

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



Estudio de Kollidon® SR y su aplicación al
diseño de suspensiones orales de opiáceos

TESIS DOCTORAL

Amparo Gómez Gallo

Granada, diciembre de 2007

D^a. Visitación Gallardo Lara, Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Granada, D^a. M^a Adolfina Ruiz Martínez, Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Granada y D. José Luis Arias Mediano, Profesor Ayudante del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Granada,

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación que se presenta en esta memoria, titulado

ESTUDIO DE KOLLIDON[®] SR Y SU APLICACIÓN AL DISEÑO DE SUSPENSIONES ORALES DE OPIÁCEOS

ha sido realizado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, bajo nuestra dirección, por la Licenciada D^a. Amparo Gómez Gallo, y constituye su Tesis Doctoral.

Con esta fecha autorizamos su presentación ante la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada.

Granada, 7 de noviembre de 2007.

Fdo.: Visitación Gallardo Lara.

Fdo.: M^a Adolfina Ruiz Martínez.

Fdo. José Luis Arias Mediano.

La doctoranda,

Amparo Gómez Gallo

ÍNDICE

CAPÍTULO I: Parte teórica	1
I.1. Polímeros en Farmacia	3
I.1.1. Concepto	4
I.1.2. Tipos de reacciones de polimerización	5
I.1.3. Tipos de polímeros	7
I.1.4. Principales polímeros de utilidad farmacéutica	8
I.1.4.1. Polímeros sintéticos absorbibles	8
I.1.4.2. Polímeros biosintéticos, semisintéticos y naturales.....	12
I.1.4.3. Otros polímeros empleados en la elaboración de productos sanitarios	15
I.1.5. Aplicaciones farmacéuticas de los polímeros	21
I.2. Látex en Farmacia.....	23
I.2.1. Látex como sistemas terapéuticos.....	25
I.2.1.1. Utilización vía parenteral.....	26
I.2.1.2. Utilización vía oral.....	27
I.2.1.3. Utilización vía oftálmica.....	27
I.2.1.4. Utilización vía tópica	28
I.3. Suspensiones farmacéuticas.....	29
I.3.1. Componentes de las suspensiones farmacéuticas.....	30
I.3.1.1. Agentes humectantes.....	31
I.3.1.2. Agentes estabilizantes	31
I.3.1.3. Agentes viscosizantes	34
I.3.1.4. Agentes reguladores del pH	38
I.3.1.5. Otros componentes.....	38
I.3.2. Tipos de suspensiones farmacéuticas.....	39
I.3.2.1. Suspensiones orales.....	39
I.3.2.2. Suspensiones parenterales.....	41
I.3.2.3. Suspensiones tópicas.....	42
I.3.2.4. Suspensiones extemporáneas	43
I.3.2.5. Suspensiones en aerosoles.....	44
I.3.3. Suspensiones como sistemas de liberación de fármacos.....	45
I.4. Analgésicos opiáceos: morfina	46
I.4.1. Tratamiento farmacológico del dolor.....	47

I.4.2. Analgésicos opiáceos	49
I.4.3. Morfina.....	52
I.4.3.1. Acciones farmacológicas	52
I.4.3.2. Indicaciones terapéuticas	55
CAPÍTULO II: Objetivo y plan de trabajo.....	57
II.1. Objetivos	59
II.2. Contribución del trabajo propuesto	60
II.3. Metodología y plan de trabajo	62
CAPÍTULO III: Material y métodos	65
III.1. Materiales.....	67
III.1.1. Kollidon® SR.....	67
III.1.1.1. Composición y estructura química	67
III.1.1.2. Propiedades fisicoquímicas	68
III.1.1.3. Aplicaciones	69
III.1.2. Clorhidrato de morfina	70
III.1.2.1. Composición y estructura química	70
III.1.2.2. Propiedades fisicoquímicas	71
III.1.3. Otros materiales utilizados	72
III.2. Metodología experimental	72
III.2.1. Caracterización de Kollidon® SR	72
III.2.1.1. Morfología y tamaño	72
III.2.1.2. Estructura y composición química.....	74
a) Espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier.....	74
b) Resonancia magnética nuclear (¹ H-RMN y ¹³ C-RMN).....	75
c) Superficie específica	78
III.2.1.3. Propiedades eléctricas y termodinámicas superficiales	80
a) Propiedades eléctricas superficiales	80
b) Propiedades termodinámicas superficiales.....	94
III.2.1.4. Conductimetría y medidas de pH	104
III.2.1.5. Análisis calorimétrico.....	105
III.2.1.6. Comportamiento reológico. Viscosimetría	105
III.2.2. Ensayos de sedimentación y redispersión	106
III.2.2.1. Sedimentación de suspensiones.....	109
III.2.2.2. Control de la sedimentación	110

III.2.2.3. Redispersión	111
III.2.2.4. Metodología experimental.....	112
III.2.3. Ensayos de adsorción y liberación in vitro de fármaco.....	115
III.2.3.1. Determinación experimental de la adsorción	115
a) Fundamentos teóricos	115
b) Absorbancia óptica de las disoluciones de clorhidrato de morfina	117
c) Validación del método espectrofotométrico	120
III.2.3.2. Incorporación superficial de clorhidrato de morfina	120
a) Determinación espectrofotométrica de la adsorción	120
b) Análisis electrocinético de la adsorción.....	123
III.2.3.3. Liberación in vitro de clorhidrato de morfina.....	123
CAPÍTULO IV: Resultados y discusión	127
IV.1. Caracterización de Kollidon® SR	129
IV.1.1. Morfología y tamaño	129
IV.1.2. Estructura y composición química.....	131
IV.1.2.1. Espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier	131
IV.1.2.2. Resonancia magnética nuclear	134
a) RMN de protones (¹ H-RMN).....	134
b) RMN de carbono 13 (¹³ C-RMN).....	136
IV.1.2.3. Superficie específica	137
IV.1.3. Propiedades eléctricas y termodinámicas superficiales	138
IV.1.3.1. Propiedades eléctricas superficiales	138
IV.1.3.2. Propiedades termodinámicas superficiales.....	140
a) Componentes de la energía libre superficial.....	140
b) Análisis de la naturaleza hidrófila/hidrófoba.....	141
IV.1.4. Conductimetría y medidas de pH.....	142
IV.1.5. Análisis calorimétrico	144
IV.1.6. Comportamiento reológico. Viscosimetría	147
IV.2. Estabilidad de las dispersiones de Kollidon® SR. Sedimentación y redispersabilidad.	149
IV.2.1. Efecto del pH en el proceso de sedimentación.....	150
IV.2.2. Efecto de los electrolitos en el proceso de sedimentación	154
IV.3. Evaluación de la capacidad de vehiculización de clorhidrato de morfina .	163
IV.3.1. Absorbancia óptica de las disoluciones de clorhidrato de morfina	163

IV.3.2. Validación del método espectrofotométrico	167
IV.3.3. Metodología de determinación de la incorporación de fármaco	172
IV.3.4. Incorporación superficial de clorhidrato de morfina.....	173
IV.3.4.1. Determinación espectrofotométrica de la adsorción.....	173
a) Efecto del tiempo de contacto fármaco-polímero.....	173
b) Efecto de los electrolitos sobre la adsorción	174
c) Efecto del pH sobre la adsorción.....	176
d) Efecto de la concentración de fármaco sobre la adsorción.....	177
IV.3.4.2. Análisis electrocinético de la adsorción	180
IV.3.5. Liberación in vitro de clorhidrato de morfina.....	181
IV.4. Diseño y elaboración de las fórmulas finales	184
IV.4.1. Elección de la dosis idónea	185
IV.4.2. Elección de los componentes de la formulación.....	187
IV.4.3. Estudio de la liberación de clorhidrato de morfina desde las formas de dosificación diseñadas.....	189
IV.4.4. Estudio de la estabilidad de las formas de dosificación diseñadas	191
CAPÍTULO V: Conclusiones.....	195
CAPÍTULO VI: Bibliografía	205

I

**PARTE
TEÓRICA**

I.1. POLÍMEROS EN FARMACIA.

La aplicación de los polímeros en la industria farmacéutica ha supuesto una total revolución, abriendo nuevos horizontes hacia la innovación y el desarrollo. La utilización de éstos no sólo ha revolucionado el campo de la Medicina o de la Farmacia. Gran número de materiales están constituidos por polímeros y muchos de ellos son irremplazables en el actual mundo tecnológico. Los polímeros poseen una estructura básicamente covalente entre sus átomos y un elevado peso molecular. Se consideran polímeros aquellas moléculas con pesos moleculares superiores a 100 Da. Este elevado peso molecular y, por lo tanto, su elevado tamaño, es lo que les confiere unas propiedades peculiares.

Estos materiales revolucionarios, que podríamos llamar "materiales inteligentes", cumplen una función específica y resultan de gran utilidad en áreas muy diversas. Así, podemos citar:

- Geles que responden a estímulos como la temperatura o a cambios de pH (obtenidos a partir de la acrilamida o sus derivados); y que son de gran importancia como matrices de liberación controlada de medicamentos para tratamientos contra el cáncer, la diabetes o las enfermedades cardíacas.
- En Medicina, se utilizan distintos tipos de polímeros para la fabricación de utensilios de quirófano, de implantes de rodilla o de cadera, de sistemas de asistencia cardiaca o de catéteres, entre otros.
- Polímeros fotosensibles, que permiten la construcción de plantillas o circuitos útiles en las técnicas de microlitografía.

- Polímeros superconductores usados en la fabricación de microchips, fibras o filamentos, muy difundidos en sistemas de electrónica y telecomunicaciones.
- Materiales biocompatibles que sustituyen partes del cuerpo humano: huesos, implantes de articulaciones, ligamentos, piel, etc.
- Polímeros superabsorbentes, de gran aplicación en agricultura por su capacidad para expandirse y retener agua, aumentando su tamaño hasta 500 veces.
- Materiales utilizados en la construcción de automóviles (parachoques, neumáticos, revestimientos y pinturas) que, además de darles mayor confort y conservación, han disminuido el peso del automóvil y, como consecuencia, suponen un ahorro en combustible.

I.1.1. CONCEPTO.

Un polímero (del griego *poly*: muchos; *meros*: parte, segmento) es una sustancia constituida por múltiplos de unidades de bajo peso molecular, llamadas monómeros. Si el polímero es rigurosamente uniforme en peso y estructura molecular, su grado de polimerización se indica por un numeral griego, según el número de unidades monoméricas que lo constituyen; así hablamos de dímero, trímero, tetrámero, pentámero etc. El término polímero designa una combinación de un número no especificado de unidades.

Un polímero no tiene por qué estar constituido por moléculas individuales, todas del mismo peso molecular, y no es necesario que tengan todas la misma composición química y la misma estructura molecular. Atendiendo a su origen, hablamos de polímeros naturales, por ejemplo ciertas proteínas globulares, ácidos

nucléicos y polisacáridos; y de polímeros sintéticos, por ejemplo, los poliésteres, poliuretanos, poliamidas, policarbonatos, polisiloxanos, poliolefinas, compuestos polivinílicos y compuestos acrílicos. Todos ellos están formados por largas cadenas de monómeros que pueden tener pesos moleculares entre cientos y miles de daltons (Swarbrick y Boylan, 2005).

Las cadenas poliméricas pueden presentar una estructura lineal, ramificada o entrecruzada, variando en longitud y frecuencia. Además, estas cadenas pueden estar desordenadas (estructura amorfa), ordenadas (estructura cristalina) u orientadas en una sola dirección. Esta estructura característica, junto con sus propiedades químicas, determina la gran variedad de polímeros con distintas propiedades y, en consecuencia, aplicaciones muy diversas (véanse algunos ejemplos en la Tabla 1).

Tabla 1. Algunos polímeros y sus aplicaciones.

POLÍMERO	ESTRUCTURA	APLICACIONES
Polietileno	Lineal	Material de quirófano
Polietileno	Cristalinidad variable	Catéter
Polimetilmetacrilato	Lineal	Implantes de cadera y rodilla
Poliuretano de vinilo	Lineal o entrecruzada	Aparatos de asistencia cardiaca
Nylon	Lineal	Suturas

I.1.2. TIPOS DE REACCIONES DE POLIMERIZACIÓN.

Hay dos reacciones generales de polimerización: la reacción de adición y la de condensación. En las polimerizaciones de adición, todos los átomos de monómero se convierten en partes del polímero. En las reacciones de condensación algunos de los átomos del monómero no forman parte del polímero, sino que son liberados como agua, dióxido de carbono, alcohol, etc.

Las polimerizaciones por adición se producen en presencia de radicales libres, catalizadores metálicos y sustancias catiónicas o aniónicas, como agentes iniciadores. La interacción de estas especies reactivas con una molécula de monómero, convierte a ésta en un radical o ion libre, el cuál prolonga la reacción al interaccionar con otras moléculas de monómero. La polimerización por adición consta de tres etapas: *i*) iniciación; *ii*) crecimiento; y *iii*) terminación. El proceso global es complicado y, obviamente, no todas las cadenas tienen la misma longitud, lo que define el índice de dispersión característico de cada polímero y la diferencia entre el grado de polimerización de las diferentes cadenas. Establecer las condiciones de polimerización y el tipo de iniciador no es sencillo. Por ejemplo, el polietileno se obtiene a 200 °C y a 2000 atmósferas, utilizando trazas de O₂ como iniciador. En estas condiciones se obtiene el polietileno de baja densidad ramificado. Por el contrario, mediante catalizadores estereoespecíficos y utilizando una menor temperatura y presión, se consigue el polietileno de alta densidad lineal, de mayor empaquetamiento y mejores propiedades mecánicas (Swarbrick y Boylan, 2005).

La polimerización por condensación exige moléculas distintas o, al menos grupos funcionales diferentes en cantidades estequiométricas. Se suele agua como subproducto durante la polimerización. No suelen utilizarse iniciadores y se finaliza el crecimiento mediante moléculas monofuncionales que no permiten proseguir la reacción. Entre las familias que se obtienen mediante este proceso destacan los poliésteres, las poliamidas y los poliuretanos. La conformación de los materiales poliméricos, determinante de su morfología, depende del tipo de polímero. Los polímeros termoplásticos se preparan aplicando presión a elevada temperatura, siempre por encima de la temperatura de transición vítrea del material. Sin embargo, los polímeros termoestables se sintetizan en dos etapas: *i*) se prepara un polímero lineal (a veces denominado prepolímero) en fase líquida de bajo punto de fusión y se introduce en un molde; y *ii*) se endurece en un proceso de “curado” que puede darse por calentamiento, utilizando un catalizador o bajo presión. Durante este proceso se producen reacciones químicas y

estructurales en las que se entrecruzan las cadenas poliméricas y aumentan mucho las interacciones intercatenarias de naturaleza covalente. A continuación, se sacan del molde (todavía en caliente) ya que estos polímeros son estables dimensionalmente, no cambian mucho de tamaño con la temperatura y, por supuesto, mucho menos que los termoplásticos (Swarbrick y Boylan, 2005).

I.1.3. TIPOS DE POLÍMEROS.

Cualitativamente podemos distinguir cuatro tipos de polímeros:

- Polímeros elastómeros. Pueden elongarse muchas veces su propia longitud, para luego recuperar su forma original sin una deformación permanente, cuando cesa el esfuerzo aplicado. Las cadenas están unidas entre sí mediante enlaces químicos y no meras interacciones estéricas, como en el caso de los polímeros termoplásticos. Esta peculiar estructura es la que proporciona elasticidad al material. Para ser utilizados, deben poseer una temperatura de transición vítrea (T_g) inferior a la ambiental, a diferencia de los termoplásticos.
- Polímeros termoplásticos. Son rígidos por debajo de la T_g y deformables por encima de esta temperatura, pudiendo procesarse mediante un gran número de técnicas, mientras el polímero está en este estado. Para moldearlo el polímero viscoso es sometido a presión en un molde cerrado, es enfriado y sacado fuera en su forma definitiva.
- Polímeros termoestables, termofraguantes o termorígidos. Solamente son blandos o plásticos al calentarlos por primera vez. Tras el

enfriamiento no pueden recuperarse para transformaciones posteriores, pues constituyen una red con enlaces transversales. La formación de estos enlaces es activada por la temperatura, el tipo y cantidad de catalizadores, y la proporción de formaldehído en el preparado base. Se caracterizan por ser materiales compactos y duros. Son insolubles en la mayoría de los disolventes y de difícil fusión. Tienen un crecimiento molecular geométrico frente a la reacción de polimerización, la cuál se produce generalmente por condensación.

- Polímeros ramificados. Tienen más dificultad para interpenetrarse y, por tanto, fluirán más fácilmente. Por otra parte, cuanto más largas sean las cadenas, más fácilmente se enroscarán unas alrededor de otras dificultando el movimiento de las mismas y provocando mayor rigidez. Una propiedad muy interesante de estos polímeros es que a la T_g , las cadenas adquieren suficiente energía como para desplazarse unas respecto a otras. De esta manera, se pueden caracterizar cualitativamente mediante técnicas especiales como la calorimetría diferencial de barrido. Así, puede afirmarse que si para dos tipos de polietileno, la T_g del primero es más baja que la del segundo, el primer polímero estará constituido por cadenas más cortas.

I.1.4. PRINCIPALES POLÍMEROS DE UTILIDAD FARMACÉUTICA.

I.1.4.1. Polímeros sintéticos absorbibles.

- Poli(lactida), poli(glicolida) y copolímeros. Son poliésteres biodegradables y biocompatibles obtenidos mediante una

polimerización que implica la apertura del anillo cíclico diéster del correspondiente dímero (glicolida, L-lactida o DL-lactida). Entre las aplicaciones biosanitarias más importantes destaca su uso en la elaboración de productos ortopédicos, en el anclaje de suturas, en el injerto de huesos, en la regeneración tisular, en la corrección de defectos de huesos y cartílagos, en las grapas subcuticulares y en el diseño de sistemas transportadores de fármacos (Perrin y English, 1997a).

- Poli(p-dioxanona) y copolímeros. Los polímeros y copolímeros de la p-dioxanona poseen un creciente interés en el campo médico y farmacéutico, por su biodegradabilidad y su baja toxicidad. La obtención de este polímero se puede lograr mediante fusión, disolución o emulsión. Generalmente, se emplea un catalizador metálico y un agente iniciador con grupos hidroxilo libres, para activar el anillo lactónico. Entre los copolímeros de mayor utilidad destacan los obtenidos con la L-lactida, la glicolida, la ϵ -caprolactona, los óxidos de alquileo y los carbonatos (Bezwada y cols., 1997).
- Poli(caprolactona). Es un polímero semicristalino y biodegradable, que se obtiene mediante una reacción de polimerización por adición, en un amplio rango de temperaturas, que implica la apertura de su anillo molecular. Pueden formar copolímeros con los monómeros lactida y glicolida. Destaca su utilidad como sistema transportador de fármacos, material de sutura y otros productos biodegradables (Perrin y English, 1997b).
- Poli(hidroxialcanoatos). Estos polímeros biodegradables son sintetizados por microorganismos, a partir de sustratos de muy diverso origen (azúcares, ácidos alcanóicos, alcoholes y alcanos) (Doi, 1997).

- Poli(propileno fumarato). Es un poliéster lineal insaturado, cuya degradación da lugar a ácido fumárico y propilenglicol, ambos biodegradables. Este polímero se obtiene mediante una reacción de transesterificación entre el dietilfumarato y el propilenglicol, utilizando el ácido p-toluensulfónico como catalizador. Su principal aplicación es el diseño de productos ortopédicos, aunque se comienzan a valorar sus propiedades como sistema transportador de principios activos (Peter y cols., 1997).
- Poli(ortoésteres). Existen hasta 4 tipos de familia diferentes, según los productos de partida y la metodología de obtención. Se utilizan como sistemas autorregulados de liberación de insulina, y sistemas de liberación convencional o prolongada de fármacos de muy diversa naturaleza (Heller, 1997).
- Poli(anhídridos). Son materiales bioabsorbibles muy útiles en la liberación modificada de fármacos. Pueden prepararse mediante diferentes metodologías: condensación por fusión de diácidos activados, polimerización mediante apertura del anillo, deshidroclorunación y mediante agentes enlazantes deshidratantes. Entre éstas, el método más utilizado es la condensación por fusión de ácidos dicarboxílicos tratados con anhídrido acético (Domb y cols., 1997).
- Poli(fosfacenos). Los poli[(organo)fosfacenos] son materiales poliméricos constituidos por una columna vertebral formada por átomos de nitrógeno y fósforo, dispuestos alternativamente y unidos por enlaces simples o dobles, de forma alterna. La cadena lateral puede estar constituida por grupos organometálicos, alcoxi, ariloxi, amino, alquilo, anillos heterocíclicos, o unidades organometálicas o inorgánicas. Entre las aplicaciones biosanitarias destaca su uso

cardiovascular o dental como materiales inertes, y su uso como sistemas de liberación modificada de fármacos (Vandorpe y cols., 1997).

- Poli(alquilecianoacrilatos). La familia de los poli(alquilecianoacrilatos) tiene un gran interés por la elevada reactividad de sus monómeros, capaces de polimerizar fácilmente en varios medios, incluido el agua. Entre sus múltiples aplicaciones destaca su uso como adhesivo quirúrgico y como sistema coloidal para el transporte controlado de fármacos. Su utilidad con este último fin se debe a su capacidad, ya mencionada, de polimerizar en medio acuoso, a sus propiedades mecánicas, a su biocompatibilidad y compatibilidad con fármacos, a su permeabilidad, a ser un polímero biodegradable y a que su amplio uso como adhesivo quirúrgico en humanos constituye una garantía de baja toxicidad. A pesar de que existe cierta controversia sobre su absorción oral, esta familia ha sido utilizada para el transporte de una amplia gama de fármacos, constituyendo incluso una alternativa importante a los transportadores virales en la terapia génica (Fattal y cols., 1997; Arias y cols., 2001).
- Hidrogeles degradables. Son redes poliméricas que tienen la capacidad de hincharse en medio acuoso sin disolverse. Están constituidos por polímeros hidrofílicos, hidrofóbicos o copolímeros de éstos, que se encuentran entrecruzados mediante interacciones de diferente naturaleza. Según este tipo de interacción pueden clasificarse en: geles químicos (obtenidos mediante interacciones químicas) y geles físicos (originados por puentes de hidrógeno, interacciones iónicas e interacciones hidrofóbicas). Para su preparación pueden utilizarse materiales naturales o sintéticos. Su principal aplicación es el transporte y liberación controlada de fármacos de muy diversa naturaleza (Chen y cols., 1997).

- Poloxámeros. Son una serie de copolímeros constituidos por dos unidades de poli(oxietileno), separadas por una unidad de poli(oxipropileno). Aunque presentan la misma composición, los miembros de esta familia de polímeros se diferencian en el peso molecular, la proporción poli(oxietileno)/poli(oxipropileno) y las propiedades surfactantes. Estos polímeros poseen una muy diversa utilidad clínica: tratamiento de la isquemia tisular, reducción de la viscosidad sanguínea, prevención de adherencias postquirúrgicas y diseño de sistemas transportadores de fármacos (Reeve, 1997).
- Polímeros derivados del aminoácido L-tirosina. Los poli(aminoácidos) se consideran biomateriales ya que están relacionados estructuralmente con las proteínas naturales. Sin embargo, recientes estudios han puesto de manifiesto sus problemas de inmunogenicidad y propiedades mecánicas inadecuadas. Sólo un reducido número de poli(glutamatos) γ -sustituidos presentan utilidad biomédica. Las estructuras de columna vertebral aromática mejoran significativamente la rigidez y la fuerza mecánica del polímero, de ahí que haya especial interés en el uso de derivados poliméricos de la tirosina. Entre las aplicaciones más importantes destaca el desarrollo de implantes ortopédicos (Kemnitzer y Kohn, 1997).

1.1.4.2. Polímeros biosintéticos, semisintéticos y naturales.

- Polisacáridos o glicanos naturales y modificados. Son polímeros biodegradables y biocompatibles que se diferencian unos de otros en el tipo de monosacárido que lo constituye, en la longitud de la cadena, en el tipo de enlace o-glicosídico que une las unidades y en el grado de ramificación. La variedad de monómeros y la variedad de posibles uniones o-glicosídicas, dan lugar a una gran variedad de estructuras y conformaciones. A excepción de la celulosa, son polímeros

hidrofílicos que, en un disolvente adecuado, forman hidrocoloides con diferentes propiedades físicas y funcionales. Entre ellos destacan los alginatos, los arabinogalactanos, el chitosano, el dextrano, el ácido hialurónico, el almidón y la goma xántica. Tienen una amplia aplicación en el diseño de sistemas transportadores de liberación modificada de fármacos (Kost y Goldbart, 1997).

- Celulosa oxidada. La oxidación, generalmente mediante la utilización de dióxido de nitrógeno, de la celulosa produce biomateriales absorbibles. El control sobre la reacción de oxidación permite seleccionar las propiedades físicas y las características de degradación finales del sistema. Entre sus aplicaciones biosanitarias destaca su uso como agentes hemostáticos tópicos absorbibles, barreras de adhesión absorbibles y matrices de liberación de fármacos (Stilwell y cols., 1997).
- Gelatina. Se obtiene por hidrólisis parcial controlada del colágeno y no existe en la naturaleza, por lo que es una proteína derivada. Se caracteriza por la reversibilidad gel-sol de sus soluciones acuosas y la viscosidad de éstas, la capacidad para actuar como un coloide protector, la permeabilidad acuosa, la insolubilidad en agua fría y la total solubilidad en agua caliente, y sus propiedades nutritivas. Estas propiedades son empleadas en la industrias alimentaria, farmacéutica (elaboración de cápsulas y material para contener hemorragias) y fotográfica (Keenan, 1997).
- Colágeno. Las proteínas de colágeno, las células, las fibras elásticas, los proteoglicanos y los factores de unión celular, constituyen el armazón estructural de todas las matrices extracelulares de los mamíferos. Se han identificado al menos 19 formas moleculares diferentes de colágeno, siendo el tipo I el más importante por sus

características y utilidad en el diseño de hemostáticos, protectores oculares, implantes cosméticos y su aplicación en el crecimiento de tejidos en cultivo celular. Por ser un material biodegradable, biocompatible, hemostático y moldeable, es un biomaterial ideal para la fabricación de dispositivos médicos que modifiquen la respuesta biológica a los materiales que constituyen los implantes, que permitan el cierre de heridas quirúrgicas de diversa naturaleza y su hemostasia, que sirvan de guía en la regeneración tisular, etc. Además, se utiliza en el diseño de sistemas de liberación modificada de fármacos de diversa naturaleza, principalmente hidrofóbicos (Silver y Garg, 1997).

- Fibrinógeno y fibrina. El fibrinógeno es esencial para la hemostasia. Es una glicoproteína soluble presente en el plasma humano, que forma un gel insoluble al convertirse en fibrina, por la acción trombina. Tiene una gran utilidad como agente hemostático, en la reparación de nervios, en neurocirugía, en cirugía oftálmica, en cirugía cardiorácica, en la unión y reconstrucción tisular, etc. (Weisel y Cederholm-Williams, 1997).

- Polímeros de base proteica plásticos y elásticos. Están constituidos por secuencias peptídicas repetidas y tienen la capacidad de pasar de un estado de matriz elástica a un estado plástico, según la temperatura de trabajo y la secuencia de péptidos que lo constituyen. Esta capacidad de interconversión es fundamental para su biodegradación. Entre sus aplicaciones destacan el diseño de sistemas transportadores de fármacos, la reconstrucción tisular o el diseño de prótesis urológicas (Urry y cols., 1997).

- Polímeros proteicos diseñados genéticamente. Este tipo de polímeros, de origen sintético, son el resultado de una combinación de métodos biológicos y químicos, dirigidos genéticamente, y están constituidos

por bloques repetidos de aminoácidos. La elaboración de una nueva proteína implica el diseño, la síntesis química y la polimerización de una plantilla génica que codifica la secuencia de aminoácidos de la proteína deseada. Los polímeros sintéticos análogos proteicos están basados en la estructura de la seda, la elastina, el colágeno y la queratina, entre otras proteínas; y presentan muy buenas propiedades de biocompatibilidad e inmunogenicidad, por lo que son adecuados para el diseño de materiales biosanitarios (Cappello, 1997).

I.1.4.3. Otros polímeros empleados en la elaboración de productos sanitarios.

- Siliconas. El polímero inorgánico más importante es el siloxano, base de las resinas de silicona, en el que el carbono está sustituido por silicio en la cadena lineal, unido a oxígeno, dando lugar a un polímero de gran estabilidad. Este compuesto se obtiene a partir de la policondensación de monómeros, formando una estructura reticulada, elástica y flexible. Es muy utilizado en la fabricación de materiales para implantes por su estabilidad e histocompatibilidad, como, por ejemplo, catéteres intravenosos, sondas urológicas de larga implantación, cánulas oftalmológicas, tubos de drenaje quirúrgico, cerclajes, láminas de eventración, apósitos de heridas, cánulas de traqueotomía, laríngeas, implantes y prótesis, aceites protectores oftálmicos, segmentos de bombas de infusión, etc.
- Caucho-Látex. Se obtiene de forma natural o artificial; en el primer caso del jugo lácteo del árbol *Havea brasiliensis*, tratándose con amoníaco (estabilizador) para evitar su aglomeración, antioxidante (aminas y fenoles aromáticos), conservantes (p-fenilendiamina), azufre para el reticulado de las moléculas filiformes, carbonato de calcio para evitar la adhesión y favorecer la uniformidad del espesor del látex

sobre el molde. Es muy utilizado en la elaboración de sondas urológicas y digestivas (balones y tubos), compresores de isquemia, vendajes elásticos, manguitos, peras de irrigación, chupetes, tomas de adición de medicación, guantes, tubuladores de drenaje, drenajes quirúrgicos, etc.

- Poliisopreno. Es un polímero obtenido por síntesis (caucho sintético). Es un elastómero con las mismas aplicaciones que el caucho. Se utiliza mucho en la fabricación de tapones y tomas de adición de medicamentos.

- Vinilos. Grupo de polímeros de gran importancia y amplia aplicación como componentes de productos sanitarios. Tienen en común la presencia del grupo ($\text{CH}_2=\text{CH}-$). Dentro de este grupo destacan los polivinilalcoholes, los polivinilacetales, los vinilidenos y los vinilcloruros. El alcohol polivinílico es utilizado en la elaboración de plásticos biosolubles y biodegradables (bolsas de recogida de ropa en hospitales), algún tipo de apósito lavable, etc. Los polivinilacetales se utilizan en la elaboración de apósitos de sujeción, tapones intranasales de epistaxis, parches de hemostasia. La utilidad del polibutadieno deriva de su propiedad elastómero, por lo que se utiliza en la elaboración de drenajes quirúrgicos, vendas elásticas, tapones de fluidos, guantes quirúrgicos para alérgicos al látex, etc. Finalmente, el cloruro de polivinilo es probablemente el termoplástico más extendido en la fabricación de productos sanitarios. Se emplea en la fabricación de sondas (endodigestivas, urológicas, traqueales, etc.), catéteres intravenosos, bolsas (orina, nutrición parenteral y enteral), contenedores, drenajes, etc.

- Etilvinilacetato. Copolímero del etileno y el acetato de vinilo, muy utilizado en la fabricación de productos sanitarios de propiedades parecidas al PVC. Es elástico y termoplástico. Se utiliza como

componente multilaminar de las bolsas de nutrición parenteral, de bolsas de hemoderivados, de bolsas enterales, de líneas de fluidos, etc.

- **Acrílicos.** En general, tienen buenas propiedades ópticas, con excelente comportamiento en condiciones ambientales, por eso algunos de ellos son usados como agentes adherentes o para la fabricación de lentes oculares. En este grupo destacan los poliacrilatos, los polimetacrilatos y los copolímeros del acetonitrilo. Los principales representantes del grupo de los poliacrilatos es el policianoacrilato (ya comentado) y el poliacrilato de sodio. Éste último se incorpora en la fabricación de dispositivos de higiene personal, tipo bragapañal o salvacamas. Los polimetacrilatos son compuestos poliméricos del metacrilato con aplicaciones como adherentes, muy utilizados para adherir implantes de hueso en el cráneo. Los copolímeros del acetonitrilo, butadieno y estireno son materiales fuertes y ligeros, utilizados para fabricar punzones de equipos de infusión, armazones de filtros, etc.

- **Polietileno.** Polímero del etileno con peso molecular entre 1.500-10.000 Da, muy utilizado en la elaboración de productos sanitarios. El polietileno de baja densidad se utiliza en microgofrados, con buen tacto en pañales, absorbentes, etc. También se emplea en la fabricación de mascarillas quirúrgicas, envases de fluidos y medicamentos, bolsas o contenedores de fluidos biológicos (orina, etc.), en contenedores rígidos de laboratorio, en jeringas de un solo uso, ciertos tipos de apósitos, etc.

- **Celulosa.** De origen natural o sintético, convenientemente tratada, conforma polímeros utilizados en la manufacturación de dializadores para hemodiálisis (capilares de filtración biocompatibles). En general, las fibras de celulosa tienen menor resistencia que las de algodón, y

aportan una menor higiene y desinfección al no sufrir el proceso de blanqueo, que sí ocurre con el algodón (tratamiento con sosa). Cuando se oxida, se magnifican las propiedades termostáticas del producto resultante. Se utiliza ya sea en la confección de apósitos, vendas, como relleno de pañales, empapadores, salvacamas, como acetatos de celulosa en dializadores, como visco-elásticos en dispersión coloidal, así como en cirugía oftálmica, etc.

- Algodón. Fibra vegetal obtenida de la planta herbácea *Gossypium hirsutum*. Es una forma de celulosa, convenientemente colorada, blanqueada e hilada. Es necesario desengrasarla para obtener la mejor de sus propiedades, la hidrofiliidad. Se emplea fundamentalmente en la confección de gasas, compresas, apósitos, algunos tipos de vendas, pañales y productos de higiene personal, etc. En la mayoría de los casos, hay que obtener previamente hilos que son tejidos para obtener gasas y vendas.

- Tejido no tejido o “non woven”. Son mezclas de celulosa con polímeros plásticos (polipropilenos o poliésteres). En ocasiones, las fibras de celulosa se unen entre sí por la adición de sustancias adhesivas. La unión de celulosa y polímeros se realiza por medios físicos, a través de chorros de agua o aire a presión, que mezclan y orientan las fibras, evitándose la adición de colas o ligantes. Este material tiene la ventaja de que consume subproductos de la destilación del petróleo (poliésteres). Integra la cobertura quirúrgica (paños, fundas de mesa, batas, calzas, gorros quirúrgicos, mascarillas, etc.), pudiéndose encontrar también en materiales de higiene y protección.

- Ácido hialurónico e hialuronato sódico. El ácido hialurónico, tanto en su forma ácida como en su sal sódica, es cada vez más utilizado en

Medicina y se le considera un producto sanitario. Químicamente es un polisacárido de los glicosaminoglicanos, la conformación molecular es larga y recta, de longitud variable (disacáridos de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico). Su origen puede ser natural o mediante ingeniería genética. Se utiliza en Traumatología y Reumatología, para infiltración en articulaciones con artrosis, actuando como lubricante y estimulando probablemente la síntesis del ácido hialurónico endógeno. En su forma ácida, se utiliza como viscoelástico protector en implantes de lentes intraoculares, extrayéndose una vez cumplida su función.

- Alginatos. Obtenidos a partir de algas pardas marinas en forma de sales cálcicas o sódicas. Se utilizan en la elaboración de apósitos, generalmente para el tratamiento de úlceras cutáneas, también se encuentran formando hidrogeles viscosos o laminares.
- Fluorocarbonados y perfluorocarbono. Los integran diferentes homopolímeros o copolímeros como el tetrafluoroetileno, trifluorocloroetileno, vinilideno fluoruro, etc. Tienen en común la presencia de átomos de flúor. En general, presentan elevada estabilidad y seguridad, son poco atacables y muestran una buena resistencia eléctrica, con baja absorción y permeabilidad. Una de las marcas, Teflón[®], de amplio uso como biomaterial en la elaboración de productos sanitarios, es el politetrafluoroetileno, material poco elástico, rígido, pero con una extraordinaria inercia química y biológica, y una elevada histocompatibilidad. Forman parte de fibras porosas para mallas de soporte más flexibles que el polipropileno, y son muy utilizados en la elaboración de cánulas de los catéteres intravenosos cortos, prótesis valvulares, prótesis de timpanoplastia, tubos de ventilación, etc. El perfluorocarbono (DK-Line[®]) es un polímero del perfluoro 1,3-dimetilciclohexano, que no se adhiere a los tejidos y se emplea en Oftalmología en vitrectomías.

- Policarbonato A. Constituye una resina sintética obtenida por condensación de polifenoles, bisfenol A y fosgeno. Se utiliza en prótesis, biberones infantiles, gafas de protección, frascos de laboratorio, etc.
- Poliamidas. Polímeros de la hexametilendiamina y el ácido dicarboxílico. Si bien, pueden tener como origen la urea o la caseína, etc. Componen una familia variada, siendo el más conocido el Nylon[®]. Se utilizan en la elaboración de mallas quirúrgicas, filtros de líquidos y partículas, suturas quirúrgicas, etc.
- Polialquilimidas. Derivados sintéticos imídico polialquilados que, unidos al agua en un 97 %, generan una formación reticular tridimensional que da lugar a un hidrogel. Se utilizan en cirugía plástica, para relleno y reparación de depresiones de tejidos blandos.
- Polipropileno. Es un polímero hidrocarbonado lineal del propileno, que presenta diferentes conformaciones y tiene aplicaciones muy variadas. En Cirugía se utiliza en forma de mallas de sujeción (eventración, hernias, etc.). También se emplea en la elaboración de líneas de bolsas, tapones de jeringas, cuerpos de jeringas de un solo uso, armazón de filtros, envases de instrumentos de precisión quirúrgica, válvulas de drenaje, contenedores de líquidos, frascos de fluidoterapia, suturas no reabsorbibles, etc.
- Poliéster. Polímero del polietilentereftalato que se presenta en forma de fibras, de elevado peso molecular y con una compleja estructura química. Se emplea en la elaboración de suturas quirúrgicas no reabsorbibles, bolsas de esterilización, esparadrapos y apósitos.

- Polietersulfona. Polímero termoplástico sintético obtenido por condensación del bisfenol A y la di-p-fluorofenilsulfona. Se utiliza en la elaboración de capilares de filtros de hemodiálisis.

I.1.5. APLICACIONES FARMACÉUTICAS DE LOS POLÍMEROS.

En Farmacia, la mayoría de los sistemas de transporte y liberación modificada son sistemas poliméricos que engloban el principio activo o cualquier otro agente biológico en su interior. La velocidad de liberación del principio activo es controlada por las propiedades del polímero. Si bien, existen otros factores de menor influencia, tales como el pH del medio de liberación. Teniendo en cuenta estos factores, es posible conseguir sistemas de liberación que actúen lentamente y de forma continua durante largos periodos de tiempo. Además, los sistemas poliméricos presentan la ventaja de que son capaces de mantener las concentraciones plasmáticas de fármaco dentro de niveles terapéuticamente eficaces. Finalmente, estos sistemas poliméricos biodegradables también encuentran aplicación como soporte de células vivas, para la sustitución de tejidos, y en piezas y dispositivos para fijación de fracturas, diagnóstico o tratamiento (Cuadrado, 1996).

Como ejemplo de formas de dosificación basadas en la incorporación de principios activos a polímeros, podemos citar:

- Geles hidrófilos. Los polímeros utilizados en estas formas semisólidas tópicas, proporcionan al producto final mejores características reológicas y organolépticas, lo que hace que sean de agradable aplicación y que permanezcan en contacto con la superficie cutánea un

tiempo apropiado. Además, influyen en la cinética de liberación de los principios activos o activos cosméticos (Ruiz y cols., 1991).

- **Microcápsulas y nanocápsulas.** La Industria Farmacéutica está desarrollando distintos procesos de encapsulación de fármacos. Debemos tener en cuenta el enorme potencial que esta tecnología representa para resolver distintos problemas de formulación y dosificación como, por ejemplo, la liberación prolongada, sostenida o controlada de principios activos desde distintas formas de dosificación como cápsulas, comprimidos, inyectables, polvos, formas tópicas, etc. La obtención de microcápsulas y nanocápsulas permite también resolver problemas como el sabor de drogas amargas, la separación de materiales incompatibles entre sí, la protección de sustancias químicas frente a la humedad u oxidación y la modificación de las características físicas de un material, facilitando de esta manera su manipulación en los procesos de formulación (Brannon-Peppas, 1995).
- **Microesferas y nanoesferas.** La inclusión de este tipo de sistemas en formulaciones de acción controlada o sostenida, constituye una estrategia sumamente interesante para el transporte de fármacos (Gallardo y cols., 2005).
- **Comprimidos matriciales y comprimidos flotantes.** Prolongan el tiempo de tránsito gástrico e intestinal, aumentando de este modo la biodisponibilidad, especialmente en el caso de fármacos que poseen ventanas de absorción (Steenpaß y cols., 2000).
- **Inyectables.** La vía parenteral es una vía de administración rápida que evita pérdidas de fármaco por efecto de primer paso u otros procesos. Además, permite la concentración del fármaco en el lugar de acción, de tal modo que se obtiene la máxima actividad farmacológica con

mínimos efectos adversos. El uso de polímeros permite, además, controlar la velocidad y duración del proceso de liberación, mediante una selección adecuada del tamaño y tipo de partícula. Si bien hay que tener en cuenta la necesidad de que estas partículas sean biocompatibles, no tóxicas, biodegradables y que no causen efectos indeseados en el lugar de administración (Arias y cols., 2005; 2006).

- Suspensiones para administración oral. Consiguen controlar la liberación del principio activo, permitiendo reducir la pauta posológica. Además, permiten enmascar propiedades organolépticas desagradables y facilitan la administración en aquellas personas con problemas de deglución. Por último, este tipo de formas de dosificación facilitan la administración de fármacos (Morales y cols., 2004).
- Colirios y gotas oftálmicas. Al incorporar un sistema polimérico a un vehículo acuoso se incrementa su viscosidad, lo que conlleva un aumento del tiempo de permanencia del fármaco en el lugar de administración y, por lo tanto, la prolongación de sus efectos terapéuticos. Con este objetivo, se ha prodigado la utilización de polímeros en formulaciones oftálmicas. Por ejemplo, los colirios de látex no son más que dispersiones coloidales de diferentes polímeros que en medio acuoso originan una disolución fluida, pero al entrar en contacto con el líquido lagrimal pasan a un estado de gel de elevada viscosidad debido a un cambio de temperatura o a un cambio de pH (Chien, 1992; Desai y cols., 1995).

I.2. LÁTEX EN FARMACIA.

Se definen como dispersiones acuosas de un polímero insoluble en agua (Gurny y cols., 1979). Este tipo de dispersiones coloidales heterogéneas son muy inestables y sus propiedades (estabilidad, tamaño de partícula, etc.) dependen directamente del proceso de obtención. De esta manera, la clasificación de los látex se lleva a cabo en función del método de obtención y del origen (El-Aasser, 1979). En cuanto al método de obtención, se dividen en:

- Látex verdaderos. Se obtienen mediante la polimerización de un monómero emulsionado o disuelto en la fase acuosa (El-Aasser y Fitch, 1987). En su aplicación como transportadores de fármacos, presentan ciertos problemas de toxicidad debido fundamentalmente a la presencia de monómeros residuales de bajo peso molecular. También tienen como inconveniente que no son biodegradables.
- Pseudolátex. Se elaboran mediante la emulsión de un polímero preformado (Marty y Oppenheim, 1977). Se caracterizan por una estabilidad baja, debido a su mayor tamaño. En su preparación suelen emplearse polímeros termoplásticos insolubles en agua como la etilcelulosa, el acetofalato de celulosa y otros derivados celulósicos.

Con respecto a su origen, los podemos clasificar en:

- Naturales. Tienen origen vegetal y los encontramos en las suspensiones coloidales de partículas estabilizadas por proteínas.
- Sintéticos. Se preparan a partir de monómeros, con la ayuda de catalizadores y agentes tensioactivos, en medio acuoso mediante un proceso de polimerización en emulsión.
- Artificiales o pseudolátex. Formados por un polímero ya existente dispersado en agua por homogeneización a alta presión.

Además de utilizar este tipo de polímeros para la síntesis de látex, se pueden utilizar también derivados acrílicos como la polivinilpirrolidona y el acetato de polivinilo, obteniéndose Kollidon[®] SR.

La mayoría de los látex comercializados se preparan por polimerización del monómero previamente emulsionado o disuelto en la fase acuosa. En el campo farmacéutico las dispersiones de polimetacrilatos (p.ej., Eudragit[®] E y L) son preparadas mediante esta técnica (Bodmeier y Paeratakul, 1990). Sin embargo, el uso de este tipo de sistemas transportadores presenta dos problemas (Gurny, 1983): *i*) la ausencia de biodegradación de la mayoría de los polímeros; y *ii*) la posibilidad de que se produzcan reacciones tóxicas por la presencia de fracciones de bajo peso molecular, principalmente monómeros.

Estas desventajas y la imposibilidad de obtener látex por polimerización en emulsión, condujeron al desarrollo de una nueva tecnología: los pseudolátex. La técnica de preparación de los pseudolátex es diferente de la de los látex propiamente dichos, ya que consiste en la emulsión de un polímero preformado. Esta técnica tiene la ventaja de poderse aplicar a derivados que no pueden fabricarse por polimerización *in situ* y, por otro lado, evita la aparición de monómeros residuales tóxicos. También, mediante este procedimiento se pueden obtener látex constituidos por polímeros naturales (celulosa) o sintéticos (poliestireno). Como ejemplos de látex obtenidos mediante esta técnica podemos citar el Aquacoat[®] (dispersión acuosa de etilcelulosa) y el Aquateric[®] (dispersión acuosa de acetofthalato de celulosa).

La viscosidad de los pseudolátex es un parámetro independiente del peso molecular del polímero dispersado. Así pues, se pueden incorporar grandes cantidades de polímero (hasta un 30 %), manteniendo una baja viscosidad. Además, los pseudolátex son mucho más resistentes al ataque microbiano, un

factor importantísimo en la formación de soluciones acuosas de polímeros (Harris y Ghebre-Sellassie, 1989).

I.2.1. LÁTEX COMO SISTEMAS TERAPÉUTICOS.

