienen un grado de empaquetamiento muy alto.

8.4. Estandarización del proceso de mezcla

El proceso de mezcla es de vital importancia para este proyecto, pues permite definir la homogeneidad de la distribución de Carbamazepina en la mezcla y de esta manera, la cantidad de esta que se encuentra presente en las tabletas realizadas. Por ello, fue necesario hacer pruebas para confirmar que el mezclador empleado sí hacía una buena homogenización de la mezcla.

Para llevar a cabo esto, se realizaron mezclas de 7g conformadas por almidón y azul de ultramar, y se sometieron a diferentes condiciones de tiempo y velocidad de mezcla. Las mezclas obtenidas se tabletearon, disolvieron y se leyeron en el espectrofotómetro UV, y a partir de esto se escogió el resultado correspondiente a 5 minutos de mezcla y 15 rpm, pues la mezcla obtenida con estas condiciones fue la que mostró mayor homogeneidad del colorante.

8.5. Uniformidad de unidades de dosificación

Para confirmar que las condiciones de mezcla escogidas eran las adecuadas, se realizó un ensayo de uniformidad de unidades de dosificación para las tabletas realizadas con las Carbamazepina – goma Xantán al 10%. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados uniformidad de unidades de dosificación con mezcla fármaco - polímero 10%.

Muestra	cbz:285	Blank cbz:285	Conc.
Blanco	0,076	0	2,16216216
1	1,162	1,086	148,918919
2	1,838	1,763	240,405405
3	1,858	1,782	242,972973
4	1,474	1,398	191,081081
5	1,633	1,557	212,567568
6	1,75	1,674	228,378378
7	1,597	1,522	207,837838
8	1,799	1,723	235
9	2,051	1,975	269,054054
10	1,928	1,852	252,432432
Prom.			222,864865
D.V			24,0620242
CV (%)			10,796688

Al aplicar el ensayo, el promedio de la concentración de Carbamazepina dio prácticamente el valor esperado (222,2 mg/mL). No obstante, se puede ver que en algunas muestras la concentración de fármaco fue muy inferior a la concentración teórica; lo que es una posible consecuencia del hinchamiento del polímero durante la preparación de la muestra, o de la absorción de humedad durante el almacenamiento de las tabletas antes de la realización del análisis, que generaron una retención del fármaco. Sin embargo, se obtuvo un coeficiente de variación que se encuentra solo un poco por encima del límite aceptable (10%); por lo que se decide utilizar las condiciones escogidas para la preparación de las demás mezclas ya que, a pesar de esto, se cree que hay una correcta homogenización del fármaco y el polímero.

8.6. Caracterización térmica de las mezclas polímero – fármaco

Los termogramas DSC que se muestran a continuación, se tomaron con el objetivo de realizar una caracterización fisicoquímica de los materiales de interés y de determinar el grado de interacción entre los mismos; además de detectar la posible presencia de impurezas.

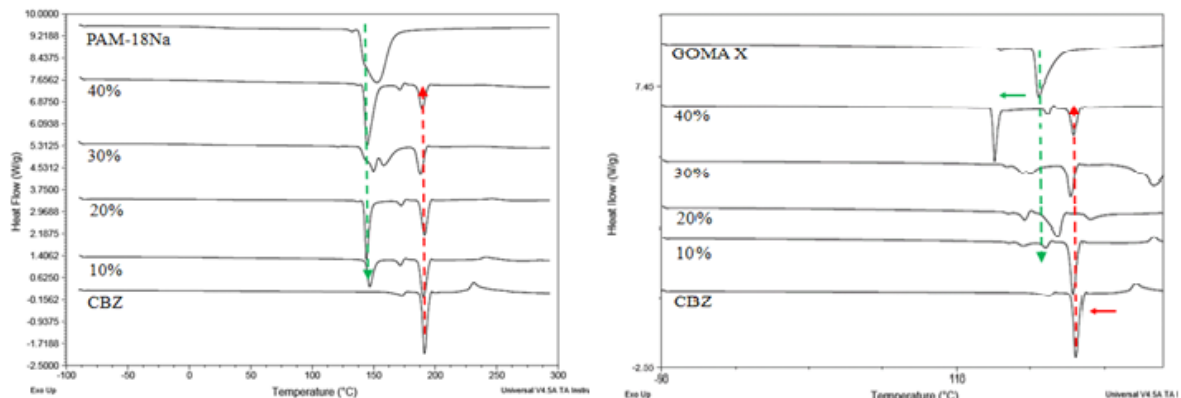


Figura 6. (A) DSC Carbamazepina - PAM 18Na. (B) DSC Carbamazepina - Goma Xantán.

El termograma DSC de la Carbamazepina que se encuentra en las gráficas, muestra un pico endotérmico aproximadamente a 173°C correspondiente a la fusión de la forma III del fármaco, que inmediatamente cristalizó como la forma I, lo cual es representado por el pico exotérmico que se encuentra aproximadamente a 174°C. El pico endotérmico que se presenta a 190°C, corresponde a la fusión de la forma I de la Carbamazepina, que es la forma de mayor estabilidad. Este resultado es acorde con lo encontrado por Grzesiak *et al*, (2003).

Por otro lado, en el termograma de la Goma Xantán se observa un pico endotérmico aproximadamente a 170°C, que se puede suponer corresponde al punto de fusión del polímero. De igual manera, en el termograma del PAM 18Na, el pico que se encuentra aproximadamente a 150°C correspondería también a su punto de fusión.

El DSC provee información acerca de las propiedades físicas de las muestras y de las posibles interacciones entre el fármaco y los polímeros en la formulación. En la curva térmica que se muestra en la figura 6A, de la mezcla de Carbamazepina con PAM 18Na al 40%, que es la mezcla de interés, se puede observar que no hay interacciones entre el fármaco y el polímero; ya que no hay desplazamientos, ni cambios importantes en el calor de fusión de los componentes en la mezcla con respecto a los componentes puros. No obstante, se puede notar un pequeño cambio en la intensidad de los picos dado que, por la alta cantidad de polímero en la mezcla, se pueden dar ciertas interacciones con el fármaco, aunque no son muy significativas. En la figura 6B, se puede observar que en la curva térmica de la mezcla Carbamazepina – Goma Xantán al 40%, hay un desplazamiento del pico del punto de fusión del polímero hacia la izquierda que indica una interacción. Esto, puede deberse a que, teniendo en cuenta la higroscopicidad de la goma, esta puede absorber humedad del ambiente lo que ocasiona el desplazamiento de su punto de fusión.

8.7. Determinación de los parámetros de obtención de los comprimidos de estudio

En la Tabla 3 se muestran los resultados obtenidos de dureza y tiempo de desintegración de las tabletas en estudio.

Tabla 3. Resultados de dureza y tiempo de desintegración para las tabletas de Carbamazepina con los diferentes polímeros.

Polímero	% polímero	Dureza de tabletas (kp)	Tiempo de desintegración (min : s \pm s) a 37°C
PAM-18Na	0	2,49 \pm 0,44	Mayor a 3 horas
	40	1,89 \pm 0,05	67:30 \pm 2,52
Goma Xantán	0	2,49 \pm 0,44	Mayor a 3 horas
	40	7,08 \pm 0,57	Mayor a 3 horas

En los resultados expuestos anteriormente, se encuentra en primer lugar el parámetro de dureza. Se puede observar que para el PAM 18Na se obtuvo una dureza muy baja, que pudo deberse al disminuido espesor de las tabletas, a que, debido a la forma de las partículas de ambos componentes, estas no se ubicaron de tal forma que hubiera una buena compactación, o que la fuerza de compresión no fue suficiente. En comparación con el resultado obtenido para las tabletas de fármaco sin porcentaje de polímero, se puede decir que estas últimas son más cohesivas y que presentan enlaces entre sus partículas más fuertes que los que se presentan entre el fármaco y el PAM 18Na, por lo que se necesita más fuerza para la ruptura de estos. Por otro lado, con la Goma Xantán también se pudo observar una dureza un poco baja, que puede ser a causa de la elasticidad de este material. Cuando un cuerpo es sometido a una fuerza de deformación, esta fuerza debe ser lo suficientemente grande para superar el límite elástico de la materia y hacer que ella se comporte como un cuerpo plástico para que conserve la deformación después de dejarle de aplicar dicha fuerza. Se conoce que este polímero tiene un elevado límite elástico, 1015,3 psi para tabletas de Goma Xantán, y si no alcanza dicho límite las tabletas realizadas con este polímero irán perdiendo su forma (Talukdar & Kinget, 1995); por ello, es posible que este resultado se deba a que la fuerza de compresión utilizada no haya sido suficiente. Otro factor que debe considerarse, es que la prueba se realizó varios días después de la fabricación de las tabletas, y que durante el almacenamiento pudieron perder algunas de sus características iniciales, como forma y consistencia, haciendo que las tabletas se volvieran menos resistentes a la ruptura.

Se realizó también una prueba de tiempo desintegración en la que se pudo ver que ambos polímeros, al igual que el fármaco solo, superaron una hora. Se puede apreciar que los comprimidos compuestos por PAM 18Na y Carbamazepina presentaron un tiempo de desintegración menor que el fármaco sin polímero. Esto,

posiblemente se debe, como se mencionó anteriormente, a una menor cohesividad de las tabletas que contienen polímero, en comparación con las tabletas de Carbamazepina. Esto, y el hecho de que la molécula de fármaco es muy apolar, hace que la desintegración en medio acuoso no se vea favorecida. La Goma Xantán, debido a su higroscopicidad, se hincha cuando entra en contacto con el agua y se observa la formación de un gel que es poco susceptible a la erosión y a la dilución (Talukdar, Vinckier, Moldenaers, & Kinget, 1996). Esto, sumado con las propiedades intrínsecas del fármaco de tener una desintegración retardada por su estructura, hace que el tiempo de desintegración de las tabletas que contienen este polímero sea mayor al de aquellas que contienen PAM 18Na.

8.8. Medidas de ángulo de contacto

Los resultados de la variación de θ_c , obtenidos mediante la utilización de diferentes líquidos de referencia, se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Valores de ángulo de contacto (θ_c) para tabletas de Carbamazepina con diferentes polímeros, usando distintos líquidos de referencia.

Sistema	% Polímero dentro de la tableta	Ángulo de contacto (°)		
		Agua	Etilenglicol	Isopropanol
PAM-18Na	0	100,5 ± 0,25	73,4 ± 4,2	20,4 ± 1,0
	40	99,2 ± 5,5	72,8 ± 4,9	15,7 ± 2,9
GOMA XANTHAN	0	100,5 ± 0,25	73,4 ± 4,2	20,4 ± 1,0
	40	93,9 ± 0,1	74,3 ± 5,7	15,4 ± 3,2

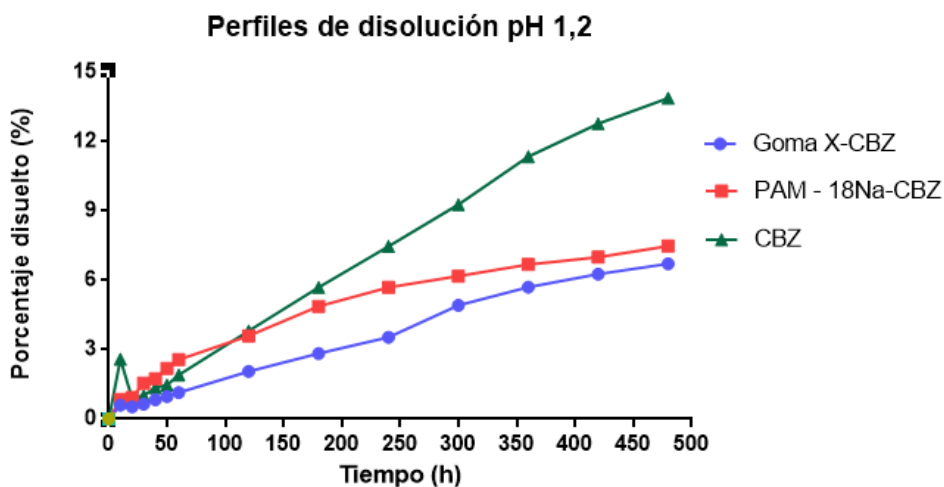
Para cada uno de los estudios, en los cuales se emplea agua ultra pura como referencia, se debe tener en cuenta que el 70% de la contribución a la tensión superficial total (γ_{total}), corresponde a la tensión superficial polar (γ^p); por lo que cada análisis se establece en términos de interacciones atractivas polares o interacciones repulsivas. Así, para el caso de la Carbamazepina sin polímero, con agua como líquido de referencia, el θ_c es de 100.5°, un valor que sugiere que no hay humectación de la gotícula sobre la superficie del sólido y representa las interacciones repulsivas hidrófobas entre el fármaco y el agua, pues es mayor a 90°.