Actualmente, los látex se están utilizando en campos muy variados que van desde la desinfección de aguas residuales, hasta el diseño de soportes de reacciones químicas (Hayretting, 1996). También se utilizan en las técnicas de marcaje de parásitos (Gooyer y cols., 1997), en la encapsulación de lípidos (Cao y cols., 1997) y, sobre todo, en el campo farmacéutico como sistemas de liberación modificada de fármacos (Singh y cols., 1996; Nuño y cols., 1999). Debemos señalar la enorme importancia del proceso de elaboración, ya que ello va a condicionar tanto el tamaño de partícula como la estabilidad del sistema obtenido.

La gran superficie específica que presentan los látex hace que puedan transportar una gran cantidad de fármaco. Los látex son muy utilizados en la elaboración de sistemas transportadores de fármacos de muy diversa naturaleza: nanopartículas, microesferas, nanocápsulas, liposomas (Lamas y cols., 1998; Arias y cols., 2007). Debido a su pequeño tamaño submicroscópico estos sistemas ofrecen una amplia gama de interesantes aplicaciones, entre las que destacan: *i*) trasplantes de médula ósea; *ii*) inmunoensayos; *iii*) sistemas extracorporales y de hemoperfusión; *iv*) identificación y enumeración de poblaciones linfocitarias; y *v*) sistemas transportadores de fármacos. Para ser utilizadas con esta última finalidad, las partículas poliméricas deben ser biocompatibles, biodegradables, no tóxicas, estables, de vida media aceptable, con un tamaño adecuado para penetrar en los capilares, permitiendo la captación y liberación del fármaco de forma controlable. A continuación destacamos algunas de sus aplicaciones en diferentes vías de administración.

I.2.1.1. Utilización vía parenteral.

El interés principal de estos sistemas reside en permitir la preparación de formulaciones inyectables de liberación modificada con una histocompatibilidad mejor que las formas de dosificación convencionales.

De forma experimental, se preparó el primer pseudolátex para uso parenteral, mediante emulsión directa. El principio activo se encontraba dispersado en las partículas de látex y se utilizó un tensioactivo no iónico para la preparación del mismo (Suzuta, 1983). Por otro lado, se ha estudiado con éxito el empleo en animales de testosterona vehiculizada en un látex biodegradable y biocompatible de ácido poliláctico (PLA), tras su adición en el proceso de obtención del mismo (Vanderhoff y cols., 1979; Gurny y cols., 1979). La cinética de liberación obtenida era 10 veces más lenta que el inyectable oleoso correspondiente. Este sistema generó concentraciones plasmáticas casi constantes durante dos semanas.

I.2.1.2. Utilización vía oral.

En la industria farmacéutica se utilizan los látex en la elaboración de películas poliméricas para el recubrimiento de comprimidos y para la obtención de comprimidos matriciales, como formas de dosificación de acción prolongada (Marín y cols., 1988).

En la elaboración de formulaciones líquidas orales y aerosoles, se están realizando numerosos estudios con el objetivo de intentar aumentar la eficacia y la especificidad de las capas poliméricas, para disminuir la toxicidad y aumentar su uso en la formulación farmacéutica.

I.2.1.3. Utilización vía oftálmica.

La administración de fármacos en formas de dosificación de administración ocular, tiene como principal objetivo incrementar el tiempo de residencia del principio activo en el lugar diana para lograr, de esta manera, un adecuado efecto terapéutico (Gurny, 1981; Haslam y cols., 1984).

Se han desarrollado geles oftálmicos con un punto de transición sol-gel a los 30 °C. Estas formulaciones inicialmente tienen una baja viscosidad y gelifican cuando entran en contacto con la córnea en el saco conjuntival (Navarro y Fauli, 1996). La viscosidad que presentan inicialmente estas formas de dosificación es comparable a las de las gotas oftálmicas convencionales, si bien la solubilidad del polímero depende del pH. Así, cuando la preparación es ligeramente ácida (pH = 4.5) y se aplica en el ojo (pH = 7.2), se produce la destrucción del látex por la disolución del polímero, generándose un gel de mayor viscosidad en el saco conjuntival. De esta manera, el proceso de eliminación natural del medicamento se ralentiza de forma significativa mediante la formación de un reservorio in situ (Gurny, 1983). Como el gel obtenido es demasiado viscoso y no puede ser eliminado inmediatamente por el líquido lacrimal, se logra que el principio activo se libere lentamente a medida que el gel se va disolviendo. De esta manera, se obtiene una liberación prolongada que permite reducir hasta la mitad el número de dosificaciones diarias. Además, el gel obtenido no modifica el estado de la córnea, ni compromete en ningún momento la visión. Este tipo de sistemas se ha ensayado con éxito en principios activos como el clorhidrato de pilocarpina y análogos (Boye y cols., 1985; Couvreur y cols., 1985).

I.2.1.4. Utilización vía tópica.

Los látex son muy utilizados en la obtención de formas de dosificación de administración tópica. Entre los diferentes principios activos ensayados destacan los glucocorticoides (Ruiz y cols., 1994), el peróxido de benzoilo (Mena y cols., 1994) o el ácido salicílico y algunas de sus sales (Zouaki y cols., 1998). Además, se ha analizado la influencia de la concentración del polímero, el tipo de

excipientes, así como los tipos de plastificantes en la liberación de estos principios activos.

Por otro lado, este tipo de material también ha sido utilizado en la preparación de sistemas dérmicos y transdérmicos (Al-Kholouri y cols., 1986). Los polímeros utilizados con este fin deben presentar una buena difusión, flexibilidad y tolerancia. Los fármacos se vehiculizan en forma de solución o suspensión, siendo atrapados por una matriz de látex mediante fenómenos estéricos y uniones intermoleculares.

I.3. SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS.

Son sistemas dispersos bifásicos y heterogéneos en los que la fase interna se encuentra uniformemente distribuida en la fase externa, también llamada medio de dispersión o vehículo (Hiestand, 1972). Si la fase interna está formada por uno o más ingredientes galénicamente o farmacológicamente útiles, reciben el nombre de suspensiones farmacéuticas. Éstas deben reunir una serie de requisitos en su preparación, los cuáles no son obligatorios en otros sistemas coloidales (Nash, 1988; Swarbrick y Boylan, 2005): *i*) ausencia de componentes tóxicos o peligrosos; *ii*) estabilidad coloidal o fácil redispersión tras un periodo más o menos largo de almacenamiento; *iii*) estabilidad química, pues el principio activo no puede ser alterado por el medio dispersante, la luz, etc.; *iv*) propiedades organolépticas adecuadas; y *v*) ausencia de contaminación microbiológica durante su manipulación y almacenamiento.

Las numerosas ventajas de las suspensiones como formas de dosificación, justifican el interés por utilizarlas como formas de dosificación de elección. Además, permiten el desarrollo de un producto líquido que contiene una cantidad

apropiada de principio activo en un volumen razonable, lo que facilita la administración de fármacos insolubles, así como una correcta y fácil dosificación. Por ejemplo, en el caso de la hidrocortisona, la neomicina o las sales de oxitetraciclina, la estabilidad química bajo esta forma de dosificación es mayor que en soluciones acuosas (Morefield y cols., 1987; Ansel y Popovich, 1990). Además, las suspensiones son muy útiles en el enmascaramiento de características organolépticas desagradables. Por ejemplo, el cloranfenicol tiene sabor amargo, por lo que se utiliza su base insoluble en forma de suspensión (Ofner y cols., 1988).

También se utilizan las suspensiones farmacéuticas en el diseño de sistemas de liberación modificada de fármacos, por su utilidad en el control de la velocidad de liberación de principios activos. Esto es posible gracias a las propiedades físicas del vehículo coloidal o a la naturaleza de las uniones fármaco-vehículo (Stuernagel, 1989; Bodmeier y Paeratakul, 1990; Chukwu y cols., 1992; Ruiz y cols., 1994; Vera y cols., 1997).

I.3.1. COMPONENTES DE LAS SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS.

En la actualidad la industria farmacéutica exige a las suspensiones determinadas características para asegurar una: *i*) estabilidad terapéutica y farmacotécnica; *ii*) biodisponibilidad controlada; y *iii*) presentación aceptable y atractiva para el enfermo. Esto implica no considerar solamente los aspectos fisicoquímicos de los principios activos formulados, sino también los demás componentes de la fórmula: modificadores de pH, isotonzantes, antioxidantes, secuestrantes, humectantes, correctores organolépticos, etc. (Nash, 1988).

Entre las características del principio activo insoluble a tener en cuenta, destacan: *i)* concentración y densidad del polvo; *ii)* facilidad de humectación (liofobia o liofilia); *iii)* dimensión y distribución del tamaño de las partículas; *iv)* grado de floculación (características eléctricas de las partículas); *v)* formas cristalinas (modificación de los cristales); *vi)* caracteres organolépticos; y *vii)* estabilidad y compatibilidad con los otros componentes de la suspensión.

Con respecto al vehículo utilizado, lo más común es que sea agua destilada y desionizada, o una disolución hidroglicérica o hidroxigliceroalcohólica (siempre con alto contenido alcohólico). Son escasas las suspensiones con vehículos no acuosos, las cuáles se usan principalmente vía tópica (Guyon y cols., 1992).

Dependiendo de la vía de administración y, también, de los requerimientos fisicoquímicos de la suspensión, en unos casos u otros la composición final de la suspensión diferirá, pero generalmente los componentes usados en la formulación de suspensiones farmacéuticas, además del vehículo acuoso y del principio activo insoluble, son: agentes humectantes, agentes estabilizantes, reguladores del pH y otros aditivos (protectores, modificadores de las características organolépticas, etc.).

I.3.1.1. Agentes humectantes.

La humectación de las partículas implica la sustitución del aire adsorbido en el sólido por un líquido. La humectación es un proceso muy importante porque muchos fármacos son hidrófobos y, cuando son dispersados en agua, tienden a moverse hacia la superficie del preparado. Por esta razón, se debe reducir la energía libre superficial para disminuir el ángulo de contacto del agua con ellos. Con este objetivo se utilizan los agentes tensioactivos (Rieger, 1988). La concentración de éstos en el sistema debe controlarse, ya que un exceso puede provocar la formación de espumas y características organolépticas desagradables. Como regla general, el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de los tensioactivos no iónicos usado para facilitar la humectación de las partículas debe estar entre 7 y

10. Como ejemplo de tensioactivos utilizados en la elaboración de suspensiones farmacéuticas, podemos citar el laurilsulfato sódico, los tweens, el bromuro de cetiltrimetilamonio, los spans,... También se suelen usar polímeros hidrófilos, glicerina, propilenglicol y etanol (Higuchi y cols., 1989).

I.3.1.2. Agentes estabilizantes.

Las suspensiones son termodinámicamente inestables y tienden fácilmente a la separación de fases, visible por la aparición de un sedimento en el fondo del envase. Cuando las partículas en suspensión forman un sedimento voluminoso y poco coherente, estamos ante una suspensión floculada. Si, por el contrario, las partículas permanecen separadas y se genera un sedimento de pequeño volumen con tendencia al “caking”, la suspensión se dice que es defloculada (Sellés, 1995). Reservamos el comentario detallado sobre las propiedades de ambos tipos de suspensiones para el capítulo IV.

Así pues, existen numerosos compuestos que nos permiten un mejor control de la estabilidad y de la sedimentación de las partículas, entre las que cabe mencionar los agentes defloculantes y floculantes.

- Agentes defloculantes y dispersantes.

Las partículas del sólido en suspensión tienen características eléctricas superficiales, que dificultan o impiden su dispersión homogénea en la fase líquida o que provocan sedimentos compactos que no se dispersan mediante agitación. Los agentes defloculantes favorecen la rotura de estos agregados y flóculos, siendo su mecanismo de acción heterogéneo.

Algunos de ellos, como las sales orgánicas del ácido sulfónico, actúan generando una carga eléctrica en la superficie de las partículas o incrementando la carga eléctrica de las mismas, sin alterar la tensión interfacial sólido-líquido. Sin

embargo, la mayoría son tóxicos, excepto las lectinas y sus derivados (Nash, 1988).

En otros casos, el control del grado de dispersión se realiza mediante el recubrimiento de las partículas con polímero no iónicos cuyas cadenas se hidratan en contacto con el medio acuoso. Este proceso se llama estabilización entálpica, porque la repulsión entre las partículas se basa en cambios desfavorables de la entalpía del sistema (Florence y Attwood, 1988). De esta forma actúan los copolímeros del alcohol polivinílico y el acetato de polivinilo en suspensiones de hidróxido de aluminio.

- Agentes floculantes.

La floculación es una propiedad de gran interés en las suspensiones farmacéuticas. Es un proceso que permite a las partículas sedimentar formando flóculos voluminosos, esponjosos y fáciles de redispersar. Los agentes floculantes son sustancias capaces de modificar el potencial zeta de una partícula, haciendo que el sedimento obtenido sea fácilmente redispersable.

Uno de los métodos para conseguir una floculación controlada consiste en la adición de electrolitos o tensioactivos de carga opuesta a las partículas del principio activo, ya que de esta manera se reduce el potencial zeta de las partículas y, por lo tanto, las fuerzas repulsivas entre partículas son poco intensas. Bajo estas condiciones, las fuerzas de Van der Waals atraen a las partículas y se produce la floculación, una agregación débil y reversible. De la concentración de iones presentes en el medio depende el grado de floculación que adquieran las partículas en suspensión. En Farmacia, se procura obtener suspensiones floculadas por permitir una correcta dosificación al ser fácilmente redispersables y homogeneizables.

Sin embargo, esta no es la mejor forma de conseguir un control sobre la estabilidad del sistema. La cantidad de electrolito necesaria puede ser muy alta si la carga superficial de la partícula es moderada. Además, pueden aparecer otros efectos indeseables cuando se usan polielectrolitos. La floculación se logra más fácilmente con iones de mayor carga, como las sales de aluminio o calcio (Delgado y cols., 1990; Gallardo y cols., 1994). Además, también se han realizado ensayos con electrolitos más complejos, como los aminoácidos (Gallardo y cols., 1996).

Actualmente, se estudia el uso de polímeros para controlar la estabilidad, ya que pueden interaccionar con las partículas dispersas, dando lugar a la formación de complejos polímero-partícula (Hunter, 1993).

En la actualidad, existe una amplia gama de polímeros sintéticos que pueden utilizarse como agentes estabilizantes. Los carbopoles son los más ampliamente utilizados (Goodrich, 1981; Ruiz y cols., 1987; Delgado y cols. 1990). Están constituidos por mezclas del polímero del ácido poliacrílico y la alil sacarosa. Sin embargo, debemos tomar algunas precauciones, principalmente en lo concerniente a las posibles interacciones entre el principio activo y el polímero. Por ejemplo, principios activos catiónicos como el clorhidrato de prometazina o difenhidramina precipitan cuando se ponen en contacto con este polímero de carga negativa (Boyland y cols., 1983).

Otro compuesto utilizado para el control de la estabilidad de las suspensiones es el anhídrido silícico coloidal. Se utiliza sobretodo en la estabilización de suspensiones farmacéuticas no acuosas por su capacidad de formar geles en soluciones no polares. De hecho, mientras se precisa una concentración de sílice del 20 al 30 % para formar geles estables en vehículos acuosos, un 3 - 6 % es suficiente en el caso de los vehículos no acuosos.

La sílice es un ejemplo de la gran variedad de sustancias protectoras coloidales (Swarbrick y Boyland, 2005). Además, podemos citar los derivados

celulósicos, las arcillas, las resinas naturales o los polímeros. Pueden ser adsorbidos en las partículas de principio activo aumentando la fuerza de hidratación de la capa formada alrededor de ellos, favoreciendo así su estabilidad (Hiestand, 1972).

I.3.1.3. Agentes viscosizantes.

Si bien la viscosidad de una suspensión está directamente determinada por la proporción en que se encuentra la fase dispersada con relación al volumen total, son pocas las fórmulas que no incluyen algún agente viscosizante. Con el incremento de la viscosidad del sistema, se reducen los movimientos de las partículas y la frecuencia de colisiones entre ellas, por lo que también disminuye la formación de agregados que sedimentarían rápidamente formando depósitos difíciles de redispersar. Sin embargo, debe considerarse la capacidad de flujo natural del medicamento desde su envase, lo que obliga a adecuar las condiciones reológicas del vehículo a las características del principio activo.

Los agentes modificadores de la viscosidad utilizados en la preparación de suspensiones orales deben reunir algunos requisitos generales, entre los que pueden mencionarse: *i)* no modificar por estacionamiento las condiciones reológicas preestablecidas en la preparación del producto; *ii)* compatibilidad con el resto de componentes de la fórmula; *iii)* carecer de actividad terapéutica, tóxica o irritante; y *iv)* ser solubles en agua, o hincharse en su presencia. Es decir, poseer propiedades fuertemente hidrofílicas, formando mucílagos en medio acuoso.

La elección del agente viscosizante adecuado exige un estudio exhaustivo de la naturaleza del principio activo y de las condiciones requeridas en el producto terminado. Todos estos agentes actúan incrementando la viscosidad del sistema, se adsorben sobre la superficie de las partículas dificultando la sedimentación y el crecimiento cristalino. Entre los agentes más utilizados destacan los derivados celulósicos, las arcillas, las gomas y los polímeros.

- Derivados celulósicos.

Se obtienen a partir de la α -celulosa, mediante modificación química del grupo hidroxilo de la molécula. Esta modificación le aporta características viscosizantes bien definidas, y propiedades físicas y químicas estables. Su coste es relativamente bajo, por lo que tienden a sustituir a viscosizantes de origen natural. Este tipo de agentes viscosizantes se caracterizan por (Zatz, 1985): *i*) poder aceptar electrolitos a concentraciones moderadamente bajas, sin alterarse significativamente su estabilidad (la celulosa microcristalina es una excepción, ya que puede flocular en presencia de pequeñas cantidades de sales); y *ii*) una fácil contaminación por microorganismos. De ahí que se precise el uso de conservantes antimicrobianos.

En este apartado se incluyen todos los derivados semisintéticos de la celulosa (metil, etil o propilcelulosa, por citar algunos), los cuáles pueden aumentar significativamente la viscosidad de la suspensión. Uno de los más usados es la carboximetilcelulosa sódica, aunque su carácter aniónico impide su uso con principios activos catiónicos.

Destaca también por su amplia utilización con este objetivo el Avicel[®]. Un derivado de la celulosa que ha sido utilizado al 1 % (p/v) en la formulación de suspensiones de sulfametoxazol, las cuáles tienen unas muy buenas propiedades de flujo y de estabilidad (Córdoba y cols., 1984).

- Arcillas.

Son sustancias con capacidad para hincharse en presencia de agua, formando mucílagos o geles dotados de propiedades tixotrópicas, debido a la estructura cristalina que poseen. Su dispersión en agua requiere una elevada agitación y son más estables a pH alcalino. Además, debe tenerse la precaución de

que el alcohol y los electrolitos reducen la viscosidad generada por estos agentes. Los más utilizados son la bentonita, la hectorita, la atapulgita, el silicato de Al^{3+} y Mg^{2+} , el caolín y el dióxido de silicio, por citar algunos. Se emplean solos o junto con otros agentes espesantes a concentraciones en torno al 1 % (p/v), dando lugar a suspensiones con buenas características organolépticas.

Se pueden citar numerosos ejemplos del uso de las arcillas en el control de la estabilidad de las suspensiones farmacéuticas. Se han ensayado mezclas de subnitrito de bismuto y motmorillonita (Schott, 1976), y se ha estudiado la influencia de la presencia de montmorillonita en la velocidad de disolución de principios activos poco solubles (McGinity y Harris, 1980).

- Gomas.

Las gomas naturales se utilizan también frecuentemente como coloides protectores (a concentraciones < 0.1 %) o espesantes (a concentraciones > 0.1 %). Son solubles en agua, y muchas tienen carga negativa, por lo que son incompatibles con principios activos catiónicos. Entre los inconvenientes asociados al uso de las gomas, destacan que sufren una fácil contaminación microbiológica y que, además, las propiedades organolépticas de las suspensiones varían con el tiempo. No son compuestos de primera elección, actualmente tienden a ser reemplazadas por derivados celulósicos o por polímeros. Sin embargo, sigue utilizándose la goma agar, los alginatos, la goma guar y la goma xántica (Dickinson, 1992).

Se ha comprobado que la goma xántica presenta menos inconvenientes que muchas otras gomas, ya que tiene una mayor resistencia a la contaminación microbiana, es totalmente soluble en agua caliente y fría, y la viscosidad de las suspensiones que forma es independiente de la temperatura y del pH (Zatz y cols., 1988).

- Polímeros.

Muchos de los componentes hasta ahora mencionados están siendo sustituidos por polímeros más hidrófilos. Si bien estas sustancias muestran una tendencia a formar agregados cuando se dispersan en agua. De ahí que sea preciso incorporarlos a la solución lentamente y bajo agitación constante. Entre ellos destacan los carbopoles (Goodrich, 1981), la polivinilpirrolidona, el polivinilalcohol (Doelker, 1985) y los polietilenglicoles

I.3.1.4. Agentes reguladores del pH.

Por razones de estabilidad muchos principios activos requieren un pH determinado que es necesario establecer y mantener. A ese pH debe supeditarse la naturaleza de los otros componentes de la fórmula. El pH también puede ajustarse para garantizar que el principio activo permanece insoluble. El pH óptimo varía para cada fármaco y debe seleccionarse en función de su solubilidad y estabilidad, pero sin olvidar que el resto de componentes de la suspensión presentan una acción adecuada a ese pH.

Como agentes reguladores del pH se utilizan sistemas tampón no tóxicos que no comprometan la estabilidad física y química de otros componentes de la suspensión, principalmente si son cationes altamente cargados. Los tampones más ampliamente utilizados en la elaboración de suspensiones farmacéuticas son los de citratos y fosfatos. Estos sistemas contienen cationes y aniones doblemente cargados. De ahí que se deban realizar estudios electroforéticos y de estabilidad para comprobar la viabilidad de la suspensión a formular.

I.3.1.5. Otros componentes.

En este apartado se recogen los excipientes que se utilizan para mejorar las características organolépticas, la estabilidad, etc., de una suspensión. Entre ellos destacan los agentes conservantes, los correctores organolépticos, los antiespumantes, etc. Los más importantes son los conservantes, los cuáles se adicionan para prevenir el crecimiento de agentes microbianos en la suspensión. Los más utilizados son los parabenos, los alcoholes, la glicerina, el propilenglicol, los benzoatos y los sorbatos. Todos éstos se utilizan generalmente a concentraciones alrededor del 0.1 - 0.5 % (p/v).

I.3.2. TIPOS DE SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS.

Cuando se afronta el diseño de una formulación farmacéutica, el objetivo básico que se persigue es obtener un sistema que se adapte a los requerimientos de la vía de administración a que se destina. En este apartado se resumen las principales características de los diferentes tipos de suspensiones farmacéuticas.

I.3.2.1. Suspensiones orales.

La elevada importancia de este tipo de suspensiones se ve reflejada en su elevada presencia en el mercado farmacéutico. La concentración de principio activo puede variar considerablemente, siendo lo normal del 2.5 al 5 % (p/v), y el tamaño de partícula de éste se encuentra en torno a 1 μm . Estas suspensiones pueden ser moderadamente inestables, por lo que suelen formularse tal que deban ser reconstituidas en el momento de la administración. Uno de los principales motivos en los que se fundamenta su uso es su especial utilidad en la administración de fármacos a pacientes con problemas para deglutir, especialmente los niños y los ancianos. Otras razones que justifican su uso son: *i)*

la baja solubilidad del principio activo; *ii*) la mejora de las características organolépticas del preparado; *iii*) los problemas de estabilidad química del fármaco; y *iv*) la posibilidad del control de la biodisponibilidad del principio activo, mediante variaciones en el tamaño de partícula, la viscosidad del vehículo, etc.

Entre los principales inconvenientes de este tipo de forma de dosificación, podemos citar: *i*) cambios en la dosis dada realmente al paciente, debido a la sedimentación de las partículas, la formación de polimorfos del fármaco en el medio o fenómenos de crecimiento cristalino (Martínez-Ochárriz y cols., 1994; Gubskaya y cols. 1995); *ii*) la posible evaporación del disolvente puede provocar cambios en la concentración de principio activo; *iii*) cambios de temperatura pueden influir en el crecimiento cristalino de la preparación; y *iv*) posibles interacciones entre los diferentes componentes de la formulación.

De particular interés es evaluar la estabilidad del producto final (Gallardo y cols., 1990). La estabilidad química del principio activo ser revisada desde la etapa de preformulación. Probablemente, la degradación del principio activo por descomposición química sea debida principalmente a los aditivos de la suspensión. Se puede realizar un examen rápido de la degradación de cualquiera de los componentes: *i*) estimando los cambios en el tamaño de partícula; *ii*) midiendo la conductividad eléctrica del sistema; y *iii*) realizando un ensayo reológico para verificar los posibles cambios en la viscosidad.

Al contrario que la estabilidad química, la estabilidad física, concretamente, los fenómenos de sedimentación son fáciles de controlar mediante simple inspección visual. Además, pueden realizarse otro tipo de determinaciones (Idson y Scheer, 1984; Ofner y cols. 1989):

- Volumen del sedimento en función del tiempo. Un aumento en este parámetro puede ser indicativo de la formación de agregados de partículas.
- Movilidad electroforética de las partículas en suspensión. Cambios en esta magnitud pueden sugerir la adsorción o pérdida de la capa adsorbida en éstas.
- Tamaño de las partículas en suspensión. De esta manera pueden identificarse fenómenos de agregación y sedimentación.
- Reología del preparado galénico. La reología del sistema depende de la existencia de agregados.
- Estabilidad de la suspensión ante cambios de temperatura y vibraciones.

I.3.2.2. Suspensiones parenterales.

La preparación de este tipo de suspensiones se realiza considerando la necesidad de: *i*) obtener una forma de dosificación de acción prolongada al formarse un depósito en el lugar de administración; y *ii*) administrar un fármaco insoluble en la mayoría de los vehículos inyectables.

Para poder utilizar una suspensión inyectable en clínica, deben satisfacerse una serie de requisitos. En primer lugar, que los componentes empleados en su formulación sean seguros, no tóxicos, y sin acción antigénica, pirógena, irritante o hemolítica. Además, los agentes humectantes o estabilizantes deben ser estables,

potentes a bajas concentraciones y capaces de mantener sus características tras un almacenamiento prolongado o un proceso de esterilización (Boyett y Davis, 1989). Todas las operaciones de preparación deben realizarse en condiciones estériles y con técnicas asépticas, reduciendo así la posibilidad de contaminación.

El tamaño de partícula y la concentración utilizables son mucho menores, en comparación con las suspensiones orales: $< 1 \mu\text{m}$ y 0.5 - 5 % (p/v), respectivamente. Además, la viscosidad del vehículo debe ser lo suficientemente baja como para facilitar la administración.

Los principales componentes utilizados, junto al principio activo, en la formulación de estas suspensiones son los agentes espesantes y los coloides protectores. Como en el caso de suspensiones extemporáneas orales, el polisorbato 80 y el polisuccinato sódico son los más utilizados para reducir la tensión sólido-líquido del sistema. Una buena suspensión requiere también un coloide protector hidrófilo, usado a bajas concentraciones para evitar aumentos significativos en la viscosidad de la preparación. Los protectores coloidales más empleados son la carboximetilcelulosa sódica, la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico y la gelatina, entre otros. Sin embargo, el sorbitol ha demostrado su utilidad en la formulación de partículas muy insolubles como el butilacetato de hidrocortisona y el butilacetato de prednisolona.

La suspensión ideal debe ser estable en un amplio intervalo de pHs. Sin embargo, si el principio activo tiene grupos ionizables o presenta problemas de solubilidad bajo determinados pHs, se utilizan sistemas tampón como los de acetato, citrato o fosfato (Boyett y Davis, 1989).

I.3.2.3. Suspensiones tópicas.

En su formulación deben tenerse en cuenta las consideraciones comentadas en el caso de las suspensiones orales. Aunque presentan el mismo tamaño de partícula que las formas orales, se caracterizan por un comportamiento reológico normalmente no-newtoniano, y un mayor contenido en sólidos [$\geq 20\%$ (p/v)]. De forma general, este tipo de suspensiones contiene:

- Viscosizantes. Derivados de la celulosa, carbopoles, arcillas o gomas naturales. Se pueden utilizar más de uno de estos componentes, p. ej., una goma combinada con un silicato (Zatz, 1985).
- Agentes humectantes. Mejoran la humectación del principio activo, los procesos de adsorción superficial o la estabilidad del sistema por repulsión electrostática o por acción protectora. Los más utilizados son los agentes tensioactivos: polioxietilenos, laurilsulfato sódico, siliconas y polioles (propilenglicol y polietilenglicol) (Gasperlin y cols., 1992).
- Partículas poliméricas como Aquacoat[®], pueden permitir la modulación de la velocidad de liberación del principio activo.

Su aplicación en Dermatología es muy amplia, así en el tratamiento del acné se han obtenido muy buenos resultados con la aplicación tópica de peróxido de benzoilo (Mena y cols., 1994). De igual forma, son muy útiles en el tratamiento local de infecciones virales y fúngicas. La aplicación cosmética de estos sistemas también es muy amplia: protectores solares (con derivados del ácido cinámico y del ácido benzoico), antitranspirantes (sales de aluminio), champús, pastas de dientes, etc.

I.3.2.4. Suspensiones extemporáneas.

Algunos de los sistemas ya mencionados son, de hecho, suspensiones extemporáneas. Este tipo de suspensiones se obtienen mediante la dispersión de un polvo seco en un disolvente, normalmente agua, realizándose su reconstitución justo antes de su uso. Son muy útiles cuando el principal problema es la inestabilidad química del fármaco. Por ejemplo, la amoxicilina en suspensión acuosa puede ser utilizada durante no más de 15 días si se almacena en el frigorífico, mientras que el polvo seco puede permanecer almacenado durante dos años.

La redispersión del polvo en agua debe ser fácil de realizar en medio acuoso. Para evitar la agregación de las partículas suspendidas, se debe incluir un viscosizante en la formulación, siendo de elección los polímeros derivados de la celulosa y las gomas naturales. Además, los carbopoles no son útiles por la tendencia a formar grumos al comienzo de la preparación. Si es necesaria la utilización de agentes humectantes, se usan habitualmente tensioactivos, siendo los más utilizados el polisorbato 80 y el laurilsulfato sódico.

I.3.2.5. Suspensiones en aerosoles.

El uso de aerosoles como forma de dosificación oral, nasal y tópica ha evolucionado notablemente desde los años 50. Dada su facilidad de uso y su buena eficacia terapéutica, tienen una gran aceptación por los pacientes y profesionales sanitarios. Presentan diversas ventajas sobre otras formas de dosificación, ya que generan una rápida acción terapéutica, evitando el efecto de primer paso, por lo que constituyen un sistema válido para la administración de principios activos que sufren degradación gastrointestinal. Los principios activos formulados en este tipo de sistemas pertenecen a muy diversos grupos terapéuticos. Para aplicación tópica en aerosol se han formulado fundamentalmente fármacos incluidos en muy diversos grupos terapéuticos: anestésicos locales, antisépticos, antibióticos o esteroides, entre otros.

El aerosol está constituido por el concentrado, que contiene los principios activos, y la mezcla de gases propelentes. El concentrado puede ser una emulsión, una solución o una pasta semisólida. Las suspensiones para aerosol pueden presentar también procesos de inestabilidad como el fenómeno de “caking”, la aglomeración de partículas, el crecimiento cristalino, etc., no tan fácilmente controlables como en los sistemas sólido-líquido. Sin embargo, diversos métodos facilitan la preparación de suspensiones para aerosoles: *i*) disminuir la velocidad de sedimentación y el grado de floculación, mediante la adición de tensioactivos o dispersantes (lecitina, ácido oleico, alcohol cetílico, etc.); *ii*) reducir el tamaño de partícula por debajo de 5 μm ; *iii*) igualar las densidades del principio activo y de la mezcla de propelente; o *iv*) minimizar el contenido en humedad.

I.3.3. SUSPENSIONES COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS.

En la actualidad, el objetivo principal de toda forma de dosificación es lograr una acción terapéutica óptima con una incidencia mínima o nula de reacciones adversas. Sin embargo, las formas de dosificación convencionales, si bien permiten obtener una acción terapéutica adecuada, no logran reducir la incidencia de efectos adversos en el paciente. Por este motivo, en los últimos años aparecen numerosos sistemas de liberación modificada de fármaco que permiten el control de la velocidad de liberación y la localización del principio activo en el lugar de acción (Robinson y Manger, 1991). En este contexto, las suspensiones constituyen una herramienta muy útil en la preparación de estos sistemas, debido a sus numerosas ventajas (Storm y Crommelin, 1997):

- Protección del principio activo frente a fenómenos de inactivación farmacológica tras su administración.

- Reducción de la frecuencia de dosificación, por lo que se mejora la aceptación del paciente.
- Transporte activo de los fármacos al lugar de acción.
- Mejora de la seguridad del preparado, al reducirse la dosis precisa para lograr el efecto terapéutico y conseguirse la localización del principio activo en el lugar de acción (ausencia de distribución sistémica).

Sin embargo, este tipo de sistemas no está exento de inconvenientes, aunque de menor importancia en relación a las ventajas que ofrecen (Rihova, 1996): *i*) fenómenos de toxicidad asociada al vehículo utilizado; *ii*) dolor tras la administración del sistema; y *iii*) alto coste del sistema.

Estos sistemas de liberación modificada pueden clasificarse en función del mecanismo de modulación de la liberación de fármaco y de la vía de administración (Abukhalaf y Soliman, 1996; Narasimhan y Peppas, 1997).

I.4. ANALGÉSICOS OPIÁCEOS: MORFINA.

En la antigüedad, se consideraba el dolor como un desorden emocional. Aristóteles lo describió como una emoción opuesta al placer. No fue hasta el post-renacimiento cuando comenzó a considerarse como un hecho meramente físico. Descartes, en 1644, fue quien desarrolló la teoría que lo explica. En la actualidad, el dolor es una de las afecciones más comunes por las que el paciente solicita consejo y ayuda a los profesionales sanitarios.

El dolor es una sensación más o menos localizada de malestar, angustia o agonía debido a la estimulación de unas terminaciones nerviosas específicas.

Sirve como mecanismo protector en la medida en que induce al paciente a evitarlo desde la fuente. No obstante, no es fácil de describir, como sugiere esta definición, debido su intrínseca complejidad. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (I.A.S.P.) define el dolor como “una desagradable experiencia sensorial o emocional que se asocia a una lesión actual o potencial de los tejidos, o que se describe en función de dicha lesión. El dolor es siempre subjetivo. Cada individuo aprende a aplicar este término a través de sus experiencias traumáticas juveniles. Indudablemente, se trata de una sensación en una o más partes del cuerpo, pero también es siempre desagradable y, por consiguiente, supone una experiencia emocional”.

El dolor constituye un fenómeno social con entidad propia debido al elevado número de personas que lo padecen y a su repercusión económica. Se ha llegado a afirmar que casi un tercio de la población de los países desarrollados padece dolor crónico. En consecuencia, el dolor en general y el dolor crónico en particular, plantean un serio problema sanitario.

Desde un punto de vista clínico, el dolor representa el síntoma principal de muchos procesos patológicos, por lo que el conocimiento de las diversas modalidades del dolor tiene especial importancia para elaborar un diagnóstico etiológico correcto y aplicar una terapéutica adecuada.

El dolor puede clasificarse en función de su duración (agudo y crónico) y según su topografía [dolor por exceso de nocicepción (somático y visceral) y dolor neuropático].

I.4.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR.

La O.M.S. ha establecido una “escalera analgésica” para el tratamiento del dolor, esto es, una secuencia en el empleo de fármacos analgésicos, establecida de tal manera que permita el control del dolor con la menor dosis posible. Sin embargo, a la hora de abordar el tratamiento farmacológico del dolor agudo, deben tenerse en cuenta una serie de principios generales (Timoneda, 2003):

- Siempre debe realizarse un diagnóstico previo antes de tratar el dolor.
- Elección del analgésico en función de la experiencia personal.
- Intervalo de administración o frecuencia: dosis individualizada o pautadas.
- Vía de administración adecuada.
- Conversión de opiáceos administrados por vía parenteral a oral (dosis equianalgésicas).
- Utilización de asociaciones de analgésicos (analgesia multimodal).
- Tratamiento de los efectos colaterales de los analgésicos.
- Evitar placebos.
- Realización de protocolos o “Guía Práctica”.

Con respecto a las estrategias terapéuticas generales para el tratamiento del dolor agudo, brevemente podemos citar:

- Dolor leve-moderado: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), opiáceos débiles.

- Dolor moderado-intenso: opiáceos débiles + ácido acetilsalicílico o paracetamol, indometacina, oxicamas, opiáceos (buprenorfina y tramadol).
- Dolor intenso: opiáceos potentes (morfina, metadona, fentanilo, meperidina, etc.).

Finalmente, y con respecto al tratamiento del dolor crónico, los objetivos serán el alivio del dolor y del sufrimiento, así como la corrección de deficiencias funcionales para restablecer la actividad laboral. En la mayoría de los casos se requiere un enfoque terapéutico pluridisciplinar que aúne las diferentes modalidades disponibles para el tratamiento del dolor crónico:

- Métodos farmacológicos: AINEs, analgésicos opiáceos, fármacos coadyuvantes y anestésicos locales.
- Métodos físicos: calor y frío, cinesiterapia, estimulación eléctrica, bloqueos nerviosos diagnósticos y terapéuticos (anestésicos locales, neurolépticos), opiáceos espinales (subaracnoideo, epidural) y neurocirugía.
- Métodos psicológicos: biofeedback, hipnosis, y relajación y meditación.

I.4.2. ANALGÉSICOS OPIÁCEOS.

Constituyen un grupo farmacológico caracterizado por poseer una afinidad selectiva por los receptores opiáceos. Como consecuencia de la activación de estos receptores, inducen analgesia de elevada intensidad a nivel del sistema nervioso central, así como otra serie de efectos subjetivos que tienden a favorecer

la instauración de una conducta de autoadministración denominada farmacodependencia.

La estereoselectividad de los fármacos opiáceos, la extraordinaria potencia de algunos de ellos y las técnicas de selección estereoselectiva, demostraron la existencia de lugares de reconocimiento estereoespecíficos en el organismo: los receptores opioides. Por otra parte, la antagonización de la analgesia, inducida por estimulación eléctrica de determinados núcleos del neuroeje o por antagonistas específicos opiáceos, estimuló la búsqueda de ligandos endógenos que utilizaran fisiológicamente esos receptores: los péptidos opioides. Los perfiles farmacológicos producidos por los diferentes fármacos opiáceos, permitieron diferenciar tres tipos básicos de receptores opioides: μ (activado por la morfina), χ (activado por la ketociclazocina) y σ (activado por la N-alilnormetazocina). La aparición de los opioides endógenos met-enkefalina y leu-enkefalina, permitió caracterizar el receptor δ . Las acciones farmacológicas derivadas de la activación de los receptores opioides quedan resumidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Acciones farmacológicas consecuencia de la activación de los receptores opiáceos. D: acción directa demostrada; P: acción posible; N: receptor no implicado.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA	μ	δ	χ	σ
Sobre el SNC				
Analgésia espinal	—	N	N	N
Euforia	—	D	D	—
Disforia	—	—	N	N
Sedación	—	—	N	N
Depresión respiratoria	—	—	D	N
Catalepsia	—	D	N	N
Tolerancia	—	P	P	N
Supresión del apetito	—	D	D	D
Anticonvulsivante	—	—	D	—
Miosis	—	D	D	D
Midriasis	—	—	N	D

Acciones neurodegenerativas				
Taquicardia	N	N	N	D
Bradicardia	D	P	P	N
Hipotensión (shock)	P	D	D	N
Motilidad gastrointestinal reducida	D	P	N	N
Acciones hormonales				
Liberación de prolactina	D	N	—	—
Liberación de hormona del crecimiento	P	D	—	—
Inhibición de la hormona antidiurética	P	—	D	—
Inhibición de la hormona luteinizante y testosterona	D	D	—	—

En función de la acción farmacológica sobre los receptores opioides, los fármacos opiáceos se clasifican en (Tabla 3):

- Agonistas puros. Aquellos que mejor imitan las acciones de la morfina, tanto agudas como crónicas, produciendo un cuadro similar de dependencia. Activan un mismo tipo de receptor. Destacan la morfina (prototipo), la metadona, el levacetilmedatol y la petidina. Poseen potente acción analgésica y euforizante.
- Agonistas-antagonistas mixtos. Ejercen una acción agonista pura o parcial sobre un receptor opioide diferente del activado por la morfina o antagonizan competitivamente la acción de la morfina. Sus efectos subjetivos son diferentes de los morfínicos, así como el cuadro de dependencia. Destaca en este grupo la pentazocina.
- Agonistas parciales. Actúan sobre los receptores específicos de la morfina, pero con una acción intrínseca menor. Incluso en presencia de la morfina pueden comportarse como antagonistas. Podemos citar como ejemplo la euprenorfina y la buprenorfina.

- Antagonistas puros. Su actividad intrínseca es nula en los receptores opioides. A este grupo pertenecen la naloxona y la naltrexona. Carecen de actividad farmacológica propia, si bien son capaces de antagonizar las acciones del resto de opiáceos.

Tabla 3. Relación afinidad/actividad de los analgésicos opiáceos.

ANALGÉSICO OPIÁCEO	ACCIÓN SOBRE EL RECEPTOR		
	μ	χ	σ
Agonista puro	alta/muy alta	media/alta	baja/baja
Agonista parcial tipo morfina	muy alta/media	muy alta/baja	baja/baja
Agonista parcial tipo nalorfina	muy alta/nula	alta/alta	alta/alta
Agonista-antagonista	alta/media	alta/alta	alta/alta
Antagonista puro	muy alta/nula	muy alta/nula	baja/baja

I.4.3. MORFINA.

Este principio activo es un analgésico opiáceo agonista puro, ampliamente utilizado con fines terapéuticos. Es un alcaloide pentacíclico, derivado del fenantreno o de la 4-fenilpiperidina, prototipo del resto de agonistas opiáceos, que existe de forma natural en el opio, jugo extraído de la planta *Papaver somniferum*. Posee numerosas acciones farmacológicas adicionales (sedación, euforia, antitusígena, miótica, depresora respiratoria, emética, antidiarréica, etc.) que unas veces son consideradas como efectos adversos ligados a la acción analgésica buscada, y en otras situaciones son coadyuvantes de la acción fundamental.

I.4.3.1. Acciones farmacológicas.

En el hombre puede producir sedación y estupor, o bien síntomas de bienestar y euforia. El resultado final depende con frecuencia de las circunstancias y del ambiente. La euforia puede ir seguida de indiferencia y reducción de los impulsos y apetitos internos. Dosis crecientes pueden producir sueño profundo y coma, y dosis muy altas llegan a inducir episodios críticos con aparición de ritmos rápidos de alto voltaje, paroxísticos, que se acompañan de convulsiones.

La analgesia es la propiedad terapéutica más importante, permite aliviar o suprimir dolores de gran intensidad, cualquiera que sea su localización. La analgesia es consecuencia de la acción sobre los receptores, principalmente μ , situados a diversos niveles del SNC. La depresión respiratoria se produce al actuar directamente la morfina sobre los receptores μ y δ situados en neuronas de los núcleos bulbo-protuberenciales que participan en la función del centro respiratorio. De esta manera, queda deprimido especialmente el ritmo respiratorio, enlenteciéndose hasta llegar a producir apnea a dosis muy altas. El grado de depresión respiratoria depende, principalmente, tanto de la dosis como de la vía. Ésta es máxima por vía intravenosa e intraventricular, y mínima si la administración es oral o epidural. La morfina deprime la tos al afectar a las neuronas respiratorias que integran los movimientos convulsivos de la tos. Además, produce un cierto grado de broncoconstricción por acción vagal y al inducir la liberación de histamina.

La morfina puede modificar la secreción hipofisaria al actuar a nivel hipotalámico e hipofisario. Estimula la secreción de adrenocorticotropa, somatotropina, prolactina, melanocortina y hormona antidiurética, e inhibe la secreción de tirotrópina, luteinizante y folículoestimulante. No obstante, a las dosis clínicas estas acciones endocrinas no suelen ser relevantes.

Entre otros efectos centrales destacan: hipotermia (de origen hipotalámico), miosis de gran intensidad (por acción desinhibitoria sobre el núcleo oculomotor Eddinger-Westphal), náuseas y vómitos e hipertonia muscular (de origen central, según la dosis).

Las acciones cardiovasculares son complejas porque intervienen factores neurológicos y cardiovasculares. Puede producir bradicardia, hipotensión, vasodilatación y, sólo a dosis muy altas o en situaciones de shock, puede comprometer la función cardiovascular.

En cuanto a los efectos gastrointestinales y urinarios, además de las náuseas y los vómitos señalados, la morfina provoca un aumento del tono miógeno en el tracto gastrointestinal y la depresión de la motilidad gastrointestinal, y a nivel del tracto urinario, inhibe la respuesta refleja de la micción, provocando retención urinaria.

Por otro lado, genera fenómenos de tolerancia a muchos de sus efectos de forma rápida, la cuál se manifiesta por una reducción de la intensidad o duración de la acción farmacológica, lo que obliga a aumentar la dosis administrada. En general, se desarrolla tolerancia más fácilmente a las acciones depresoras y, en menor grado, a la miosis y a la acción gastrointestinal. La naturaleza de esta tolerancia es farmacodinámica y depende del tipo de receptor opioide activado. Este fenómeno parece depender de mecanismos intracelulares que modifican o tratan de equilibrar la alteración inducida en la célula tras la activación del receptor (efecto post-receptor). También puede producirse un fenómeno de tolerancia cruzada entre opiáceos que activan un mismo tipo de receptor opioide.

Los efectos adversos de la morfina son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. El perfil toxicológico de este principio activo es similar al del resto de analgésicos opiáceos, aunque más acentuado y con una mayor frecuencia de incidencia. En la mayoría de los casos, los efectos adversos

son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central, al aparato digestivo y al aparato respiratorio. Numerosos textos de Farmacología recogen abundante información sobre las propiedades farmacocinéticas, contraindicaciones y precauciones, posología, interacciones e interferencias analíticas, etc. de este principio activo (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2007).

I.4.3.2. Indicaciones terapéuticas.

Los usos clínicos están relacionados principalmente con el tratamiento del dolor intenso, cuando el paciente no responde a otras alternativas terapéuticas. En concreto, se utiliza a nivel hospitalario como analgésico para tratar el dolor postquirúrgico, postraumático o asociado a infarto de miocardio. En casos de dolor crónico asociado al cáncer, producido por cálculos renales o en casos de dolor de espalda severo, también está indicada su utilización. Puede ser utilizado en la anestesia general y epidural, en cuidados paliativos y como antitusivo en casos de tos severa. También se emplea en el tratamiento de la disnea asociada a insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar, y de la ansiedad ligada a procedimientos quirúrgicos.

Finalmente, en forma de nebulizador, se postula su uso para tratar la disnea; y, también, se ha señalado su uso en casos de diarrea secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, si bien existen otro tipo de alternativas mejor contrastadas.

II

OBJETIVOS

II.1. OBJETIVOS.

La presente Tesis Doctoral tiene como principal objetivo el diseño de una forma de dosificación líquida que permita la administración oral del principio activo clorhidrato de morfina. Con este fin, abordamos el diseño de una suspensión coloidal, dada su importancia y utilidad dentro del campo farmacéutico y, más concretamente, en lo que a dosificación y liberación modificada de fármaco se refiere.

En concreto, en este trabajo de investigación pretendemos alcanzar los siguientes objetivos:

1. Caracterización del polímero Kollidon[®] SR y sus suspensiones. Un aspecto importante en esta fase del trabajo, por sus implicaciones en el diseño de la forma de dosificación, es la determinación de la estabilidad de las partículas poliméricas en dispersión acuosa.
2. Determinación, mediante métodos espectrofotométricos y electrocinéticos, de la capacidad de adsorción superficial de clorhidrato de morfina por las partículas de Kollidon[®] SR. Análisis de la posibilidad de incrementar la adsorción de principio activo, mediante la modificación de diversos parámetros fisicoquímicos.
3. Estudio de la cinética de liberación in vitro del fármaco desde las partículas de Kollidon[®] SR mediante técnicas espectrofotométricas. Estudio de los mecanismos implicados en el proceso.
4. Diseño de una forma de dosificación tipo suspensión oral. Estudio del efecto de los diferentes componentes de la formulación sobre las propiedades del

sistema; en concreto, sobre la estabilidad fisicoquímica y sobre el proceso de liberación del principio activo.

El presente trabajo está englobado dentro de la línea de investigación “Diseño de Formas de Dosificación: Estudio Tecnológico”, del grupo de investigación “Farmacia Práctica” (CTS-205), y se encuentra en revisión para su publicación en la revista “Internacional Journal of Pharmaceutics”.

II.2. CONTRIBUCIÓN DEL TRABAJO PROPUESTO.

El interés por conseguir vía oral una cesión modificada de fármacos, utilizando formas de dosificación diferentes de las sólidas (comprimidos, etc.), hace que las investigaciones galénicas se dirijan a la obtención de soluciones que permitan cubrir necesidades reales, mejorando la calidad de vida del paciente. Por este motivo, se están desarrollando nuevos sistemas de liberación de fármacos que permiten aumentar el intervalo de tiempo entre dosis y reducir las fluctuaciones en los niveles plasmáticos alcanzados. La consecución de estos objetivos, permitirá reducir la incidencia del incumplimiento terapéutico, mejorar la tolerancia y la eficacia terapéutica, y reducir la severidad de los efectos secundarios dosis-dependientes.

Un ejemplo de los beneficios potenciales de estos sistemas, es el caso de la morfina. Su administración está indicada vía oral en el tratamiento del dolor severo, crónico o de origen neoplásico, que no responde a otras alternativas terapéuticas. No obstante, este principio activo tiene una vida media corta, lo que hace preciso repetir la dosificación cada 4 horas. Esta posología puede inducir su incumplimiento terapéutico o, lo que es peor, efectos adversos graves por sobredosificación. La administración parenteral de este fármaco evita estos problemas y, además, permite alcanzar rápidamente niveles plasmáticos

terapéuticamente eficaces. Sin embargo, esta vía de administración no es bien tolerada por el paciente y, además, se requiere la participación de personal sanitario especializado, lo que incrementa el coste del tratamiento y las incomodidades para el paciente.

Actualmente, podemos encontrar a nivel comercial formas de dosificación sólidas de morfina para la vía de administración oral. Si bien con esta forma de dosificación queda cubierto el vacío terapéutico existente, algunos pacientes oncológicos, especialmente niños y personas mayores, tienen problemas para deglutir estas formas sólidas. Es por este motivo, por el que se hace necesaria la aparición de sistemas líquidos que permitan la administración oral de morfina. De esta manera, consideramos que la forma de dosificación líquida oral tipo suspensión que proponemos, puede ser de gran utilidad ya que, además, permitirá un correcto ajuste de dosis según las necesidades del paciente. Esto será de especial interés en los casos de tolerancia asociados a la administración de este principio activo.

Además, creemos que nuestra investigación puede contribuir en los siguientes aspectos:

- Determinación de las características fisicoquímicas de las partículas de Kollidon SR[®] y sus suspensiones acuosas. Que sepamos, esta es la primera vez que se realiza una investigación tan detallada sobre la estabilidad de estos sistemas y sus propiedades eléctricas y termodinámicas superficiales.
- Análisis de la capacidad de las partículas de Kollidon SR[®] como transportadores de fármaco, en concreto del opioide clorhidrato de morfina. La utilización de técnicas electrocinéticas con este objetivo, resulta una aproximación original al problema. Igualmente, el proceso de liberación de este principio activo desde las partículas poliméricas y desde la formulación final es extensamente investigado.

II.3. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO.

1. Caracterización completa del polímero Kollidon[®] SR. Un aspecto importante en esta fase del trabajo, por sus implicaciones en el diseño de la forma de dosificación, es la determinación de la estabilidad de las partículas poliméricas en dispersión. La caracterización del polímero abarca desde su estructura microscópica, hasta sus propiedades útiles como material: composición y estructura química, forma y tamaño, comportamiento frente a la temperatura, comportamiento reológico, propiedades eléctricas y termodinámicas superficiales, y estabilidad de las dispersiones frente al pH y el tipo de electrolito y su concentración. Para ello, se han aplicado distintas técnicas instrumentales de caracterización, así como ensayos de estabilidad (sedimentación y redispersión) de las suspensiones preparadas.
2. Determinación mediante métodos espectrofotométricos y electrocinéticos de la capacidad de adsorción superficial de clorhidrato de morfina por las partículas de Kollidon[®] SR. De esta manera, desarrollaremos un método óptimo de vehiculización del fármaco opiáceo por las partículas poliméricas. En primer lugar, definiremos las condiciones de trabajo mediante la caracterización espectrofotométrica del fármaco, la cuál nos permitirá determinar el intervalo de concentraciones de fármaco a utilizar, el coeficiente de absorptividad molar de éste y su estabilidad frente al pH, la luz, y la concentración y tipo de electrolito. A continuación, diseñaremos una metodología espectrofotométrica reproducible que permita cuantificar la incorporación superficial de fármaco por nuestro material. Finalmente, determinaremos la influencia sobre la vehiculización de principio activo de las variables controlables en este proceso de adsorción (concentración de fármaco, concentración y tipo de electrolito, tiempo de exposición de las partículas poliméricas y pH del medio).

3. Análisis de la cinética de liberación in vitro de clorhidrato de morfina desde las partículas de Kollidon[®] SR mediante técnicas espectrofotométricas. Estudio de los mecanismos implicados.

4. Diseño de la forma de dosificación tipo suspensión oral. Estudio del efecto de los diferentes componentes de la formulación sobre las propiedades del sistema; en concreto, sobre su estabilidad y sobre el proceso de liberación del fármaco a partir de éste.

III

MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. MATERIALES.

III.1.1. KOLLIDON[®] SR.

III.1.1.1. Composición y estructura química.

El Kollidon[®] SR (BASF, Alemania) es un copolímero de acetato de polivinilo y polivinil pirrolidona (povidona) (Fig. 1), constituido por una mezcla física de ambos componentes (75 – 85 % y 18 – 21 %, respectivamente). Esta mezcla se estabiliza mediante la utilización de un 0.8 % de laurilsulfato sódico y un 2 % de sílice coloidal (BASF, 2006).

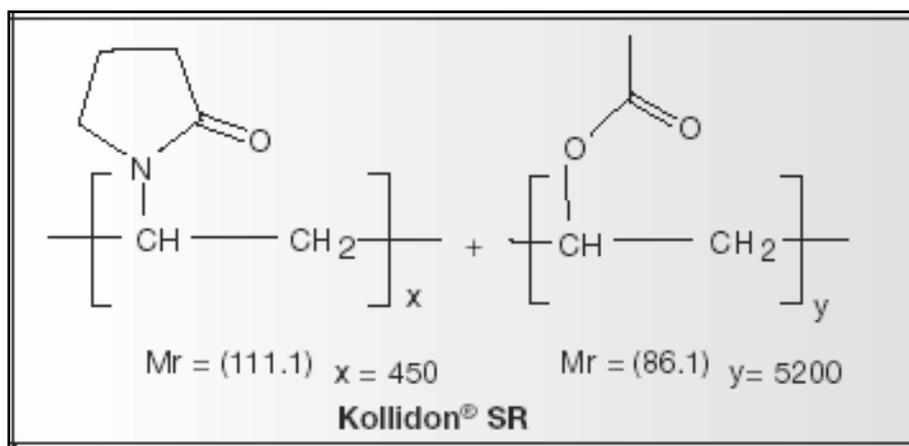


Fig. 1. Estructura química de Kollidon[®] SR.

El polivinil acetato es un homopolímero del vinil acetato, obtenido mediante polimerización en emulsión. Es soluble en benceno y acetona, e insoluble en agua. Es un material muy plástico, que genera matrices coherentes incluso bajo fuerzas compresivas bajas. En cuanto a la povidona (polivinilpirrolidona), es un polvo amorfo e higroscópico, soluble en agua, que tiene unas excelentes propiedades de cohesión, bajo condiciones húmedas o secas. Debido a su higroscopicidad, la povidona favorece la captación de agua, y facilita

la difusión y la liberación de fármacos (Ash y Ash, 1995; Shivanand y Sprockel, 1998).

El proceso de síntesis de Kollidon[®] SR se lleva a cabo mediante polimerización, a una temperatura de 60 – 80 °C, de una emulsión de acetato de vinilo, seguido de la adición de polivinilpirrolidona en forma de solución al 10 - 50 % (p/p). Finalmente, la dispersión polimérica obtenida se seca mediante *spray-drying* o *freeze-drying*. Para evitar que las partículas se endurezcan se añade sílice coloidal (Kolter y cols., 2000).

Con respecto a su toxicidad, este polímero fue aprobado como excipiente en 2001 por la FDA (Food and Drug Administration). Además, en recientes estudios toxicológicos recientes realizados a un miembro de la misma familia, el Kollidon[®] VA 64 (copolímero de la vinilpirrolidona y el acetato de vinilo, en una proporción 6:4), no se encontraron efectos tóxicos significativos en animales, tras la administración oral de dosis elevadas. Por todo esto, es de esperar que, en humanos, este polímero sea seguro en tratamientos prolongados vía oral (Mellert y cols., 2004).

III.1.1.2. Propiedades fisicoquímicas.

El Kollidon[®] SR se presenta en forma de polvo blanco o ligeramente amarillento, con un tamaño de partícula medio de unas 100 µm y buenas propiedades de flujo. Las suspensiones acuosas de este polímero al 10 % (p/v) tienen un pH = 3.5 - 5.5. La densidad y la temperatura de transición vítrea se encuentran entorno a 0.45 g/mL y a 35 °C, respectivamente. Es muy soluble en N-metilpirrolidona e insoluble en agua. Se recomienda su almacenamiento a temperaturas inferiores a 30 °C y en contenedores herméticamente cerrados, para evitar la captación de humedad. El Kollidon[®] SR es estable durante 2 años a temperatura ambiente en el recipiente original sin abrir (BASF, 2006).

La compresibilidad de Kollidon[®] SR es muy buena debido a que el polivinilacetato es un material muy plástico que da lugar a matrices consistentes, tras la aplicación de una fuerza de compresión de poca intensidad, y a que la polivinilpirrolidona compacta muy bien. Los comprimidos obtenidos por compresión directa presentan una friabilidad baja (BASF, 2006).

III.1.1.3. Aplicaciones.

El Kollidon[®] SR se utiliza en la elaboración de formas farmacéuticas de liberación modificada de diferente naturaleza (comprimidos y gránulos, principalmente), mediante diversos métodos (compresión directa, granulación húmeda o extrusión, entre otros). Sus excelentes propiedades de flujo y compresibilidad, hacen que sea especialmente apropiado en la elaboración de comprimidos matriciales de liberación sostenida obtenidos por compresión directa. Esta liberación sostenida no se ve afectada por el pH, por la presencia de iones o sales en el medio, o por la fuerza de compresión o dureza de los comprimidos. Sin embargo, la cinética de liberación sí depende del contenido de Kollidon[®] SR de la formulación. El proceso de liberación modificada de fármaco se produce al disolverse la povidona en presencia del fluido gastrointestinal, generándose unos poros en la forma de dosificación, a través de los cuáles el principio activo difunde lentamente.

Los principios activos presentes en estas formas de dosificación son de muy diversa naturaleza, gracias a la inercia química de Kollidon[®] SR, la cuál es debida a la ausencia de grupos iónicos en su estructura (BASF, 2006). Entre los fármacos más utilizados destacan, por citar algunos ejemplos, el propranolol (BASF, 2006), el diclofenaco (Reza y cols., 2003; BASF, 2006), la cafeína (Rock y cols., 2000; BASF, 2006), la teofilina (Pathan y Jalil, 2000), la difenhidramina (Shao y cols., 2001), el acetaminofeno (Flick y cols., 2000), la venlafaxina (WO 2004/069228 A3, 2004), el diltiazem (Reza y cols., 2003), la dehidroepiandrosterona (Mora y cols., 2006) y el ZK 811 752, utilizado en el

tratamiento de enfermedades autoinmunes (Kranz y cols., 2005; Kranz y Wagner, 2006). También se ha empleado, junto con el dimetilaminoetilmetacrilato y el éster ácido neutro de metacrilato, para enmascarar el sabor de principios activos que lo precisen (Corbo y cols., 2003).

III.1.2. CLORHIDRATO DE MORFINA.

III.1.2.1. Composición y estructura química.

El clorhidrato de morfina (7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol) utilizado en este trabajo ha sido suministrado por Alcaliber S. A. (Madrid, España) y cumple con los requisitos de la Farmacopea Europea.

Su fórmula molecular es $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot ClH \cdot 3H_2O$ y su peso molecular es 357.8 g/mol. Desde su descubrimiento, se han propuesto más de veinte estructuras químicas para la morfina, siendo actualmente aceptada la propuesta por Gulland y Robinson en 1925 (Fig. 2). Esta estructura fue confirmada en 1956 por Gates y Tschudi, los cuáles lograron la síntesis total de esta molécula.

La morfina se presenta en forma de polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro y de sabor ligeramente amargo. Esta molécula suele encontrarse cristalizada con tres moléculas de agua. La sal trihidratada pierde el agua de cristalización a 100 °C y, normalmente, pasa a ser amarillenta.

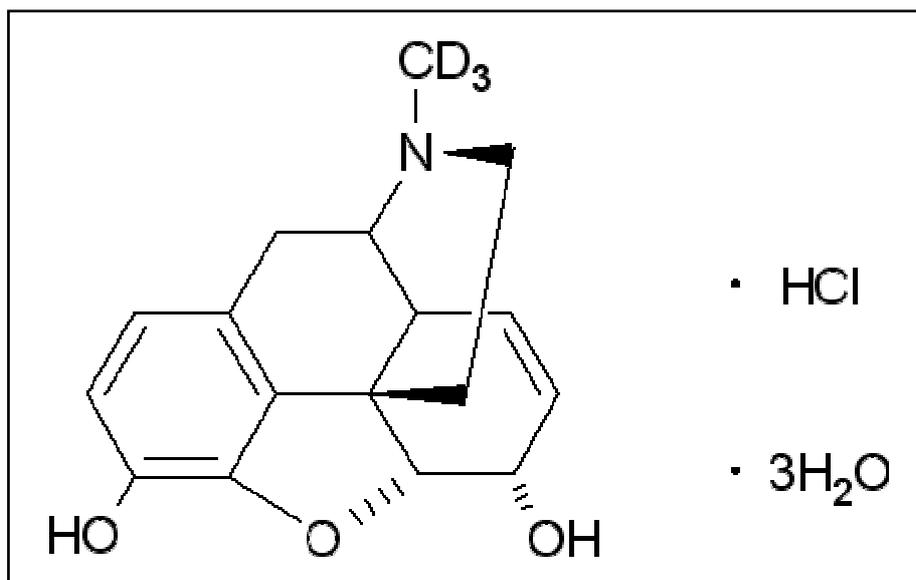


Fig. 2. Estructura química de la morfina.

III.1.2.2. Propiedades fisicoquímicas.

En cuanto a la solubilidad del clorhidrato de morfina, un gramo se disuelve en 17.5 mL de agua, 0.5 mL de agua hirviendo, 52 mL de alcohol y 6 mL de alcohol de 60°. Además, este principio activo es poco soluble en glicerol, e insoluble en cloroformo y éter. Una parte de clorhidrato de morfina es soluble en 24 partes de agua, 100 partes de alcohol y 10 partes de glicerina.

Las soluciones acuosas tienen un pH \approx 5 y pueden esterilizarse en un autoclave a 98 - 100 °C durante 30 minutos, o mediante filtración con adición de un conservante. El pK_a del clorhidrato de morfina es 8.0 a 25 °C y 9.9 a 20 °C.

El punto de fusión de la morfina se encuentra entre 254 y 256.4 °C, mientras que el clorhidrato de morfina tiene un punto de fusión algo inferior (\approx 200 °C).

III.1.3. OTROS MATERIALES UTILIZADOS.

Todos los reactivos químicos empleados en el trabajo de laboratorio de la presente memoria son de calidad analítica y han sido suministrados por Panreac (España), excepto la formamida (Carlo Erba, Italia), el Avicel[®], la carboximetilcelulosa sódica, la goma xántica, la simeticona y la esencia de menta (Guinama, España), y el diiodometano, el KOH y la acetona (Merck, Alemania). El agua empleada en la preparación de las soluciones y dispersiones utilizadas en el trabajo, ha sido doblemente destilada y desionizada en un lecho mixto de intercambio iónico, en cuya salida se encontraba un filtro de 0.2 μm (Milli-Q Reagent Water System, Millipore, USA).

El estudio de la liberación in vitro de clorhidrato de morfina se realizó utilizando células de Franz modelo FDC-400 (Vidra-Fox, España), con un área superficial de 0.95 cm^2 y un compartimento receptor de 13 mL de volumen. La membrana de cesión utilizada en este ensayo tiene un diámetro de 47 mm y un tamaño de poro de 0.45 μm , y es de metilcelulosa (Teknokroma, España).

III.2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.

III.2.1. CARACTERIZACIÓN DE KOLLIDON[®] SR.

III.2.1.1. Morfología y tamaño.

Debido a que las partículas de Kollidon[®] SR presentan un tamaño de partícula medio en torno a 100 μm (BASF, 2006), realizamos la selección de partículas con un tamaño por debajo de 20 μm . Para ello, utilizamos una célula de filtración bajo agitación (50 r.p.m.) con una membrana de un tamaño de poro de

20 μm . La determinación de la forma y del tamaño de las partículas de Kollidon[®] SR, utilizadas en la preparación de las dispersiones, se llevó a cabo realizando fotografías de microscopía electrónica de barrido (S.E.M.) a una suspensión diluida [$\approx 0.1\%$ (p/v)]. Esta suspensión fue sonicada durante 5 minutos y se depositaron unas gotas en unas rejillas de cobre con película de formvar. A continuación, éstas se secaron a temperatura ambiente. Las fotografías S.E.M. fueron obtenidas en el Centro de Instrumentación Científica de la UGR.

Para la determinación del tamaño de las partículas de Kollidon[®] SR, se hicieron medidas, sobre copias ampliadas de las fotografías, de las dimensiones de 150 partículas para obtener un histograma. El diámetro medio y su desviación típica se obtuvieron ajustando al histograma una distribución logarítmica.

Con el objetivo de ahorrar material, nos planteamos la posibilidad de reutilizar las partículas de Kollidon[®] SR para diferentes ensayos. Para ello, realizamos un proceso de limpieza de estas partículas mediante “serum replacement”, bajo agitación (50 r.p.m.), en una célula de filtración con una membrana de un tamaño de poro de 1 μm . Este proceso fue controlado midiendo la conductividad del sobrenadante con un conductímetro digital Conductimeter 525 (Crison, España), y se consideró finalizado cuando la conductividad eléctrica del sobrenadante era inferior a 10 $\mu\text{S/cm}$. La suspensión polimérica así obtenida, fue sometida a un proceso de desecación a temperatura ambiente. La influencia de esta metodología de limpieza sobre la estabilidad de las partículas, se analizó mediante la observación de las correspondientes microfotografías S.E.M. de unas suspensiones diluidas [$\approx 0.1\%$ (p/v)] de Kollidon[®] SR sometidas al proceso de limpieza ya descrito.

III.2.1.2. Estructura y composición química.

a) Espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier.

La radiación infrarroja se encuentra localizada en el espectro electromagnético entre la zona del visible y la zona del microondas. Una molécula orgánica absorbe y convierte la radiación infrarroja entre 4000 cm^{-1} y 400 cm^{-1} en energía de vibración molecular. Esta absorción es cuantificable y el espectro aparece en forma de bandas porque un cambio simple de energía vibracional es acompañado por diversos cambios de energía rotacional. Las posiciones de las bandas en el espectro de infrarrojos se suelen presentar en función del número de ondas (κ), y las intensidades de las bandas pueden expresarse como transmitancia (T) o absorbancia (A). Hay dos tipos de vibraciones moleculares: La vibración de elongación y la vibración de flexión. Sólo aquellas vibraciones que provocan un cambio rítmico en el momento dipolar de la molécula se observan en el infrarrojo. En general, los grupos funcionales que tienen un dipolo intenso dan lugar a absorciones fuertes en el infrarrojo (Silverstein y Webster, 1998).

La utilización del espectro de infrarrojos (IR) junto con otras técnicas (espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear) permite determinar la estructura molecular de una sustancia. La frecuencia o longitud de onda de absorción depende de las masas relativas de los átomos, de las constantes de fuerza de los enlaces, de la geometría de los átomos y del entorno. Una molécula por simple que sea puede generar un espectro extremadamente complejo, que es característico de la molécula entera (excepto en el caso de los enantiómeros). No es posible realizar un tratamiento preciso de las vibraciones de una molécula compleja, por lo que el espectro de infrarrojos debe interpretarse a partir de la comparación empírica y la extrapolación a estudios de moléculas sencillas, ya que determinados grupos de átomos dan

lugar a bandas de igual o similar frecuencia independientemente de la estructura del resto de la molécula. La persistencia de estas bandas características permite la obtención de información estructural, mediante simple inspección y referencia a tablas de absorción característica de grupos funcionales. Toda conclusión alcanzada tras examinar una banda debe confirmarse, cuando sea posible, mediante el examen de otras zonas del espectro (Silverstein y Webster, 1998).

Para la preparación de la muestra, tomamos una pequeña cantidad de ésta (0.5 – 1.0 mg) y la mezclamos con aproximadamente 100 mg de bromuro potásico pulverizado y seco. Realizamos la mezcla en un mortero de ágata y la prensamos a 10000 – 15000 kPa para obtener un disco transparente. Como consecuencia de esta manipulación, es de esperar la aparición en el espectro de dos bandas debidas a la humedad ($\approx 3448 \text{ cm}^{-1}$ y $\approx 1639 \text{ cm}^{-1}$).

Para la obtención del interferograma se utilizó un espectrómetro de infrarrojos (Nicolet 20 SXB, USA), con una resolución de 2 cm^{-1} . La técnica implica la división de una radiación que contiene todas las longitudes de onda (en nuestro caso: $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$) en dos rayos. Uno tiene un camino óptico fijo y el otro variable (mediante un espejo móvil). La superposición de ambos rayos dará lugar a un patrón de interferencias que por transformada de Fourier se convierte en un punto en el dominio de la frecuencia. La transformación de Fourier a sucesivos puntos a lo largo de esta variación da lugar a un espectro de infrarrojos completo. El paso de esta radiación a través de una muestra expone al compuesto a una banda amplia de energías, generándose un espectro de infrarrojos completo (Silverstein y Webster, 1998).

b) Resonancia magnética nuclear (^1H -RMN y ^{13}C -RMN).

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) se basa en la medida de la absorción de la radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias, aproximadamente de 4 a 900 MHz. En contraste con la absorción ultravioleta, visible e infrarroja, en este proceso de absorción están implicados los núcleos de determinados isótopos en vez de los electrones exteriores. Además, es necesario colocar el analito en un intenso campo magnético, con el fin de que aparezcan los estados de energía de los núcleos que hagan posible la absorción. La frecuencia de radiación requerida para la absorción en espectroscopia de RMN depende del isótopo y de su entorno químico. El número de picos de absorción para un núcleo en un determinado entorno químico está determinado por las posiciones espaciales de los núcleos vecinos, y la intensidad de los picos de absorción es proporcional al número de núcleos. Como consecuencia de ello, incluso las moléculas más simples proporcionan abundante información espectral que puede servir para elucidar sus estructuras químicas. La RMN es una técnica útil en la determinación de la estructura molecular de una sustancia. En algunos casos basta con el espectro de RMN para la identificación de la estructura de un compuesto desconocido, mientras que en otras aplicaciones la información estructural obtenida de la RMN complementa a otros métodos estructurales o químicos (Skoog y cols., 2001).

El análisis de la muestra de las partículas de Kollidon[®] SR no lo realizamos en estado sólido, para evitar que la interacción dipolo-dipolo produzca un ensanchamiento de las líneas y la pérdida de resolución. La preparación rutinaria de una muestra para ¹H-RMN en un instrumento de 300 MHz implica la disolución de 2 mg del compuesto en 0.4 mL de disolvente en un tubo cilíndrico de 5 mm de diámetro externo. El disolvente ideal no poseerá protones y será inerte, de bajo punto de ebullición y barato. Hemos utilizado como disolvente el cloroformo deuterado (CDCl₃), el cual no tiene resonancias en la región de interés, aunque da lugar a un pequeño pico puntiagudo a $\delta \approx 7.26$ ppm que no interferirá seriamente en el estudio.

En nuestro análisis hemos utilizado un espectrómetro de impulsos o de transformada de Fourier (Bruker AM-300, Alemania) que permite la obtención de espectros de alta resolución. En este aparato, la muestra se coloca en el campo magnético de un imán superconductor y se irradia con impulsos periódicos de energía de radiofrecuencia, que atraviesan la muestra perpendicularmente al campo magnético. Esta excitación con impulsos provoca una señal en el dominio del tiempo que decae en el intervalo entre impulsos. Esta señal se convierte entonces en una señal en el dominio de la frecuencia, mediante una transformación de Fourier.

Para la obtención de espectros de ^{13}C -RMN es preciso disponer de instrumentos suficientemente sensibles, que permitan la detección de las débiles señales del núcleo de ^{13}C . La baja intensidad de la señal se relaciona directamente con la poca abundancia natural del isótopo y la pequeña relación giromagnética, que es aproximadamente la cuarta parte de la del protón. Estos factores se combinan para hacer que la ^{13}C -RMN sea unas 6000 veces menos sensible que la ^1H -RMN. Los instrumentos que permiten el tratamiento de los datos mediante transformada de Fourier, facilitan la obtención de estos espectros. En relación con la capacidad para dilucidar estructuras orgánicas y bioquímicas, la ^{13}C -RMN tiene algunas ventajas sobre la ^1H -RMN. En primer lugar, proporciona información acerca del esqueleto de las moléculas más que sobre su periferia. Además, hay menos solapamiento de picos en los espectros de ^{13}C que en los espectros de ^1H (Skoog y cols., 2001).

La preparación de la muestra para ^{13}C -RMN siguió la misma metodología que la empleada en ^1H -RMN. Para la obtención del espectro también utilizamos el mismo aparato (Bruker AM-300, Alemania). Es de esperar la observación de un pico pronunciado del CDCl_3 a $\delta \approx 77$ ppm, que no debe interferir en el análisis.

c) Superficie específica.

En la industria farmacéutica, es relevante la determinación del área superficial para la caracterización de materiales durante su desarrollo, formulación y manufacturación. Esta magnitud aporta información sobre los espacios vacíos en la superficie de las partículas individuales o agregados de partículas. Esto es importante porque factores como la actividad química, la adsorción, la disolución y la biodisponibilidad de un fármaco pueden depender de la superficie del sólido. Ciertas propiedades de los materiales, como la capacidad de flujo de un polvo o la velocidad de disolución de un sólido, pueden estar relacionadas con el tamaño de partícula y el área superficial.

Las medidas más reproducibles del área superficial se obtienen mediante la adsorción en monocapa de un gas inerte sobre la superficie de un sólido a temperatura reducida, y la subsiguiente desorción de este gas a temperatura ambiente. Las isotermas de adsorción obtenidas mediante esta técnica se interpretan utilizando las ecuaciones desarrolladas por Brunauer, Emmett y Teller, lo que se conoce con el nombre de método B.E.T. (Newman, 1995). Todo gas inerte condensable puede utilizarse en las medidas B.E.T., aunque se prefieren el nitrógeno y el criptón. El nitrógeno se utiliza como gas adsorbato en la mayoría de las muestras que poseen un área superficial de aproximadamente $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ o más, mientras que los materiales con áreas superficiales menores deben ser analizados utilizando criptón.

La ecuación B.E.T. del área superficial está basada en la teoría de Langmuir de la cinética de adsorción superficial en monocapa de un gas. Brunauer, Emmett y Teller extendieron la teoría de Langmuir a la adsorción de

multicapas moleculares. Establecieron una relación entre la velocidad de condensación de las moléculas de un gas sobre una capa adsorbida y la velocidad de evaporación desde esa capa para un número infinito de capas. Para obtener una mayor exactitud en la determinación de la superficie específica, se prefiere realizar medidas B.E.T. multipunto utilizando varias concentraciones de adsorbato y midiendo el volumen adsorbido. La superficie específica del sólido se obtiene dividiendo el área superficial total entre la masa de la muestra pulverizada.

Antes de medir la superficie específica de nuestras partículas, es conveniente lograr la limpieza de los gases y vapores preadsorbidos en la superficie del sólido, utilizando para ello una corriente de gas nitrógeno. Para ello, se empleó el método de la repetición de ciclos (López-Gonzales y cols., 1955), que implica la adsorción y desorción repetida de un adsorbato a una presión relativa de aproximadamente 0.3. Generalmente, con la realización de 3 a 6 ciclos obtenemos una superficie limpia. No hay que olvidar, sin embargo, que la utilización de temperaturas elevadas puede modificar las propiedades del producto (p.ej.: deshidratación, conversión en otras formas farmacéuticas y descomposición).

La medida de la superficie específica se realizó empleando el aparato Quantasorb Jr. (Quantachrome, U.S.A.), que posee un detector de conductividad térmica para determinar la cantidad de gas desorbido de la muestra. El gas adsorbato utilizado se mezcla con helio, como gas transportador inerte no condensable, en las concentraciones requeridas para el análisis. Para nuestras medidas disponíamos de tres tanques de concentraciones del 10 %, 20 % y 30 % de nitrógeno en helio. La masa de muestra empleada fue 0.5 g. Los experimentos se repitieron al menos tres veces con muestras diferentes en todos los casos.

Tras la limpieza de la muestra, ésta es enfriada hasta el punto de ebullición del gas adsorbato, mediante la inmersión del soporte de la muestra

en un vaso Dewar con nitrógeno líquido, en presencia de un flujo de la mezcla N₂-He deseada. El vaso Dewar de nitrógeno líquido se retira entonces de la célula de la muestra y la cantidad de gas previamente adsorbido se mide al desorberse cuando se calienta la muestra a temperatura ambiente. El volumen de gas desorbido se transforma en un valor de superficie específica (m²/g) de la muestra empleando la ecuación B.E.T.

Al analizar los datos, debemos considerar una serie de parámetros para asegurar la validez de los resultados. El coeficiente de correlación debe ser lo más próximo a 1 y si no se obtiene este valor, puede precisarse más material para el análisis o mayores presiones de adsorbato. Si es posible, la identificación del tipo de isoterma de adsorción puede aportar información sobre la no linealidad de este proceso sobre una muestra.

III.2.1.3. Propiedades eléctricas y termodinámicas superficiales.

a) Propiedades eléctricas superficiales.

Consideremos una partícula sólida esférica de 1 cm de diámetro. Su superficie S y su volumen V son $3.14 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2$ y $5.24 \cdot 10^{-7} \text{ m}^3$, respectivamente, y la relación superficie/volumen es $S/V \approx 600 \text{ m}^{-1}$. Sin embargo, la división de la partícula en N partículas esféricas de radio 100 nm tal que su volumen total sea igual al de la esfera original provocará que la superficie sea de 15.7 m^2 y la relación $S/V \approx 3 \cdot 10^7 \text{ m}^{-1}$. Este sencillo ejemplo explica que la principal contribución a las propiedades de un sistema, formado mediante la dispersión de esas N partículas en 1 L de agua, vendrá dada por las superficies e interfases de las partículas. En particular, el estado eléctrico de la superficie de las partículas puede ser determinante si cada una de ellas tiene un potencial superficial de 100 mV (en torno al orden de magnitud típico de las partículas coloidales en medio acuoso), la fuerza electrostática repulsiva entre dos de estas partículas dispersas en agua y

localizadas a una distancia entre superficies de 10 nm es $F^{EL} \approx 2.12 \cdot 10^{-12}$ N. Esta fuerza tiene que compararse con la fuerza de otras interacciones que deben o pueden existir entre ellas. Así, su atracción gravitatoria a la misma distancia será $F^G \approx 6.3 \cdot 10^{-15}$ N, si su densidad es 10^3 kg/m³; y la atracción de van der Waals $F^{LW} \approx 8 \cdot 10^{-13}$ N, utilizando los valores típicos de la constante de Hamaker (Hunter, 1987). Estos ejemplos muestran que, en la mayoría de los casos, las interacciones electrostáticas son las principales responsables de las propiedades macroscópicas de las suspensiones.

En este contexto, los fenómenos electrocinéticos y las técnicas asociadas a ellos demuestran su importancia. Son manifestaciones de las propiedades eléctricas de la interfase, y de aquí que merezcan atención por sí mismas. Además, son una fuente de información importante (única, en muchos casos) de estas propiedades eléctricas, por poder ser determinadas experimentalmente.

Como describiremos, la electroforesis (al igual que los demás fenómenos electrocinéticos) constituye una poderosa técnica para obtener información directa sobre el estado eléctrico de la interfase. En este trabajo hemos investigado la movilidad electroforética (u_e) de las partículas de Kollidon[®] SR, como método para determinar los mecanismos de formación de las cargas eléctricas superficiales y poder lograr una caracterización completa de las partículas poliméricas y, como veremos en posteriores apartados, como herramienta para determinar el papel que la carga superficial y el grosor de la doble capa eléctrica juegan en la estabilidad del sistema, y en los procesos de adsorción en superficie del fármaco opiáceo clorhidrato de morfina.

- Descripción clásica de la doble capa eléctrica.

Admitiremos como un hecho experimental que la mayoría de los sólidos adquieren una carga eléctrica superficial cuando se dispersan en un disolvente polar, en particular, en una disolución de electrolito. Cualquiera que sea el

mecanismo, la carga neta superficial debe estar compensada por iones en torno a la partícula de modo que se mantenga la electroneutralidad del sistema. La carga superficial y su contracarga compensadora en disolución forman la doble carga eléctrica (DCE). A pesar de utilizarse la palabra “doble”, su estructura puede ser muy compleja, no totalmente resuelta en la mayoría de los casos, y puede contener tres o más capas, que se extienden a lo largo de distancias variables desde la superficie del sólido.

Cerca de la superficie o sobre ella, se pueden encontrar cargas responsables de la carga superficial σ_0 . En su proximidad inmediata, podrían localizarse los iones capaces de sufrir adsorción específica: la distancia al sólido será del orden de un radio iónico, dado que se puede suponer que han perdido su capa de hidratación, al menos en la dirección de la superficie del sólido. Llamemos σ_i a la carga superficial en un determinado plano de átomos, localizados a una distancia β_i desde el sólido (Fig. 3). Si aceptamos que la interfase tiene una geometría plana, y que x es la distancia externa normal a esta, podemos decir que la región entre $x = 0$ y $x = \beta_i$ está libre de carga, y podemos identificar un condensador cuyas placas son la superficie y el plano β_i . Si C_i es su capacidad específica (por unidad de área):

$$\psi_0 - \psi_i = \frac{\sigma_0}{C_i} \quad (1)$$

donde ψ_0 es el potencial en la superficie del sólido. Los iones responsables de ψ_i no sólo desarrollarán interacciones electrostáticas con la superficie: de hecho, a menudo superan la repulsión eléctrica y son capaces, por ejemplo, de aumentar la carga positiva de una superficie de carácter ya positivo.

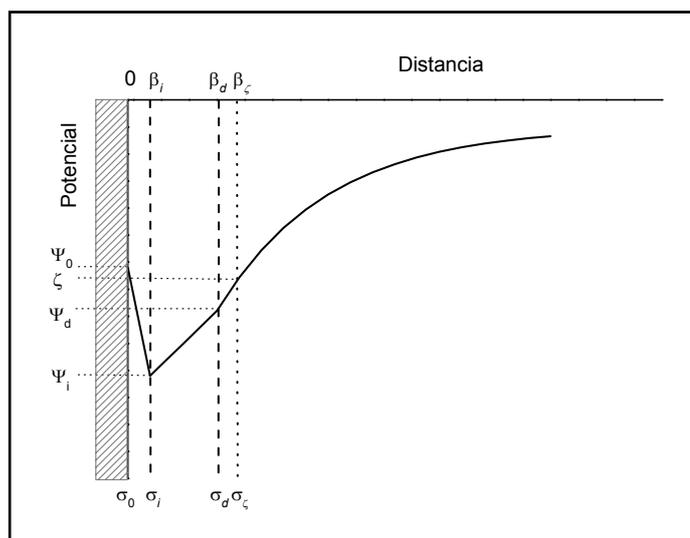


Fig. 3. Representación esquemática de la distribución de potencial en una interfase cargada negativamente.

A partir del plano $x = \beta_d$ se localizan los iones que sólo poseen interacciones electrostáticas con la superficie y, además, están sujetos a colisiones con las moléculas del disolvente: de hecho están distribuidos en un cierto volumen cuya densidad de carga es $\rho(x)$, aunque en la práctica se introduce una densidad superficial de carga difusa σ_d , localizada en $x = \beta_d$, de acuerdo con la expresión:

$$\sigma_d = \int_{\beta_d}^{\infty} \rho(x) dx \tag{2}$$

para una interfase plana, o:

$$\sigma_d = \frac{1}{(a + \beta_d)^2} \int_{\beta_d}^{\infty} r^2 \rho(r) dr \quad (3)$$

para una interfase esférica de radio a , siendo r la coordenada radial con origen en el centro de la partícula.

Debido a la electroneutralidad:

$$\sigma_0 = -\sigma_i - \sigma_d \quad (4)$$

Con el objetivo de familiarizarnos con la nomenclatura (desafortunadamente, hay casi tantos criterios como autores en lo concerniente a los símbolos utilizados para los diferentes potenciales), mencionaremos:

- La distribución volúmica de carga que se extiende desde $x = \beta_d$ se denomina *capa difusa* o *parte difusa de la doble capa*.
- La región entre $x = 0$ y $x = \beta_d$ se denomina a menudo *capa de Stern*, *parte interna de la doble capa* o *parte densa de la doble capa*.
- El plano $x = \beta_i$ es el *plano interior de Helmholtz* (PIH) y a $x = \beta_d$ se le llama *plano exterior de Helmholtz* (PEH). El PEH identifica el comienzo de la capa difusa.
- Fenómenos electrocinéticos. Potencial zeta.

Supongamos que se aplica un campo eléctrico paralelamente a la interfase sólido/disolución de la Fig. 3, y que la superficie sólida está fija en nuestro sistema de coordenadas. De lo expuesto anteriormente, debe haber

quedado claro que el líquido adyacente al sólido tiene una carga eléctrica neta, opuesta a la de la superficie. Parte de los iones de este líquido probablemente estarán unidos fuertemente a la superficie mediante fuerzas atractivas de corto alcance y pueden considerarse inmóviles (esto es una aproximación; tales iones pueden ser móviles y, en tal caso, no es raro que su movilidad tenga un valor próximo al del núcleo de la disolución); lo mismo se admitirá con respecto al líquido en esta región. Sin embargo, los iones y el líquido externo podrán ser desplazados por el campo externo: de hecho la fuerza eléctrica actuará sobre los iones (principalmente, contraiones) y arrastrará líquido en su movimiento. Se producirá un movimiento relativo entre el sólido y el líquido: este es el fundamento del fenómeno electrocinético.

El potencial existente en el límite entre las fases móvil e inmóvil es conocido como *potencial electrocinético* o *potencial zeta* (ζ). La localización exacta (distancia β_ζ en la Fig. 3) del también llamado *plano de cizalladura* o *plano de deslizamiento* es un tema de investigación y, de hecho, incluso la existencia de este plano y del mismo potencial zeta son estrictamente una abstracción (Lyklema, 1977), ya que se basan en la aceptación de que la viscosidad del medio líquido varía discontinuamente desde infinito en la capa de Stern, a un valor finito en la atmósfera difusa. Una posible forma de salvar, al menos formalmente, esta incertidumbre es suponer una variación gradual de la viscosidad η desde la superficie hasta el inicio de la parte difusa (Dukhin, 1974; Lyklema, 1977), pero la verificación experimental cuantitativa de tal variación no es accesible. Como todos los tratamientos del fenómeno electrocinético se basan en la existencia del potencial zeta, admitiremos el modelo de la variación de la viscosidad como razonablemente aceptable. Esto significa que las técnicas electrocinéticas nos darán información sobre el potencial zeta, donde quiera que esté localizado. Tratar de extraer más información es peligroso y muy dependiente del modelo de doble capa elegido (Dukhin, 1974).

Los avances recientes de la teoría de los fenómenos electrocinéticos (Mangelsdorf y White, 1990; Mangelsdorf y White, 1998a; Mangelsdorf y White, 1998b; Lyklema y Minor, 1998) nos han permitido relacionar los efectos electrocinéticos observados no sólo con el potencial zeta, sino también con otros parámetros de la doble capa y con la existencia de una capa de Stern con iones capaces de moverse bajo la acción de campos externos. Este número creciente de parámetros a determinar requiere para su estimación una investigación bien planificada y, a menudo, experimentos utilizando diferentes técnicas electrocinéticas.

Los diferentes fenómenos electrocinéticos pueden distinguirse mediante las fases móvil - inmóvil, la naturaleza del campo aplicado y la magnitud que debe ser determinada experimentalmente. Comentaremos brevemente la técnica de la electroforesis, por ser la que hemos empleado en nuestra investigación.

Sea una partícula esférica de radio a en presencia de un campo eléctrico que, lejos de la partícula, es \vec{E}_∞ . Se considera que la partícula no es conductora y tiene una permitividad eléctrica mucho menor que la del medio de dispersión. Por el momento, también aceptaremos que la concentración de electrolito es muy baja y que a es también muy pequeño, por lo que se da la siguiente desigualdad entre el grosor de la doble capa (κ^{-1}) y el radio: $\kappa^{-1} \gg a$ o $\kappa a \ll 1$; es decir, estamos en la aproximación de la doble capa gruesa o de Hückel. Debido a que la atmósfera de iones se extiende a lo largo de estas grandes distancias, la densidad de carga en su interior será muy pequeña y, por lo tanto, el campo aplicado no provocará casi ningún movimiento de líquido en torno a la partícula. Como resultado, las únicas fuerzas que actuarán sobre ésta son las fuerzas de arrastre de Stokes y la electrostática. Como la partícula se mueve a velocidad constante (velocidad

electroforética, \bar{v}_e), la fuerza neta debe ser nula y la velocidad electroforética será:

$$\bar{v}_e = \frac{Q}{6\pi\eta a} \vec{E}_\infty \quad (5)$$

Si identificamos el potencial en la superficie $V(a)$ (Panofski y Phillips, 1975), bajo la condición $\kappa^{-1} \gg a$, con el potencial zeta (ζ):

$$\bar{v}_e = \frac{2}{3} \frac{\epsilon_{rs}\epsilon_0}{\eta} \zeta \vec{E}_\infty \quad (6)$$

o la movilidad electroforética (μ_e):

$$\mu_e = \frac{2}{3} \frac{\epsilon_{rs}\epsilon_0}{\eta} \zeta \quad (7)$$

a la que se conoce como fórmula de Hückel.

Consideremos la situación opuesta, para la que también existe una solución analítica, correspondiente a la doble capa delgada:

$$\kappa^{-1} \ll a \quad \text{o} \quad \kappa a \gg 1 \quad (8)$$

En este caso, los iones de la doble capa apantallan la carga superficial en una distancia corta, lo que significa que, como hemos descrito antes, se pierde la electroneutralidad en esta región. El campo provocará, por lo tanto, movimientos del líquido cargado que afectarán al propio movimiento de la partícula. La solución en este caso es más complicada pero todavía posible.

Hasta el momento seguimos aceptando una partícula esférica con un potencial superficial constante (ζ). Otra suposición importante es que la conductividad superficial de la doble capa eléctrica es lo suficientemente pequeña como para tener una influencia despreciable en la distribución del potencial inducido por el campo. El problema se resuelve mejor si se utiliza un sistema de referencia centrado en la esfera. Como en el laboratorio, el líquido no se mueve lejos de la partícula, la utilización de un sistema de coordenadas fijo a la partícula generará una velocidad del líquido igual a $-\vec{v}_e$ a grandes distancias.