Por otro lado, se observa que la adición de polímero a la mezcla conlleva a una disminución leve del θ_c de las tabletas; sin embargo, no se consigue una buena humectabilidad de las mismas ya que las interacciones repulsivas hidrófobas siguen predominando. Estos valores de θ_c , pueden explicarse basándose en la estructura química de cada componente del sistema. Para el caso de la Carbamazepina, se tienen grupos funcionales apolares que no permiten interactuar a la molécula de manera atractiva con el agua, sino que, por el contrario, hacen que se repelan desfavoreciendo el esparcimiento de la gotícula sobre la superficie. Por otra parte, la estructura química del PAM 18Na corresponde a un dicarboxilato de sodio unido

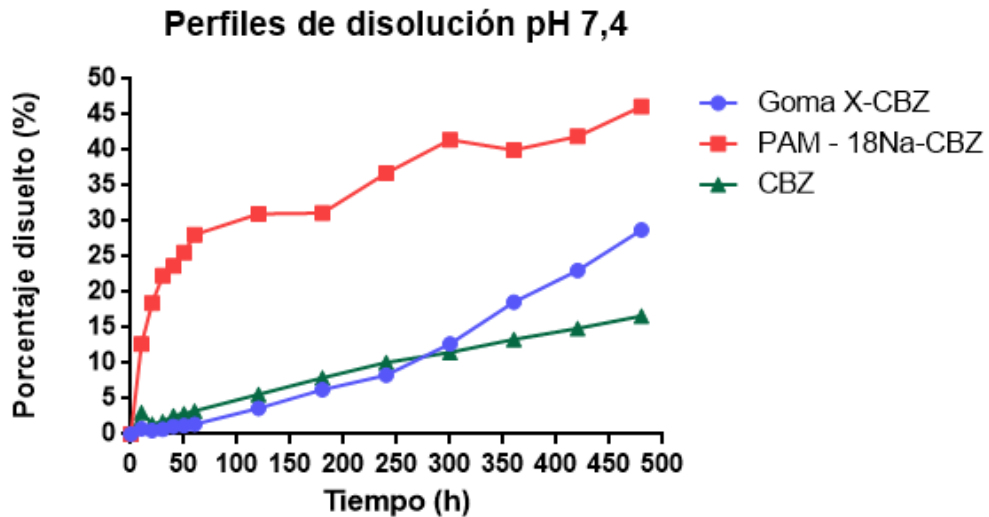
a una cadena alquílica de 18 átomos de carbono. Es posible que, cuando el polímero se encuentra en altas proporciones como es el caso, los grupos carboxilato se orienten hacia el interior de la tableta dejando las cadenas alquílicas direccionadas hacia la superficie, volviéndola más hidrofóbica. En el caso de la goma Xantán, se observa una reducción mayor del θ_c respecto al PAM 18Na debido a la polaridad de la molécula. No obstante, las interacciones repulsivas del fármaco siguen predominando sobre las interacciones atractivas generadas por el polímero. En relación a los valores de θ_c obtenidos utilizando etilenglicol e isopropanol como líquidos de referencia, se puede apreciar que son menores a los obtenidos con agua. Esto se puede explicar considerando los valores de la constante dieléctrica de los líquidos de referencia. El etilenglicol es un líquido de polaridad intermedia con una $\epsilon=68$, cercana a la del agua, con el que se observa una disminución medianamente marcada de los valores de θ_c que se encuentran en un intervalo entre 72 y 74°. Con isopropanol, que es un solvente más apolar con una $\epsilon=17.9$, se observa una muy marcada disminución de dichos valores oscilando estos entre 15 y 20°. Se puede notar entonces, que el fenómeno de esparcimiento de dichos líquidos sobre la superficie de las tabletas, se ve más favorecido conforme disminuye la polaridad de estos.

8.9. Perfiles de disolución del fármaco modelo *in vitro*

Los resultados de los perfiles de disolución *in vitro* para cada tableta de Carbamazepina sola, y con una proporción del polímero del 40% en dos medios de simulación fisiológica, correspondientes a medio gástrico (solución buffer pH 1.2, 0.15 M) y duodenal (solución buffer pH 7.4, 0.15 M), se presentan en las gráficas a continuación.



Gráfica 6. Perfiles de disolución pH 1.2.



Gráfica 7. *Perfiles de disolución pH 7.4.*

Los resultados muestran que los perfiles de disolución del fármaco modelo, dependen en gran medida del medio en el que se realizan y del tipo de polímero dentro de la tableta. Para el caso de la goma Xantán, se puede observar que a pH 1.2, al finalizar las 8 horas del estudio, se había disuelto menos del 7% de las tabletas; mientras que a pH 7.4 se disolvió casi el 30% de las mismas. En el caso del PAM 18Na, el comportamiento es similar al observado para la goma Xantán, pero se presentó un mayor porcentaje disuelto que con esta (7.4% para pH 1.2 y 46.1% para pH 7.4); debido a que, como ya se mencionó, la goma forma un gel que retrasa más la liberación del fármaco. En los perfiles de disolución de Carbamazepina sin polímero presente, se puede ver que el porcentaje disuelto en ambos medios es muy similar (13.9% para pH 1.2 y 16,6% para pH 7.4). Esto puede deberse a que, como se mencionó anteriormente, la apolaridad de la molécula hace que esta se comporte por sí misma como en un sistema de liberación modificada debido a que la humectabilidad de las tabletas no se ve favorecida, dificultando más la disolución de las mismas independientemente del pH del medio.

Se puede notar entonces, que la variación del pH genera diferencias significativas en el AUC de los perfiles de disolución de las tabletas con los dos polímeros en estudio. En cuanto a la goma Xantán, este es un resultado esperable dado que, al ser un polímero aniónico, en un valor de pH neutro sus cadenas estarán extendidas debido a la repulsión electrostática de sus grupos carboxilo. Cuando se encuentra en un medio con un valor de pH ácido, esta repulsión disminuye de la misma manera que sucede con el hinchamiento del polímero. Dado que la erosión de la matriz está

directamente relacionada con dicho hinchamiento, la velocidad de liberación del fármaco también se ve disminuida. Por otro lado, este resultado es coherente con lo descrito anteriormente, donde se observó que la superficie de la tableta, a pesar de tener el polímero polar en una proporción relativamente alta, sigue siendo apolar, desfavoreciendo la difusión libre del fármaco hacia el seno de la solución.