La Fig. 4 es un esquema de la situación descrita. Admitiendo la situación de doble capa, la velocidad tangencial del líquido a una distancia r de la superficie de la partícula [lo suficientemente grande cuando se compara con el grosor de la doble capa, pero pequeña cuando se compara con el radio de la partícula ($a \gg r - a \gg \kappa^{-1}$)], puede estimarse si se conoce para una interfase plana, y además es mucho más sencillo que el problema general. De hecho, la distribución de la velocidad tangencial del líquido con respecto a una interfase sólida plana con un potencial igual a ζ , bajo la acción de un campo tangencial E_t (Lyklema, 1995) es:

$$v_t(x) = -\frac{\epsilon_{rs}\epsilon_0}{\eta} [\zeta - \psi(x)]E_t \quad (9)$$

donde $x = r - a$, y $\psi(x)$ es la distribución del potencial de la doble capa en equilibrio. La Ec. 9 describe la distribución x de la velocidad electrosmótica, y para distancias que exceden el grosor de la doble capa, cuando $\psi(x) \rightarrow 0$, la velocidad se denomina velocidad electrosmótica (\vec{v}_s):

$$\vec{v}_s = -\frac{\epsilon_{rs}\epsilon_0}{\eta} \zeta \vec{E}_t \quad (10)$$

Utilizando la Ec. 10 para cualquier porción casi plana de la doble capa de nuestra partícula esférica, podríamos escribir:

$$\vec{v}_s(\theta) = -\frac{\epsilon_{rs}\epsilon_0}{\eta} \zeta \vec{E}_t(\theta) \quad (11)$$

donde $\vec{v}_s(\theta)$ es la velocidad tangencial del líquido próximo a la superficie de la partícula, fuera de la doble capa plana y en una posición caracterizada por el ángulo θ con la dirección del campo, donde el campo tangencial es $\vec{E}_t(\theta)$.

Teniendo en cuenta que el potencial $\delta\psi(\vec{r})$ debido al campo externo en torno a la esfera viene dado por (Ohshima, 1998):

$$\delta\psi(\vec{r}) = -E_\infty r \cos\theta - \frac{E_\infty a^3}{2r^2} \cos\theta \quad (12)$$

el campo tangencial será:

$$E_t(\theta) = -\frac{1}{r} \frac{\partial \delta\psi}{\partial \theta} \Big|_{r=a} = -\frac{3}{2} E_\infty \sin\theta \quad (13)$$

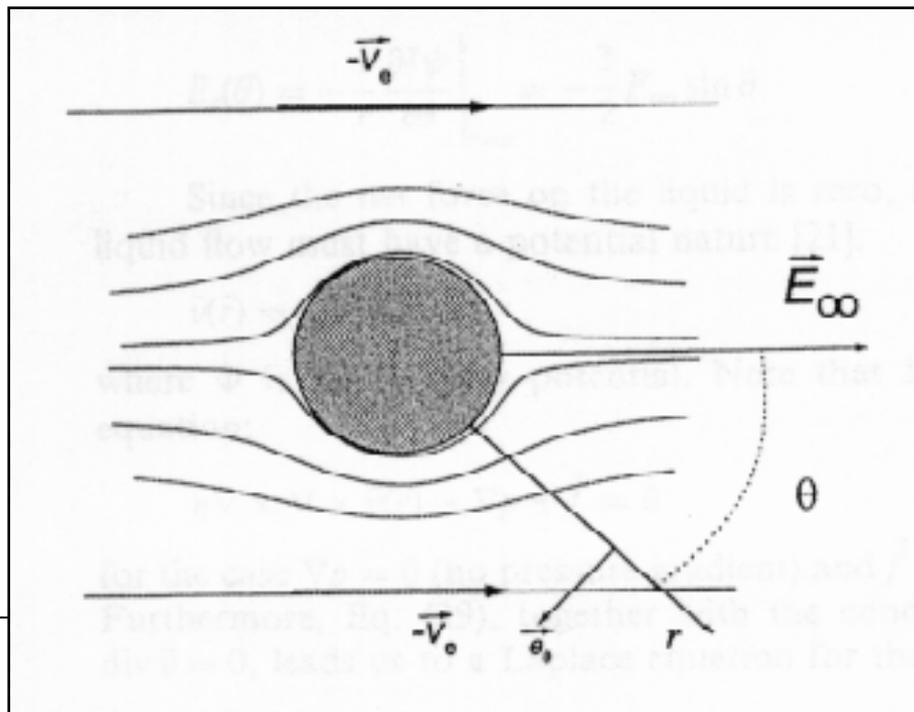


Fig. 4. Esquema del flujo de líquido en torno a una partícula esférica cargada negativamente. Lejos de la interfase, el líquido se mueve con velocidad constante

$$-\vec{v}_e.$$

Por otro lado, fuera de la doble capa, la fuerza eléctrica neta sobre el líquido es cero y, como no se aplica gradiente de presión, el flujo de líquido debe tener una naturaleza potencial (Landau y Lifshitz, 1959). Mediante consideraciones físicas elementales, y teniendo en cuenta que el potencial de velocidad en el exterior de la doble capa debe tener una dependencia de la posición similar a la de $\delta\psi$ (Ec. 12), puede calcularse fácilmente la velocidad uniforme del líquido lejos de la partícula:

$$\vec{v}_\infty = -\frac{\epsilon_{rs}\epsilon_0}{\eta}\zeta\vec{E}_\infty \quad (14)$$

La Ec. 14 es conocida como la ecuación de Smoluchowski para la electroósmosis.

Volviendo al laboratorio, la velocidad electroforética de la partícula será $\vec{v}_e = -\vec{v}_\infty$:

$$\vec{v}_e = \frac{\epsilon_r\epsilon_0}{\eta}\zeta\vec{E}_\infty \quad (15a)$$

y, de aquí, se obtiene la fórmula de Smoluchowski para la movilidad electroforética:

$$\mu_e = \frac{\epsilon_r\epsilon_0}{\eta}\zeta \quad (15b)$$

A partir de toda esta deducción, estará claro que la Ec. 15b es válida para cualquier geometría a condición de que (Morrison, 1970):

- La partícula dispersa adquiera una carga superficial, que se compense mediante un exceso de carga de signo opuesto en el medio.
- La partícula sea rígida y de forma arbitraria, con potencial eléctrico superficial uniforme (ζ) con respecto al líquido lejos de la interfase.
- Las dimensiones de la partícula sean tales que el radio de curvatura de la interfase en cualquier posición sea mucho mayor que el grosor de la doble capa.
- La partícula no sea conductora.
- Los efectos de la conductancia superficial sean despreciables.
- La constante dieléctrica y la viscosidad del medio sean independientes de la posición.
- El campo aplicado, a pesar de estar deformado por la presencia de la partícula, se suma vectorialmente al campo local en equilibrio de la doble capa.

Henry (1931) fue el primer autor que eliminó la restricción referente a las dimensiones de la partícula, y resolvió el problema para esferas (también para cilindros infinitos) de cualquier radio a , es decir, cualquier valor κa , aunque para pequeños potenciales zeta, ya que se acepta que la aproximación de Debye (interfase esférica a potenciales bajos) para la solución de la

ecuación de Poisson-Boltzmann (punto de partida de la descripción de Gouy-Chapman de la capa difusa) determina la distribución de potencial en la doble capa en equilibrio. Restringiéndonos al caso de la esfera, la ecuación de Henry para partículas no conductoras es:

$$\mu_e = \frac{2}{3} \frac{\epsilon_r \epsilon_0}{\eta} \zeta f(\kappa a) \quad (16)$$

donde:

$$f(\kappa a) = 1 + \frac{(\kappa a)^2}{16} - 5 \frac{(\kappa a)^3}{48} + \dots \quad (17)$$

Una fórmula aproximada para $f(\kappa a)$ ha sido publicada por Ohshima (1998).

Una contribución crucial para entender y evaluar la movilidad electroforética y, en general, la física del fenómeno electrocinético se debió a Overbeek (1950); Booth (1950) también elaboró en el caso de esferas una teoría que siguió líneas similares. Estos autores, fueron los primeros en considerar que durante la migración electroforética la doble capa pierde su simetría original, y se polariza: la distribución del potencial fuera del equilibrio no es la simple adición del creado por el campo externo en torno a la esfera no conductora y el de la doble capa eléctrica en equilibrio (Derjaguin y Dukhin, 1974). El problema matemático es mucho más complejo, y hasta la aparición de los ordenadores sólo estaban disponibles teorías aproximadas [bajo ζ , gran κa : Overbeek (1950); Booth (1950)]. Los primeros tratamientos (numéricos) del problema, válidos para valores arbitrarios del radio, el potencial zeta, o las concentraciones iónicas, fueron elaborados por Wiersema y cols. (1966) y O'Brien y White (1978).

Como no es relevante describir estos tratamientos, simplemente mostraremos algunos resultados en la Fig. 5. La validez de la fórmula de

Smoluchowski para valores elevados κa y valores de potenciales zeta bajos o moderados es claramente apreciable. También es evidente que el tratamiento de Henry es válido para ζ bajo, independientemente del grosor de la doble capa.

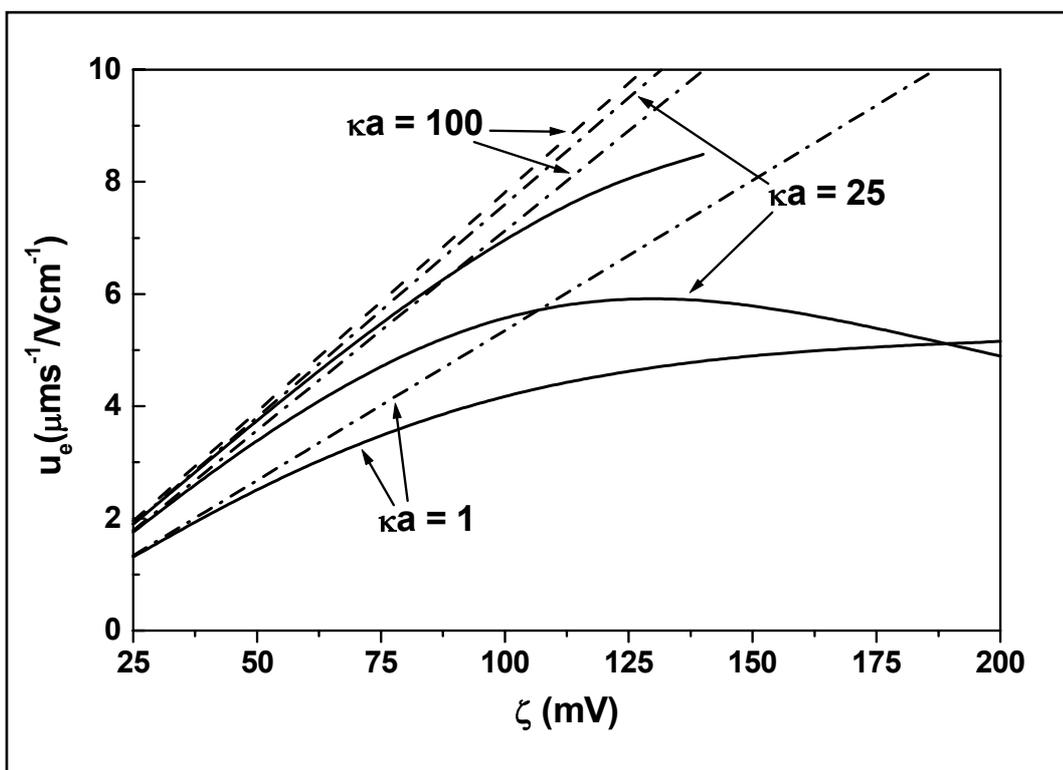


Fig. 5. Movilidad electroforética frente a potencial zeta para partículas esféricas de radio $a = 100$ nm y para $\kappa a = 1, 25$ y 100 en disoluciones de KCl. Línea discontinua (---): ecuación de Smoluchowski; líneas discontinuas-punteadas (-.-): fórmula de Henry (1931); líneas continuas (—): teoría de O'Brien y White (1978).

- Metodología experimental.

La determinación de las movilidades electroforéticas de las distintas suspensiones de Kollidon[®] SR se llevó a cabo utilizando un dispositivo

Malvern Zetasizer 2000 (Malvern Instruments, Inglaterra), basado en el análisis de la autocorrelación de la luz láser dispersada por las partículas en movimiento. Este aparato permite determinar u_e con errores $\leq 5\%$, y la temperatura es mantenida constante (hasta $\pm 0.2\text{ }^\circ\text{C}$) utilizando un módulo Peltier.

Las dispersiones poliméricas estudiadas tienen una concentración de partículas $\approx 0.1\%$ (p/v). Antes de preparar la suspensión se fijaba la concentración de electrolito deseada y se ajustaba, en su caso, el pH con HCl y NaOH, y la fuerza iónica con NaCl. Las medidas se realizaban a $25.0 \pm 0.5\text{ }^\circ\text{C}$, 24 horas después, comprobando y reajustando, si procedía, previamente el pH. Los datos presentados son el promedio de 12 determinaciones, cambiando la muestra cada tres.

b) Propiedades termodinámicas superficiales.

La principal interacción interfacial a tener en cuenta entre partículas coloidales cargadas, inmersas en un medio acuoso, es la interacción electrostática (EL), que nos da idea del alcance e intensidad de la repulsión eléctrica. Su origen está en la interacción entre las dobles capas eléctricas que rodean a las partículas, dan lugar a repulsión entre ellas siempre que sean de la misma naturaleza y tengan cargas superficiales del mismo signo. En definitiva, esta repulsión es debida a la interacción entre los iones adsorbidos en la superficie de la partícula, mitigada o apantallada por las cargas distribuidas en las dobles capas.

Además, existen otras interacciones entre las moléculas que constituyen las distintas fases en disolución y que pueden adquirir valores significativos. De entre ellas vamos a considerar, como más significativas: las interacciones dispersivas, electrodinámicas o Lifshitz-van der Waals (LW), siempre presentes [el modelo clásico DLVO (Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek) las considera, junto con la interacción electrostática, responsables de la energía total de

interacción entre partículas]; y otras interacciones no dispersivas o interacciones no-DLVO (fuerzas de solvatación, estructurales y de hidratación): electrón-donante/electrón-aceptor, o ácido-base de Lewis (*AB*). El modelo teórico que nos permite analizarlas es el desarrollado por van Oss y cols. (1986).

Nuestro objetivo es la identificación y cuantificación de las interacciones en la interfase partícula/medio acuoso, usando una teoría termodinámica de la tensión superficial o energía libre de los sólidos. Con este fin usaremos un modelo termodinámico que incluye las interacciones de van der Waals y ácido-base entre las partículas, o entre ellas y el medio de dispersión. El modelo permite caracterizar el sólido mediante tres componentes de su energía libre superficial: γ_S^{LW} (Lifshitz-van der Waals, representativa de las interacciones no polares o dispersivas de la interfase), γ_S^+ (aceptor de electrones o ácido de Lewis) y γ_S^- (donante de electrones o base de Lewis). Estas dos últimas contribuciones (polares) contienen información sobre interacciones de corto alcance, a las que se suele llamar fuerzas de solvatación, estructurales o, en caso de medio acuoso, fuerzas de hidratación. Se estimará así la importancia de las contribuciones no electrostáticas al balance total de la energía de interacción entre las partículas del sistema analizado. Para llevar a cabo esta estimación, se utilizarán datos experimentales de los ángulos de contacto formados por líquidos seleccionados con nuestro sistema (Kollidon[®] SR).

- Interacciones dispersivas.

Van der Waals fue el primer autor que sugirió que en los líquidos y gases no ideales, existe entre átomos y moléculas una interacción de naturaleza diferente de la electrostática, a la que posteriormente se denominó interacción de van der Waals. Cuando dos átomos o moléculas se encuentran en el vacío, se pueden considerar tres contribuciones diferentes a la interacción de van der Waals: interacciones entre dipolos permanentes o fuerzas de orientación (Keesom, 1921), interacciones entre dipolos permanentes y dipolos inducidos en otros átomos o

moléculas (Debye, 1921), e interacciones producidas entre dipolos instantáneos originados por fluctuaciones de carga eléctrica y dipolos inducidos (London, 1930). El conjunto de estas fuerzas dispersivas entre átomos o pequeñas moléculas disminuye muy rápidamente con la distancia entre partículas.

Se ha demostrado, usando el planteamiento de Lifshitz (1955), que para sistemas macroscópicos, las interacciones van der Waals-Keesom y van der Waals-Debye se pueden tratar de igual forma que las interacciones van der Waals-London (Chaudhury y Good, 1983). Por eso, todas ellas se pueden agrupar dentro del conjunto de interacciones electrodinámicas, denominadas genéricamente interacciones Lifshitz-van der Waals (LW). Aunque estas interacciones son débiles en comparación con las electrostáticas responsables del alcance iónico o del covalente, afectan de forma considerable a diversos fenómenos relacionados con los sistemas coloidales, tales como la adhesión, la adsorción, la agregación de partículas en suspensión o la estructuración de macromoléculas condensadas, como polímeros o proteínas (Israelachvili, 1991). Matemáticamente, es posible obtener mediante un término global, la contribución a la tensión superficial de todas las interacciones de tipo dispersivo. Se realiza mediante la teoría de Lifshitz de la atracción entre sistemas macroscópicos (Ninhan y Parsegian, 1970), y se denomina componente LW o Lifshitz-van der Waals (γ^{LW}) a la componente de la tensión superficial o energía libre superficial asociada a estas interacciones.

- Interacciones no-DLVO.

Diversos fenómenos, relacionados con la estabilidad coloidal, no se pueden explicar sólo mediante la interacción electrostática entre dobles capas eléctricas y las fuerzas de van der Waals. Así, por ejemplo, la no coagulación en el punto isoeléctrico de suspensiones de ZnS (Durán y cols., 1995) o de látex de etilcelulosa (Vera y cols., 1995) en el seno de disoluciones salinas concentradas. Por eso, ha sido necesario introducir las denominadas fuerzas no-DLVO (cuyo

alcance es del orden de pocos nanómetros), entre las que se incluyen la repulsión “hidrófila”, la atracción “hidrófoba”, los enlaces de hidrógeno, los enlaces π , o la presión osmótica en suspensiones muy concentradas de polímeros. De todo este conjunto de fuerzas, las más conocidas son las que tienen su origen en la solvatación de las superficies (por lo que se denominan “estructurales”), pudiendo ser atractivas (efecto “hidrófobo”), repulsivas (efecto “hidrófilo”) e incluso oscilatorias. Son interacciones de tipo polar y pueden llegar incluso a alcanzar un valor dos órdenes de magnitud superior a las interacciones EL y LW . Las fuerzas no-DLVO actúan a pequeñas distancias de la interfase. A la componente de la tensión superficial de estas interacciones no dispersivas, se le engloba en un término general que se suele denominar ácido-base (γ^{AB}).

- Contribuciones a la energía libre superficial. Teoría de van Oss, Good y cols.

Para poder predecir el valor que adquieren las interacciones ya descritas en este capítulo [Lifshitz-van der Waals (LW) y ácido-base (AB)] es necesario hacer previamente una caracterización termodinámica de la superficie. Para ello, consideraremos el proceso reversible de acercar dos sistemas físicos del mismo material, I , en un medio líquido 2 ; o lo que es lo mismo, la interacción entre partículas idénticas en suspensión en un medio líquido. La energía libre interfacial está relacionada con las fuerzas de interacción que las superficies de las fases I y 2 se ejercen entre sí (cohesión) o con la otra fase (adhesión), con lo que la ecuación de Dupré (Adamson, 1982) queda de la forma:

$$\Delta G_{121} = -2\gamma_{12} \quad (18)$$

La caracterización termodinámica superficial de nuestros sistemas físicos, nos permitirá determinar los valores de energía libre superficial e interfacial y, a partir de ellos, evaluar la naturaleza y alcance de las interacciones de origen no electrostático en la interfase.

Las investigaciones más recientes acerca de la tensión superficial y sus componentes, han sido realizadas por van Oss (1993, 1994). La ecuación que constituye la base para el desarrollo de su modelo es la que expresa la tensión superficial total de cualquier fase, como suma de dos contribuciones o componentes, que son las asociadas a interacciones Lifshitz-van der Waals (LW) y ácido-base (AB). En su extensión a la energía libre de la interfase $I/2$:

$$\gamma_1 = \gamma_1^{LW} + \gamma_1^{AB} \quad (19)$$

El siguiente paso es postular una regla de combinación para calcular la contribución del carácter ácido y básico a las energías libres de adhesión a través de la interfase o a la energía interna de cohesión de una fase. La Ec. 19 se puede hacer extensiva a la energía libre de la interfase $I/2$:

$$\gamma_{12} = \gamma_{12}^{LW} + \gamma_{12}^{AB} \quad (20)$$

A continuación, se expresará matemáticamente cada uno de los dos sumandos de la tensión superficial de la Ec. 20. Utilizando la regla de Good y Girifalco (1960), el primer término γ_{12}^{LW} queda de la forma:

$$\gamma_{12}^{LW} = \left(\sqrt{\gamma_1^{LW}} - \sqrt{\gamma_2^{LW}} \right)^2 = \gamma_1^{LW} + \gamma_2^{LW} - 2\sqrt{\gamma_1^{LW}\gamma_2^{LW}} \quad (21)$$

La obtención del segundo sumando (γ_{12}^{AB}) no puede hacerse mediante la regla anterior, pues como ya indicó Fowkes (van Oss, 1994) no es aplicable a las interacciones AB , que son esencialmente asimétricas. Se postula entonces la siguiente regla de combinación para la componente AB de la tensión interfacial:

$$\gamma_{12}^{AB} = 2\left(\sqrt{\gamma_1^+\gamma_1^-} + \sqrt{\gamma_2^+\gamma_2^-} - \sqrt{\gamma_1^+\gamma_2^-} - \sqrt{\gamma_1^-\gamma_2^+}\right) = 2\left(\sqrt{\gamma_1^+} - \sqrt{\gamma_2^+}\right)\left(\sqrt{\gamma_1^-} - \sqrt{\gamma_2^-}\right) \quad (22)$$

donde γ_i^+ y γ_i^- representan, respectivamente, la contribución electrón-aceptor (ácido de Lewis) y electrón-donante (base de Lewis) a la tensión superficial de la fase i . La Ec. 22 para una fase queda de la forma:

$$\gamma_1^{AB} = 2\sqrt{\gamma_1^+\gamma_1^-} \quad (22)$$

Sustituyendo la Ec. 23 en la Ec. 19:

$$\gamma_1 = \gamma_1^{LW} + 2\sqrt{\gamma_1^+\gamma_1^-} \quad (24)$$

Sustituyendo las Ecs. 21 y 22 en la Ec. 20, y teniendo en consideración la Ec. 24, se obtiene:

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - 2\sqrt{(\gamma_1^{LW}\gamma_2^{LW})} - 2\sqrt{(\gamma_1^+\gamma_2^-)} - 2\sqrt{(\gamma_1^-\gamma_2^+)} \quad (25)$$

que expresa la tensión interfacial entre las fases 1 y 2 .

Es usual hacer una clasificación de las sustancias en función de los valores que adquieren las componentes ácido y base de Lewis: bipolares, si las moléculas se comportan como ácidos y bases de Lewis simultáneamente; monopulares, cuando una de esas dos componentes (ácido o base) es despreciable o nula frente a la otra; y apolares si se anulan ambas componentes.

Si una sustancia es monopolar, no existe el término γ_i^{AB} , y la tensión superficial total (γ_i) es entonces igual al término LW . No obstante, tales sustancias pueden interaccionar fuertemente con materiales bipolares y materiales monopulares de polaridad opuesta, a pesar de la aparente naturaleza apolar de su tensión superficial.

Ambas interacciones LW y AB entre dos cuerpos idénticos o entre dos diferentes en el vacío, son siempre atractivas. No obstante, cuando están inmersos en un líquido, puede surgir una interacción repulsiva. Con respecto a la interacción LW , solamente aquella que tiene lugar entre dos materiales diferentes 1 y 3 , inmersos en un líquido 2 , puede ser repulsiva, siempre que la componente apolar del líquido (γ_2^{LW}), cumpla: $\gamma_1^{LW} < \gamma_2^{LW} < \gamma_3^{LW}$ (van Oss, 1994). En cuanto a la componente AB , la interacción neta entre dos cuerpos polares en un medio líquido puede ser repulsiva, siempre y cuando los dos cuerpos sean del mismo material (van Oss, 1994) y se verifique que los valores de γ^+ y γ^- del líquido estén comprendidos entre los valores de γ^+ y γ^- del material polar.

El aspecto fundamental a resaltar por su significación en la determinación de la energía total de interacción entre dos partículas coloidales, es que el conocimiento de γ_i^{LW} y γ_i^\pm para las fases implicadas permite calcular dicha energía. En efecto, la energía libre de interacción (por unidad de superficie) entre dos partículas de material 1 inmersas en la fase 2 será:

$$\Delta G_{121} = -2\gamma_{12} = -2\left(\sqrt{\gamma_1^{LW}} - \sqrt{\gamma_2^{LW}}\right)^2 - 4\left(\sqrt{\gamma_1^+\gamma_1^-} + \sqrt{\gamma_2^+\gamma_2^-} - \sqrt{\gamma_1^+\gamma_2^-} - \sqrt{\gamma_1^-\gamma_2^+}\right) \quad (26)$$

Nótese que un valor positivo de ΔG_{121} implicaría una repulsión neta entre las superficies (*presión de hidratación* o interacción *hidrófila*). Teniendo en cuenta que ΔG_{121}^{LW} es siempre negativo, el carácter atractivo o repulsivo de la interacción, representado por el valor de ΔG_{121} , dependerá de la contribución ácido-base ΔG_{121}^{AB} . En medio acuoso, la componente AB de la energía de cohesión del agua, debido a sus enlaces por puentes de hidrógeno es 102 mJ/m^2 , valor lo suficientemente elevado como para imponer un efecto atractivo neto entre superficies de partículas apolares o débilmente polares (efecto *hidrófobo*).

En otras ocasiones, como sucede en especial con las superficies monopolares (van Oss, 1994) ($\gamma = \gamma^{LW}$; $\gamma^{AB} = 0$, usualmente $\gamma^+ = 0$ y $\gamma^- \neq 0$), el elevado valor del carácter básico de estas superficies las hace muy hidrófilas, existiendo fuertes interacciones repulsivas (*presión de hidratación*), por la presencia del factor $(\gamma_1^- \gamma_2^+)^{1/2}$, y por tanto se verifica que $|\Delta G_{121}^{AB}| > |\Delta G_{121}^{LW}|$.

Desde este punto de vista, el modelo de van Oss propone una interpretación de las interacciones de solvatación, según la cual, dichas interacciones tienen su origen en intercambios AB (ácido-base de Lewis) entre la superficie de las partículas dispersas y el medio de dispersión (agua, generalmente). En ambos casos, la componente AB del cambio de energía libre de Gibbs asociado a dicha interacción, sería la fuerza termodinámica responsable de la misma.

- Metodología experimental.

Junto con la técnica de penetración de líquidos en capa fina, la técnica de medida de ángulos de contacto es la más importante y habitual, en la determinación de los valores de las tensiones superficiales en un sólido. Ambas han sido descritas con detalle en trabajos anteriores (Durán y cols., 1994, 1995). Sin embargo, nos centraremos en una breve descripción de la técnica de medida de ángulos de contacto, ya que es la que hemos utilizado en nuestra investigación.

El sistema físico al que se va a aplicar esta técnica está constituido por una superficie sólida, una gota de líquido depositada sobre ella y el aire. Mediante la medida del ángulo de contacto (θ) entre la fase líquida y la gaseosa que la rodea (interfase líquido-gas), se obtendrán los valores de las componentes de la tensión superficial del sólido. La aplicación de este

método está restringida a los casos en los que la superficie del sólido sea plana, homogénea y rígida a escala macroscópica.

La definición termodinámica del ángulo de contacto viene dada por la ecuación de Young. Para una superficie sólida, de las características mencionadas, sobre la que se deposita una gota de líquido puro, el ángulo de contacto de equilibrio es una magnitud única (Neumann y Good, 1972) que cumple la ecuación de Young:

$$\gamma_{SV} - \gamma_{SL} = \gamma_L \cos\theta \quad (27)$$

donde γ_{SV} , γ_{SL} y γ_L son, respectivamente, las tensiones interfaciales sólido-vapor y sólido-líquido y la tensión superficial del líquido. La Ec. 27 se puede escribir de la forma:

$$\gamma_S = \gamma_{SL} + \gamma_L \cos\theta + \pi_e \quad (28)$$

donde γ_S es la tensión superficial del sólido y π_e es la presión superficial (“film pressure”), definida por:

$$\pi_e \equiv \gamma_S - \gamma_{SV} \quad (29)$$

esto es, la presión bidimensional que ejerce el vapor adsorbido sobre la superficie sólida. En el caso de que γ_S sea superior a γ_L , esta adsorción provoca una disminución de la tensión superficial del sólido, hasta alcanzar, en caso de saturación, el valor de la tensión superficial del líquido. Bajo estas condiciones límite, $\pi_e = \gamma_S - \gamma_L$ (Janczuk y cols., 1989). En el caso contrario, que corresponde generalmente a sólidos de poca energía superficial, como los utilizados en este trabajo, π_e es despreciable y la ecuación de Young se puede escribir:

$$\gamma_S = \gamma_{SL} + \gamma_L \cos\theta \quad (30)$$

Un factor importante a considerar, en las medidas de ángulo de contacto, es el fenómeno de histéresis. Cuando una gota de líquido se deposita sobre la superficie de un sólido, se puede producir, dependiendo del método utilizado, un avance (la gota se deposita sobre una superficie seca) o una regresión (una vez depositada la gota, se retrae, desplazándose sobre zonas ya mojadas) de la gota, siendo los respectivos ángulos de contacto θ_a (avance) y θ_r (retroceso). Se verifica que θ_r es siempre inferior a θ_a . Este fenómeno puede dificultar la estimación del verdadero ángulo de contacto, pues existe una gran dependencia entre la amplitud de la histéresis y el volumen de gota utilizado. Este efecto se puede minimizar disminuyendo el volumen de la gota de líquido. Nuestras medidas experimentales se han realizado sobre el ángulo de avance.

Una vez medidos los ángulos de contacto, es posible determinar las componentes de la energía superficial del sólido. Sustituyendo en la Ec. 20 el valor de γ_{SL} dado por la Ec. 25, se obtiene:

$$2\sqrt{\gamma_S^{LW} \gamma_L^{LW}} + 2\sqrt{\gamma_S^+ \gamma_L^-} + 2\sqrt{\gamma_S^- \gamma_L^+} = \gamma_L(1 + \cos\theta) \quad (31)$$

Midiendo los ángulos de contacto formados por tres líquidos diferentes, de los que se conocen las componentes de su tensión superficial, se puede establecer un sistema de tres ecuaciones como la Ec. 31, a partir del cual se calcularán los valores de las componentes del sólido. Por lo general, se suelen utilizar dos líquidos polares y uno apolar.

El análisis termodinámico superficial se ha efectuado en las partículas de Kollidon[®] SR, utilizando los líquidos diiodometano, agua y formamida. En la aplicación del modelo de van Oss, se utilizaron los datos bibliográficos

recogidos en la Tabla 4, donde se especifican los valores de las componentes de la tensión superficial de los líquidos de prueba utilizados.

Tabla 4. Componentes de la tensión superficial de los líquidos utilizados en la medida del ángulo de contacto en mJ/m^2 y a $20\text{ }^\circ\text{C}$ (van Oss, 1994).

Líquido	γ^{LW}	γ^+	$\bar{\gamma}$	γ
Agua	21.8	25.5	25.5	72.8
Formamida	39.0	2.28	39.6	58.0
Diiodometano	50.8	0.0	0.0	50.8

La medida de los ángulos de contacto se ha realizado mediante un telegoniómetro Ramé-Hart 100-0.7-00 (USA), que permite observar las gotas de líquido depositadas sobre un sólido. Este aparato dispone de un conjunto de tornillos micrométricos que permiten los desplazamientos verticales y horizontales del sustrato, así como de un limbo graduado para la medida del ángulo con una precisión de $\pm 1^\circ$. El uso de una microjeringa (Wilson, U.S.A.) permite controlar el volumen de la gota depositada entre 2 y 4 μL .

La superficie del sólido a estudiar se obtuvo por compresión del material seco en una prensa hidráulica (Spepac, U.K.) a una presión fijada de 148 MPa durante 5 minutos. Los comprimidos obtenidos presentaron un radio de 1.3 cm.

III.2.1.4. Conductimetría y medidas de pH.

La conductividad es un parámetro de especial importancia, ya que permite hacernos una idea de la cantidad de iones y partículas solubles existentes en el seno de una dispersión polimérica y, por lo tanto, es un adecuado marcador del proceso de limpieza (Apartado III.2.1.1.).

Asimismo, la caracterización de la conductividad a lo largo del tiempo es de especial utilidad para predecir cómo ve afectada su estabilidad el polímero bajo diferentes condiciones de pH (ácido: 2, y básico: 9), durante el periodo de tiempo

de una semana. Las dispersiones acuosas estudiadas tienen una concentración de partículas de Kollidon[®] SR del 10 % (p/v). Antes de su preparación, se ajustaba el pH del medio acuoso con HCl y NaOH, según el caso. Las medidas se realizaron a 25.0 ± 0.5 °C, utilizando un conductímetro digital Conductimeter 525 (Crison, España).

El pH de una dispersión acuosa de un sistema transportador coloidal de fármaco es una propiedad especialmente interesante, ya que puede determinar la naturaleza del principio activo adsorbible por éste. La medida del pH de una dispersión de Kollidon[®] SR [10 % (p/v)], se realizó utilizando un pHmetro pH/mv-meter digit 501 (Crison, España).

III.2.1.5. Análisis calorimétrico.

La calorimetría diferencial de barrido es una técnica ampliamente utilizada tanto en la caracterización de diversas sustancias en concreto, de compuestos poliméricos (Ruiz y cols., 1994), como en la determinación de los diferentes factores que afectan a la estabilidad de las mismas (Day y cols., 1998), desde un punto de vista termoanalítico, incluso ha sido aplicada con éxito en emulsiones (Dalmazzone y Seris, 1998). De una forma rápida, sencilla y sin disolventes, permite analizar diversos efectos térmicos, logrando la caracterización completa de una sustancia (presencia o no de aditivos, existencia de polimorfismo, etc.), utilizando sólo unos pocos miligramos. Esta técnica mide el flujo de calor, o lo que es lo mismo, el calor absorbido por el material a analizar.

La determinación calorimétrica se realizó empleando un Mettler FP85 (Mettler, España) en un rango de temperaturas de 30 °C a 300 °C, con incrementos de 5 °C/min. La masa de las muestras de Kollidon[®] SR utilizada se encuentra entre 5 y 6 mg. La estabilidad del polímero, desde un punto de vista termoanalítico, fue analizada tras someterlo a distintas condiciones experimentales: efecto de la temperatura (25.0 ± 0.5 °C o 40 °C ± 0.5 °C,

utilizando un horno de convección, durante 1 hora), exposición a ultrasonidos (sometido o no, durante 3 horas) y a la acción de la luz (protegido o expuesto durante 1 semana), y efecto del pH (exposición durante 1 hora a un pH = 2 ó 9, ajustados con NaOH o HCl, según el caso).

III.2.1.6. Comportamiento reológico. Viscosimetría.

La reología está adquiriendo una relevancia cada vez mayor en numerosos campos de estudio (Dealy y Wissburn, 1990; Saunders y cols., 1992; Laba y cols., 1993): plásticos, pinturas, adhesivos de contacto, geología y minería, medicina o cosmética, entre otros. En el ámbito farmacéutico, la reología es fundamental en el estudio del flujo de emulsiones, la pulverización de sólidos, envases de vidrio y plásticos, etc. En nuestro caso, es particularmente interesante para cuantificar fenómenos relacionados con la estabilidad física de los sistemas, como la sedimentación y la redispersión, ya que nos permite conocer cómo es y cómo varía la estructura interna de los sistemas, así como la interacción entre los partículas.

Pretendemos estudiar la estabilidad de las dispersiones de Kollidon[®] SR [10 % (p/v)] a diferentes pH (ácido: 2 y 3, y básico: 8 y 9), mediante un análisis parcial de su comportamiento reológico realizando medidas transitorias de viscosimetría en función del tiempo. Estas determinaciones se han llevado a cabo, a 25.0 ± 0.5 °C, utilizando un viscosímetro rotatorio digital, modelo DV-II+ (Brookfield, U.S.A.). Un paso previo a la realización de estas medidas, consiste en someter todas las muestras a las mismas precondiciones. Aplicamos un esfuerzo determinado durante un tiempo establecido con el fin de romper la estructura del sistema, la cuál comienza a formarse durante un tiempo de reposo fijo partiendo, así, todas de la misma “historia” previa.

En este tipo de estudios, sometemos las muestras a un barrido de esfuerzos a intervalos regulares, observando cómo varía la viscosidad (η) y el esfuerzo (σ) frente a la velocidad de deformación ($d\gamma/dt$).

III.2.2. ENSAYOS DE SEDIMENTACIÓN Y REDISPERSIÓN.

En los últimos años, los látex poliméricos han adquirido una considerable importancia como sistema modelo en la investigación de varios fenómenos coloidales, en particular, en el estudio de las fuerzas de interacción entre partículas. En dispersiones muy diluidas las partículas pueden moverse libremente en el medio, en virtud de su movimiento “browniano”. Sin embargo, en dispersiones concentradas la distancia de separación entre ellas disminuye, de manera que entran en juego las fuerzas repulsivas. El movimiento de las partículas es más restringido y las características estructurales de estos sistemas se hacen patentes (Buscall y cols., 1981).

Una vez preparada una suspensión estable, en el sentido coloidal, el objetivo principal es evitar el fenómeno de compactación del sedimento o proceso de “caking”, consecuencia del tipo de sedimentación de una suspensión coloidal estable.

Supongamos el caso de un sistema altamente estable en el que, por el tamaño de partícula, el movimiento “browniano” sea despreciable. La acción de la gravedad hace que las partículas, que permanecen separadas, caigan individualmente al fondo del recipiente; se producirá entonces un aumento de la concentración de sólidos en la parte inferior del sistema y, por lo tanto, un acercamiento medio de las partículas hasta el punto en que predominen las fuerzas atractivas. El sedimento que se origina así es de poco volumen, y las partículas

pequeñas ocupan los espacios vacíos que eventualmente dejen entre sí las grandes; se tratará entonces de un sistema o empaquetamiento compacto que recibe el nombre de “caking”. Este fenómeno hace prácticamente inutilizable la suspensión desde el punto de vista farmacéutico. Las suspensiones de este tipo, llamadas defloculadas, se caracterizan por la presencia de intensas fuerzas repulsivas entre las partículas, un gran tiempo de sedimentación, un pequeño volumen de sedimento y un aspecto opalescente del líquido sobrenadante, debido a la presencia en la parte superior de pequeñas partículas que sedimentan muy lentamente. Un valor relativamente alto de potencial zeta, es indicativo del predominio de las fuerzas repulsivas sobre las atractivas, lo que mantiene a las partículas como entidades individuales en el seno de la dispersión.

Por otro lado, existen suspensiones en las que la estabilidad es insuficiente, y se produce agregación de grupos de partículas (flóculos) ya antes de la sedimentación. Estos flóculos sedimentan con una velocidad que depende de su tamaño y porosidad, y al caer no podrán deslizarse fácilmente hasta el fondo, formando entonces estructuras complejas, tipo castillo de naipes, y, por tanto, un sedimento voluminoso y poco coherente. El volumen de éste será relativamente alto y, de hecho, puede llegar a ocupar el total de la preparación. Estas suspensiones reciben el nombre de floculadas y se caracterizan por fuerzas repulsivas de pequeña intensidad entre las partículas, un tiempo de sedimentación relativamente corto, un gran volumen de sedimento, una fácil redispersión (aunque puede ser complicado romper los flóculos) y un sobrenadante transparente. Desde el punto de vista farmacéutico, la utilidad de estas suspensiones, si bien mayor que en el caso de las defloculadas, está limitada porque pueden espesarse con el tiempo, siendo entonces difícil su uso, particularmente si se quiere una dosificación precisa.

Con el fin de controlar el proceso de sedimentación, el farmacéutico debe conocer los factores físicos que afectan a la velocidad de sedimentación de las partículas en condiciones ideales y no ideales. Los objetivos galénicos que habrán de perseguirse en la formulación de una suspensión serán la obtención de una

forma de dosificación que presente características óptimas de estabilidad y la eliminación de la posibilidad de “caking”. Mediante un adecuado control del potencial zeta, puede alcanzarse un balance tal entre las fuerzas atractivas y las repulsivas, que las partículas se aglomeren sin llegar a un estrecho contacto, formando flóculos laxos. Tal que, aunque lleguen a sedimentar, habrán retenido entre ellas gran cantidad de fase dispersante y podrán ser resuspendidas con facilidad.

III.2.2.1. Sedimentación de suspensiones.

La velocidad de sedimentación de las suspensiones muy diluidas de partículas esféricas, rígidas y sin interacción se puede describir adecuadamente mediante la conocida la ecuación de Stokes:

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)}{9\eta} g \quad (32)$$

siendo r , el radio de las partículas; ρ_1 y ρ_2 , las densidades de la fase dispersa y del medio de dispersión, respectivamente; g , la aceleración de la gravedad; y η , la viscosidad de la fase externa. Sin embargo, la sedimentación de suspensiones más concentradas es un proceso más complejo: las partículas no sedimentan independientemente unas de otras, puesto que al aumentar la concentración, la distancia media entre sí puede disminuir hasta el orden de alcance de las fuerzas de interacción y, además, se producen aumentos de la densidad y viscosidad del sistema en su conjunto. Para valores elevados de la fracción de volumen de la fase sólida (> 0.05), tiene lugar el desplazamiento del medio de dispersión y de las partículas pequeñas al sedimentar las grandes. Para valores aún mayores (> 0.4),

las partículas tienden a sedimentar en el modo llamado sedimentación retardada o impedida, por el que todas descienden a la misma velocidad independientemente de su tamaño: el empaquetamiento es tan compacto que no puede haber diferencias de movimiento. La fase sólida parece entonces “condensarse” lentamente dejando un sobrenadante claro, cuya separación del sólido es perfectamente distinguible. Una complicación añadida al problema es la posibilidad de floculación en el sistema. A pesar de su heterodispersidad, tales suspensiones sedimentan con frecuencia dejando una frontera clara de separación entre sólido y líquido.

La formación de cremas de estos sistemas, es un proceso de sedimentación que es conveniente evitar, desde un punto de vista galénico, porque puede llevar a errores en la dosificación, causar una mala apariencia y, además, facilitar la coalescencia y la agregación (debido a la mayor proximidad de las partículas), aunque es un proceso reversible mediante agitación. Una manera de conseguir que disminuya la velocidad de formación de cremas y que aumente la estabilidad del sistema, es incrementar la viscosidad, por ejemplo, con la incorporación de un emulgente (Delgado y cols., 1997).

III.2.2.2. Control de la sedimentación.

Hay un conjunto de métodos que pueden utilizarse para el control de la sedimentación de las partículas que forman una suspensión concentrada, con el fin de evitar la formación de sedimentos tipo “caking” durante el periodo de almacenamiento a temperatura ambiente. De todos ellos (densidades igualadas, uso de partículas sólidas inertes, etc.), destacaremos el método de floculación controlada.

La floculación controlada puede lograrse mediante el uso de tensioactivos iónicos y no iónicos (polímeros), o mediante electrolitos. La adición de tensioactivos iónicos a la suspensión puede provocar una floculación por

neutralización parcial o total de la carga superficial, debido a la adsorción de las moléculas del compuesto en la superficie de las partículas. Los agentes tensioactivos se adsorben como agregados cargados por encima de su concentración micelar crítica, lo cuál aumenta la hidrofobicidad de la partícula. De esta manera, las superficies hidrófobas interaccionan formando enlaces entre las partículas (Claisse y cols., 1973). La utilización de agentes tensioactivos no iónicos, en concreto polímeros, como sustancias para el control de la floculación, ha estado históricamente condicionada por su capacidad viscosizante. Sin embargo, es más que evidente la capacidad estabilizadora de estas sustancias al adsorberse sobre las partículas (Gómez-Lopera y cols., 2006).

En lo que se refiere a la floculación inducida por electrolitos, la estabilidad de los coloides se debe a la repulsión electrostática entre partículas coloidales. Si se reduce el valor del potencial zeta, por aumento de la concentración de electrolitos, aumenta la velocidad de floculación. El efecto floculador de los iones está directamente relacionado con la concentración y la carga de éstos. En cuanto a la carga, el efecto floculador de los iones trivalentes es mayor que el de los divalentes; y el de éstos, es mayor que el de los iones monovalentes. Por lo tanto, puede concluirse que el estado de la interfase y, en particular, sus propiedades eléctricas, es el factor más importante para la estabilidad de los sistemas dispersos liófilos. Es también un hecho experimental que la transición entre estabilidad y floculación se produce en un intervalo de concentración lo suficientemente pequeño como para poder determinar con suficiente precisión el valor de coagulación o concentración crítica de coagulación (c.c.c.). Este valor queda definido, para un electrolito y un sistema dado, como la concentración mínima de electrolito necesaria para producir cambios visibles en el aspecto de la dispersión.

Numerosos autores recomiendan utilizar una concentración adecuada de agente floculante para producir flóculos finos, y un agente viscosizante apropiado que retarde la sedimentación. De esta manera, se logra un cierto grado de

floculación, que favorece la redispersión y evita la cementación (floculación controlada) (Sellés, 1995).

III.2.2.3. Redispersión.

Es de interés, tanto teórico como práctico, conocer si un sistema floculado puede redispersarse, ya sea cambiando la composición del medio (y, prácticamente, sin necesidad de agitar), o solamente agitando. Nos centraremos en el segundo caso, el cuál es de mayor importancia práctica para las suspensiones farmacéuticas.

La fácil redispersión de las suspensiones floculadas de partículas relativamente grandes, puede explicarse cualitativamente de modo fácil. Al agitar, se provoca en el líquido un movimiento de cizalladura que da lugar a una fuerza que tiende a separar dos partículas vecinas cualesquiera. Esta fuerza es proporcional al radio de las partículas y a la distancia entre sus centros, en definitiva, al cuadrado del radio de las partículas. Por otro lado, la atracción London-van der Waals es proporcional como mucho a la primera potencia del radio, y si la partícula no es de forma muy regular, la fuerza atractiva es ya para distancias cortas, independiente de las dimensiones. Esto significa que, para un tamaño de partícula apropiado, la fuerza de separación que provoca la agitación puede ser bastante mayor que las fuerzas de atracción, y, por tanto, la redispersión es posible.

Sin embargo, es también un hecho experimental que la redispersión es muy difícil en el caso del sedimento originado por una suspensión estable: éste es tan compacto que las partículas sólo se pueden atacar, mediante movimientos hidrodinámicos, actuando capa tras capa. Este proceso es evidentemente muy lento y más laborioso que la agitación a la que se somete en la práctica a una suspensión farmacéutica con fines terapéuticos. A todos los efectos, una suspensión así será de imposible redispersión y carecerá de utilidad.

III.2.2.4. Metodología experimental.

El método de la probeta es el más simple y utilizado por numerosos autores (Tunçel y Gürek, 1992; Sellés, 1995). Esencialmente, consiste en observar la altura del sedimento en función del tiempo. El estudio se ha efectuado del siguiente modo: se dispone cada una de las dispersiones acuosas de Kollidon[®] SR o formulaciones finales previamente homogeneizadas en una probeta, se dejan en reposo a temperatura ambiente y se pone en marcha un cronómetro. En el caso de las dispersiones poliméricas, las medidas del volumen de sedimentación se realizan al minuto 5, 15, 30, 45, 60, 90; a las 2 horas, 3 horas, 6 horas, 12 horas y 24 horas. A continuación, el intervalo entre medidas pasa a ser de 24 horas, hasta llegar a una semana desde que se dejó en reposo la dispersión. Con respecto a las fórmulas finales, las medidas del volumen de sedimentación se realizan diariamente hasta que se produce la sedimentación total del sistema o, en su defecto, hasta que transcurre un mes.

Con el objetivo de analizar el efecto del pH, y de la concentración y tipo de electrolito sobre la sedimentación y redispersabilidad de las dispersiones preparadas de Kollidon[®] SR al 10 % (p/v), se fijó la concentración de electrolito deseada y se ajustó, en su caso, el pH con HCl y NaOH, y la fuerza iónica con NaCl, CaCl₂·4H₂O y AlCl₃·6H₂O.

Se han utilizado en estos ensayos probetas de 100 mL con un diámetro interno de 2.4 cm. Estas dimensiones son adecuadas, según los experimentos de Rigamonti y Rugginenti (1969), para que no se produzca el frenado de la sedimentación que, por efectos de pared, puede provocar una relación diámetro/altura demasiado pequeña (el mismo autor aconseja siliconar las paredes para evitar este inconveniente, en caso de que se presente). Para medir el volumen de sedimentación se utilizan las marcas de calibrado de volumen de las probetas,

con lo cuál el error experimental en la determinación del volumen puede estimarse entre 0.5 y 1 mL.

Teniendo en cuenta que la altura-volumen del sedimento es un parámetro sin apenas significado puesto que carece de valor de referencia, se utilizará la relación H_u/H_0 propuesta por Robinson, Wad y Kammarmeyer (Puisieux y Frances, 1973) como parámetro para cuantificar la floculación (F). Siendo, H_u la altura aparente de los sólidos después de sedimentar y H_0 la altura total de la suspensión antes de sedimentar.

Otras pruebas complementarias que facilitan el estudio del efecto del pH, y del tipo y concentración de electrolito sobre la sedimentación y redispersabilidad de las dispersiones poliméricas son:

- a) El análisis de la evolución de los valores de potencial zeta (ξ) de las partículas de Kollidon[®] SR al variar el pH y la concentración de tres electrolitos: NaCl, CaCl₂ y AlCl₃. Las suspensiones estudiadas tienen una concentración de partículas ≈ 0.1 % (p/v). La metodología experimental seguida coincide con la descrita en el Apartado III.2.1.3.
- b) La determinación de la evolución de los valores de absorbancia (A/A_0 ; absorbancia referida a su valor inicial, A_0) con el tiempo. Las dispersiones de Kollidon[®] SR utilizadas tienen una concentración del 10 % (p/v). Se utilizó un espectrofotómetro PerkinElmer UV/Vis Lambda 40 (PerkinElmer, EE.UU.), seleccionando una longitud de onda de 400 nm y un intervalo de medida de un minuto, durante 20 minutos.

Tras realizar los estudios de sedimentación, se efectuaron los ensayos de redispersabilidad. Se trata, simplemente, de someter las diferentes dispersiones o

fórmulas finales a un proceso de agitación mecánica (de forma manual; o mediante un baño de ultrasonidos a 40 kHz y un poder de sonicación de 100 W), análogo para todas, a fin de determinar la mayor o menor dificultad que presentan para alcanzar su estado inicial, es decir, el de una dispersión homogénea (Sellés, 1995). Las dispersiones poliméricas o las fórmulas finales utilizadas son aquellas que han mantenido constante la altura del sedimento durante al menos 48 horas.

Este parámetro permite evaluar la calidad galénica de la dispersión obtenida y, desde un punto de vista terapéutico, determinar cualitativamente si se logra una dosificación exacta del medicamento durante todo el tratamiento del paciente. Se considera que la redispersión es total, cuando la cantidad de sustancia que queda como sedimento es nula o prácticamente nula.

III.2.3. ENSAYOS DE ADSORCIÓN Y LIBERACIÓN IN VITRO DE FÁRMACO.

III.2.3.1. Determinación experimental de la adsorción.

a) Fundamentos teóricos.

Las medidas de absorción de la radiación ultravioleta y visible encuentran una enorme aplicación en la identificación y determinación cuantitativa de una gran variedad de especies inorgánicas y orgánicas. La espectroscopía de absorción molecular se basa en la medida de la transmitancia T o de la absorbancia A de disoluciones que se encuentran en cubetas transparentes que tienen un camino óptico de b cm. Normalmente, la concentración de un analito absorbente está relacionada linealmente con la absorbancia como recoge la siguiente ecuación:

$$A = -\log T = \log \frac{P_0}{P} = \epsilon bc \quad (33)$$

donde A es la absorbancia, T es la transmitancia, P y P_0 son las intensidades transmitida e incidente, respectivamente, ε es la absorptividad molar, b es el camino óptico de la radiación y c es la concentración del analito absorbente. Esta ecuación es una representación matemática de la ley de Beer (Skoog y cols., 2001).

La ley de Beer también se puede aplicar a un medio que contenga más de una clase de sustancias absorbentes. La absorbancia total de una disolución es igual a la suma de las absorbancias que presentan los componentes individuales. Esta relación hace posible la determinación cuantitativa de los constituyentes individuales de una mezcla, incluso si su espectro se solapa (Skoog y cols., 2001). Siempre que se cumpla la ley de Beer y las distintas especies se comporten de forma independiente unas respecto de otras, la absorbancia total para un sistema multicomponente viene dada por:

$$A_{total} = A_1 + A_2 + \dots + A_n = \varepsilon_1 b c_1 + \varepsilon_2 b c_2 + \dots + \varepsilon_n b c_n \quad (34)$$

donde los subíndices se refieren a los componentes absorbentes 1, 2, ..., n . La mayor exactitud de un análisis de este tipo se alcanza cuando se seleccionan longitudes de onda en las que las diferencias entre las absorptividades molares sean grandes.

Se han encontrado pocas excepciones a la generalización de que la absorbancia está relacionada linealmente con el camino óptico. Por otra parte, con frecuencia se han hallado desviaciones de la proporcionalidad entre la medida de la absorbancia y la concentración cuando b es constante (Skoog y cols., 2001). En algunas ocasiones estas desviaciones están relacionadas con el fundamento de la ley y representan limitaciones propias de la misma. Otras veces surgen como consecuencia de la forma en que se

realizan las medidas de absorbancia (desviaciones instrumentales) o como resultado de cambios químicos asociados con cambios de concentración (desviaciones químicas).

Recuérdese que la ley de Beer describe de forma correcta el comportamiento de absorción de un medio que contiene concentraciones de analito relativamente bajas. A concentraciones altas, generalmente superiores a 10^{-2} M, la distancia media entre las moléculas responsables de la absorción disminuye hasta el punto en que cada molécula altera la distribución de carga de las moléculas vecinas. Esta interacción, a su vez, puede alterar la capacidad de las moléculas para absorber la radiación de una determinada longitud de onda. Como la magnitud de la interacción depende de la concentración, la aparición de este fenómeno da lugar a desviaciones de la linealidad entre la absorbancia y la concentración. Aunque, normalmente, el efecto de las interacciones moleculares no es significativo para concentraciones inferiores a 10^{-2} M, se observan algunas excepciones entre ciertos iones o moléculas orgánicas grandes.

La absorción de radiación ultravioleta o visible resulta, generalmente, de la excitación de los electrones de enlace; como consecuencia, los picos de absorción pueden correlacionarse con los tipos de enlaces de las especies objeto de estudio. La espectroscopía de absorción molecular es, por tanto, válida para identificar grupos funcionales en una molécula. Sin embargo, son más importantes las aplicaciones en la determinación cuantitativa de compuestos que contienen grupos absorbentes.

El espectrofotómetro utilizado en nuestro trabajo (Dynko, Spectrometer 8500 UV-Vis, Dinamarca) está equipado con una lámpara de deuterio, que produce un espectro continuo útil para la región comprendida entre 180 y 375 nm, y otra de wolframio, útil para la región de longitudes de onda comprendida entre 350 y 1100 nm, con el objetivo de poder obtener un espectro que cubra desde los

180 nm hasta los 1100 nm. La cubeta utilizada es de cuarzo, transparente en la región espectral de interés, y posee un camino óptico de 1 cm de longitud. Su mantenimiento es crítico para garantizar la calidad de las medidas, por lo que la limpieza completa antes y después de su uso es fundamental. Por este motivo, el proceso de limpieza se realizó siempre con agua destilada y acetona.

b) Absorbancia óptica de las disoluciones de clorhidrato de morfina.

Las primeras etapas de un análisis espectrofotométrico son el establecimiento de las condiciones de trabajo y la preparación de una curva de calibrado que relacione la absorbancia con la concentración de la especie a estudiar. Las medidas de absorbancia espectrofotométrica se hacen normalmente a una longitud de onda correspondiente a un pico de máxima absorción, ya que el cambio en la absorbancia por unidad de concentración es mayor en este punto, lográndose así una máxima sensibilidad. Además, bajo estas circunstancias se puede esperar una buena observancia de la ley de Beer y las medidas son menos sensibles a las incertidumbres que surgen de las limitaciones del instrumento (Skoog y cols., 2001).

Si bien la metodología de los ensayos de adsorción y liberación de fármaco determina las condiciones de trabajo, un aspecto crucial previo es la clarificación de las condiciones de preparación, manipulación y conservación de las disoluciones de clorhidrato de morfina. Para ello, y al igual que realizaremos en todo este trabajo de investigación, las disoluciones de principio activo se prepararon bajo idénticas condiciones con la mayor diligencia posible, para evitar cualquier problema de alteración por fotosensibilidad.

De esta manera, comenzamos con la evaluación de la estabilidad de las disoluciones de clorhidrato de morfina al aumentar su concentración. Las concentraciones molares investigadas fueron 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} , 10^{-3} , 5×10^{-3}

³, 10^{-2} y 5×10^{-2} . Tras 24 horas de conservación a 25.0 ± 0.5 °C, se evaluó la aparición de cristales y las propiedades espectrofotométricas de las disoluciones.

Asimismo, evaluamos el efecto de la temperatura sobre la estabilidad de las disoluciones de principio activo. Para ello, preparamos 2 disoluciones con una concentración 10^{-4} M. Una vez preparadas, una de ellas fue expuesta a una temperatura de 25.0 ± 0.5 °C y la otra a una temperatura de 4.0 ± 0.5 °C. La evaluación de las disoluciones se realizó como se ha descrito anteriormente.

También, nos propusimos determinar cómo puede llegar a afectar una exposición accidental a la luz a la estabilidad de las disoluciones de fármaco, durante los procesos de preparación y manipulación. Para ello, nuevamente preparamos dos disoluciones de concentración 10^{-4} M. A continuación, una de ellas fue expuesta a la luz ambiental y la otra fue protegida con papel de aluminio. La evaluación de las disoluciones se realizó como se ha descrito anteriormente.

La susceptibilidad al pH del medio de disolución también fue analizada. Se preparó bajo idénticas condiciones una batería de disoluciones 10^{-4} M de clorhidrato de morfina, según las condiciones de trabajo previamente señaladas y fijando un pH desde 3 hasta 9 (3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9), con HCl o NaOH, según fuera necesario. La evolución de las disoluciones se realizó de acuerdo con la metodología descrita.

Finalmente, estudiamos el efecto del tipo de electrolito y su concentración sobre la estabilidad de las disoluciones de fármaco. Los electrolitos investigados fueron los mismos que se han utilizado en los ensayos de sedimentación y redispersión (NaCl, $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), mientras que las concentraciones molares empleadas de éstos fueron: 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} y 10^{-1} . La evaluación de las disoluciones se realizó como se ha descrito anteriormente.

Una vez clarificadas las condiciones de preparación, manipulación y conservación de las disoluciones de clorhidrato de morfina, continuamos con la siguiente etapa del estudio espectrofotométrico. Ésta es, la preparación de una curva de calibrado del fármaco, a partir de una batería de disoluciones acuosas (concentraciones molares: 10^{-5} , 3×10^{-5} , 5×10^{-5} , 7×10^{-5} , 10^{-4} , 2×10^{-4} , 3×10^{-4} , 4×10^{-4} , 5×10^{-4} , 6×10^{-4} , 8×10^{-4} , 10^{-3} , 5×10^{-3} , 10^{-2} y 5×10^{-2}) preparadas a pH natural (4.5). De esta manera, determinaremos la longitud de onda de máxima absorbancia y realizaremos el cálculo del coeficiente de absorción molar, fundamental en los estudios de adsorción y liberación in vitro de fármaco.

Tras 24 horas a 25.0 ± 0.5 °C y bajo agitación mecánica (50 r.p.m.), se procedió a la determinación del espectro de absorción ultravioleta-visible de cada una de las disoluciones acuosas de fármaco, realizando un barrido de longitudes de onda desde 1100 a 200 nm, con intervalos de 1.0 nm. Se utilizó como blanco en la calibración previa del aparato una solución acuosa de pH = 4.5, ajustado con HCl, para eliminar las posibles interferencias en el espectro de absorción del fármaco generadas por el medio de disolución.

c) Validación del método espectrofotométrico.

El método espectrofotométrico utilizado para el análisis de la cantidad de fármaco vehiculizado o liberado por las partículas compuestas, fue previamente validado, verificando su exactitud, precisión y linealidad (Caraballo y cols., 1998). Como las soluciones de clorhidrato de morfina son estables en todo el margen de pH investigados y se ha demostrado la validez del coeficiente de absorción molar para todos estos valores de pH, se prepararon 6 réplicas de soluciones estándar de fármaco, de concentración entre 10^{-5} y 5×10^{-2} M, a pH natural (4.5) y a pH = 6.2 ± 0.1 (utilizado en los ensayos de liberación de fármaco). La preparación de 100 mL de un tampón de Sørensen de pH = 6.2 ± 0.1 , se realizó mezclando 9.25 mL de una disolución 0.2 M de Na_2HPO_4 , 40.75 mL de una disolución 0.2 M de NaH_2PO_4 y diluyendo

hasta 100 mL con agua. Las concentraciones de principio activo por encima de 10^{-3} M fueron adecuadamente diluidas, al igual que se hace en los experimentos de adsorción y liberación de principio activo, con el objetivo de poder trabajar en el rango de linealidad absorbancia-concentración de fármaco.

III.2.3.2. Incorporación superficial de clorhidrato de morfina.

a) Determinación espectrofotométrica de la adsorción.

El estudio de la vehiculización superficial del opioide por las partículas de Kollidon[®] SR se centrará en la evaluación del grado de unión a la superficie polimérica de éstas, mediante determinaciones espectrofotométricas y electroforéticas. Valoraremos, asimismo, la influencia de los principales factores que pueden determinar la captación de principio activo en la superficie de las partículas. Éstos son, el tiempo de exposición de las partículas a las disoluciones de fármaco, el tipo de electrolito y su concentración, el pH, y la concentración de principio activo. De esta manera, pretendemos determinar las condiciones óptimas que permiten una incorporación máxima del opioide.

Como queda justificado en el Apartado IV.3.3., el cálculo de la adsorción de clorhidrato de morfina se realizó mediante la comparación de la absorbancia del medio de adsorción (cantidad inicial de fármaco) con la correspondiente al sobrenadante obtenido tras doble centrifugación y tras eliminar la absorbancia propia de otras especies presentes en el medio que puedan interferir (cantidad de fármaco no adsorbida por las partículas).

La primera de las variables que estudiamos fue el tiempo de contacto entre las partículas de Kollidon[®] SR y una disolución de clorhidrato de morfina. Para estimar la adsorción del opioide, determinamos la absorbancia óptica de los sobrenadantes obtenidos tras poner en contacto las partículas poliméricas con una batería de soluciones acuosas de fármaco con una concentración 10^{-3} M (5 mL),

con un pH natural (4.5), a 25.0 ± 0.5 °C y bajo agitación mecánica (50 r.p.m.). Una vez retirada una muestra del medio para la posterior comparación, se procedió a añadir las partículas poliméricas en cantidad suficiente como para tener una concentración final del 10 % (p/v). A intervalos prefijados de tiempo de contacto (0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 6 y 24 horas) se procedió a la separación de los sobrenadantes mediante doble centrifugación a 13500 r.p.m. durante 20 minutos, para la determinación del espectro de absorción de éstos. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

A continuación, estudiamos el efecto del tipo de electrolito (mono, di o trivalente) y su concentración sobre la adsorción del opioide. Para ello, analizamos la absorbancia óptica de los sobrenadantes obtenidos tras poner en contacto las partículas poliméricas con una batería de soluciones acuosas 10^{-3} M de fármaco (5 mL), con un pH natural (4.5), las cuáles tenían fijadas unas concentraciones molares de NaCl, $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ o $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} y 10^{-1} . El proceso de adsorción fue llevado a cabo a 25.0 ± 0.5 °C y bajo agitación mecánica (50 r.p.m.). Una vez retirada una muestra del medio para la posterior comparación, se procedió a añadir las partículas poliméricas en cantidad suficiente como para tener una concentración final del 10 % (p/v). Tras 24 horas de exposición, se procedió a la separación de los sobrenadantes mediante doble centrifugación a 13500 r.p.m. durante 20 minutos, para la determinación del espectro de absorción de éstos. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

El siguiente paso en nuestro estudio de los factores determinantes de la adsorción del fármaco opiáceo por las partículas poliméricas, fue el análisis del efecto del pH. Con este objetivo, analizamos la absorbancia óptica de los sobrenadantes obtenidos tras poner en contacto, a 25.0 ± 0.5 °C y bajo agitación mecánica (50 r.p.m.), las partículas poliméricas con una batería de soluciones acuosas 10^{-3} M de fármaco (5 mL), las cuáles tenían fijado un pH entre 3 y 7 (3, 4, 5, 6 y 7), ajustado con NaOH o HCl, según el caso. No se utilizaron pHs básicos,

pues inducen una deformación del espectro de absorción del clorhidrato de morfina (Fig. 29), la cuál puede estar relacionada con algún tipo de alteración del fármaco. Una vez retirada una muestra del medio para la posterior comparación, se procedió a añadir las partículas de Kollidon[®] SR en cantidad suficiente como para tener una concentración final del 10 % (p/v). Tras 24 horas de exposición, se procedió a la separación de los sobrenadantes mediante doble centrifugación a 13500 r.p.m. durante 20 minutos, para la determinación del espectro de absorción de éstos. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

Finalmente, analizamos el efecto de la concentración de fármaco en el medio de adsorción sobre la incorporación superficial de éste por las partículas de Kollidon[®] SR. Para ello, analizamos la absorbancia óptica de los sobrenadantes obtenidos tras poner en contacto las partículas sintetizadas con soluciones de concentraciones prefijadas de este principio activo durante 24 horas, a 25.0 ± 0.5 °C y bajo agitación mecánica (50 r.p.m.). Con este objetivo, preparamos una serie de disoluciones de 5 mL de volumen con diferentes concentraciones molares de opiáceo (10^{-4} , 5×10^{-4} , 10^{-3} , 5×10^{-3} , 10^{-2} y 5×10^{-2}), respetando su pH natural (4.5). Una vez retirada una muestra del medio para la posterior comparación, se procedió a añadir las partículas poliméricas en cantidad suficiente como para tener una concentración final del 10 % (p/v). Tras 24 horas de contacto, se procedió a la separación de los sobrenadantes mediante doble centrifugación a 13500 r.p.m. durante 20 minutos, para la determinación del espectro de absorción de éstos. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

b) Análisis electrocinético de la adsorción.

La electroforesis es una herramienta adecuada para la determinación cualitativa de la vehiculización de fármaco debido a la elevada sensibilidad de esta técnica, incluso a cambios superficiales mínimos atribuibles a la adsorción de cantidades mínimas de especies cargadas. En este estudio, realizamos una estimación cualitativa del proceso de adsorción mediante la determinación de

la movilidad electroforética de las partículas en suspensiones diluidas [≈ 0.1 % (p/v)] con diferentes concentraciones de opioide. Para ello, utilizamos el aparato de electroforesis Malvern Zetasizer 2000 (Inglaterra). Una vez fijadas las diferentes concentraciones molares de clorhidrato de morfina (10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} , 10^{-3} , 5×10^{-3} y 10^{-2}), y con objeto de descartar la influencia de los iones presentes en la disolución, las suspensiones se dividieron en dos grupos: uno de ellos con una fuerza iónica fijada (NaCl 10^{-3} M) y el otro sin fijar fuerza iónica. Las medidas se realizaron tras 24 horas de almacenamiento de las suspensiones a 25.0 ± 0.5 °C, protegidas de la luz ambiental y bajo agitación constante (50 r.p.m.), comprobando previamente el pH. Los datos presentados son el promedio de quince determinaciones, cambiando la muestra cada tres.

III.2.3.3. Liberación in vitro de clorhidrato de morfina.

Una de las metodologías más utilizadas en los estudios de liberación de fármacos in vitro es la que consiste en la utilización de las células de difusión tipo Franz (Franz, 1975; McCarron y cols., 2000; Kierstan y cols., 2001; Morales y cols., 2004). Estas células están constituidas por un compartimento donador y un compartimento receptor, situándose entre ambos la membrana de cesión. Antes de montar este dispositivo, y para evitar que la membrana se rompa, deberá sumergirse ésta durante 24 horas en el medio receptor. Además, otra precaución que debe tomarse es cerrar con parafilm el compartimento donador y el brazo de las células donde se realiza la toma de muestra. De esta manera, se evitará la evaporación de las fases donadora y receptora.

Con el objetivo de reproducir fielmente las condiciones fisiológicas en las que se libera el principio activo, deben adoptarse las siguientes precauciones para la realización del ensayo: *i*) utilizar una solución tampón de Sørensen (pH = 6.2 ± 0.1), para reproducir el pH de las primeras porciones del intestino delgado donde se absorbe el fármaco tras su administración oral;

ii) mantener las células y las soluciones utilizadas a la temperatura fisiológica de 37.0 ± 0.5 °C, utilizando el sistema de baño termostatzado del dispositivo; *iii*) someter a agitación mecánica (50 r.p.m.) las soluciones, para simular el peristaltismo intestinal; y *iv*) garantizar el cumplimiento de las condiciones “sink”, tal que la concentración máxima de fármaco encontrada en el compartimento receptor no supere el 20 % de la concentración a saturación en este tampón.

Con respecto a la naturaleza de la membrana de cesión, antes de comenzar con un ensayo de liberación en el que se utilicen las células de Franz, es muy importante seleccionar la membrana más adecuada para minimizar la resistencia que el fármaco pueda encontrar en su paso a través de ésta. Con este objetivo, nuestro grupo de investigación ha puesto a punto la metodología de selección de la membrana de cesión más adecuada para la realización de los ensayos de liberación in vitro de clorhidrato de morfina, la cuál ha permitido determinar que la membrana de cesión más apropiada es la de metilcelulosa. Brevemente, consiste en la realización de un ensayo de cesión de principio activo con tres tipos de membranas (nylon, polisulfona y metilcelulosa), utilizando una solución de fármaco (5 mg/mL) preparada con el tampón Sørensen empleado en los ensayos de liberación ($\text{pH} = 6.2 \pm 0.1$) (Morales y cols., 2004).

Una vez seleccionado el tipo de membrana de cesión a utilizar, se realizaron los ensayos de liberación de fármaco in vitro a partir del sedimento de Kollidon[®] SR-opiáceo y de las formulaciones finales estudiadas. La metodología implica la adición de 1.25 mL de suspensión de sedimento o de fórmula final, con ayuda de una pipeta volumétrica, al compartimento donador, mientras que en el compartimento receptor se depositaron 13 mL de solución tampón termostatzada. A un intervalo de tiempo prefijado (0.13, 0.33, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 24 horas), se tomó una muestra del medio receptor (600 µL) para realizar el análisis de su

absorbancia óptica a 285 nm. Con el objetivo de mantener las condiciones “sink”, se adicionó un volumen igual de solución tampón termostatzada al compartimento receptor tras cada toma de muestra. La misma metodología de medida utilizada en la determinación de la vehiculización de fármaco (Arias y cols., 2005, 2007), fue empleada en este ensayo. Se utilizó como blanco en el análisis espectrofotométrico de la liberación, el sedimento polimérico o la formulación sin fármaco incorporado, según el caso. Las cantidades de principio activo estimadas en cada muestra se corrigieron en función del número de muestras precedentes. El ensayo se realizó por triplicado.

IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1. CARACTERIZACIÓN DE KOLLIDON[®] SR.

IV.1.1. MORFOLOGÍA Y TAMAÑO.

La observación de la fotografía de microscopía electrónica de barrido (S.E.M.) (Fig. 6a), permite identificar la morfología esférica de las partículas. La irregularidad superficial de estas esferas poliméricas y su gran rugosidad, puede apreciarse con más detalle en la Fig. 6b.

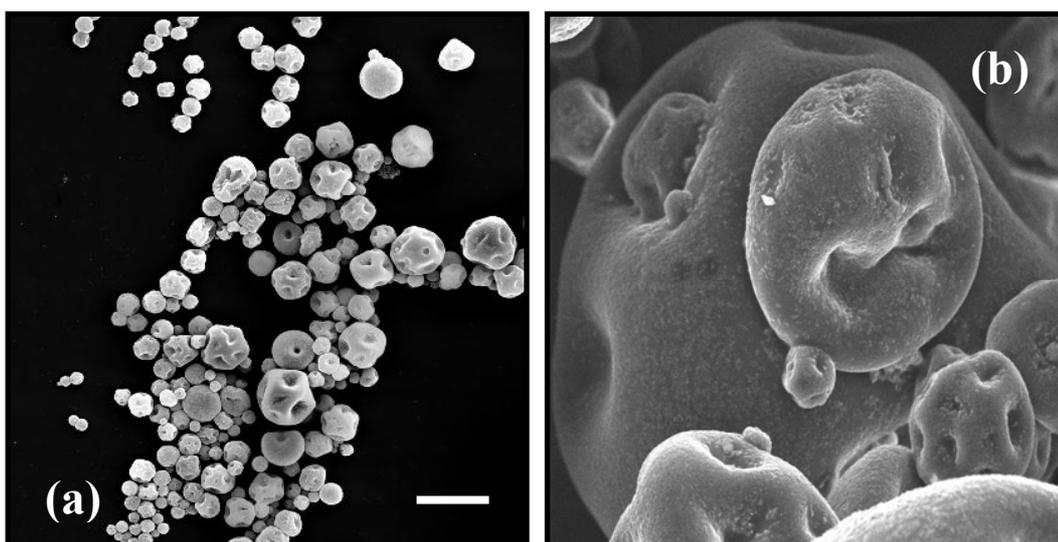


Fig. 6. Microfotografía electrónica de barrido de Kollidon[®] SR (a) y detalle de la superficie de éstas (b). Longitud de barra: 10 µm.

Como puede observarse en la Fig. 7, las partículas de Kollidon[®] SR presentan una amplia distribución de tamaños, su diámetro medio y desviación estándar es de $6.35 \pm 3.55 \mu\text{m}$, lo que indica que el sistema es moderadamente polidisperso. Además, hemos logrado el objetivo fijado de que las partículas poliméricas seleccionadas presenten un tamaño inferior a 20 µm.

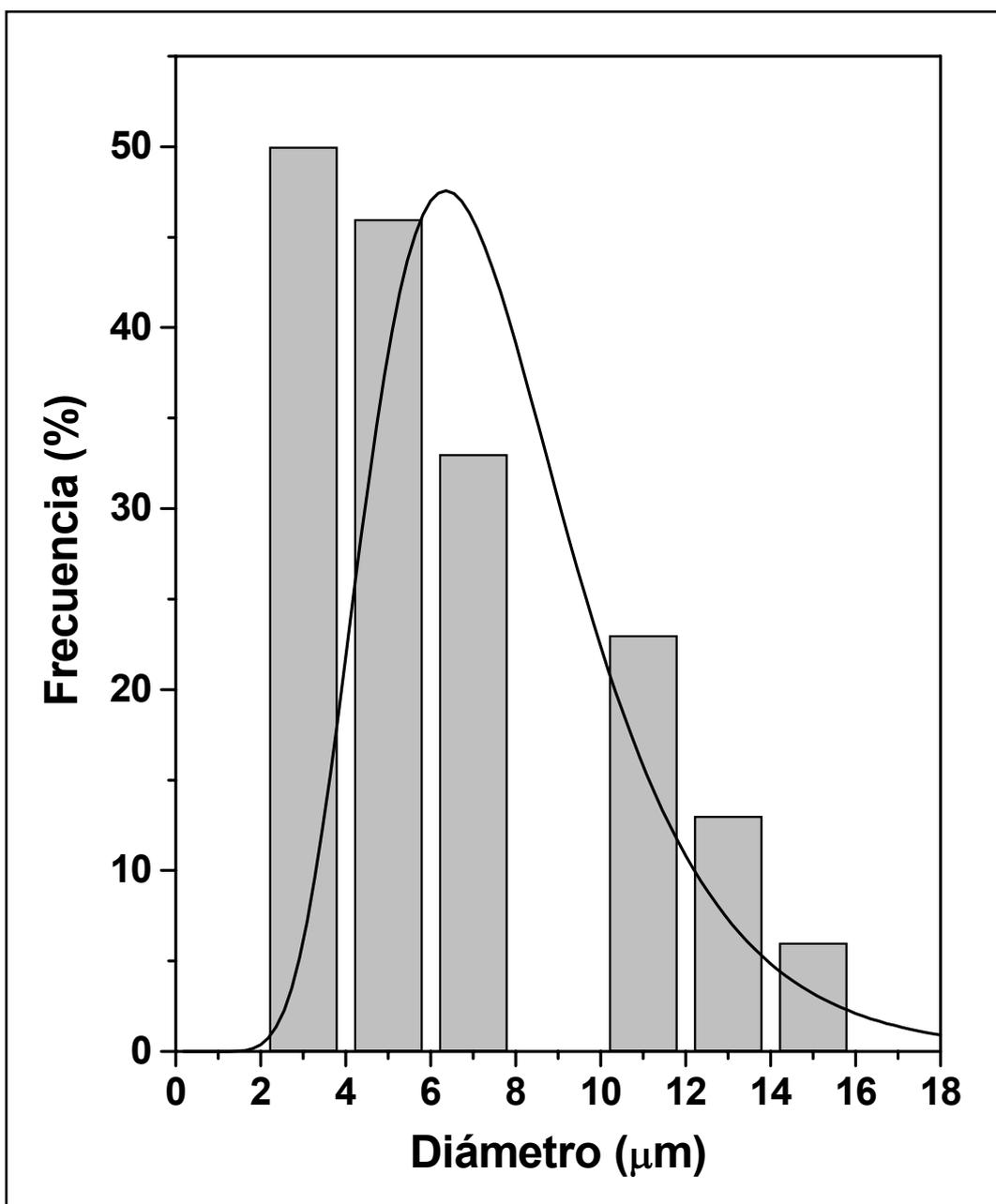


Fig. 7. Histograma de frecuencias relativas de diámetros de las partículas de Kollidon[®] SR. La curva corresponde a una distribución logarítmica.

El análisis de las fotografías S.E.M. realizadas a las suspensiones de Kollidon[®] SR sometidas a la metodología de limpieza descrita en el Apartado III.2.1.1. (Fig. 8), revela la destrucción prácticamente completa de las micropartículas poliméricas. Esta destrucción puede deberse a la hidrosolubilidad

de la polivinilpirrolidona en el medio de dispersión acuoso (BASF, 2006). De esta manera, descartamos la posibilidad de reutilizar las suspensiones de Kollidon® SR para futuros ensayos.

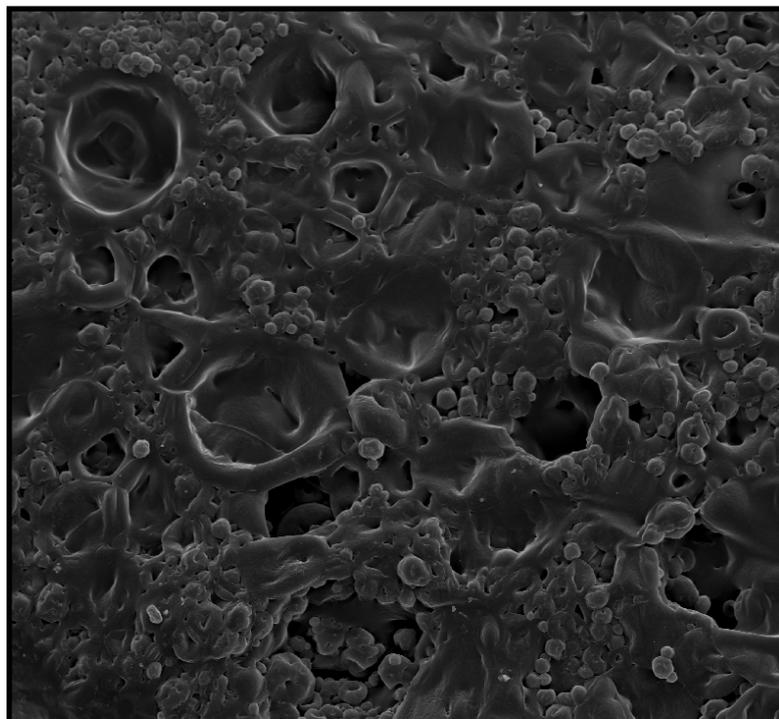


Fig. 8. Microfotografía electrónica de barrido de Kollidon® SR, tras un proceso de limpieza mediante “serum replacement”.

IV.1.2. ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN QUÍMICA.

IV.1.2.1. Espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier.

En un espectro de IR se distinguen 3 zonas características (Silverstein y Webster, 1998):

- La región de los grupos funcionales (4000 cm^{-1} a 1300 cm^{-1}). De forma general, si no hay absorción en esta zona puede considerarse que la molécula carece de grupos funcionales.
- La zona de la “huella dactilar” (1300 cm^{-1} a 900 cm^{-1}). La absorción en esta región es única para toda especie molecular.
- La región entre 900 cm^{-1} y 650 cm^{-1} . La ausencia de absorción en esta zona generalmente indica una estructura no aromática.

En la Fig. 9 se recoge el espectro de IR de Kollidon[®] SR. El espectro obtenido coincide con el correspondiente a la ficha técnica del producto (BASF, 2006). En su análisis debe tenerse en cuenta la mayor proporción de polivinilacetato (75.0 – 85.0 %) frente a povidona (18.0 – 21.0 %) en este copolímero. Las bandas observadas son:

- **A:** Banda debida a la humedad que adquieren las muestras como consecuencia de su proceso de manipulación (3459 cm^{-1}). Consideramos que puede estar ocultando el grupo de dos bandas características de las vibraciones de elongación simétrica y asimétrica del enlace N-H de una acilamida cíclica.
- **B:** Grupo de tres bandas que corresponden a la vibración de estiramiento del enlace C-H. La banda perteneciente a la vibración de elongación asimétrica del grupo CH_3 ($\nu_{AS}\text{ CH}_3$) se localiza a 2978 cm^{-1} , a 2943 cm^{-1} observamos la perteneciente a la vibración de elongación asimétrica del CH_2 ($\nu_{AS}\text{ CH}_2$) y a 2877 cm^{-1} la correspondiente a la vibración de elongación simétrica del CH_3 ($\nu_S\text{ CH}_3$).
- **C:** Banda que corresponde a la vibración molecular del enlace C=O (1742 cm^{-1}).
- **D:** A 1672 cm^{-1} , se localiza un solapamiento de las dos bandas características de una acilamida cíclica; la banda perteneciente a la vibración de elongación del enlace C=O y la banda

correspondiente a la vibración de flexión del enlace N-H. A la intensidad de esta banda, podría contribuir la humedad adquirida por las muestras como consecuencia de su proceso de manipulación

- **E:** Grupo de dos bandas que corresponden a la vibración molecular de flexión del CH₃. Aparece a 1440 cm⁻¹ la banda correspondiente a la vibración de flexión asimétrica del CH₃ (δ_{AS} CH₃) y a 1377 cm⁻¹ aparece la banda perteneciente a la vibración de flexión simétrica del CH₃ (δ_S CH₃).
- **F:** Banda correspondiente a la vibración de flexión y elongación del grupo C-CO-C; aparece a 1238 cm⁻¹ y confirma que la banda carbonílica observada a 1742 cm⁻¹ corresponde a un grupo éster.
- **G:** A 1121 cm⁻¹ y 1021 cm⁻¹, aparece una pareja de bandas que corresponde a la vibración de elongación y de flexión del grupo C-CO-C, y que resulta de la vibración de elongación y flexión de la cadena C-C-C presente en este grupo.
- **H:** Banda perteneciente a un éster de alcohol primario (1015 cm⁻¹).
- **I:** Conjunto de bandas de baja intensidad constituido por una banda de alcano (845 cm⁻¹), y un doblete propio de la vibración de oscilación del CH₂ (ρ CH₂) (796 cm⁻¹ y 736 cm⁻¹), correspondiente a una cadena larga de naturaleza metilénica.

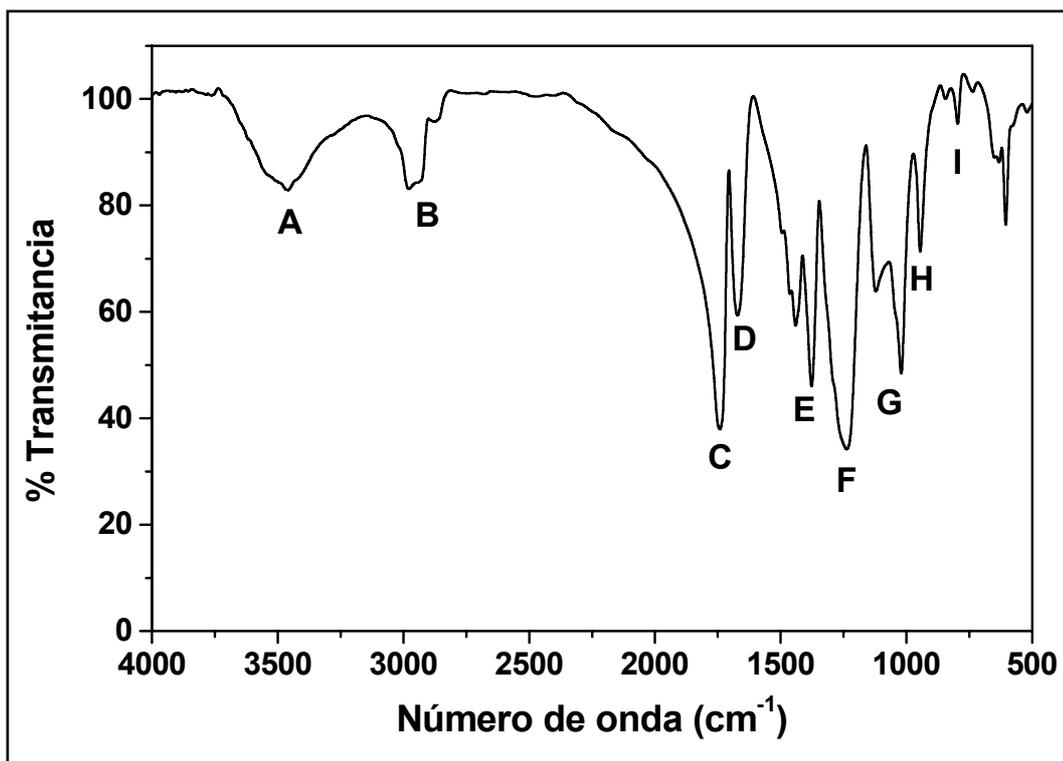


Fig. 9. Espectro de infrarrojos de Kollidon® SR.

IV.1.2.2. Resonancia magnética nuclear.

a) RMN de protones (^1H -RMN).

El espectro de RMN de protones de un compuesto es su huella dactilar y la identificación se logra mediante comparación con espectros simples o con los desplazamientos químicos aproximados de protones de determinados grupos funcionales asociados al tetrametilsilano (TMS), (Silverstein y Webster, 1998).

El primer paso en este tipo de estudios, es determinar si los picos que se encuentran cerca son producidos por protones de diferentes desplazamientos químicos o son parte de un patrón multiplete. El espectro está constituido por líneas individuales y grupos de líneas llamadas multipletes, que surgen por interacciones a través de enlace entre momentos

magnéticos de núcleos vecinos. La información contenida en un espectro RMN incluye los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento espín-espín y, algunas veces, señales relativas a las constantes de acoplamiento. Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento son extremadamente sensibles a la estructura molecular y constituyen la base para la aplicación de la RMN a la identificación de la estructura molecular. Debe tenerse en cuenta para el análisis del espectro de Kollidon[®] SR, la mayor presencia de polivinilacetato (75.0 – 85.0 %) frente a povidona (18.0 – 21.0 %), lo que tendrá incidencia en la intensidad de las bandas apreciadas.

La Fig. 10 recoge el espectro ¹H-RMN de Kollidon[®] SR. En este espectro se aprecian seis picos, que se interpretan como sigue: la banda *A* ($\delta = 1.7-1.8$ ppm), de intensidad media, y la débil banda *C* ($\delta = 2.2-2.3$ ppm), corresponden a los protones de los grupos metileno localizados en posición α y β , y γ de una acilamida cíclica, respectivamente. La intensa banda *B* ($\delta = 1.9-2.1$ ppm) corresponde a los protones del carbono metilo localizado en posición α con respecto al grupo éster de la molécula de polivinilacetato. La banda *D* ($\delta = 3.2$ ppm), también de baja intensidad, y *E* ($\delta = 4.8$ ppm), de intensidad media, corresponden a los protones de los grupos metileno y metino que constituyen la cadena principal del polímero, respectivamente. Por último, el pequeño pico puntiagudo *F* ($\delta = 7.3$ ppm) es producido por el disolvente utilizado [cloroformo deuterado (CDCl₃)] y, como puede apreciarse, no interfiere en la determinación realizada.

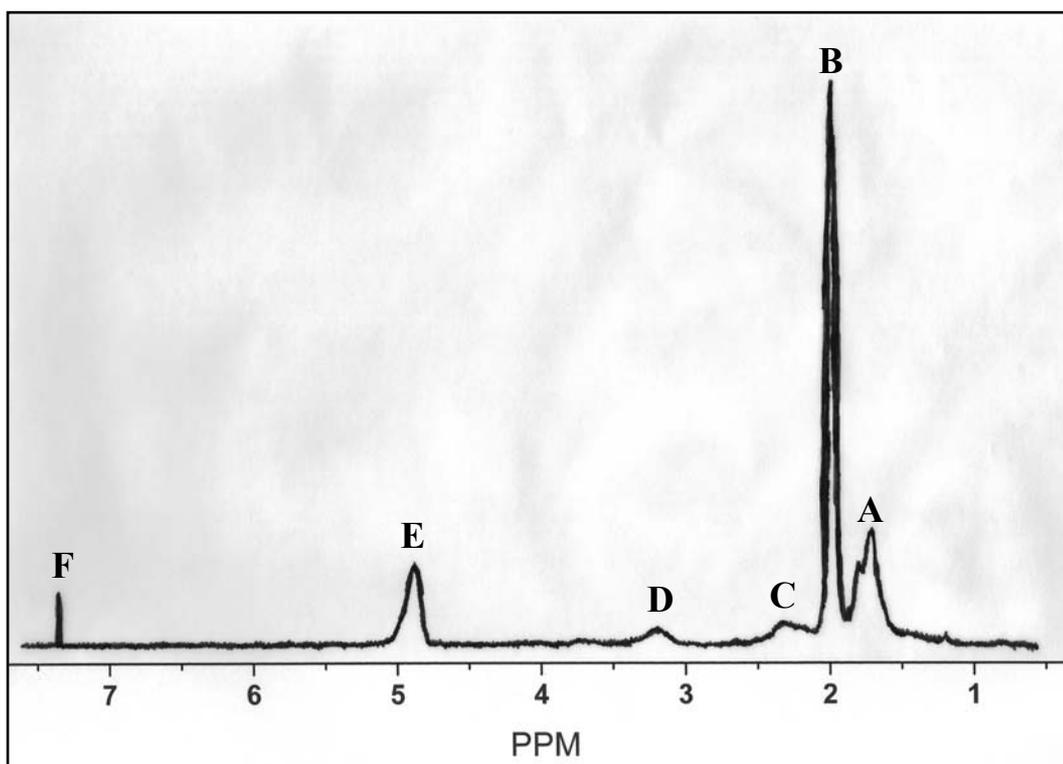


Fig. 10. Espectro de ^1H -RMN de Kollidon[®] SR.

b) RMN de carbono 13 (^{13}C -RMN).

Para la interpretación del espectro hemos seguido la misma rutina descrita en el apartado anterior, por lo que utilizamos recopilaciones de espectros de ^{13}C -RMN y una tabla que relaciona la estructura a la que pertenece el átomo de carbono que origina el pico con el desplazamiento químico observado (Silverstein y Webster, 1998). Nuevamente, debemos tener en mente para el análisis del espectro de Kollidon[®] SR, la mayor presencia de polivinilacetato (75.0 – 85.0 %) frente a povidona (18.0 – 21.0 %).