Por otra parte, en los perfiles de disolución de las tabletas que contenían PAM 18Na, se pudo observar, como ya se mencionó, que también se presentó un aumento significativo en el AUC de la gráfica. Teniendo en cuenta las características estructurales del polímero y que se encuentra en su forma ionizada, es evidente la relación que existe entre su comportamiento y el pH del medio de disolución. El grado de ionización del polímero, aumenta conforme se incrementa el valor de pH, por lo que se espera que a valores de pH neutros haya una mayor liberación del fármaco dado que, por la mayor repulsión electrostática que se genera, las cadenas del polímero se encontrarían en su forma extendida favoreciendo el fenómeno de difusión. No obstante, el porcentaje de liberación obtenido para las tabletas que contenían este polímero, es superior al obtenido para aquellas que contenían goma Xantán; lo que se debe a que el fármaco apolar, no tiene que superar las barreras impuestas por la formación del gel que se forma con este último polímero. Con el fin de comparar paramétricamente cada uno de estos perfiles, se obtuvieron los valores de la eficiencia de la disolución (DE) para cada tableta de Carbamazepina en ambos medios de disolución, los cuales se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Valores de la eficiencia de la disolución (DE) *in vitro* para tabletas comprimidas de Carbamazepina con diferentes materiales poliméricos en diferentes medios de disolución a 37°C.

Polímero	Medio	% Polímero	Eficiencia de la disolución
Goma Xantán	Gástrico	0	10,96
		40	5,51
	Duodenal	0	13,89
		40	16,26
PAM 18Na	Gástrico	0	10,96
		40	7,45
	Duodenal	0	13,89
		40	51,26

Los resultados DE, describen un comportamiento similar al discutido anteriormente, donde se pueden apreciar diferencias entre el medio de disolución y el tipo de polímero dentro de la tableta. Para el caso del polímero goma Xantán, se observa un efecto más marcado en medio gástrico que en medio duodenal y se aprecia un

valor menor de DE en el primero; debido a que, en él, esta clase de polímeros se neutralizan y son propensos a formar estados gelificados que hacen que se retrase aún más la liberación. En el caso del PAM 18Na, la diferencia más marcada se observa en el medio duodenal, donde se aprecia un valor mayor en este con respecto a los comprimidos de Carbamazepina sola y con goma Xantán. Estos resultados, concuerdan con los obtenidos en los ensayos de desintegración y dureza, que muestran que con este polímero las tabletas tienen una menor cohesividad y son más erosionables, por lo que el fármaco puede difundir más rápido hacia el medio de disolución.

8.10. Cinética de liberación del fármaco

Con el objetivo de explicar y profundizar sobre los perfiles de disolución determinados, a partir de los posibles mecanismos de liberación del fármaco modelo desde el sistema matricial, se realizó un análisis cinético mediante la utilización de varios modelos semi – empíricos. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros y coeficientes de determinación de varios modelos cinéticos de disolución.

Polímero	Medio	% Polímero	Orden cero		Orden 1		Higuchi		Korsmeyer-peppas		
			k_0	R^2	k_1	R^2	k_H	R^2	n	k_r	R^2
Goma Xantán	Gástrico	0	0,0289	0,9850	0,0003	0,9863	0,6627	0,9265	0,709	0,144	0,7976
		40	0,0143	0,9928	0,00015	0,9933	0,3305	0,9533	0,743	$6,311 \times 10^{-4}$	0,9566
	Duodenal	0	0,0332	0,9848	0,0004	0,9885	0,7742	0,9611	0,624	0,308	0,8694
		40	0,0561	0,9601	0,0006	0,9438	0,3305	0,9533	1,102	$2,277 \times 10^{-4}$	0,9566
PAM 18Na	Gástrico	0	0,0289	0,9850	0,0003	0,9863	0,6627	0,9265	0,709	0,144	0,7976
		40	0,0151	0,9340	0,0057	0,9925	0,3670	0,9925	0,603	0,197	0,9851
	Duodenal	0	0,0332	0,9848	0,0004	0,9885	0,7742	0,9611	0,624	0,308	0,8694
		40	0,0667	0,7585	0,0010	0,8303	1,7278	0,9100	0,286	7,806	0,9566

Para el caso de la goma Xantán, se observaron resultados muy interesantes en el medio gástrico debido a que se esperaba un comportamiento como el del súper caso II de transporte, en el que la liberación depende de la relajación de las cadenas poliméricas, que pasan de un estado vídrioso de menor energía cinética y mayor energía potencial, a un estado gomoso de mayor movimiento cinético. No obstante, se pudo ver que los datos obtenidos se ajustan mejor al modelo de primer orden, el cual es utilizado principalmente para describir la liberación de fármacos polares. Como se ha mencionado, el mecanismo al que está asociado este modelo es difícil

de contextualizar respecto a una base teórica. Por otro lado, en medio duodenal los datos se ajustan mejor al modelo de orden cero, que es ampliamente utilizado para sistemas que no se desagregan, haciendo muy lenta la liberación del fármaco, y en el cual se asume que, a esas condiciones de pH, el área de la tableta no cambia considerablemente con el tiempo.

En el caso del polímero PAM 18Na, se esperaban resultados similares a los obtenidos previamente con el polímero análogo PAM 18K, donde se encontró que, a ese porcentaje de polímero, los datos se ajustan más a los modelos de Korsmeyer – Peppas y de orden cero, sugiriendo que la liberación es controlada por la relajación de las cadenas poliméricas generando una penetración del medio de disolución en la matriz comprimida, formando poros y erosionándola (Yarce, Pineda, Correa, & Salamanca, 2016). Los resultados obtenidos mostraron que, en medio duodenal, los datos se ajustan mejor a dicho modelo; sin embargo, el valor tan pequeño de n , sugiere que la liberación se da por la combinación de diferentes mecanismos de difusión. Por otro lado, en medio gástrico se vio que los datos se ajustan a los modelos de Higuchi y primer orden, que, como ya se mencionó, son difíciles de contextualizar para el caso en estudio.

Teniendo en cuenta que los resultados obtenidos no concuerdan con los esperados respecto a la base teórica, se hace necesario realizar análisis adicionales para esclarecer el mecanismo mediante el cual se da la liberación de fármacos apolares a partir de este tipo de matrices utilizando otros modelos cinéticos que se ajusten más a las características de las mismas.