En la Fig. 11 se representa el espectro de ^{13}C -RMN de las partículas de Kollidon[®] SR. La banda A (21 ppm) pertenece al carbono del grupo metilo localizado en posición α con respecto al grupo éster de la molécula. Las bandas B (39 ppm) y C (67 ppm) pertenecen a los carbonos metileno y metino de la columna vertebral de este polímero, respectivamente. La banda

D es característica del disolvente (77 ppm). La *E* (170 ppm) es característica del carbono presente en el grupo éster. En esta última zona es de esperar una banda característica del carbono del grupo amida de la povidona, si bien su baja proporción en este copolímero, junto con la baja sensibilidad de esta técnica, explica su ausencia. Igual ocurre con los carbonos metileno de esta acilamida cíclica, cuya banda característica debiera haber aparecido entre 15 y 55 ppm.

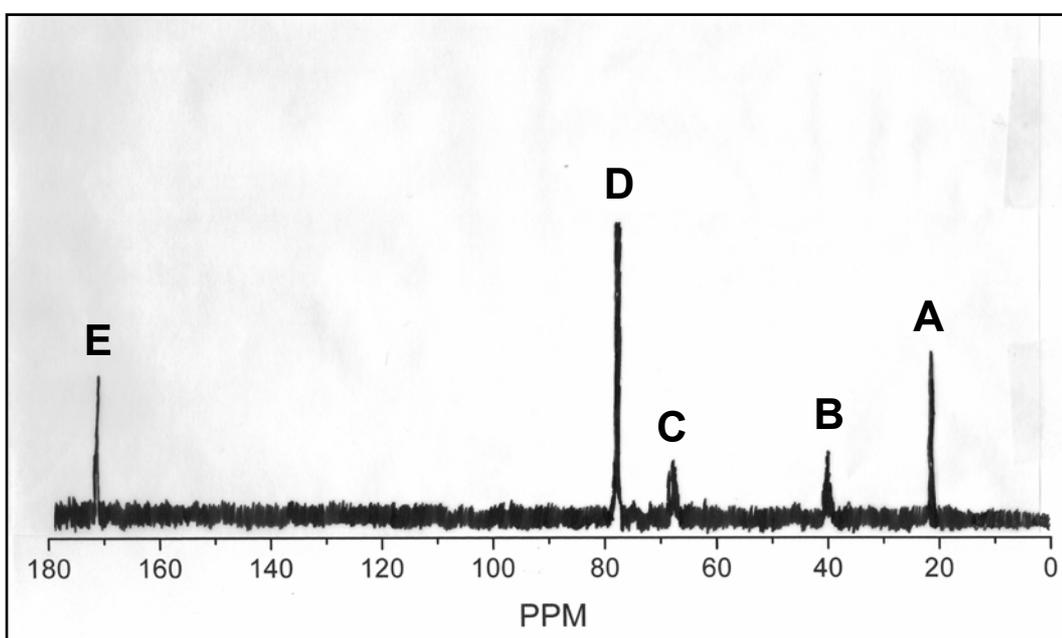


Fig. 11. Espectro de ¹³C-RMN de Kollidon[®] SR.

IV.1.2.3. Superficie específica.

La superficie específica obtenida para el Kollidon[®] SR fue 2.97 ± 0.15 m²/g. Este elevado valor era esperable si tenemos en cuenta las observaciones realizadas mediante las fotografías S.E.M., es decir, la gran rugosidad e irregularidad superficial de estas esferas poliméricas (Fig. 6b).

IV.1.3. PROPIEDADES ELÉCTRICAS Y TERMODINÁMICAS SUPERFICIALES.

IV.1.3.1. Propiedades eléctricas superficiales.

Nuestro estudio comenzó con la determinación del efecto del pH sobre el potencial zeta (ζ) de las partículas. Utilizamos la teoría de O'Brien y White (1978) para convertir los valores de movilidad electroforética (u_e) en valores de ζ . La Fig. 12 muestra los valores de potencial zeta en función del pH, en presencia de NaCl 10^{-3} M. Como puede observarse, las partículas de Kollidon[®] SR presentan una carga superficial neta negativa en todo el intervalo de pH estudiado (de 2 a 9). Sólo a pH inferiores a 2, los datos sugieren la presencia del punto isoeléctrico o pH de potencial zeta cero.

Respecto al origen de la carga superficial de estas partículas poliméricas y su dependencia con el pH, como puede apreciarse en la Fig. 12, el potencial zeta es negativo en todo el intervalo de pH investigado y se incrementa en valores absolutos hasta un pH cercano a la electroneutralidad. Los grupos ácidos débiles superficiales, de naturaleza carboxílica, pueden ser responsables de la dependencia de la carga superficial con el pH. Estos grupos se generan al disociarse el sustituyente que forma la cadena lateral de la estructura polimérica. Además, debemos tener en cuenta la posible contribución a esta carga negativa superficial de los grupos terminales disociados del laurilsulfato sódico (LSNa) utilizado como estabilizador de este copolímero, ya que es predecible que parte de éste pueda quedar adsorbido en la superficie de las micropartículas poliméricas (BASF, 2006). Este mismo fenómeno también ha sido observado en la valoración de la carga superficial del Aquacoat[®] (Gallardo y cols., 1993; Vera y cols., 1994, 1996).

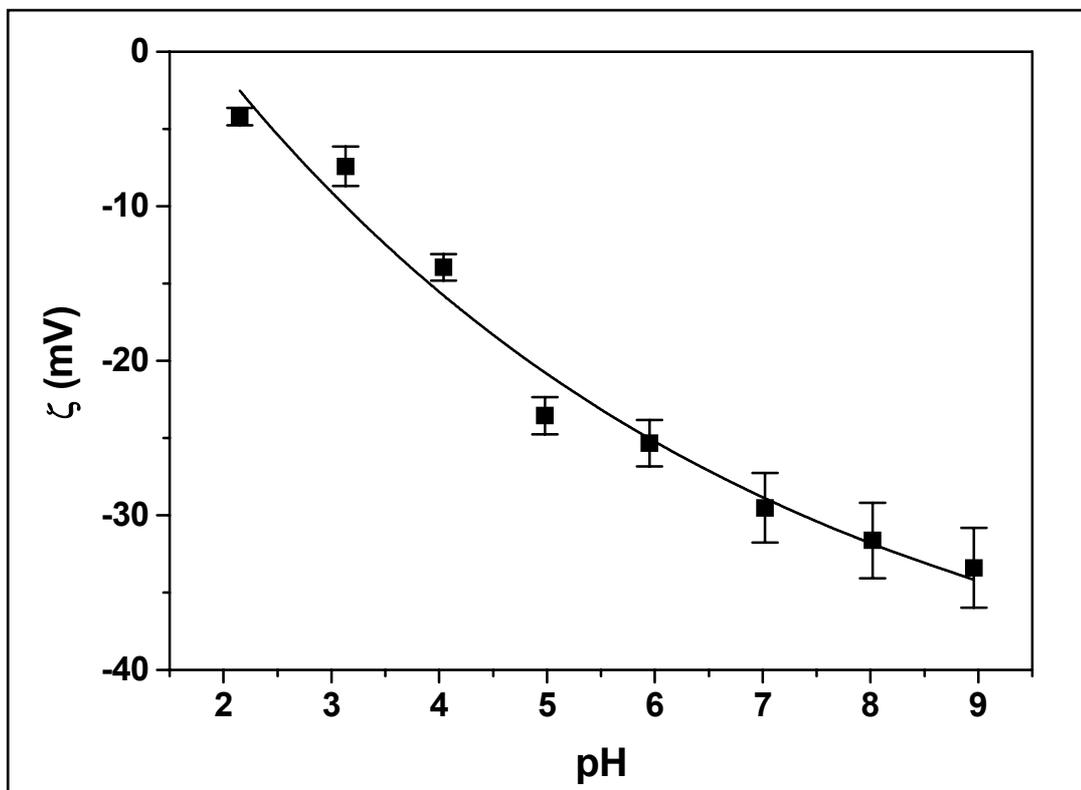


Fig. 12. Potencial zeta de Kollidon[®] SR en función del pH, en presencia de NaCl 10^{-3} M.

Para confirmar estos resultados, realizamos la determinación del potencial zeta en función de la concentración de NaCl a pH natural (≈ 4.5), siguiendo la misma metodología. Los resultados de este análisis se representan en la Fig. 13. Como puede apreciarse, las partículas de Kollidon[®] SR presentan una carga superficial neta negativa en todo el intervalo de concentraciones de NaCl estudiado (de 10^{-5} a 10^{-2} M). La reducción del potencial zeta, en valores absolutos, al incrementarse la fuerza iónica del medio puede explicarse si tenemos en cuenta la reducción del grosor de la doble capa eléctrica debido a este aumento de la fuerza iónica.

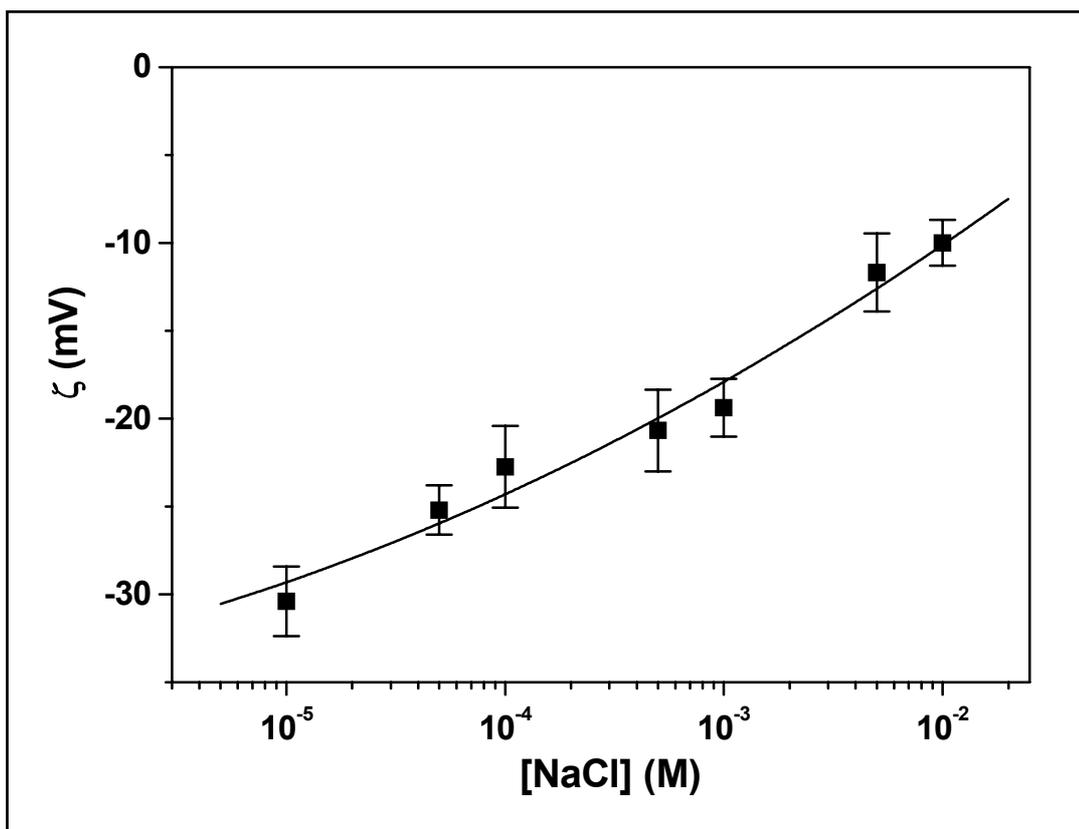


Fig. 13. Potencial zeta de Kollidon[®] SR en función de la concentración de NaCl, a pH = 4.5.

IV.1.3.2. Propiedades termodinámicas superficiales.

Los valores de ángulo de contacto (en grados) obtenidos de los líquidos seleccionados en las determinaciones en comprimido con Kollidon[®] SR son: 25.2 ± 1.2 (agua), 36 ± 1 (formamida) y 35.1 ± 0.9 (diiodometano). Los datos presentados son el promedio de 16 determinaciones realizadas a 25.0 ± 0.5 °C, midiendo sobre una nueva gota después de cada dos medidas.

a) Componentes de la energía libre superficial.

La evaluación de las componentes γ_s de la energía libre superficial, es la que aporta una información física veraz sobre la termodinámica superficial de

Kollidon[®] SR. La componente Lifshitz-van der Waals (γ_S^{LW}) es 41.9 ± 0.4 mJ/m², la componente electrón-aceptor (γ_S^+) es 0.004 ± 0.001 mJ/m², y la contribución electrón-donante (γ_S^-) es 58.9 ± 0.4 mJ/m². Por tanto, el Kollidon[®] SR es esencialmente un material monopolar electrón-donante, en el sentido dado al término por van Oss: puede tener interacciones ácido-base con fases de cualquier polaridad (γ^+ , γ^- , o ambas, diferentes de cero) pero las fuerzas *AB* no contribuyen a su energía libre de cohesión.

b) Análisis de la naturaleza hidrófila/hidrófoba.

Como ya hemos mencionado, una caracterización termodinámica exhaustiva como la descrita no sólo tiene interés de por sí, esto es, desde el punto de vista fundamental. Las interacciones implicadas en la determinación de la energía libre superficial de los sólidos se manifiestan en fenómenos como la agregación de partículas en suspensión o su adhesión a diferentes sustratos. La idea que subyace a nuestro estudio es que las metodologías empleadas, junto con su base teórica, permiten, por un lado, especificar completamente la componente *LW* de la energía de interacción entre partículas dispersas (contemplada, junto con la repulsión electrostática entre dobles capas, en la teoría clásica DLVO), y, por otro lado, cuantificar igualmente las contribuciones no-DLVO a la energía total, que se relacionan con la componente *AB* de la tensión superficial tanto del sólido en suspensión como del líquido.

Consideramos aquí la importancia de los términos *LW* y *AB* de la energía de interacción entre las partículas descritas en este trabajo (fase 1) en medio acuoso (fase 2):

$$\Delta G_{121} = \Delta G_{121}^{LW} + \Delta G_{121}^{AB} \quad (35)$$

Haciendo uso de la Ec. 26, pueden obtenerse los valores de energía libre de interacción entre las partículas (ΔG_{121}) y sus componentes *AB* (ΔG_{121}^{AB})

y LW (ΔG_{121}^{LW}) en medio acuoso: $46.3 \pm 0.3 \text{ mJ/m}^2$, $52.4 \pm 3.8 \text{ mJ/m}^2$ y $-6.5 \pm 0.2 \text{ mJ/m}^2$, respectivamente. Para el Kollidon[®] SR, el intercambio energético debido a la componente LW es bastante menor que el asociado a la componente AB , siendo, además, negativo. Por tanto, la variación de la energía libre de interacción total es debida, principalmente, a la componente AB (Plaza y cols., 1998).

El hecho de que sea positiva la contribución AB , indica que la naturaleza fuertemente monopolar de este polímero provoca una significativa repulsión entre las partículas. La interacción LW , debida a la contribución apolar, siempre atractiva en estos casos, es mucho menos intensa, provocando por ello un valor neto positivo para ΔG_{121} .

Obviamente, estos cambios en la energía libre superficial se manifiestan en las características hidrófobas/hidrófilas de este material polimérico. De acuerdo con van Oss (1994), puede utilizarse el siguiente criterio para determinar cuándo un material puede considerarse hidrófilo o hidrófobo. Si ΔG_{121}^{TOT} resulta ser negativo, las interacciones interfaciales favorecen la atracción entre sí de las partículas, y son consideradas hidrófobas. La hidrofilia y repulsión, estará asociada a valores positivos de ΔG_{121}^{TOT} . En nuestro caso, el Kollidon[®] SR presenta el valor de ΔG_{121}^{TOT} es $46.3 \pm 0.3 \text{ mJ/m}^2$, indicativo de su carácter hidrófilo.

IV.1.4. CONDUCTIMETRÍA Y MEDIDAS DE pH.

La influencia del pH sobre la estabilidad de las partículas de Kollidon[®] SR es bastante importante, como confirmaremos posteriormente en el análisis calorimétrico del polímero. Como puede apreciarse en la Fig. 14, existe una clara alteración de la conductividad de las dispersiones poliméricas sometidas a un medio básico (pH = 9). En concreto, el incremento de los

valores de conductividad se produce de manera intensa en las primeras 24 horas, para luego estabilizarse, lo que nos puede dar a entender que la posible alteración que sufre el polímero se produce rápidamente. Sin embargo, macroscópicamente no apreciamos alteración alguna en las características de estas dispersiones poliméricas de pH básico. Esto no ocurre a pH ácido, como era de esperar si tenemos en cuenta el pH ácido natural de las dispersiones acuosas de Kollidon[®] SR (≈ 4.5), bajo el cuál debe ser más estable este copolímero. La diferencia en los valores iniciales de conductividad entre ambos tipos de dispersiones, es debida a un mayor empleo de electrolito (NaOH) para su ajuste a pH = 9.

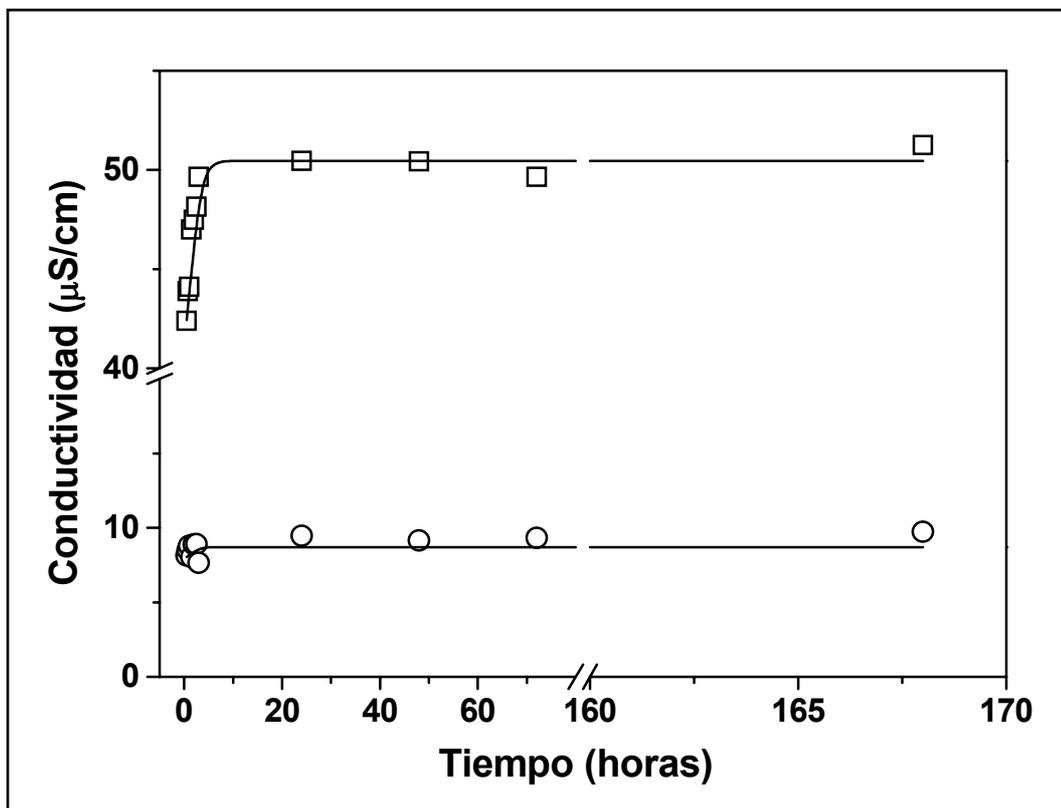


Fig. 14. Evolución temporal (en horas) de los valores de conductividad de una dispersión de Kollidon[®] SR a pH = 2 (○) y 9 (□).

Por otro lado, y como era de esperar (BASF, 2006), el pH medido de las dispersiones acuosas de Kollidon[®] SR se encuentra dentro de los valores normales para este tipo de polímero y, en concreto, es 4.5.

IV.1.5. ANÁLISIS CALORIMÉTRICO.

En el termograma del Kollidon[®] SR (Fig. 15) puede observarse un pico endotérmico bien definido a una temperatura entorno a 45 °C que, posiblemente, corresponde al punto de fusión del polímero. Esto es lógico si tenemos en cuenta que en la ficha técnica de este material se indica que debe almacenarse a temperaturas inferiores a 30 °C (BASF, 2006). A partir de esta temperatura se destruye.

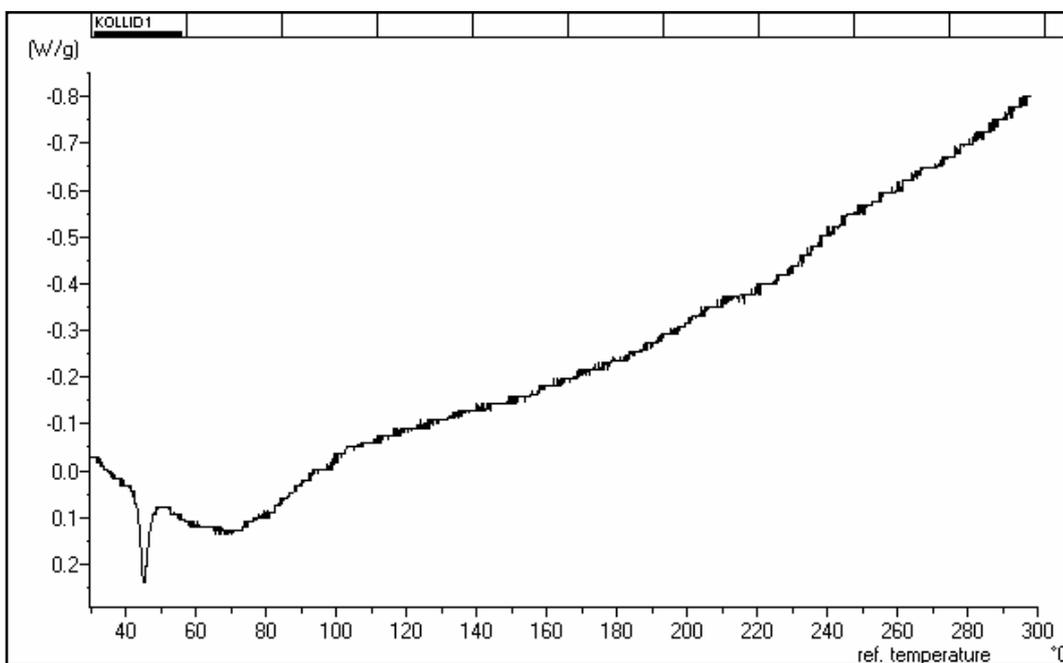


Fig. 15. Termograma de Kollidon[®] SR.

Una vez conocido el termograma del Kollidon[®] SR, vamos a investigar las principales diferencias que pueden observarse al modificar las condiciones experimentales.

No recogemos los resultados de los termogramas del polímero tras su exposición a la luz y a los ultrasonidos, ya que en ambos casos no existe variación alguna con respecto al termograma obtenido en condiciones normales (Fig. 15). A la vista de estos resultados podemos concluir que ni los ultrasonidos, ni la exposición a la luz afectan a este copolímero.

En la Fig. 16 puede apreciarse cómo sí existen diferencias, con respecto al termograma original (Fig. 15), si se somete a Kollidon[®] SR a un medio básico (pH = 9). Tras una hora de exposición, se observa cómo el pico endotérmico original es prácticamente inexistente y aparecen dos nuevos picos endotérmicos (entorno a 98 °C y 128 °C), que posiblemente sean debidos a algún tipo de alteración del polímero. Esto es lógico si tenemos en cuenta los resultados del estudio de la evolución temporal de la conductividad de una dispersión de Kollidon[®] SR a este pH (Fig. 14). Sin embargo, macroscópicamente no apreciamos alteración alguna en las características de estas dispersiones. Por otro lado, en medio ácido (pH = 2) se obtiene un termograma idéntico al original (Fig. 15), lo que nos sugiere que este polímero es estable a pH ácido.

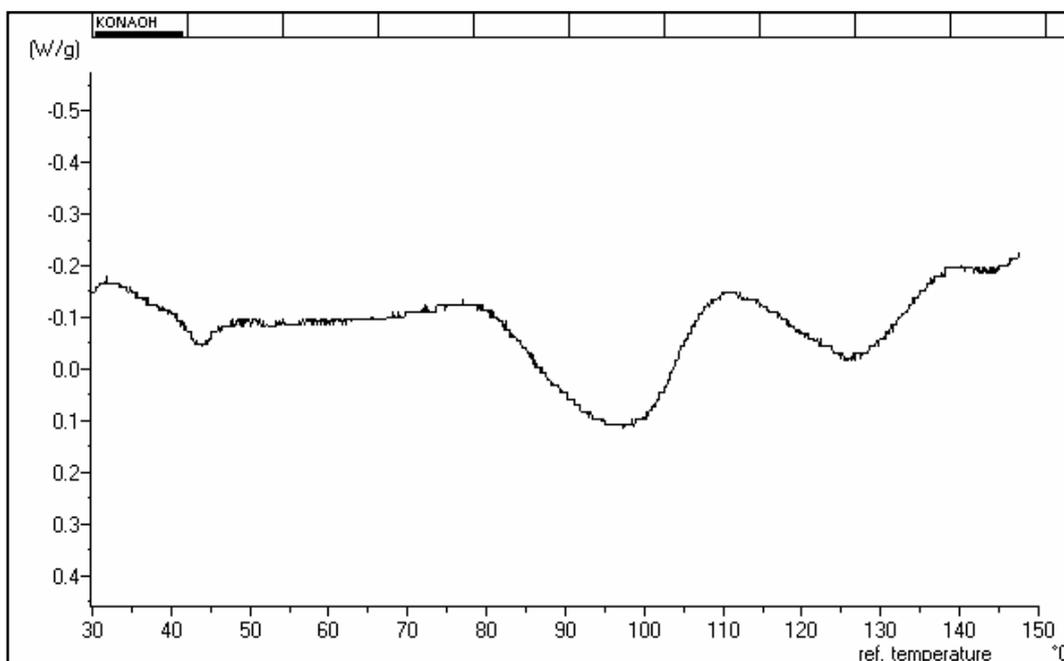


Fig. 16. Termograma de Kollidon[®] SR sometido a pH = 9 durante 1 hora.

El calentamiento de Kollidon[®] SR a 40.0 ± 0.5 °C durante 1 hora también provoca alteraciones significativas en el termograma de este material (Fig. 17), con respecto al original (Fig. 15). Estas variaciones nos inducen a pensar que el polímero ha sufrido modificaciones significativas en su estructura o, que incluso se ha producido su destrucción. En concreto, el pico endotérmico característico de Kollidon[®] SR prácticamente ha desaparecido y se ha desplazado a unos 40 °C. De esta manera, queda patente la inestabilidad del polímero a temperaturas superiores a 30 °C (BASF, 2006).

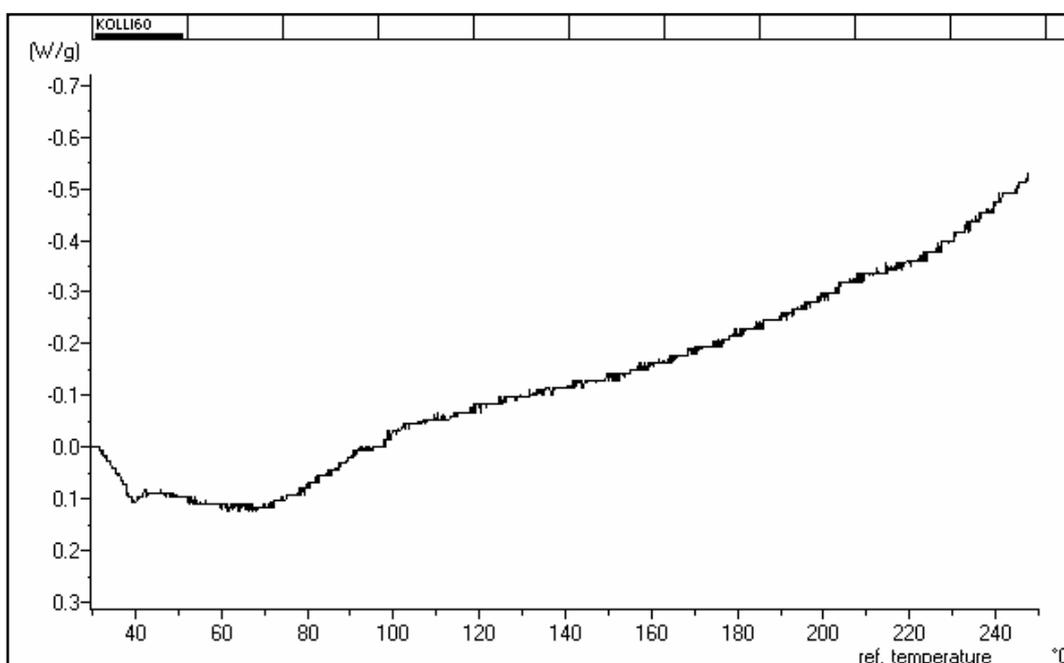


Fig. 17. Termograma de Kollidon[®] SR sometido a 40.0 ± 0.5 °C durante 1 hora.

IV.1.6. COMPORTAMIENTO REOLÓGICO. VISCOSIMETRÍA.

Como puede apreciarse en la Fig. 18, todas las dispersiones de Kollidon[®] SR exhiben un comportamiento plástico, cualquiera que sea su pH. Esto ocurre cuando las dispersiones están tan concentradas que las partículas tienden a aglomerarse formando puentes continuos poliméricos por todo el volumen de la dispersión y, en consecuencia, retículos tridimensionales. De este modo, adquieren límites plásticos (Nakamura y Tachi, 2006).

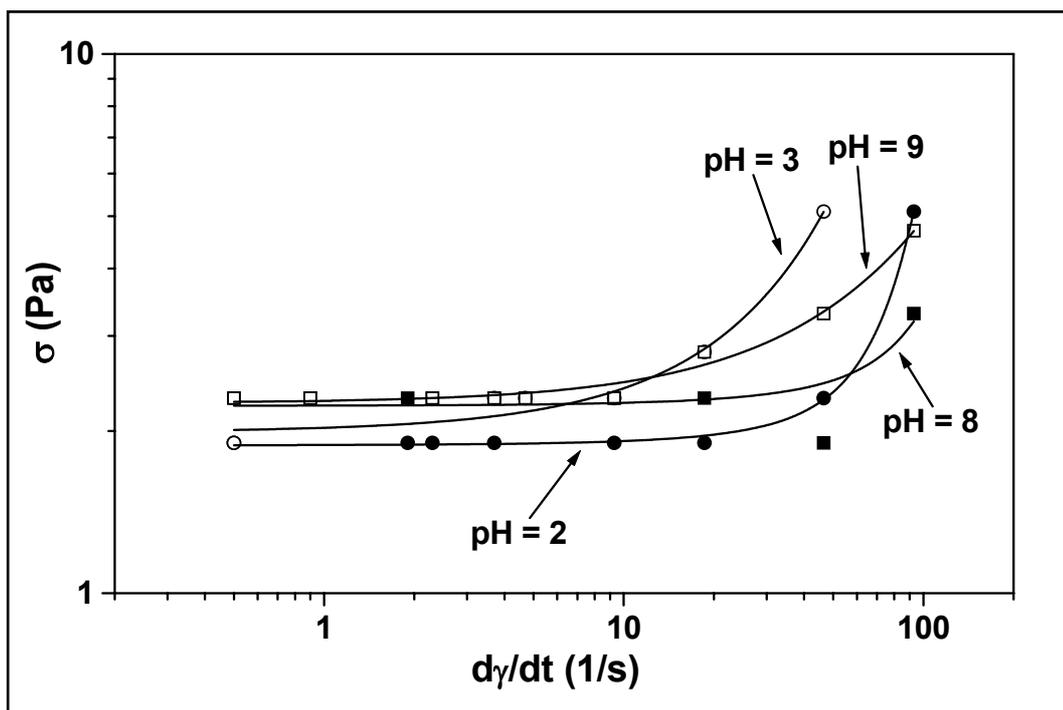


Fig. 18. Reograma de una dispersión de Kollidon® SR [10 % (p/v)] a pH = 2 (●), 3 (○), 8 (■) y 9 (□).

Cuando estos sistemas están en reposo, las fuerzas de cohesión les proporcionan características de sólido, pero si se sobrepasa el límite de fluidez, los enlaces se rompen y pasan a comportarse como líquidos, fluyendo fácilmente. Este esfuerzo inicial se conoce como esfuerzo umbral (σ_0). El criterio empleado para determinar el esfuerzo umbral es considerar que la muestra comienza a fluir cuando la viscosidad alcanza su máximo y este valor coincide con el punto medio del “plateau” del reograma representado en doble escala logarítmica. Los valores obtenidos para las dispersiones son: 1.9 para la muestra a pH = 2, y 2.3 para la muestra a los pH = 3, 8 y 9. Por lo tanto, existe una ligera tendencia a que aumente el esfuerzo umbral y, en consecuencia, el carácter plástico del sistema, al aumentar la acidez del medio.

Los sistemas plásticos son un ejemplo de comportamiento no newtoniano debido a que la viscosidad no es constante, sino que decrece conforme aumenta la velocidad de deformación o deslizamiento, como muestra la Fig 19. La velocidad

de deslizamiento aumenta más rápidamente que la tensión, haciendo la curva de flujo cóncava hacia el eje de la velocidad.

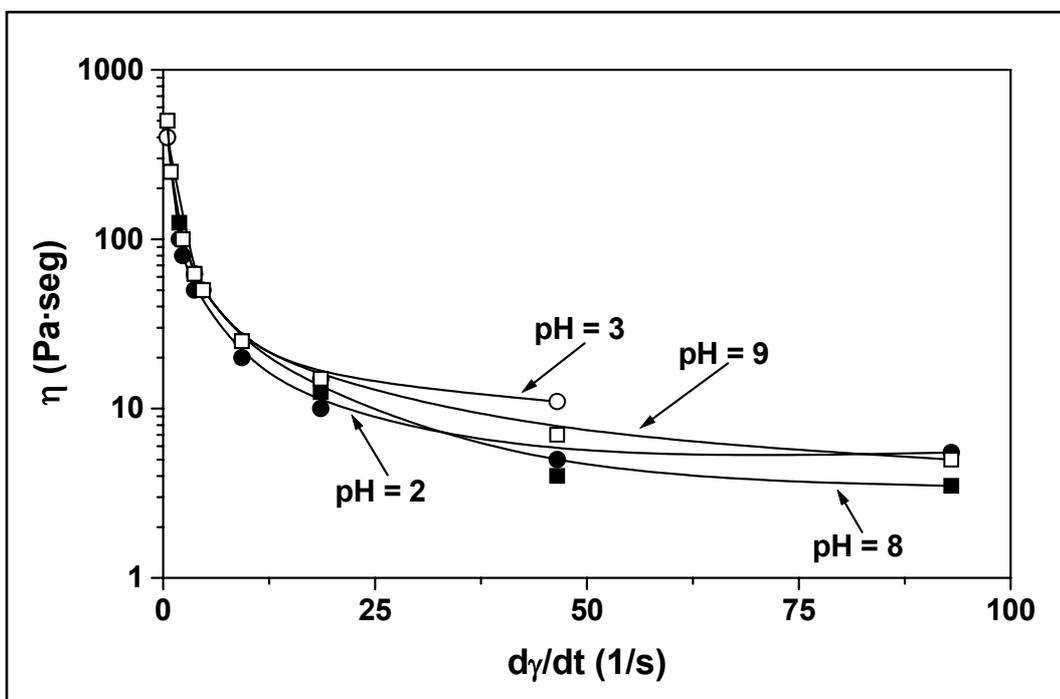


Fig. 19. Viscosidad de una dispersión de Kollidon SR[®] [1 % (p/v)] a pH = 2 (●), 3 (○), 8 (■) y 9 (□).

IV.2. ESTABILIDAD DE LAS DISPERSIONES DE KOLLIDON[®] SR. SEDIMENTACIÓN Y REDISPERSABILIDAD.

Expondremos, a continuación, los resultados más destacables obtenidos en nuestros ensayos sobre las propiedades de estabilidad y floculación de las dispersiones de Kollidon[®] SR. Se estudia el efecto que sobre los parámetros que caracterizan la estabilidad tienen el pH del medio, y la presencia de distintos electrolitos (con contraiones monovalentes, divalentes y trivalentes). Entre los

parámetros citados, se determinó el volumen de sedimentación (ampliamente utilizado por numerosos autores) para, a partir de él, calcular la floculación F (H_w/H_0). El estudio de este proceso de sedimentación se completó con la realización de un análisis de la evolución de los valores de potencial zeta (ξ) de las partículas de Kollidon[®] SR, al variar el pH y la concentración de tres electrolitos: NaCl, CaCl₂·4H₂O y AlCl₃·6H₂O; y de una determinación de la evolución de los valores de absorbancia (A/A_0 ; absorbancia referida a su valor inicial, A_0) con el tiempo de dispersiones de Kollidon[®] SR, sometidas a estas variaciones de pH y, de tipo y concentración de electrolito.

Finalmente, se analizaron las propiedades de redispersabilidad de estas dispersiones poliméricas, mediante un proceso de agitación mecánica de forma manual o mediante un baño de ultrasonidos, análogo para todas, a fin de determinar la mayor o menor dificultad que presentan para alcanzar la apariencia inicial de una dispersión homogénea.

IV.2.1. EFECTO DEL pH EN EL PROCESO DE SEDIMENTACIÓN.

Consideremos en primer lugar, las características de la cinética de sedimentación en función del pH. Si hubiera que adelantar un hecho de interés, éste sería que, tal como era de esperar por las propiedades eléctricas superficiales de este polímero (Apartado IV.1.3.1.) de los resultados sobre la movilidad electroforética y el potencial zeta (ya comentados), el pH ejerce un efecto sobre las características de estabilidad del sistema. En la Fig. 20, mostramos los valores de floculación F en función del tiempo, para todo el intervalo de valores de pH estudiados. Como puede apreciarse, tras 48 horas se obtiene un sedimento estable o definitivo, que, en todos los casos, es denso y compacto.

La Fig. 20 muestra un grupo típico de curvas de sedimentación: todas tienen esencialmente la misma forma general característica de una sedimentación libre por estratos (Sellés, 1995). Este tipo de sedimentación se caracteriza porque la altura del sedimento aumenta con el tiempo (aproximadamente tal como prevé la ley de Stokes) hasta llegar a un valor máximo, transcurrido un tiempo suficiente como para que todas las partículas sedimenten, salvo quizás una fracción lo suficientemente pequeña como para que el movimiento browniano impida su caída.

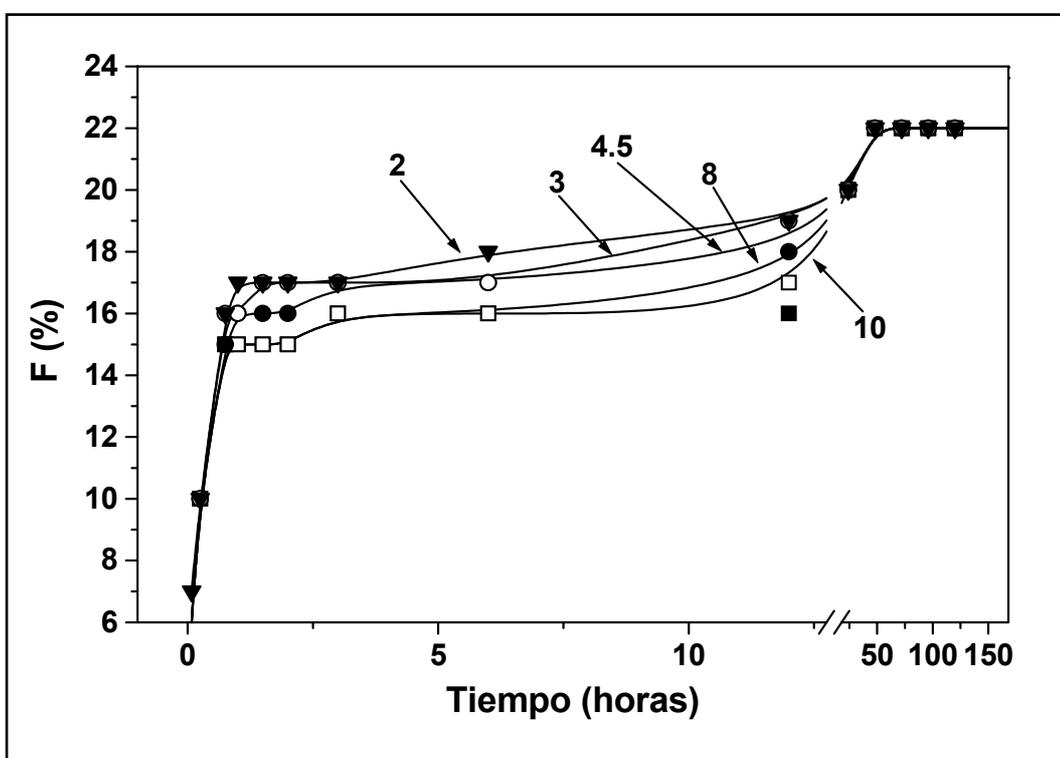


Fig. 20. Sedimentación de Kollidon® SR en función del tiempo para los pH 2 (▼), 3 (○), 4.5 (●), 8 (□) y 10 (■).

Puede observarse, cómo conforme aumentan los valores de pH, la velocidad de sedimentación disminuye, si bien de forma muy leve. Como hemos comentado, tras 48 horas se obtiene un sedimento final bien definido. La redispersión de estos sedimentos, aunque moderadamente fácil, es algo más sencilla cuanto más ácido es el medio de dispersión.

El análisis de la evolución con el tiempo de los valores de absorbancia (A/A_0) de dispersiones de Kollidon[®] SR con estos pHs fijados, confirma los resultados sobre sedimentación comentados. Como puede apreciarse en la Fig. 21, al incrementarse la concentración de hidrogeniones en el medio de dispersión, aumenta moderadamente la velocidad con la que disminuye A/A_0 . Esta reducción, es indicativa de la desaparición de las partículas fuera del camino óptico de la luz, debido al proceso de sedimentación.

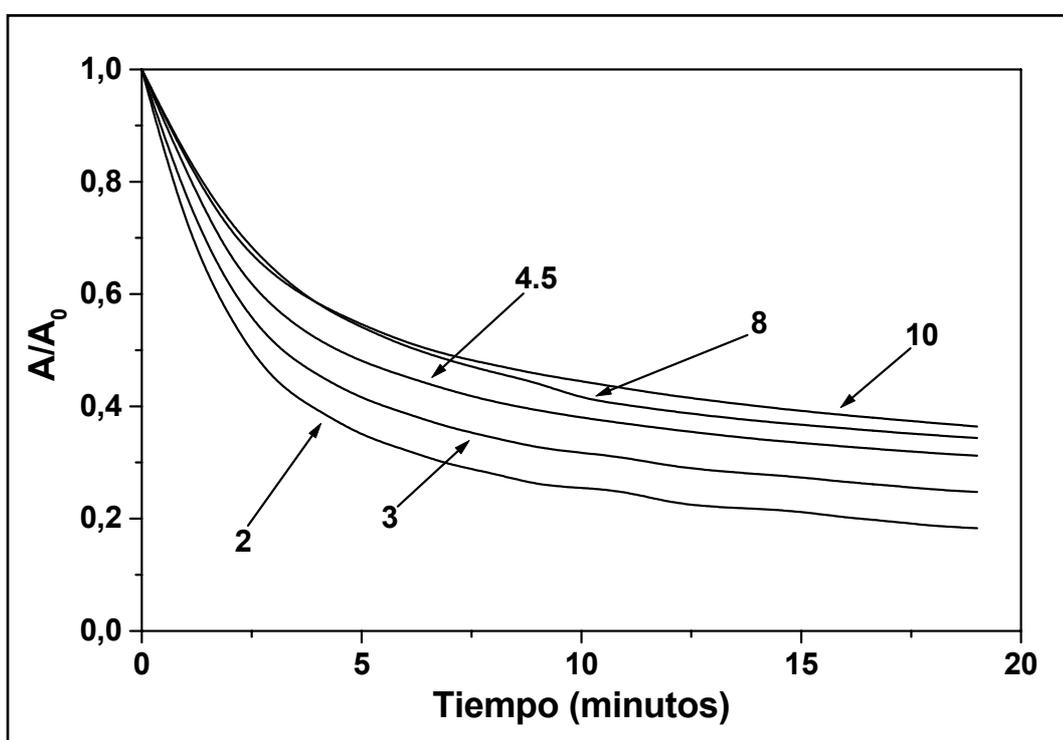


Fig. 21. Absorbancia A (relativa a su valor inicial A_0) de dispersiones de Kollidon[®] SR en función del tiempo para los pH 2, 3, 4.5, 8 y 10.

Estos resultados son lógicos si tenemos en cuenta el estudio del efecto del pH sobre las características eléctricas de la interfase Kollidon[®] SR/disolución (Fig. 12). A valores ácidos de pH, el potencial zeta es bajo; lo que provoca que la carga superficial sea baja y, por tanto, que las repulsiones electrostáticas sean despreciables. Si bien no llegan a formarse agregados voluminosos apreciables por atracción tipo van der Waals, consideramos que en el medio de dispersión se

genera una cierta tendencia a este proceso, que puede explicar una tardanza ligeramente menor en obtenerse el sedimento compacto final. Además, y debido a esto, se formará una estructura un poco más abierta, que albergará en su interior pequeños volúmenes de medio de dispersión. Esto provocará que la distancia entre partículas sea un poquito más grande y, debido a la débil atracción de van der Waals, éstas podrán separarse con un menor esfuerzo de agitación (tanto manual, como mediante ultrasonidos), tal que las suspensiones serán más fácilmente redispersables.

Por el contrario, a pH alcalino, la carga de las partículas es grande, lo que genera repulsiones electrostáticas fuertes de doble capa entre ellas. Aunque no se aprecia suficientemente bien, las partículas sedimentan como entidades individuales, que compactan perfectamente en el fondo de la probeta. De esta manera, el sedimento compacto final se generará algo más tarde que en el medio ácido. La distancia entre partículas será pequeña y se generarán sedimentos compactos, un poco más difíciles de redispersar, ya que las interacciones atractivas entre partículas son algo más fuertes.

Finalmente, debemos resaltar que el valor del pH modifica sólo ligeramente el volumen de sedimento, sin inducir importantes cambios. Esto puede explicarse, en parte, si tenemos en cuenta el carácter hidrófilo de este material (Apartado IV.1.3.2.), el cuál que determina que las interacciones interfaciales favorezcan la repulsión entre sí de las partículas.

Por otro lado, y con el transcurso del tiempo, existe una cierta tendencia hacia la formación de “caking”. Por lo tanto, el control del pH de la dispersión polimérica no parece una herramienta útil para la mejora de la estabilidad coloidal del sistema. La redispersión por simple agitación, además, no se ve afectada significativamente.

IV.2.2. EFECTO DE LOS ELECTROLITOS EN EL PROCESO DE SEDIMENTACIÓN.

La adición de electrolitos al medio de dispersión influye ligeramente en la cinética de sedimentación del sistema polimérico. Se aprecian cambios leves en la estabilidad de las dispersiones de Kollidon[®] SR cuando se les añade tres electrolitos comunes (NaCl, CaCl₂ y AlCl₃) a unas concentraciones entre 10⁻⁵ a 10⁻¹ M. La Fig. 22 muestra la velocidad de sedimentación de las dispersiones poliméricas en función de la concentración de NaCl a pH natural (pH ≈ 4.5). Resultados similares se representan en las Figs. 24 y 26, para los electrolitos CaCl₂ y AlCl₃. Como puede apreciarse en todos los casos, y como comentaremos, el tiempo preciso para obtener el sedimento definitivo o estable depende del tipo de contraion y de la concentración de éste.

Por otro lado, para los tres tipos de electrolito y cualesquiera que sea la concentración empleada, siempre se obtiene una curva de sedimentación con un perfil característico de una sedimentación libre por estratos. Como hemos comentado, en este tipo de sedimentación la altura del sedimento aumenta con el tiempo (aproximadamente tal como prevé la ley de Stokes) hasta llegar a un valor máximo transcurrido un tiempo suficiente como para que todas las partículas sedimenten, salvo quizás una fracción lo suficientemente pequeña como para que el movimiento browniano impida su caída.

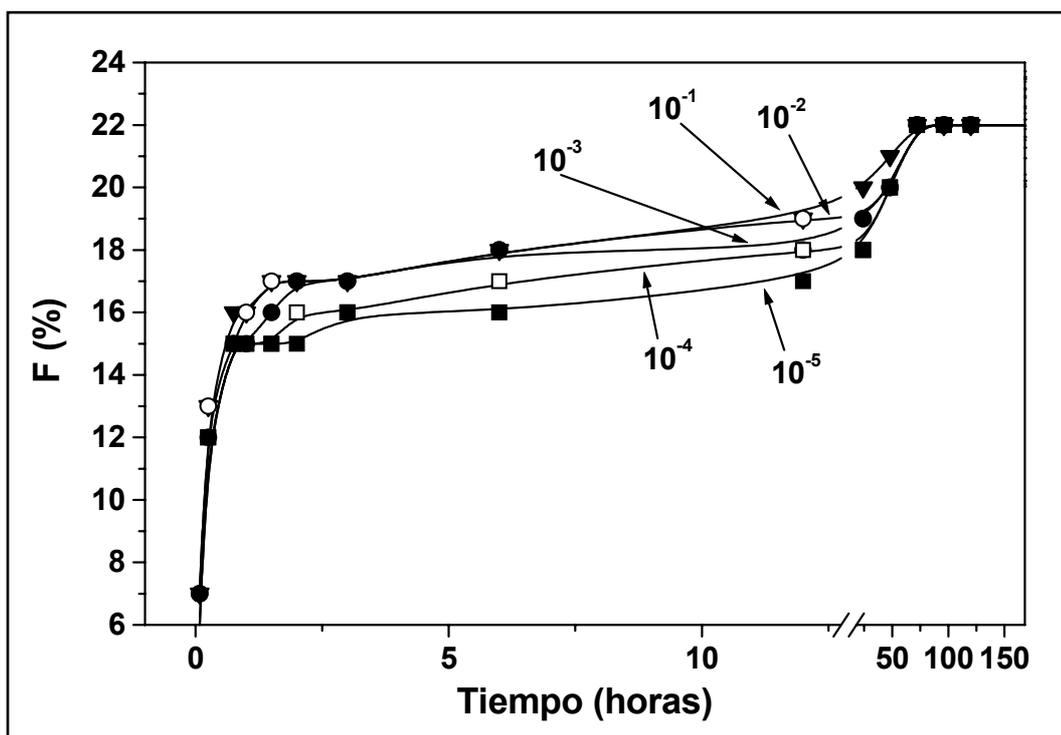


Fig. 22. Sedimentación de las dispersiones de Kollidon® SR en función del tiempo para las concentraciones molares de NaCl: 10^{-1} (▼), 10^{-2} (○), 10^{-3} (●), 10^{-4} (□) y 10^{-5} (■).

Puede observarse en la Fig. 22, cómo conforme aumenta la concentración del electrolito monovalente, la velocidad de sedimentación aumenta, si bien de forma muy leve. El sedimento final bien definido se logra tras 72 horas. La redispersión de estos sedimentos, aunque moderadamente fácil, es cada vez un poco más sencilla conforme se incrementa la concentración de NaCl.

El análisis de la evolución con el tiempo de los valores de absorbancia (A/A_0) de las dispersiones de Kollidon® SR, confirma los resultados comentados en la Fig. 22. Como puede apreciarse en la Fig. 23, al aumentar la concentración de este electrolito en el medio de dispersión, se incrementa moderadamente la velocidad con la que descienden los valores de A/A_0 .

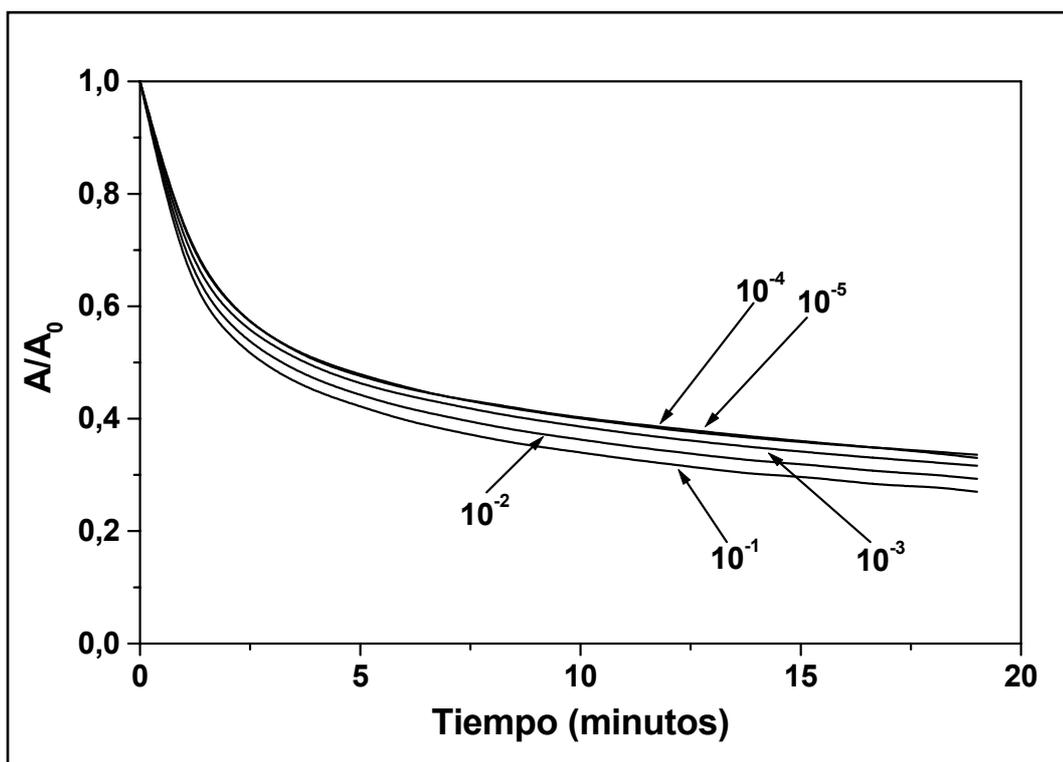


Fig. 23. Absorbancia A (relativa a su valor inicial A_0) de las dispersiones de Kollidon[®] SR en función del tiempo para las concentraciones molares de NaCl: 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} y 10^{-5} .

En la Fig. 24, se recogen los valores de floculación F en función del tiempo para las diferentes concentraciones de CaCl_2 estudiadas. Conforme se incrementa la concentración de electrolito divalente, la velocidad de sedimentación aumenta, si bien levemente. El sedimento final bien definido aparece tras un periodo de 96 horas. No se aprecian diferencias significativas al comparar estos resultados con lo ocurrido con las dispersiones que contenían NaCl. La redispersión de estos sedimentos, aunque moderadamente fácil, es cada vez un poco más sencilla conforme se incrementa la concentración de CaCl_2 y algo mejor que en el caso de las dispersiones de NaCl.

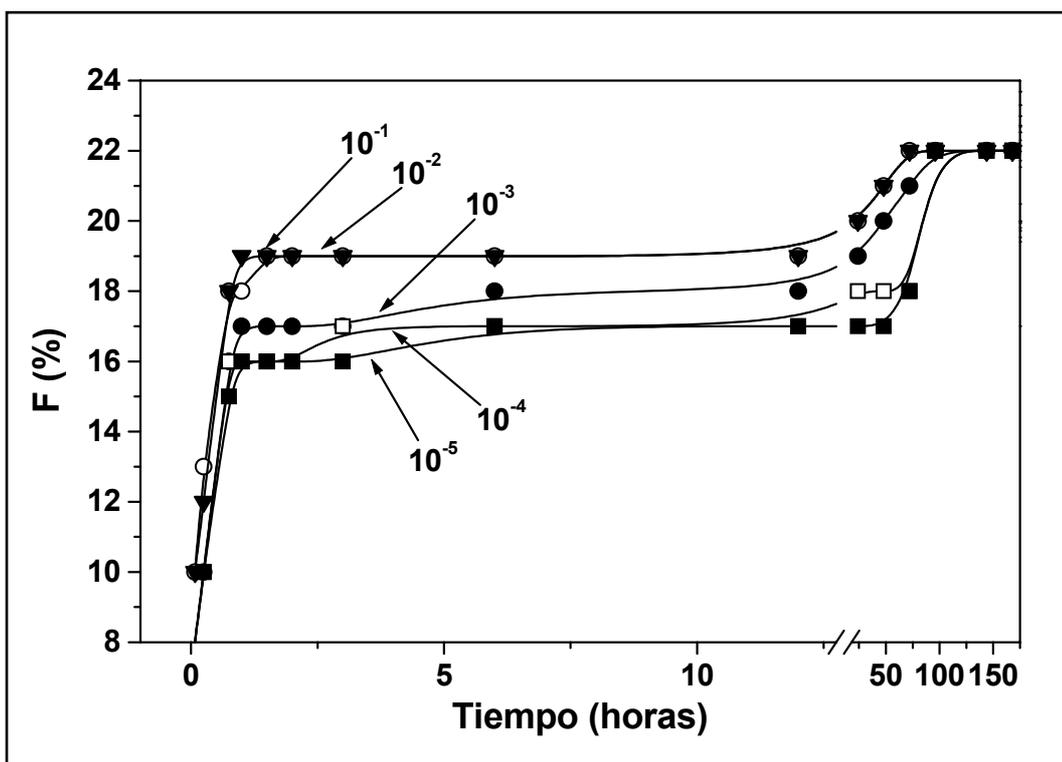


Fig. 24. Sedimentación de las dispersiones de Kollidon® SR en función del tiempo para las concentraciones molares de CaCl₂: 10⁻¹ (▼), 10⁻² (○), 10⁻³ (●), 10⁻⁴ (□) y 10⁻⁵ (■).

El análisis de la evolución con el tiempo de los valores de absorbancia (A/A_0) de las dispersiones de Kollidon® SR, confirma los resultados comentados en la Fig. 24. Como puede observarse en la Fig. 25, al incrementarse la concentración de este electrolito divalente en el medio de dispersión, aumenta moderadamente la velocidad con la que descienden los valores de A/A_0 .

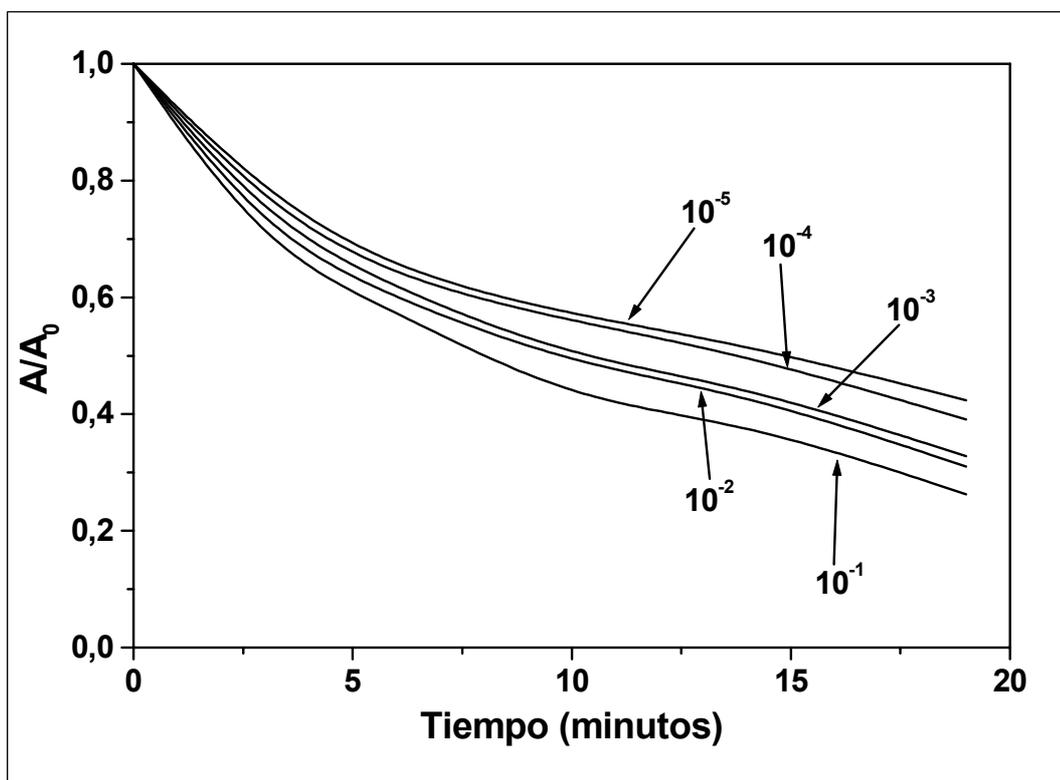


Fig. 25. Absorbancia A (relativa a su valor inicial A_0) de las dispersiones de Kollidon[®] SR en función del tiempo para las concentraciones molares de CaCl_2 : 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} y 10^{-5} .

En la Fig. 26, se recoge la velocidad de sedimentación en función del tiempo de las dispersiones de Kollidon[®] SR preparadas con diferentes concentraciones de AlCl_3 . Al incrementarse la concentración del electrolito trivalente, la velocidad de sedimentación aumenta, de forma muy leve. Si embargo, este aumento es muy acusado teniendo en cuenta la velocidad de sedimentación observada para la menor concentración de electrolito. El sedimento final bien definido aparece tras 72 horas en todos los casos, excepto cuando la concentración es 10^{-5} M (96 horas). No se aprecian diferencias significativas al comparar con los otros dos electrolitos. Los resultados del análisis de la redispersión de estas dispersiones poliméricas, prácticamente no se diferencian de los correspondientes a los electrolitos NaCl y CaCl_2 . Nuevamente, la redispersión del sistema es moderadamente fácil de alcanzar.

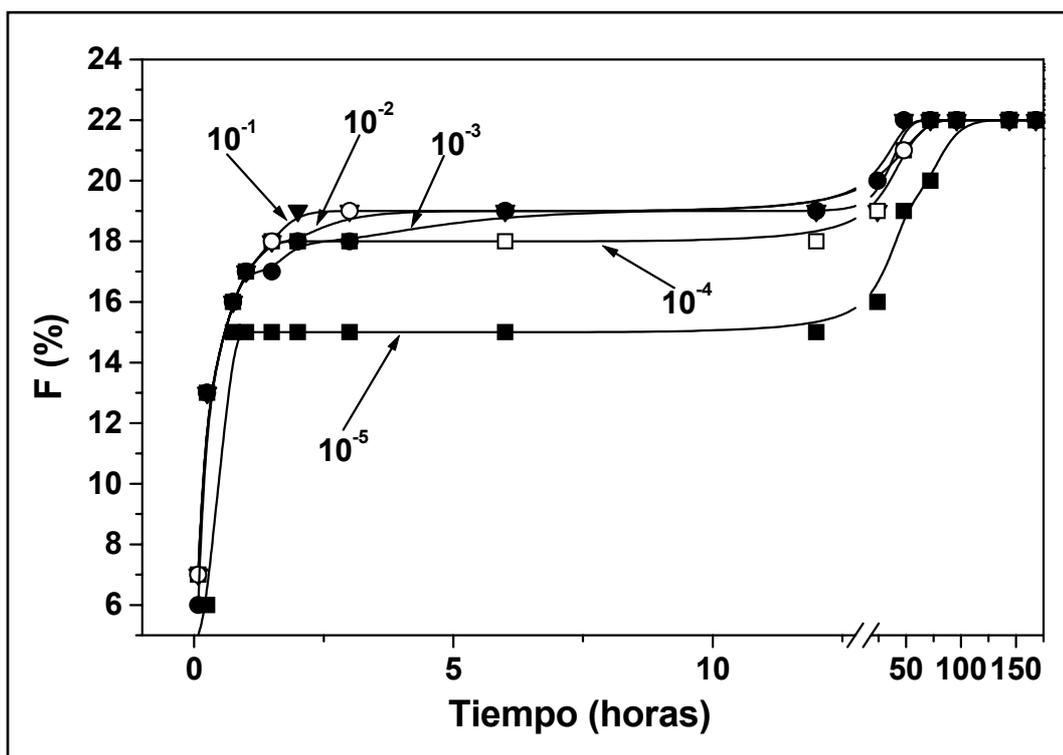


Fig. 26. Sedimentación de las dispersiones de Kollidon[®] SR en función del tiempo para las concentraciones molares de AlCl₃: 10⁻¹ (▼), 10⁻² (○), 10⁻³ (●), 10⁻⁴ (□) y 10⁻⁵ (■).

El análisis de la evolución con el tiempo de los valores de absorbancia (A/A_0) de dispersiones de Kollidon[®] SR, confirma los resultados comentados sobre sedimentación en función de la concentración de electrolito trivalente (Fig. 26). En la Fig. 27 se aprecia que al aumentar la concentración de AlCl₃ en el medio de dispersión, se incrementa levemente la velocidad con la que descienden los valores de A/A_0 .

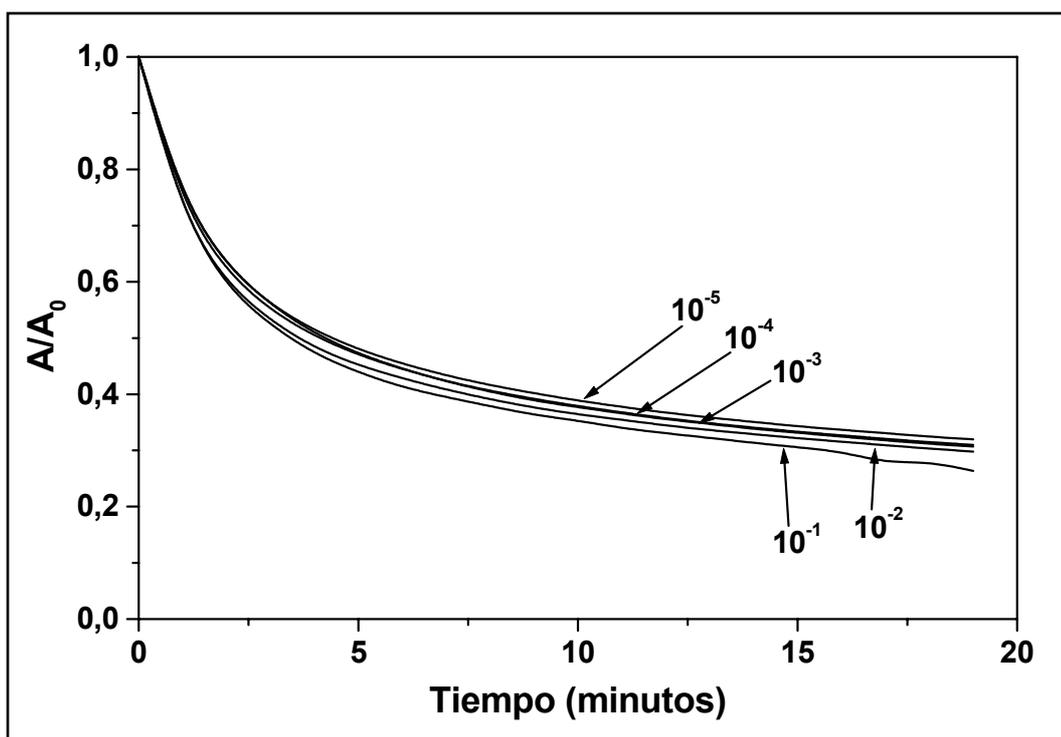


Fig. 27. Absorbancia A (relativa a su valor inicial A_0) de las dispersiones de Kollidon® SR en función del tiempo para las concentraciones molares de AlCl_3 : 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} y 10^{-5} .

Los resultados obtenidos con cada uno de los electrolitos, cualitativamente muy similares entre sí, son lógicos si tenemos en cuenta el estudio del efecto del tipo de electrolito y su concentración sobre las características eléctricas de la interfase Kollidon® SR/solución acuosa. La Fig. 28 muestra los valores de potencial zeta en función de la concentración molar de los tres electrolitos NaCl , CaCl_2 y AlCl_3 . Como puede apreciarse, para una fuerza iónica baja, el potencial zeta tiene un valor absoluto grande. Esto provoca que la carga superficial sea elevada y, por tanto, que las repulsiones electrostáticas sean considerables. Si bien no se observa con claridad, bajo estas condiciones las partículas sedimentan como entidades individuales, que compactan perfectamente en el fondo de la probeta. De esta manera, el sedimento compacto final se generará algo más tarde que en las condiciones de elevada fuerza iónica (Figs. 22, 24 y 26). La distancia entre partículas será pequeña y se generarán sedimentos compactos que cuesta un poco

más redispersar, consecuencia de la existencia de fuertes interacciones atractivas entre partículas.

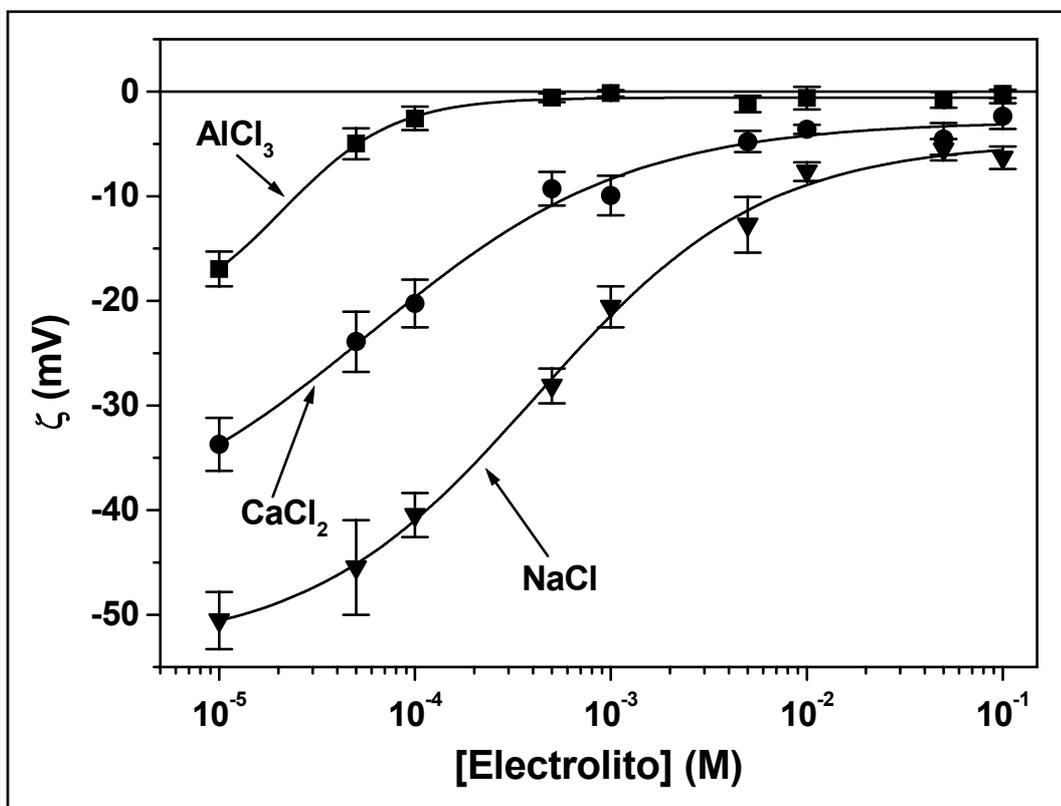


Fig. 28. Potencial zeta de las partículas de Kollidon[®] SR en función de la concentración molar de NaCl (▼), CaCl₂ (●) y AlCl₃ (■), a pH = 4.5.

Conforme se incrementa la concentración de electrolito, el potencial zeta adquiere un valor absoluto cada vez menor y, por tanto, las repulsiones electrostáticas serán cada vez menos importantes. Existirá entonces, cada vez una mayor tendencia a la formación de agregados, por atracción tipo van der Waals, que nunca llegan a ser lo suficientemente voluminosos como para ser visibles. Este comportamiento, poco significativo en nuestro caso, podría explicar que el sedimento compacto final tarde un poquito menos en formarse (Figs. 22, 24 y 26). Además, y debido a esto, se formará una estructura un poco más abierta, que albergará en su interior pequeños volúmenes de medio de dispersión. Esto provocará que la distancia entre partículas sea algo más grande y, debido a la débil

atracción de van der Waals, éstas podrán separarse con un menor esfuerzo de agitación (tanto manual, como mediante ultrasonidos), por lo que las suspensiones serán algo más fácilmente redispersables.

Si comparamos los electrolitos entre sí, cabe resaltar el efecto de la valencia del contraion sobre este proceso. Cuanto mayor es ésta, más rápidamente se reducen los valores de potencial zeta. Esto indica que el incremento del valor de la valencia del contraion induce una mayor atenuación de las repulsiones electrostáticas entre las partículas de Kollidon[®] SR, al producirse una mayor atenuación de la carga superficial de éstas. El hecho de que el ion Al^{3+} sea incluso capaz de invertir el signo de la carga superficial de las partículas de Kollidon[®] SR a elevadas concentraciones, sugiere que la interacción específica del catión con la superficie es intensa: ni siquiera el aumento de la fuerza iónica a altas concentraciones, importante por el efecto de la valencia, es capaz de compensar esa ligera tendencia al aumento de los valores de ζ . Si bien, lo que sí logra es una disminución de la pendiente de la curva.

En cualquier caso, y al igual que ocurría con el pH, debemos subrayar que los electrolitos modifican sólo ligeramente el volumen de sedimento observado, sin llegar a producir importantes cambios en el mismo. Esto puede explicarse, en parte, si tenemos en cuenta el carácter hidrófilo de este material polimérico (Apartado IV.1.3.2.), el cuál determina que las interacciones interfaciales favorezcan la repulsión entre sí de las partículas de Kollidon[®] SR.

Por otro lado, parece existir una cierta tendencia hacia el fenómeno de “caking”, con el transcurso del tiempo. No se mejora, por tanto, la estabilidad coloidal del sistema. Asimismo, la redispersión por simple agitación no se ve afectada significativamente.

IV.3. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE VEHICULIZACIÓN DE CLORHIDRATO DE MORFINA.

IV.3.1. ABSORBANCIA ÓPTICA DE LAS DISOLUCIONES DE CLORHIDRATO DE MORFINA.

Antes de abordar la preparación de una curva de calibrado que relacione la absorbancia con la concentración de la especie a estudiar, deben establecerse las condiciones de preparación, manipulación y conservación de las disoluciones acuosas de clorhidrato de morfina.

Tras 24 horas de conservación de las disoluciones de fármaco, no se apreció ningún tipo de alteración visible macroscópicamente (p. ej., fenómenos de cristalización) para cualquiera de las condiciones estudiadas (concentración de principio activo, luz, temperatura, tipo y concentración de electrolito, y pH). Además, no hubo problema alguno con la disolución del fármaco en agua, ya que sólo se requirió la utilización de ultrasonidos.

En cuanto a las propiedades espectrofotométricas de las disoluciones, de todas las variables estudiadas, sólo el pH mostró una influencia significativa sobre el espectro ultravioleta-visible del principio activo. Esta alteración, no visible microscópicamente, debe ser tenida en cuenta porque puede afectar a parámetros importantes para la evaluación de la adsorción y liberación del principio activo por las partículas de Kollidon[®] SR, como el coeficiente de absorción molar. El análisis de los espectros obtenidos (Fig. 29), pone de manifiesto la estabilidad de las disoluciones de clorhidrato de morfina en todo el rango estudiado de pH ácidos. En concreto, el pico que aparece a 285 nm permanece inalterable a estos pH, siendo imposible distinguir los espectros obtenidos. De esta manera, puede asumirse la validez del coeficiente de absorción molar calculado (ver a

continuación) en todo este intervalo de pH. Por el contrario, en medio básico se produce una deformación del espectro, la cuál puede estar relacionada con algún tipo de alteración del fármaco a estos pHs.

Por lo tanto, la preparación, manipulación y conservación de las disoluciones de clorhidrato de morfina se realizará a temperatura ambiente, protegiéndolas de la luz ambiental (botes recubiertos por papel de aluminio y depositados en un cajón) y no se utilizarán pHs básicos.

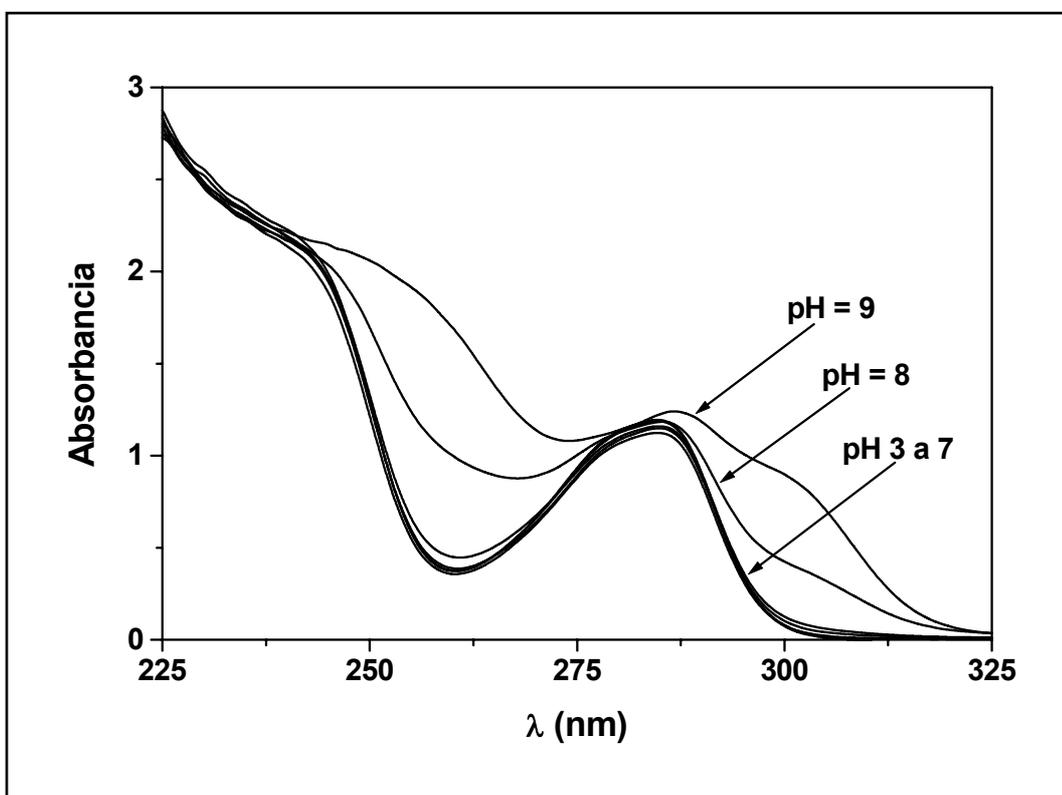


Fig. 29. Espectro de absorción UV-Vis de las disoluciones acuosas de clorhidrato de morfina en función del pH (3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9).

La Fig. 30 recoge los resultados del análisis espectrofotométrico de una batería de disoluciones acuosas de clorhidrato de morfina a pH natural (4.5), realizado como paso previo a la preparación de una curva de calibrado del fármaco. Sólo se observa señal por debajo de los 325 nm y se aprecia cómo la

absorción aumenta al aumentar la concentración de fármaco en el medio. Son claros los dos picos que aparecen en el espectro de las disoluciones de clorhidrato de morfina, si bien el único que presenta una longitud de onda de máxima absorbancia invariable a diferentes concentraciones es el que aparece a 285 nm. Por lo tanto, descartamos el pico que se genera a menor longitud de onda y los espectros obtenidos a concentraciones superiores a 10^{-3} M, ya que a partir de esta concentración es patente la tendencia de los dos picos a fundirse en uno, hecho que se produce a una concentración 10^{-2} M. Se aprecia también un espectro irregular a estas altas concentraciones que hace imposible plantear cualquier tipo de medida, si no es mediante la realización de una adecuada dilución de la muestra. Además, la longitud de onda de máxima absorbancia decrece de forma muy acusada al aumentar la concentración, por lo que este pico de absorción pierde validez en la determinación del coeficiente de absorción molar. Esta desviación manifiesta de la ley de Beer podría justificarse por el hecho de que aunque, normalmente, el efecto de las interacciones moleculares no es significativo para concentraciones inferiores a 10^{-2} M, el clorhidrato de morfina puede pertenecer al grupo de moléculas orgánicas donde aparecen algunas excepciones (Olsen, 1975; Arias y cols., 2005).

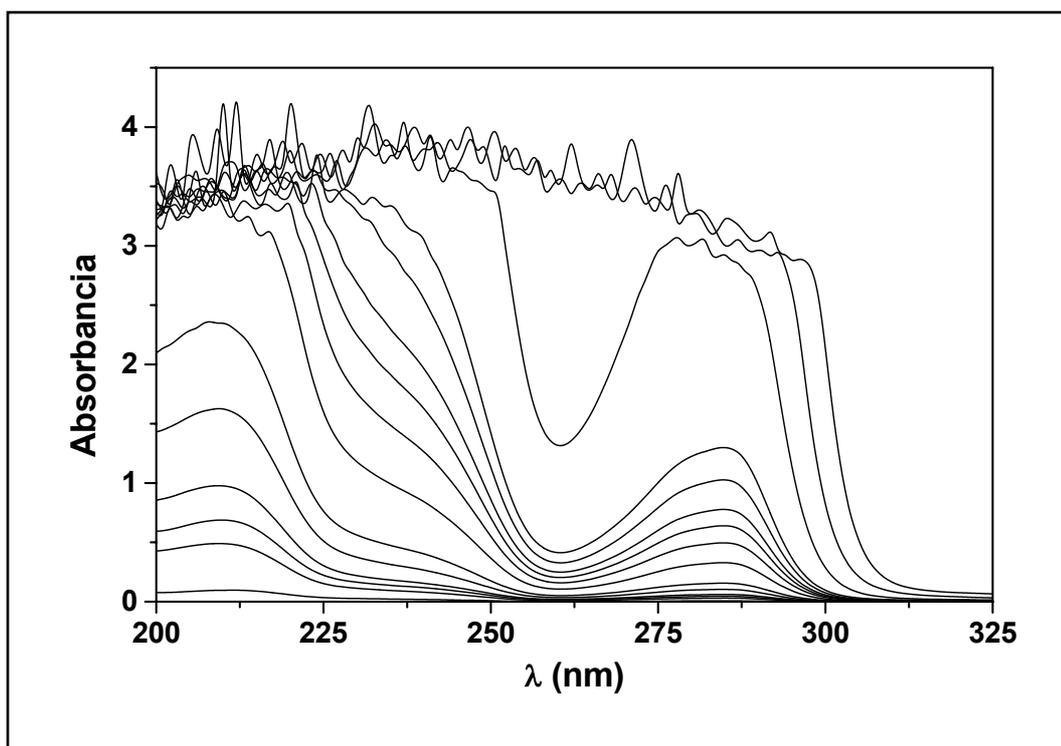


Fig. 30. Espectro de absorción UV-Vis de disoluciones acuosas de clorhidrato de morfina a pH natural (4.5). Las concentraciones molares de opioide en orden creciente de absorbancia son: 10^{-5} , 3×10^{-5} , 5×10^{-5} , 7×10^{-5} , 10^{-4} , 2×10^{-4} , 3×10^{-4} , 4×10^{-4} , 5×10^{-4} , 6×10^{-4} , 8×10^{-4} , 10^{-3} , 5×10^{-3} , 10^{-2} y 5×10^{-2} .

La determinación del coeficiente de absorción molar (ϵ) se realizó ajustando los datos de absorbancia y concentración mediante el método de los mínimos cuadrados. El resultado obtenido fue $\epsilon = 1310 \pm 15 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. En la Fig. 31 se muestran los datos y la recta de ajuste. Es destacable cómo los valores de absorbancia obtenidos para las diferentes concentraciones de fármaco a la longitud de onda de máxima absorbancia cumplen la ley de Beer.

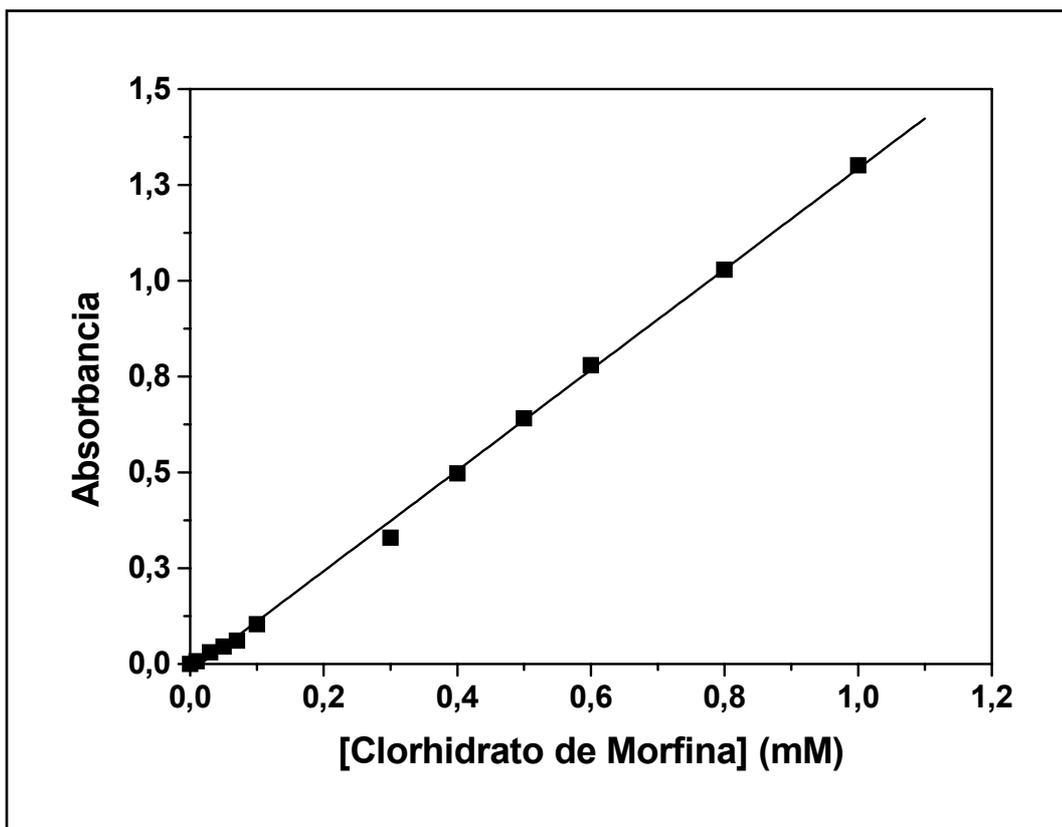


Fig. 31. Determinación del coeficiente de absorción molar de las disoluciones de clorhidrato de morfina a la longitud de onda de máxima absorbancia (285 nm).

La pérdida de la linealidad absorbancia-concentración se produce cuando los picos del espectro tienden a fusionarse en uno, a concentraciones superiores a 10^{-3} M. De esta manera, para poder trabajar a estas elevadas concentraciones de clorhidrato de morfina en los ensayos de adsorción y liberación de fármaco in vitro, se hace preciso realizar una adecuada dilución de las muestras.

IV.3.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO.

En la Tabla 5 se recogen los valores de absorbancia de las soluciones acuosas de clorhidrato de morfina en función de su concentración.

Mostramos los valores medios de absorbancia y las desviaciones estándar (*D.E.*) para cada una de las concentraciones, así como el coeficiente de variación (*C.V.*). Los pequeños valores de los coeficientes de variación (< 5 %, en todos los casos) indican la adecuada precisión del método. La linealidad de la relación absorbancia (*A*)-concentración molar (*C*) es adecuada [$A = (0.02 \pm 0.01) + (1310 \pm 15) \cdot C$], con un coeficiente de correlación $r = 0.999$. El ajuste lineal es estadísticamente significativo, con una probabilidad superior al 99.9 %.

Tabla 5. Absorbancia (media \pm *D.E.*) de las disoluciones acuosas de clorhidrato de morfina para cada una de las concentraciones indicadas, a pH natural (4.5). Las concentraciones por encima de 10^{-3} M fueron adecuadamente diluidas hasta 10^{-4} M, antes de realizar la medida correspondiente. El *C.V.* se calculó mediante el cociente entre la *D.E.* y el valor medio.

Concentración (M)	Absorbancia	C.V. (%)
10^{-5}	0.0129 ± 0.0004	3.09
3×10^{-5}	0.0383 ± 0.0005	1.31
5×10^{-5}	0.0661 ± 0.0014	2.12
7×10^{-5}	0.0919 ± 0.0021	2.28
10^{-4}	0.1305 ± 0.0048	3.68
2×10^{-4}	0.2569 ± 0.0053	2.06
3×10^{-4}	0.3896 ± 0.0065	1.67
4×10^{-4}	0.5187 ± 0.0071	1.37
5×10^{-4}	0.6507 ± 0.0091	1.39
6×10^{-4}	0.7799 ± 0.0098	1.26
8×10^{-4}	1.0397 ± 0.0193	1.86
10^{-3}	1.3012 ± 0.0281	2.16
5×10^{-3} ($\rightarrow 10^{-4}$)	0.1349 ± 0.0033	2.45
10^{-2} ($\rightarrow 10^{-4}$)	0.1329 ± 0.0027	2.03
5×10^{-2} ($\rightarrow 10^{-4}$)	0.1361 ± 0.0031	2.28

Con el propósito de comprobar la exactitud del método analítico, utilizamos los datos de absorbancia de las concentraciones de la Tabla 5 (“concentración actual” en la Tabla 6), para obtener las concentraciones

estimadas para cada una de las 6 réplicas. Las concentraciones medias y sus *D.E.* quedan recogidas en la Tabla 6 como “estimadas”. Como antes, los pequeños valores de los *C.V.* y sus errores relativos son una clara indicación de la exactitud del método espectrofotométrico utilizado.

Tabla 6. Comparación de las concentraciones “actuales” de clorhidrato de morfina en solución con las concentraciones “estimadas” deducidas a partir de las determinaciones espectrofotométricas. Antes de medir, las concentraciones por encima de 10^{-3} M fueron diluidas hasta 10^{-4} M. Los valores “estimados” son la media ($\pm D.E.$) de las 6 réplicas experimentales. Los errores relativos se calcularon mediante el cociente [(estimado – actual)/estimado], también se muestran los *C.V.*

Actual (M)	Estimada (M)	Error relativo (%)	C.V. (%)
10^{-5}	$(9.85 \pm 0.03) \times 10^{-6}$	1.52	0.31
3×10^{-5}	$(2.92 \pm 0.04) \times 10^{-5}$	2.74	1.37
5×10^{-5}	$(5.05 \pm 0.11) \times 10^{-5}$	0.99	2.18
7×10^{-5}	$(7.01 \pm 0.16) \times 10^{-5}$	0.14	2.28
10^{-4}	$(0.99 \pm 0.04) \times 10^{-4}$	1.01	4.04
2×10^{-4}	$(1.96 \pm 0.04) \times 10^{-4}$	2.04	2.04
3×10^{-4}	$(2.97 \pm 0.05) \times 10^{-4}$	1.01	1.68
4×10^{-4}	$(3.96 \pm 0.05) \times 10^{-4}$	1.02	1.26
5×10^{-4}	$(4.97 \pm 0.07) \times 10^{-4}$	0.61	1.41
6×10^{-4}	$(5.95 \pm 0.08) \times 10^{-4}$	0.84	1.34
8×10^{-4}	$(7.94 \pm 0.15) \times 10^{-4}$	0.76	1.89
10^{-3}	$(9.93 \pm 0.22) \times 10^{-4}$	0.71	2.22
5×10^{-3} ($\rightarrow 10^{-4}$)	$(1.03 \pm 0.03) \times 10^{-4}$	2.91	2.91
10^{-2} ($\rightarrow 10^{-4}$)	$(1.01 \pm 0.02) \times 10^{-4}$	0.99	1.98
5×10^{-2} ($\rightarrow 10^{-4}$)	$(1.04 \pm 0.02) \times 10^{-4}$	3.85	1.92

En cuanto a las 6 réplicas preparadas al pH utilizado en los ensayos de liberación de fármaco (6.2 ± 0.1), se obtuvieron resultados similares, como mostramos a continuación, por lo que queda también demostrada la exactitud, la precisión y la linealidad del método espectrofotométrico a este pH.