9. Conclusiones

Las características físicas y cinéticas de los comprimidos matriciales de Carbamazepina, se ven influenciadas por el tipo de polímero utilizado. Para el caso de la dureza y el tiempo de desintegración, hay una influencia más marcada por parte de la goma Xantán que del PAM 18Na, debido a que esta última es una matriz porosa y no hay mucha cohesividad entre las partículas del polímero con el fármaco. Asimismo, el ángulo de contacto de los comprimidos depende del grado de hidrofobicidad polimérica dando como resultado un mayor valor para el PAM 18Na, lo que puede ser a causa de que las cadenas alquílicas se ubiquen hacia el exterior del comprimido, dejando los grupos polares hacia el interior y haciendo la superficie más hidrófoba. Finalmente, los perfiles de liberación dependen también del tipo de polímero utilizado. La goma Xantán, mostró un valor inferior de DE respecto al PAM 18Na, evidenciando un menor porcentaje de liberación del fármaco a partir de esta matriz polimérica a través del tiempo, así como la porosidad de los comprimidos que contenían el PAM 18Na, los cuales resultaron más erosionables y presentaron un mayor porcentaje de liberación. En cuanto a la cinética de liberación, los resultados no fueron concluyentes dado que no se obtuvo lo esperado en relación con la base teórica y no se pueden contextualizar fácilmente con el caso de estudio.

A partir de esto, se hace necesaria la realización de estudios adicionales y con diferentes modelos cinéticos, que permitan esclarecer el mecanismo mediante el cual se da la liberación del fármaco desde las diferentes matrices, con el fin determinar cuál de ellas tiene un mayor potencial como excipiente en formulaciones destinadas a tener una liberación modificada de fármacos con BCS clase II.

10. Recomendaciones

Es necesario determinar la dureza de las tabletas a diferentes tiempos después de la compresión, para realizar una caracterización reológica de las mismas.

Realizar nuevas formulaciones con mayores proporciones de PAM 18Na, para evaluar si con una mayor cantidad de polímero se logra una retención más prolongada del fármaco en los medios de disolución.

Se deben realizar perfiles de disolución de Carbamazepina en su forma farmacéutica comercial de liberación modificada, bajo las mismas condiciones utilizadas para el estudio, y evaluar la cinética de liberación de esta con el fin de comparar su comportamiento con el de las formulaciones planteadas para el proyecto.

Finalmente, utilizar modelos cinéticos adicionales para la evaluación de los mecanismos de liberación con los diferentes polímeros, para determinar si hay un modelo al que se ajusten más correctamente los datos permitiendo tener una idea más certera de cómo se da la liberación del fármaco a partir de la matriz polimérica.

11. Referencias

- Akyol, E., Kirboga, S., & Öner, M. (2014). Polyelectrolytes: Science and Application. En P. M. Visakh, O. Bayraktar, & G. A. Picó, *Polyelectrolytes: Thermodynamics and Rheology* (págs. 87-112). Suiza: Springer International Publishing.
- Apu, A. S., Pathan, A. H., Shrestha, D., Kibria, G., & Jalil, R.-u. (2009). Investigation of In vitro Release Kinetics of Carbamazepine from Eudragit RS PO and RL PO Matrix Tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2), 145-152.
- Aragón, J., González, R., Brizuela, N., & Oliver, L. (2009). Estudio Cinético de Liberación In Vitro en un Biomaterial Compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 10(2), 119-130.
- Bibby, D., Davies, N., & Tucker, I. (2000). Mechanisms by which cyclodextrins modified drug release from polymeric drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 197(1), 1-11.
- Braga, J. W., & Poppi, R. J. (2004). Validação de modelos de calibração multivariada: uma aplicação na determinação de pureza polimórfica de carbamazepina por espectroscopia no infravermelho próximo. *Quim. Nova*, 27(6), 1004-1011.
- Braun, D., Cherdrón, H., Ritter, H., Rehahn, M., & Volt, B. (2013). *Polymer Synthesis: Theory and Practice* (Fifth ed.). Berlín: Springer.
- Cannizzaro, S. M., Langer, R. S., Uhrich, K. E., & Shakesheff, K. M. (1999). Polymeric systems for controlled drug release. *Chemical Reviews*, 99(11), 3181-3198.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., & Peppas, N. A. (2000). Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(6), 198-204.
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 67(3), 217-223.
- DrugBank*. (13 de Junio de 2005). Recuperado el 18 de Abril de 2016, de <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00564#properties>
- FDA. (Julio de 2006). *U S Food and Drug Administration*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2016, de

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm148014.pdf>

- FDA, F. a. (2002). *Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations*. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Department of Health and Human Services.
- Fürll, C., & Hoffmann, T. (2013). The influence of the granulometric condition on the flow characteristics of shredded grain products in their dependence on the duration of storage. *Powder Technology*, 235, 307-311.
- Gamboa, C., & Olea, A. F. (2006). Association of cationic surfactants to humic acid: Effect on the surface activity. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 278(1-3), 241-245.
- García, F., Santos, V. E., Casas, J. A., & Gómez, E. (2000). Xanthan gum: production, recovery, and properties. *Biotechnology Advances*, 18, 549-479.
- Grzesiak, A.L.; Lang, M.; Kim, K. & Matzger, A.J. (2003). Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. *J Pharm Sci*. 2003 Nov; 92(11): 2260–2271
- Grenier, L., & González, R. (1994). Sistemas biomaterial - droga para la liberación controlada de antibióticos. *Biomédica*(14), 30:38.
- Jiménez, N., Calero, J., Padrón, A., & Izquierdo, J. (2007). Método analítico por cromatografía líquida de alta resolución para la determinación de carbamazepina en plasma humano. *Revista Cubana de Farmacia*, 4(1).
- Kassem, M., Akbarieh, M., & Tawashi, R. (1988). Effect of fluid viscosity on the size and morp hic features of salicylic acid during ball-mill grinding. *International Journal of Pharmaceutics*, 47(1-3), 179-183.
- Keraliya, R. A., Patel, C., Patel, P., Keraliya, V., Soni, T. G., Patel, R. C., & Patel, M. M. (2012). Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form. *ISRN Pharmaceutics*.
- Kubiak, K. J., Wilson, M. C., Mathia, T. G., & Carval, P. (2011). Wettability versus roughness of engineering surfaces. *Wear*, 271(3-4), 523-528.
- Kwok, D. Y., & Neumann, A. W. (1999). Contact angle measurement and contact angle interpretation. *Advances in Colloid and Interface Science*, 81(3), 167-249.

- Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V., & Peppas, N. A. (2010). Polymers for Drug Delivery Systems. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 1, 149-173.
- Manish, J., & Abhay, K. (2012). Sustained release matrix type drug delivery system: a review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2(6), 142-148.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., & Widdop, B. (2003). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons* (Vol. 2). Londres: Pharmaceutical Press.
- Mohammed, F. A., Arunachalam, A., Venkatarami, G., Pallavi, V., Moulali, S. K., & Rama, T. V. (2012). Formulation and Evaluation of Carbamazepine Extended Release Tablets USP 200 mg. *International Journal of Biological and Pharmaceutical Research*, 3(1), 145-153.
- Montaño, L. F. (2011). *Desarrollo de un comprimido de Carbamazepina con matriz hidrofílica mediante compresión directa*. Tesis de grado, Escuela superior politécnica de Chimborazo, Escuela de Bioquímica y Farmacia, Riobamba.
- Mosing, J., & Kleinebudde, P. (2014). Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes. *Powder Technology*, 266, 156-166.
- Nokhodchi, A., Raja, S., Patel, P., & Asare-Addo, K. (2012). The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *Bioimpacts*, 2(4), 175-187.
- Novartis Pharmaceuticals. (14 de Septiembre de 2016). *Data Pharm*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2016, de [https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24201/SPC/Tegretol+Prolonged+Release+200mg+and+400mg+Tablets+\(formerly+Tegretol+retard\)/](https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24201/SPC/Tegretol+Prolonged+Release+200mg+and+400mg+Tablets+(formerly+Tegretol+retard)/)
- Olea, A. F., & Acevedo, B. (1999). Effect of hydrophobic bonding on the conformational transition and properties of intramolecular micelles formed by copolymers of maleic acid and styrene. *The Journal of Physical Chemistry*, 103(43), 9306-9313.
- Patel, H., Panchal, D. R., Patel, U., Brahmbhatt, T., & Suthar, M. (2011). Matrix Type Drug Delivery System: A Review. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 1(3), 143-151.
- Qiu, Y., & Zhou, D. (2011). Understanding design and development of modified release solid oral dosage forms. *Journal of Validation Technology*, 23-32.
- Rodríguez, I., Cerezo, A., & Salem, I. (2000). Sistemas de liberación bioadhesivos. *Ars pharmaceutica*, 1(41), 115-128.

- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Sexta ed.). Londres: Pharmaceutical Press.
- Rujivipat, S., & Bodmeier, R. (2010). Modified release from hydroxypropyl methylcellulose compression-coated tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 72-77.
- Sáez, V., Hernáez, E., & Sanz, L. (2004). Mecanismos de liberación desde materiales poliméricos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(1), 55-70.
- Salamanca, C. H., Barraza, R. G., Acevedo, B., & Olea, A. F. (2007). Hydrophobically modified polyelectrolytes as potential drugs reservoirs of N-alkyl-nitroimidazoles. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 52(1), 1115-1119.
- Shah, J. C., & Deshpande, A. (2014). Kinetic modeling and comparison of invitro dissolution profiles. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(4), 302-309.
- Shalaby, W., Hoffman, A., Ratner, B., & Horbett, T. (1984). *Polymers as Biomaterials*. New York: Plenum Press.
- Singhvi, G., & Singh, M. (2011). Review: in vitro drug release characterization models. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 2, 77-84.
- Sun, S.-P., Zeng, X., & Lemley, A. T. (2013). Kinetics and mechanism of carbamazepine degradation by a modified fenton-like reaction with ferric-nitritotriacetate complex. *Journal of Hazardous Materials*, 155-165.
- Sundaram, H. S., Ella-Menye, J. R., Brault, N. D., Shao, Q., & Shaoyi, J. (2014). Reversibly switchable polymer with cationic/zwitterionic/anionic behavior through synergistic protonation and deprotonation. *Chemical Science*, 5(1), 200-205.
- Talukdar, M. M., & Kinget, R. (1995). Swelling and drug release behaviour of xanthan gum matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 120(1), 63-72.
- Talukdar, M. M., Vinckier, I., Moldenaers, P., & Kinget, R. (1996). Rheological Characterization of Xanthan Gum and Hydroxypropylmethyl Cellulose with Respect to Controlled-Release Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(5), 537-540.
- Tolou-Ghamari, Z., Zare, M., Habibabadi, J. M., & Najafi, M. R. (2013). A quick review of Carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012.

Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences, 18(1), S81 - S85.

- Tonge, S. R., & Tighe, B. J. (2001). Responsive hydrophobically associating polymers: A review of structure and properties. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(1), 109-122.
- Uribe, M. (1996). *Los polímeros: síntesis, caracterización, degradación y reología*. Instituto politécnico Nacional .
- Varma, M. V., Kaushal, A. M., Garg, A., & Garg, S. (2004). Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems. *American Journal of Drug Delivery*, 2(1), 43-57.
- Yarce, C. J., Pineda, D., Correa, C., & Salamanca, C. H. (2016). Relationship between Surface Properties and In Vitro Drug Release from a Compressed Matrix Containing an Amphiphilic Polymer Material. *Pharmaceuticals*, 9(34), 1-20.
- Zhang, D., Flory, J. H., Panmai, S., Batra, U., & Kaufman, M. J. (2002). Wettability of pharmaceutical solids: its measurement and influence on wet granulation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 206(1-3), 547-554.
- Zhang, Y., Furyk, S., Bergbreiter, D. E., & Cremer, P. S. (2005). Specific Ion Effects on the Water Solubility of Macromolecules: PNIPAM and the Hofmeister Series. *Journal of the American Chemical Society*, 127(41), 14505-14510.

12. Anexos

Anexo 1: Estructura primaria de la goma Xantán.

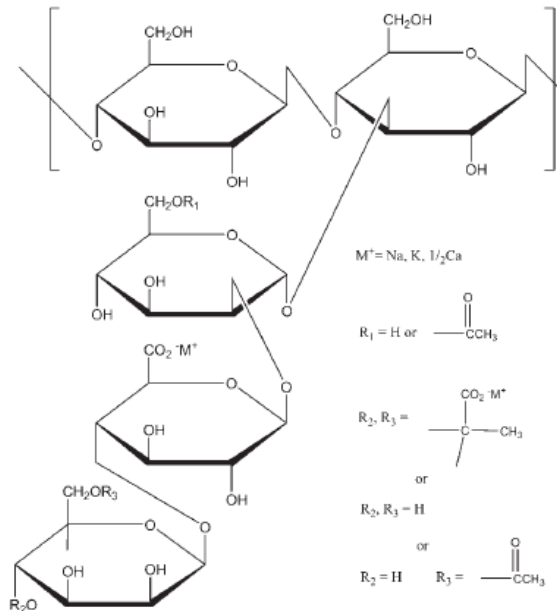


Figura 7. Fórmula estructural de la goma Xantán. Tomado de (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Anexo 2: Estructura primaria del PAM 18Na

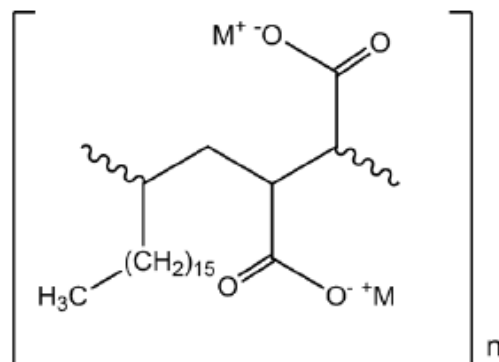


Figura 8. Estructura molecular de las sales de poli (ácido maléico-alt-octadeceno).
 $M^+ = \text{Na o K}$

Anexo 3: Determinación de la distribución del tamaño de partícula

El tamaño de las partículas de cada uno de los materiales puros se determinó utilizando la batería de tamices. Antes de empezar el procedimiento se pesaron los tamices vacíos para determinar mediante la diferencia, el peso retenido en cada uno. Posteriormente, se organizaron los tamices de mayor a menor diámetro de malla, se puso el material que se sometió a vibración por 15 minutos. Con cada material la prueba se realizó por triplicado. A continuación, se muestran los datos obtenidos:

Carbamazepina

Masa de la muestra: 45,62 g

Tabla 7. Resultados de la distribución de tamaño de partícula para Carbamazepina.

No. Tamiz	Apertura de la malla (µm)	Peso tamiz vacío (g)	Peso retenido (g)	Porcentaje retenido (%)	Porcentaje Acumulado (%)
40	450	368,14	2,63	5,77	5,77
60	250	354,69	12,73	27,9	33,67
80	177	345,61	22,08	48,4	82,07
100	149	344,17	4,11	9,01	91,08
200	74	321,44	3,67	8,04	99,12
250	60	545,85	0,33	0,72	99,84
Bandeja	0	449,84	0,07	0,15	99,99

Goma Xantán:

Masa de la muestra: 50,60 g

Tabla 8. Resultados de la distribución de tamaño de partícula para la goma Xantán.

No. Tamiz	Apertura de la malla (µm)	Peso tamiz vacío (g)	Peso retenido (g)	Porcentaje retenido (%)	Porcentaje Acumulado (%)
40	450	368,14	2,72	5,38	5,38
60	250	354,69	2,22	4,39	9,77
80	177	345,61	0,39	0,77	10,54
100	149	344,17	0,47	0,93	11,47
200	74	321,44	2,86	5,66	17,13
250	60	545,85	24,65	48,74	65,87
Bandeja	0	449,84	17,26	34,13	100

PAM 18Na

Masa de la muestra: 10,05 g

Tabla 9. Resultados de la distribución de tamaño de partícula para el PAM 18Na.

No. Tamiz	Apertura de la malla (μm)	Peso tamiz vacío (g)	Peso retenido (g)	Porcentaje retenido (%)	Porcentaje Acumulado (%)
40	450	368,14	0,71	7,06	7,06
60	250	354,69	0,46	4,58	11,64
80	177	345,61	0,61	6,07	17,71
100	149	344,17	0,46	4,58	22,29
200	74	321,44	5,46	54,33	76,62
250	60	545,85	1,08	10,75	87,37
Bandeja	0	449,84	1,27	12,63	100

Anexo 4: Resultados de la determinación del grado de fluidez.

Se pesaron 50 g de cada material y se vertieron en un embudo plástico sujeto a un soporte universal, a 15 cm de la superficie plana, por el que se dejó fluir libremente el polvo sobre una hoja de papel milimetrado. Al cono formado se le midió la altura y el diámetro de la base. Para todos los materiales se realizaron 3 mediciones, y a los resultados se les determinó el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación. El valor del ángulo de reposo se calculó mediante la siguiente expresión:

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r} \quad (7)$$

Las características del embudo empleado se muestran a continuación:

Tabla 10. Características del embudo empleado para la determinación del ángulo de reposo.

Parámetro	Medida (mm)
Diámetro interno	100,28
Diámetro externo	102,50
Largo del vástago	47,17
Diámetro interno del vástago	9,78
Diámetro externo del vástago	14,11

Los resultados obtenidos para cada material son los siguientes:

Carbamazepina

Tabla 11. Resultados ángulo de reposo para Carbamazepina.

Repetición	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Radio (cm)	Tiempo de caída (s) (con golpes)	Ángulo de reposo
1	4,2	16	8	37	27,7
2	4,1	16,5	8,3	73	26,3
3	4,5	16,5	8,3	54	28,5
Promedio	4,3	16,3	8,2	55	27,7
Desviación estándar	0,21	0,29	0,17	18,01	1,11
Coefficiente de variación (%)	4,84	1,77	2,11	32,74	4,02

Goma Xantán

Tabla 12. Resultados ángulo de reposo para goma Xantán.

Repetición	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Radio (cm)	Tiempo de caída (min)	Ángulo de reposo
1	3,7	11	5,5	1,40	33,9
2	3,6	13,5	6,8	2,04	27,9
3	3,8	11,5	5,8	1,59	33,2
Promedio	3,7	12	6,03	1,68	31,7
Desviación estándar	0,1	1,32	0,68	0,32	3,28
Coefficiente de variación (%)	2,70	11,02	11,29	19,56	10,35

Los resultados para PAM 18Na, se tomaron de un trabajo realizado anteriormente y corresponden a un valor de ángulo de reposo de 36°.

Los criterios para la clasificación del tipo de flujo obtenido para cada material, se muestra a continuación:

Tabla 13. Criterios de flujo de cada material mediante ángulo de reposo.

Material	Ángulo de reposo	Tipo de flujo
Carbamazepina	27,7	Excelente
Goma Xantán	31,7	Bueno
PAM 18Na	36	Regular

Anexo 5: Resultados de la determinación del índice de Carr y el índice de Hausner.

El grado de compresibilidad se obtuvo a partir del índice de Carr y de Hausner, que se determinaron mediante algunas modificaciones de la técnica correspondiente al método II del capítulo <616> de la USP 39 – NF 34. Para esta metodología, se deben poner 100 g de muestra en una probeta de 250 mL y medir el volumen ocupado por el polvo en dicha probeta. En este caso, se utilizaron aproximadamente 50 g de muestra para la realización de los ensayos. La probeta con el polvo se llevó al apisonador y se midió el volumen tras 1250 golpeteos. Las expresiones utilizadas para calcular el índice de Carr y el índice de Hausner, son las siguientes:

$$\% \text{compresibilidad (IC)} = \frac{V_0 - V_f}{V_0} * 100 \quad (8)$$

$$IH = \frac{\rho_f}{\rho_0} \quad (9)$$

Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

Carbamazepina

Masa de la muestra: 50,07 g

Tabla 14. Resultados de índice de Carr y de Hausner para Carbamazepina.

Repetición	V ₀ (mL)	V _F (mL)	Densidad aparente (g/mL)	Densidad apisonada (g/mL)	IC	IH
1	124	100	0,40	0,50	19,35	1,25
2	112	92	0,45	0,54	17,86	1,20
3	120	98	0,42	0,51	18,33	1,21
Promedio	118,7	96,7	0,42	0,52	18,51	1,22
Desviación estándar	6,11	4,16	0,03	0,02	0,76	0,03

Coefficiente de variación (%)	5,15	4,31	5,99	3,27	4,12	2,17
--------------------------------------	------	------	------	------	------	------

Goma Xantán

Masa de la muestra: 50,00 g

Tabla 15. Resultados de índice de Carr y de Hausner para goma Xantán.

Repetición	V₀ (mL)	V_F (mL)	Densidad aparente (g/mL)	Densidad apisonada (g/mL)	IC	IH
1	96	82	0,52	0,61	14,58	1,17
2	94	80	0,53	0,63	14,89	1,19
3	96	78	0,52	0,64	18,75	1,23
Promedio	95,3	80	0,52	0,63	16,07	1,20
Desviación estándar	1,15	2,00	5,77x10 ⁻³	0,02	2,32	0,03
Coefficiente de variación (%)	1,21	2,50	1,11	2,42	14,46	2,55

PAM 18Na

Masa de la muestra: 43,94 g

Tabla 16. Resultados de índice de Carr y de Hausner para PAM-18Na.

Repetición	V₀ (mL)	V_F (mL)	Densidad aparente (g/mL)	Densidad apisonada (g/mL)	IC	IH
1	186	160	0,24	0,27	13,98	1,13
2	178	156	0,25	0,28	12,36	1,12
3	178	157	0,25	0,28	11,80	1,12
Promedio	180,7	157,7	0,25	0,28	12,71	1,12
Desviación estándar	4,62	2,08	5,77x10 ⁻³	7,07x10 ⁻³	1,13	5,77x10 ⁻³
Coefficiente de variación (%)	2,56	1,32	2,31	2,53	8,91	0,52

Los criterios para la clasificación del tipo de flujo de cada material, se muestran a continuación:

Tabla 17. Criterios de flujo de cada material mediante índice de Carr y de Hausner.

Material	IC	Tipo de flujo	IH	Tipo de flujo
Carbamazepina	18,51	Regular	1,22	Regular
Goma Xantán	16,07	Regular	1,20	Regular
PAM 18Na	12,71	Bueno	1,12	Bueno

Los criterios para la determinación del tipo de flujo tanto de ángulo de reposo como de índice de Carr y de Hausner, se tomar de lo especificado en los capítulos respectivos de la USP 39 – NF34.

Anexo 6: Estandarización del proceso de mezcla.

Volumen máximo y mínimo efectivo del mezclador:

Volumen mínimo efectivo: $70,0 \text{ mL} * 0,1 = 7,0 \text{ mL}$

Volumen máximo efectivo: $70,0 \text{ mL} * 0,4 = 28,0 \text{ mL}$

Capacidad mínima y máxima de almidón

Densidad del almidón= $0,52 \text{ g/mL}$

Teniendo en cuenta que $\rho = \frac{m}{v}$, $m = \rho * v$ (10)

Capacidad mínima: $0,52 \frac{\text{g}}{\text{mL}} * 7,0 \text{ mL} = 3,64 \text{ g}$

Capacidad máxima: $0,52 \frac{\text{g}}{\text{mL}} * 28,0 \text{ mL} = 14,56 \text{ g}$

Proporción de colorante en las mezclas

Se tomó una pequeña cantidad de almidón y colorante, correspondientes a 2,3370 g y 0,0075 g. Dicha cantidad de colorante fue la que permitió ver una clara distribución del mismo.

Masa de almidón con colorante: 2,3445 g

Para determinar la cantidad a utilizar de almidón y colorante en la mezcla, se empleó la siguiente ecuación:

$$\text{Porcentaje en la mezcla} = \frac{\text{cantidad de componente (g)}}{\text{cantidad de mezcla (g)}} * 100 \quad (11)$$

$$\text{Porcentaje de almidón en la mezcla: } \frac{2,3370}{2,3445} * 100 = 99,6801\%$$

$$\text{Porcentaje de colorante en la mezcla: } \frac{0,0075}{2,3445} * 100 = 0,3199\%$$

Entonces, para 7 g de mezcla:

$$\text{Cantidad de almidón: } \frac{99,6801 * 7g}{100} = 6,9776 \text{ g}$$

$$\text{Cantidad de colorante: } \frac{0,3199 * 7g}{100} = 0,0224 \text{ g}$$

Anexo 7: Resultados obtenidos del parámetro de dureza.

En la tabla siguiente se muestran los datos recolectados del parámetro de dureza para las tabletas de Carbamazepina sin polímero.

Tabla 18. Resultados de dureza de las tabletas de Carbamazepina sin proporción de polímero.

Tableta	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1	195	1,20	2,93
2	200	1,22	2,05
3	198	1,19	2,49
Promedio	197,7	1,20	2,49
Desviación estándar	2,52	0,02	0,44
Coefficiente de variación (%)	1,27	1,27	17,67

En la tabla siguiente, se muestran los resultados obtenidos con las tabletas de Carbamazepina con goma Xantán.

Tabla 19. Resultados de dureza de las tabletas de Carbamazepina con goma Xantán.

Tableta	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1	343,7	2,50	6,43
2	351,4	2,60	7,53

3	347,7	2,61	7,27
Promedio	347,6	2,57	7,08
Desviación estándar	3,85	0,06	0,57
Coefficiente de variación (%)	1,11	2,37	8,05

Los resultados recolectados para las tabletas de Carbamazepina con PAM 18Na, se muestran a continuación:

Tabla 20. Resultados de dureza de las tabletas de Carbamazepina con PAM 18Na.

Tableta	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1	347,4	2,70	1,84
2	348,4	2,71	1,90
3	346,0	2,68	1,93
Promedio	347,3	2,70	1,89
Desviación estándar	1,21	0,02	0,05
Coefficiente de variación (%)	0,35	0,57	2,42