La Tabla 7 contiene los valores de absorbancia de las soluciones acuosas de clorhidrato de morfina en función de su concentración, los valores medios de absorbancia y las desviaciones estándar (*D.E.*) para cada una de las concentraciones, así como el coeficiente de variación (*C.V.*). En todos los casos, el coeficiente de variación tiene un valor inferior al 5 %, lo que indica la adecuada precisión del método. La linealidad de la relación absorbancia (*A*)-concentración molar (*C*) es adecuada [$A = (0.01 \pm 0.01) + (1330 \pm 20) \cdot C$], con un coeficiente de correlación $r = 0.999$. El ajuste lineal es estadísticamente significativo, con una probabilidad superior al 99.9 %.

Tabla 7. Absorbancia (media \pm *D.E.*) de las soluciones de clorhidrato de morfina para cada una de las concentraciones indicadas, a un pH = 6.2 ± 0.1 . Las concentraciones por encima de 10^{-3} M fueron adecuadamente diluidas hasta 10^{-4} M, antes de realizar la medida. El *C.V.* se calculó mediante el cociente entre la *D.E.* y el valor medio.

Concentración (M)	Absorbancia	C.V. (%)
10^{-5}	0.0133 ± 0.0003	2.26
3×10^{-5}	0.0387 ± 0.0007	1.81
5×10^{-5}	0.0652 ± 0.0015	2.31
7×10^{-5}	0.0908 ± 0.0019	2.09
10^{-4}	0.1301 ± 0.0042	3.23
2×10^{-4}	0.2581 ± 0.0057	2.21
3×10^{-4}	0.3881 ± 0.0066	1.71
4×10^{-4}	0.5191 ± 0.0075	1.44
5×10^{-4}	0.6499 ± 0.0096	1.48
6×10^{-4}	0.7811 ± 0.0102	1.31
8×10^{-4}	1.0412 ± 0.0198	1.91
10^{-3}	1.3077 ± 0.0293	2.24
5×10^{-3} ($\rightarrow 10^{-4}$)	0.1299 ± 0.0035	2.69
10^{-2} ($\rightarrow 10^{-4}$)	0.1306 ± 0.0024	1.84
5×10^{-2} ($\rightarrow 10^{-4}$)	0.1342 ± 0.0029	2.16

La exactitud del método analítico fue analizada utilizando los datos de absorbancia de las concentraciones de la Tabla 7 (“concentración actual” en

la Tabla 8), para obtener las concentraciones estimadas para cada una de las 6 réplicas. Las concentraciones medias y sus *D.E.* quedan recogidas en la Tabla 8 como “estimadas”. Como antes, los pequeños valores de los *C.V.* y sus errores relativos revelan la exactitud del método espectrofotométrico.

Tabla 8. Comparación de las concentraciones “actuales” de clorhidrato de morfina en solución con las concentraciones “estimadas” deducidas a partir de las determinaciones espectrofotométricas. Las concentraciones por encima de 10^{-3} M se diluyeron hasta 10^{-4} M, antes de realizar la medida. Los valores “estimados” son la media ($\pm D.E.$) de las 6 réplicas experimentales. Los errores relativos se calcularon mediante el cociente $[(\text{estimado} - \text{actual})/\text{estimado}]$, también se muestran los *C.V.*

Actual (M)	Estimada (M)	Error relativo (%)	C.V. (%)
10^{-5}	$(1.02 \pm 0.02) \times 10^{-5}$	1.96	1.96
3×10^{-5}	$(2.95 \pm 0.05) \times 10^{-5}$	1.69	1.69
5×10^{-5}	$(4.98 \pm 0.12) \times 10^{-5}$	0.41	2.41
7×10^{-5}	$(6.93 \pm 0.14) \times 10^{-5}$	1.01	2.02
10^{-4}	$(0.99 \pm 0.03) \times 10^{-4}$	1.01	3.03
2×10^{-4}	$(1.97 \pm 0.04) \times 10^{-4}$	1.52	2.03
3×10^{-4}	$(2.96 \pm 0.05) \times 10^{-4}$	1.35	1.69
4×10^{-4}	$(3.96 \pm 0.06) \times 10^{-4}$	1.01	1.51
5×10^{-4}	$(4.96 \pm 0.07) \times 10^{-4}$	0.81	1.41
6×10^{-4}	$(5.96 \pm 0.08) \times 10^{-4}$	0.67	1.34
8×10^{-4}	$(7.95 \pm 0.15) \times 10^{-4}$	0.63	1.89
10^{-3}	$(9.98 \pm 0.23) \times 10^{-4}$	0.21	2.31
5×10^{-3} ($\rightarrow 10^{-4}$)	$(0.99 \pm 0.03) \times 10^{-4}$	1.01	3.03
10^{-2} ($\rightarrow 10^{-4}$)	$(0.99 \pm 0.02) \times 10^{-4}$	1.01	2.02
5×10^{-2} ($\rightarrow 10^{-4}$)	$(1.02 \pm 0.02) \times 10^{-4}$	1.96	1.96

IV.3.3. METODOLOGÍA DE DETERMINACIÓN DE LA INCORPORACIÓN DE FÁRMACO.

La determinación cuantitativa de la incorporación del opioide clorhidrato de morfina por las partículas de Kollidon[®] SR, se encuentra limitada por las técnicas instrumentales que tenemos a nuestra disposición. La cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) es la técnica más utilizada para la cuantificación de la incorporación y liberación de principios activos (Zhuo y cols., 1999; McCarron y cols., 2000). Sin embargo, no hemos tenido acceso a esta técnica para la realización de nuestro estudio. Por lo tanto, nos hemos basado en la metodología utilizada por otros autores para la cuantificación del fármaco vehiculizado y liberado por diferentes tipos de sistemas transportadores coloidales (Müller y cols., 1991; Fawaz y cols., 1997; Sullivan y cols., 2004). Esta metodología ha sido ampliamente estudiada y puesta a punto por nuestro grupo de investigación (Arias y cols., 2005, 2007) y está basada en la aplicación de la ley de Beer a un medio que contenga más de un tipo de sustancias absorbentes. Como ya se ha descrito en la Ec. 34, la absorbancia total de un sistema multicomponente viene dada por la suma de las absorbancias de cada una de las especies que lo constituyen, siempre que no exista interacción entre éstas. De esta manera, se acepta la contribución de cada una de las especies presentes en el medio de adsorción de fármaco o de las sustancias que se han generado en el proceso de liberación del opioide a la absorbancia total del sistema.

Respecto al proceso de vehiculización del fármaco, podemos citar como sustancias susceptibles de contribuir a esta absorción total del sistema: el propio fármaco no incorporado por las partículas poliméricas, los productos de degradación del polímero y los restos de otros componentes del medio (HCl o NaOH, responsables del pH del medio, y los electrolitos utilizados en estos ensayos de adsorción: NaCl, CaCl₂·4H₂O y AlCl₃·6H₂O). Por lo tanto, podría estimarse la cantidad de fármaco que no ha sido incorporado por las partículas poliméricas restando a la absorción total del sistema, la correspondiente al resto

de sustancias presentes. Y, por diferencia entre la cantidad inicial del opiáceo en el medio de adsorción y la no incorporada por las partículas de Kollidon® SR, conoceremos la cantidad total incorporada por nuestro material (Arias y cols., 2005, 2007).

En cuanto al proceso de liberación del clorhidrato de morfina desde las partículas poliméricas, podemos citar como sustancias susceptibles de contribuir a la absorción total del medio de liberación, el propio fármaco liberado por las partículas, los residuos de la degradación del polímero y los restos de otros componentes del medio. Entre éstos últimos, destacan el medio de liberación (tampón de Sörensen de $\text{pH} = 6.2 \pm 0.1$) y, además, en el caso de los ensayos con las fórmulas finales, los excipientes utilizados (Tabla 10). Por lo tanto, podría estimarse la cantidad de fármaco liberado por las partículas restando a la absorción total del sistema, la correspondiente al resto de sustancias presentes en el medio de adsorción (Arias y cols., 2005, 2007).

IV.3.4. INCORPORACIÓN SUPERFICIAL DE CLORHIDRATO DE MORFINA.

IV.3.4.1. Determinación espectrofotométrica de la adsorción.

- a) Efecto del tiempo de contacto fármaco-polímero sobre la adsorción.

La Fig. 32 muestra la cantidad de clorhidrato de morfina adsorbida por las partículas de Kollidon® SR en función del tiempo. Como puede apreciarse, la cantidad de opioide adsorbido aumenta al incrementarse el tiempo de contacto fármaco-polímero. En concreto, la cantidad adsorbida se incrementa rápidamente en la primera hora de exposición, momento en el que prácticamente se ha

alcanzado el máximo de adsorción ($\approx 35\%$; $1.18 \mu\text{mol}/\text{m}^2$). Si prolongamos el proceso (24 horas), la cantidad adsorbida aumenta en menor medida hasta $\approx 45\%$ ($1.38 \mu\text{mol}/\text{m}^2$).

En vista de los resultados obtenidos, decidimos realizar los ensayos de adsorción estableciendo un tiempo de contacto clorhidrato de morfina-Kollidon[®] SR de 24 horas.

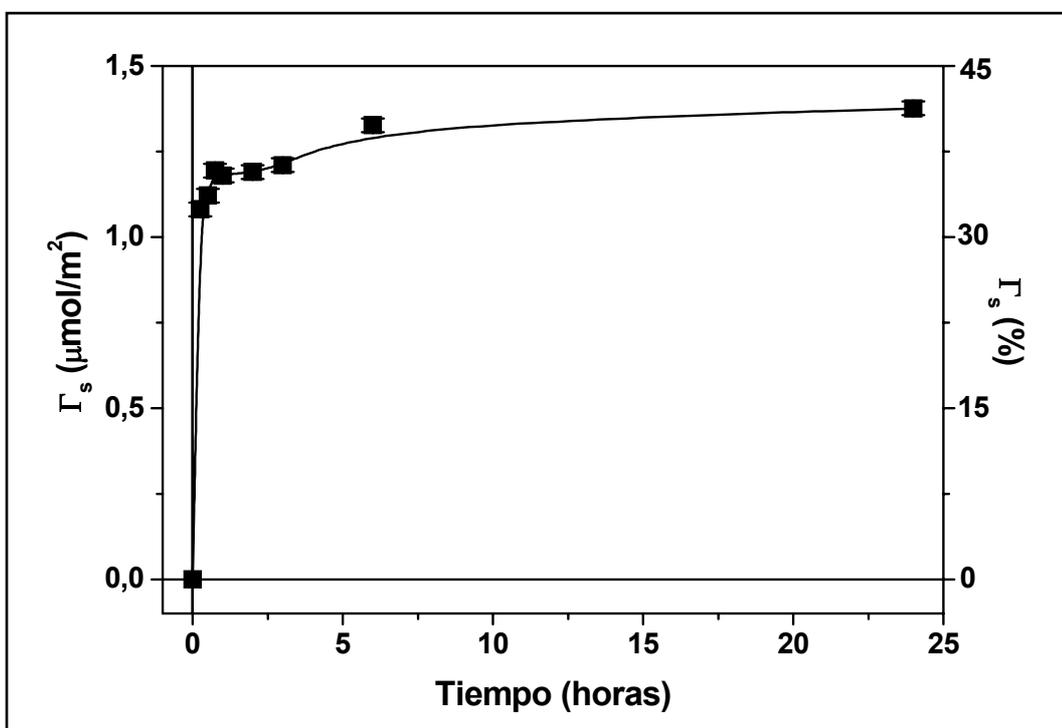


Fig. 32. Densidad de adsorción (Γ_s ; $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ y %) de clorhidrato de morfina en las partículas de Kollidon[®] SR en función del tiempo de contacto fármaco-polímero (horas).

b) Efecto de los electrolitos sobre la adsorción.

Es lógico realizar un estudio de la influencia de los electrolitos en la adsorción del principio activo, si tenemos en cuenta que éstos son muy utilizados en la elaboración de suspensiones, p. ej., como agentes floculantes. Esto es debido

a que son capaces de modificar la carga eléctrica de la superficie de la partícula y, en consecuencia, su capacidad de adsorción (Apartado IV.3.4.2.). Los electrolitos seleccionados para el estudio fueron el NaCl (monovalente), el $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (divalente) y el $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (trivalente). Como todos presentan el mismo anión (Cl^-), las diferencias que se observen en el ensayo serán debidas a la naturaleza de los contraiones (cationes).

La Fig. 33 muestra la cantidad de opioide adsorbida por las partículas de Kollidon[®] SR, en función de la concentración de electrolito. Dejando a un lado la naturaleza de los electrolitos, puede observarse una reducción significativa en la cantidad de fármaco adsorbido cuando se aumenta la concentración de éstos en el medio. Esta disminución de la adsorción puede deberse a la carga positiva de los electrolitos, la cuál induce que tengan una mayor apetencia por las partículas del polímero, desplazando al fármaco.

En cuanto al tipo de electrolito, se aprecian diferencias significativas. Al aumentar el tamaño del catión y, sobre todo, su carga positiva ($\text{Na}^+ < \text{Ca}^{2+} < \text{Al}^{3+}$), se reduce notablemente la cantidad de principio activo incorporada en la superficie. Esto puede ser consecuencia de un mayor apantallamiento superficial que dificulta la adsorción de fármaco por el polímero, ya que al aumentar la carga positiva del electrolito, se incrementa la afinidad de éste por las partículas poliméricas.

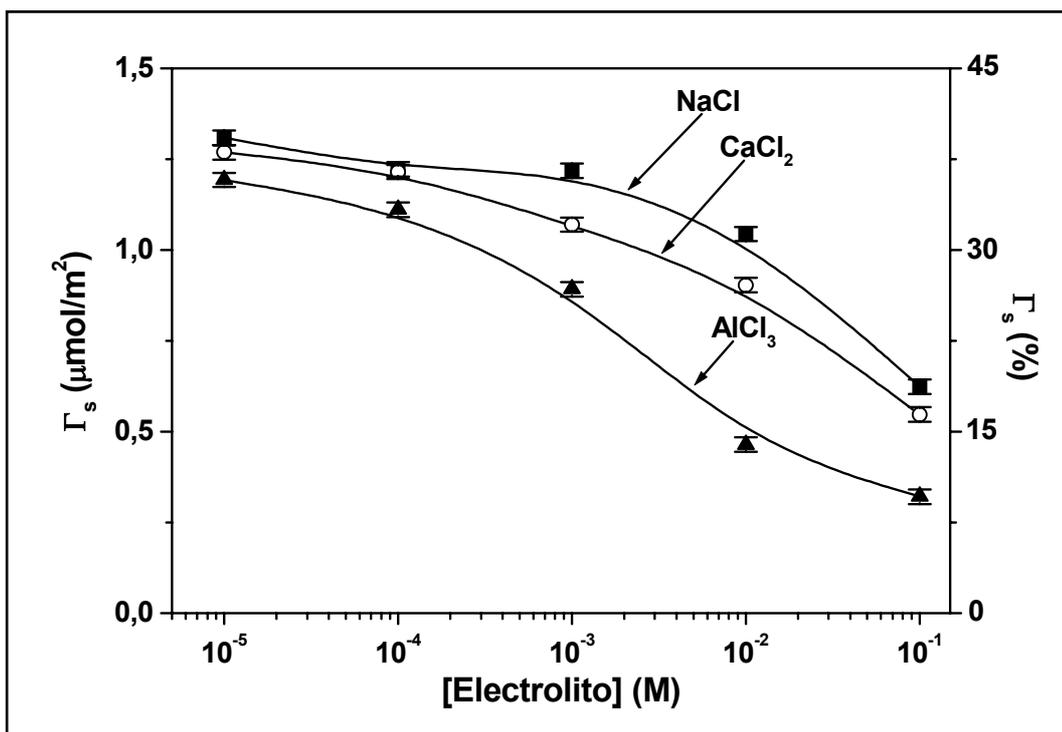


Fig. 33. Densidad de adsorción (Γ_s ; $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ y %) de clorhidrato de morfina en las partículas de Kollidon[®] SR en función de la concentración molar de NaCl (■), CaCl₂ (○) y AlCl₃ (▲).

c) Efecto del pH sobre la adsorción.

Como puede apreciarse en la Fig. 34, el pH no juega un papel relevante en la adsorción de opioide en las partículas de Kollidon[®] SR, para todo el intervalo de pHs investigado. Si bien, se aprecia una muy ligera tendencia a obtener una mayor incorporación superficial al aumentar la acidez del medio, consecuencia del cambio iónico superficial inducido en la superficie del polímero: a medida que el pH es más ácido el potencial zeta disminuye en valor absoluto, pudiendo favorecerse la adsorción del fármaco (ver Fig. 12).

Esto se hubiera podido confirmar de haberse estudiado la adsorción a pHs básicos, si bien esto no fue posible pues éstos inducen la deformación del espectro de absorción del clorhidrato de morfina, posiblemente por algún tipo de alteración del fármaco (Fig. 29).

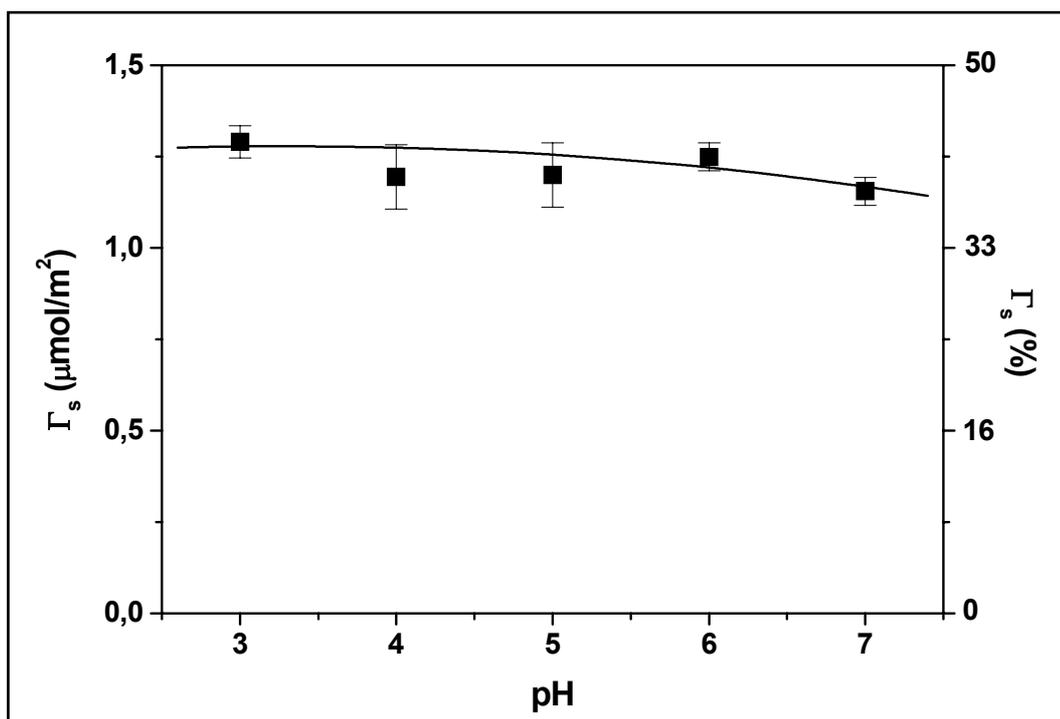


Fig. 34. Densidad de adsorción (Γ_s ; $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ y %) de clorhidrato de morfina en las partículas de Kollidon[®] SR en función del pH del medio de adsorción.

d) Efecto de la concentración de fármaco sobre la adsorción.

Los resultados obtenidos en la determinación espectrofotométrica de la incorporación superficial del opiáceo clorhidrato de morfina, muestran un incremento en la cantidad de fármaco adsorbido cuando se aumenta su concentración en el medio. La Fig. 35a muestra la cantidad de opioide adsorbida por las partículas de Kollidon[®] SR, en función de la concentración de fármaco en el equilibrio. Como puede apreciarse, la cantidad de principio activo adsorbida aumenta con la concentración de fármaco en el equilibrio en el medio de adsorción. De hecho, este proceso puede describirse adecuadamente mediante la isoterma de adsorción de Langmuir:

$$\Gamma_s = \frac{\Gamma_{\max} kC}{1 + kC} \quad (36)$$

donde Γ_s es la cantidad adsorbida por unidad de área, C es la concentración en el equilibrio, Γ_{\max} es la cantidad máxima de fármaco adsorbida (equivalente a una monocapa de cobertura), y k es la constante de disociación de los sitios de adsorción. Los parámetros de ajuste (intervalo de confianza $\approx 95\%$) son: $\Gamma_{\max} = 22.3 \pm 1.5 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ y $k = 19.4 \pm 3.7 \text{ L}/\text{mol}$.

Sin embargo, si consideramos el rendimiento del proceso de adsorción (Γ_s en %), como puede apreciarse en la Fig. 35b, éste sólo aumenta a muy bajas concentraciones ($< 5 \times 10^{-4} \text{ M}$), mantiene una tendencia constante hasta una concentración de principio activo 10^{-2} M ($\approx 33\%$; $10.58 \mu\text{mol}/\text{m}^2$), y disminuye a concentraciones superiores. Esta reducción en el rendimiento del proceso de adsorción podría quedar justificada si consideramos que las partículas de Kollidon[®] SR sólo son capaces de adsorber una determinada cantidad de fármaco en su superficie.

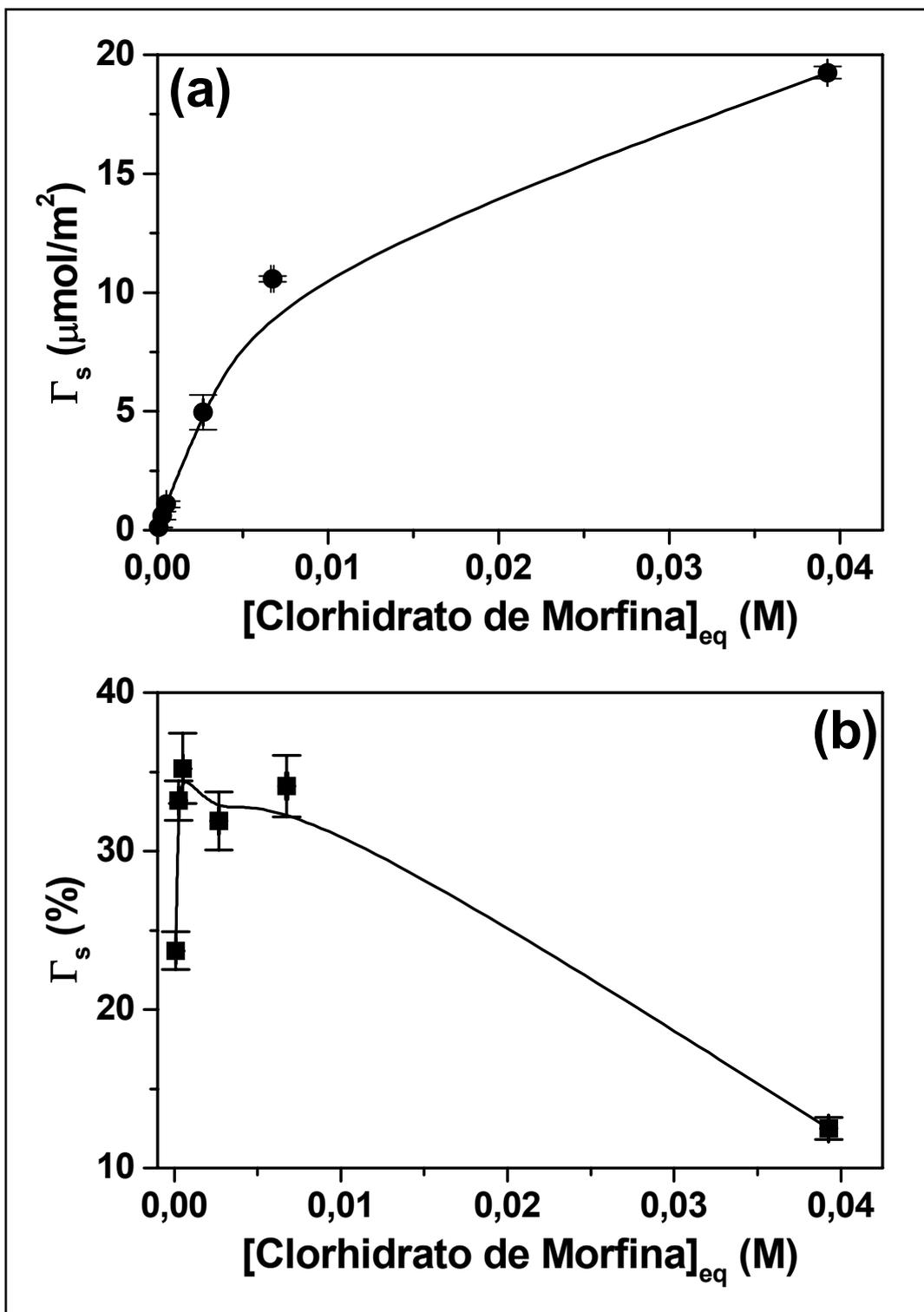


Fig. 35. Densidad de adsorción (Γ_s) de clorhidrato de morfina en las partículas de Kollidon[®] SR en $\mu mol/m^2$ (a) y en % (b), en función de la concentración de fármaco en el equilibrio.

IV.3.4.2. Análisis electrocinético de la adsorción.

La Fig. 36 muestra la evolución de la movilidad electroforética (u_e) de las partículas de Kollidon[®] SR con la concentración de clorhidrato de morfina, en presencia y en ausencia de electrolito (10^{-3} M NaCl, en su caso). De forma general, los valores de u_e tienden a incrementarse hacia valores progresivamente menos negativos cuando la concentración de opioide aumenta. Además, puede observarse un claro efecto de la adición de NaCl.

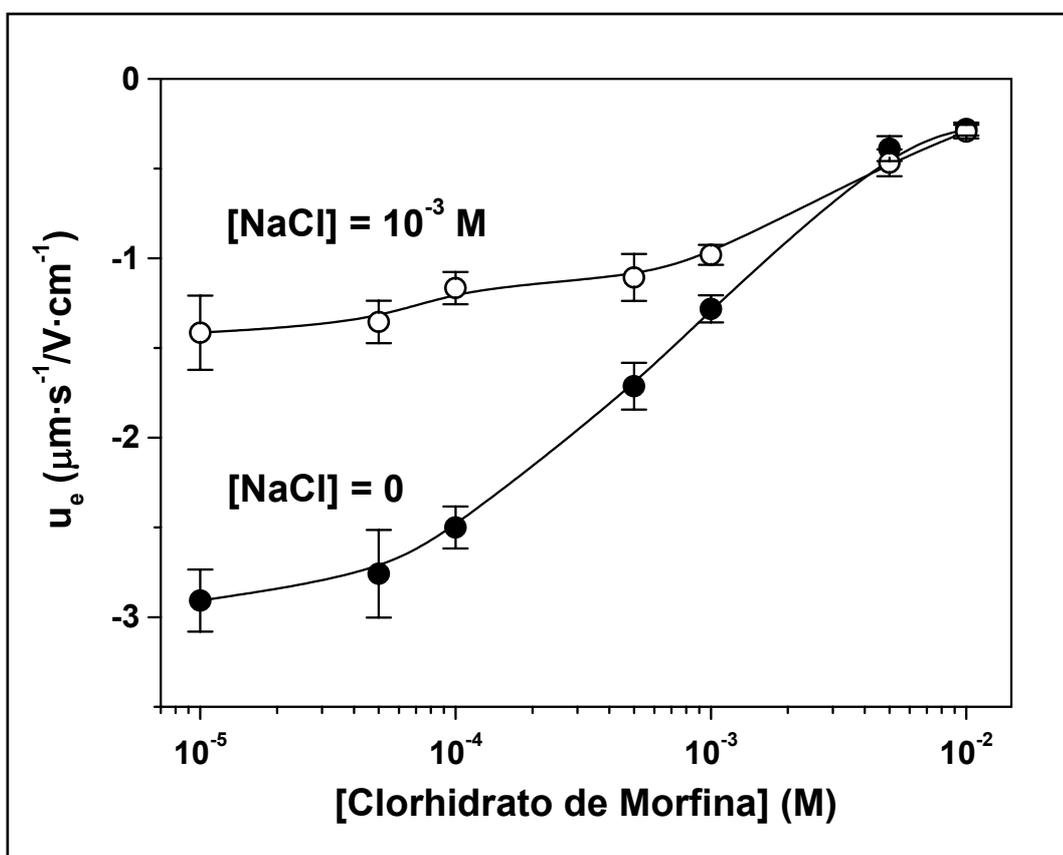


Fig. 36. Movilidad electroforética (u_e) de las partículas de Kollidon[®] SR en función de la concentración de clorhidrato de morfina, en presencia (\circ) y en ausencia (\bullet) de NaCl 10^{-3} M.

Como puede apreciarse en esta Figura, la adsorción de fármaco por las partículas poliméricas, favorecida electrostáticamente, reduce su carga

originalmente negativa. Las especies cargadas positivamente responsables de este efecto, provienen presumiblemente de la disociación en medio acuoso del clorhidrato de morfina en el catión morfínico. La presencia de NaCl provoca una reducción de u_e debido a la compresión de la doble capa eléctrica. Además, el NaCl apantalla la atracción entre las partículas poliméricas y las moléculas de fármaco; por lo tanto, la reducción de u_e al aumentar la concentración de opioide es más significativa cuando no hay NaCl en el medio.

IV.3.5. LIBERACIÓN IN VITRO DE CLORHIDRATO DE MORFINA.

La primera fase del estudio de la cesión de principio activo por los sedimentos de Kollidon SR-opioide se centró en la selección de la membrana de cesión más adecuada para minimizar la resistencia que el fármaco pueda encontrar en su paso a través de ésta.

La Fig. 37 (Morales y cols., 2004) recoge la cantidad acumulada y corregida de clorhidrato de morfina cedida en función del tiempo, para los tres tipos de membranas ensayados (nylon, polisulfona y metilcelulosa). Como puede apreciarse, aunque la membrana de nylon permite una difusión más rápida, es la de metilcelulosa la que ofrece una menor resistencia, ya que deja pasar una mayor cantidad de principio activo. Por lo tanto, utilizaremos la membrana de cesión de metilcelulosa en los ensayos de liberación de fármaco a partir del sedimento Kollidon[®] SR-opiáceo y de las formulaciones finales estudiadas.

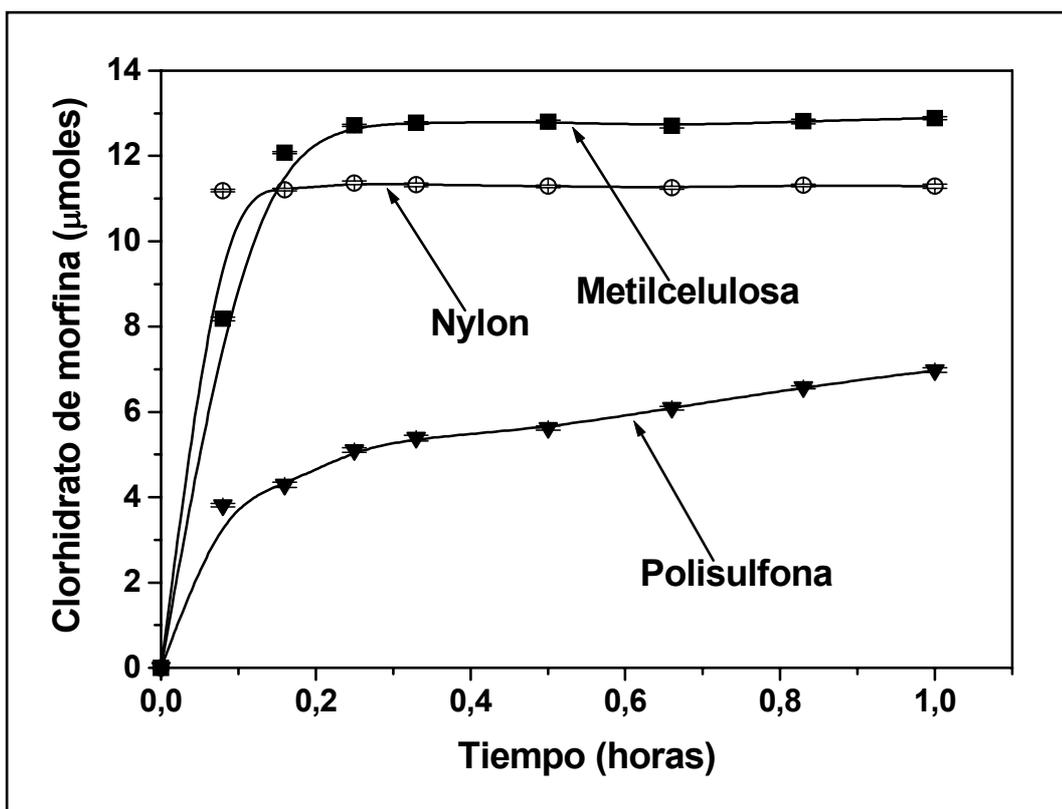


Fig. 37. Cantidad acumulada y corregida de clorhidrato de morfina (μmoles) cedida en función del tiempo (horas), según el tipo de membrana de cesión ensayado: nylon (\circ), metilcelulosa (\blacksquare) y polisulfona (\blacktriangledown).

Una vez realizada la selección de la membrana de cesión (metilcelulosa) y determinadas las condiciones óptimas de vehiculización del opioide clorhidrato de morfina por las partículas de Kollidon[®] SR, realizaremos la caracterización in vitro del proceso de liberación del fármaco desde las partículas poliméricas. Estas condiciones óptimas de adsorción de fármaco son: las partículas [10 % (p/v)] se ponen en contacto con una solución de clorhidrato de morfina con una concentración 10^{-2} M, durante 24 horas, a 25.0 ± 0.5 °C y bajo agitación mecánica (50 r.p.m.). Además, y con el objetivo de mejorar en lo posible la estabilidad y redispersabilidad las suspensiones de Kollidon[®] SR obtenidas, sin que se afecte significativamente la vehiculización del principio activo, el proceso de adsorción se realizará fijando en el medio de adsorción un pH = 3 y utilizando una concentración 10^{-3} M de NaCl (Apartado IV.2.). Bajo estas

condiciones, la cantidad total vehiculizada de clorhidrato de morfina por las partículas de Kollidon[®] SR es $10.6 \pm 0.1 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ($34 \pm 2 \%$).

La Fig. 38 muestra la liberación de clorhidrato de morfina desde las partículas de Kollidon[®] SR en función del tiempo, en un medio de incubación constituido por una solución tampón de Sørensen con un $\text{pH} = 6.2 \pm 0.1$ ($\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$). Como puede apreciarse, el proceso de liberación in vitro de fármaco tiene un carácter bifásico: en primer lugar, una fase de liberación rápida (alrededor del 30 % en las primeras 4 horas), alcanzándose una cantidad acumulativa liberada tras 24 horas del orden del 50 %. Esta rápida primera fase de liberación, probablemente signifique la pérdida de clorhidrato de morfina débilmente asociado a la superficie (Brasseur y cols., 1991). Sin embargo, la liberación más lenta producida durante la segunda fase ($\approx 20 \%$ en 20 horas), puede deberse a la cesión al medio del fármaco incorporado en el interior de los poros superficiales (Fig. 6) (Radwan, 1995; Némati y cols., 1996).

Por otro lado, tras el periodo de estudio (24 horas) no se logra la total liberación desde el sistema transportador del opiáceo adsorbido. Esto hace intuir una significativa cesión sostenida de clorhidrato de morfina desde las partículas, probablemente debida a una fuerte interacción entre el fármaco y los poros superficiales del polímero. Sin embargo, no planteamos un ensayo de liberación de mayor duración pues la forma de dosificación que pretendemos desarrollar tiene como objetivo lograr la absorción del opioide a nivel del intestino delgado, por lo que sólo tuvimos en cuenta el tiempo de tránsito hasta el intestino grueso (7.5 - 25 horas) (Rao y Ritshel, 1995).

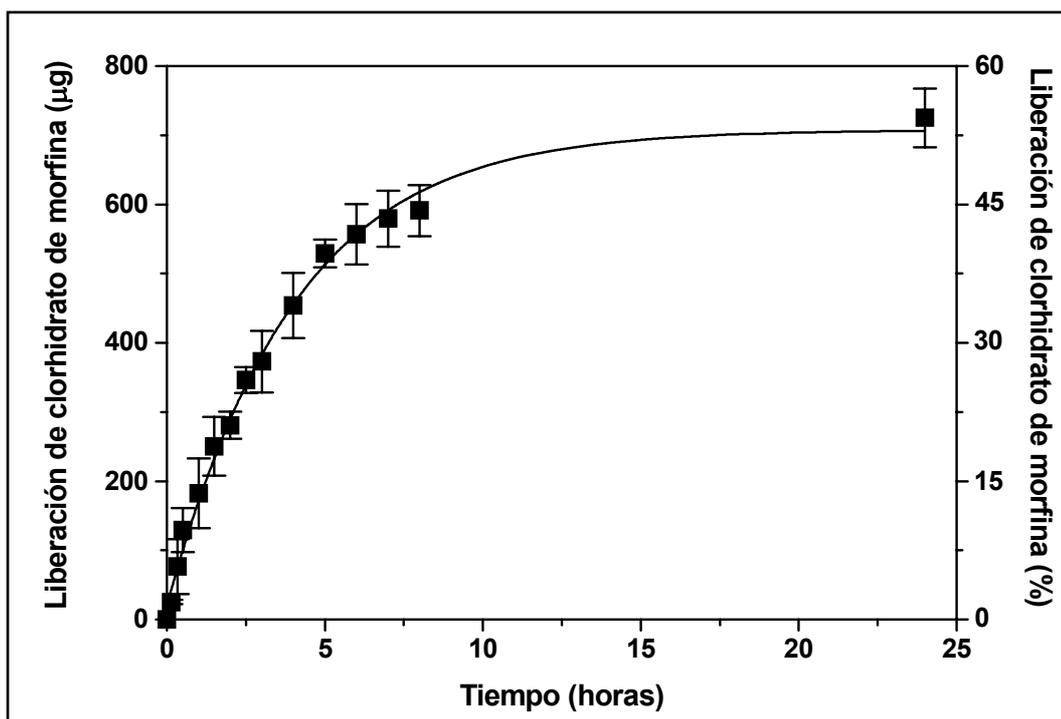


Fig. 38. Liberación de clorhidrato de morfina (μg y %) desde las partículas de Kollidon[®] SR en función del tiempo de incubación (horas) a $\text{pH} = 6.2 \pm 0.1$ y a 37.0 ± 0.5 °C.

IV.4. DISEÑO Y ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS FINALES.

Si bien es aparentemente fácil preparar las dispersiones acuosas de Kollidon[®] SR, el diseño de una forma de dosificación que satisfaga las necesidades de la terapéutica actual puede revestir dificultades. Sabemos que una suspensión es un sistema termodinámicamente inestable, por lo que desde un punto de vista galénico interesa diseñar y elaborar una suspensión que no sedimente rápidamente y que se pueda reconstruir con facilidad mediante agitación. Además, interesa que la redispersión realizada mediante agitación genere un producto de aspecto homogéneo. También es importante evitar el

crecimiento microbiano y la formación de cristales en la suspensión durante su almacenamiento. En definitiva, es fundamental que la suspensión sea físicamente estable.

Una vez realizada la caracterización exhaustiva de las partículas de Kollidon[®] SR, el estudio de las propiedades de estabilidad de las suspensiones poliméricas y la determinación de las condiciones óptimas de vehiculización de clorhidrato de morfina por el polímero, estamos en condiciones de proponer las condiciones más favorables para su administración oral como forma de dosificación de liberación modificada.

IV.4.1. ELECCIÓN DE LA DOSIS IDÓNEA.

Como paso previo en el diseño de una forma de dosificación oral, debe establecerse la dosis terapéutica de principio activo a utilizar. Ésta dependerá en gran medida de las necesidades del paciente, ya que la dosificación debe hacerse en función de la intensidad del dolor. La elección de la dosis inicial depende de las características del enfermo y de la medicación que haya tomado con anterioridad. Si se ha seguido la escala analgésica propuesta por la O.M.S. (World Health Organization, 2006), tras la ineficacia terapéutica del opiáceo débil se debe comenzar con 10 mg cada 4 horas de morfina. Si bien deben tenerse en cuenta aquellas circunstancias que pueden alterar la biodisponibilidad de la morfina oral como la interacción con otros fármacos, la edad del enfermo, una insuficiencia hepática o renal, etc.

En un principio, y dado que no existía ningún preparado comercial de morfina oral, los tratamientos se realizaban con soluciones de morfina preparadas en los servicios de farmacia de los hospitales, utilizándose dos tipos de soluciones orales: la solución Brompton y una solución acuosa (Tabla 9). A mediados de 1988 se registró la primera especialidad farmacéutica de morfina oral, en forma de

comprimidos de liberación retardada, quedando relegadas las soluciones anteriormente citadas al olvido. En la actualidad, encontramos en el mercado formas parenterales con una concentración del 1 y del 2 %, y comprimidos y cápsulas retard de 5 a 200 mg (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2007).

Tabla 9. Composición de la solución Brompton y de una solución acuosa de clorhidrato de morfina.

SOLUCIÓN BROMPTON	SOLUCIÓN ACUOSA
Morfina HCl 15, 25 ó 40 mg	Morfina HCl 10, 20 ó 40 mg
Cocaína HCl 10 mg	Agua destilada 2 mL
Ginebra 2.5 mL	Saborizante c.s.
Saborizante c.s.	Jarabe simple 3 mL
Jarabe simple 7.5 mL	
<i>Para un frasco de 10 mL</i>	<i>Para un frasco de 5 mL</i>

Debemos tener en cuenta que, cuando la administración es oral, la dosis requerida es mayor ya que, por esta vía de administración, el fármaco sufre un fuerte efecto de primer paso. Se recomienda empezar con 5 - 10 mg de morfina oral, teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes se controlan con dosis entre 5 y 30 mg cada 4 horas. Además, pocos pacientes precisan más de 100 mg por toma. En el caso de las formas de dosificación de liberación modificada, deberemos ajustar el requerimiento diario (≈ 150 mg vía oral), dividiendo la dosis diaria aproximadamente en dos tomas. A diferencia de las anteriores, estas formas de dosificación liberan el principio activo gradualmente en el tracto gastrointestinal, por lo que la absorción será más lenta y se logran concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces durante periodos prolongados de tiempo, con lo que se conseguirá una reducción de la incidencia de reacciones adversas.

El hecho de que la forma de dosificación oral que pretendemos diseñar sea líquida, facilita enormemente la dosificación, puesto que según la dosis requerida por el paciente, se administrará un determinado volumen de suspensión. Por lo

tanto, y teniendo en cuenta la comodidad que supone en el ajuste de dosis, estableceremos como criterio en el diseño de la fórmula definitiva que ésta contenga 1 mg/mL de clorhidrato de morfina.

IV.4.2. ELECCIÓN DE LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN.

Es bien conocida la dificultad que implica la obtención de una suspensión cuyas propiedades iniciales y la distribución de su fase interna se mantengan constantes durante un periodo de tiempo casi indefinido (suspensión ideal). Por este motivo, aparte de la dosificación, hay que tener en cuenta una serie de factores y sustancias que son de gran importancia en la elaboración de una suspensión. Estas sustancias (excipientes) le confieren a la fórmula una serie de propiedades que la hacen óptima para su administración.

De esta forma, junto con el complejo fármaco-polímero, debemos incluir en la formulación un viscosizante que dificulte en lo posible la sedimentación de las partículas y, consecuentemente, aumente la estabilidad de la suspensión. Hemos diseñado dos fórmulas que contienen como viscosizante la carboximetilcelulosa sódica (CMCNa) (fórmulas A y B), de origen semisintético y naturaleza pseudoplástica, y dos fórmulas que contienen como viscosizante la goma xántica (fórmulas C y D), un polisacárido aniónico de elevado peso molecular. Además, en todos los casos se utilizó también un agente viscosizante de origen sintético: el Avicel®.

También se utilizaron agentes flocculantes con el objetivo de aumentar la estabilidad de las suspensiones diseñadas. Basándonos en los estudios de estabilidad realizados a las suspensiones de Kollidon® SR (Apartado IV.2.),

fijamos en las suspensiones un pH = 3 y una concentración de electrolito (NaCl) 10^{-3} M.

Otros excipientes utilizados son: sulfito sódico anhidro (antioxidante), simeticona (antiespumante o antiafrógeno), glicerina (humectante), esencia de menta (saborizante) y agua destilada (vehículo).

En la Tabla 10 se recoge la composición de las formulaciones diseñadas empleando estos excipientes.

Tabla 10. Componentes de las fórmulas finales diseñadas.

COMPONENTE	FÓRMULA A	FÓRMULA B	FÓRMULA C	FÓRMULA D
Sedimento Kollidon [®] SR/morfina HCl	3.5 g	3.5 g	3.5 g	3.5 g
Carboximetilcelulosa sódica	1.5 % (p/v)	0.6 % (p/v)	—	—
Goma xántica	—	—	0.75 % (p/v)	0.6 % (p/v)
Avicel [®]	1 % (p/v)	0.4 % (p/v)	1 % (p/v)	0.4 % (p/v)
Simeticona	0.5 % (p/v)	0.5 % (p/v)	0.5 % (p/v)	0.5 % (p/v)
Glicerina	10 % (p/v)	10 % (p/v)	10 % (p/v)	10 % (p/v)
Sulfito sódico anhidro	0.5 % (p/v)	0.5 % (p/v)	0.5 % (p/v)	0.5 % (p/v)
HCl	c.s.p. pH = 3			
NaCl	10^{-3} M	10^{-3} M	10^{-3} M	10^{-3} M
Esencia de menta	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Agua destilada	c.s.p. 35 mL	c.s.p. 35 mL	c.s.p. 35 mL	c.s.p. 35 mL

La preparación de las fórmulas A y C conlleva la obtención de unas suspensiones de elevada viscosidad y textura gelatinosa, y se aprecia que la formulación elaborada no fluye por las paredes del vaso de precipitado. De esta manera, la correcta dosificación del opioide queda comprometida en estas fórmulas. Por lo tanto, se decidió reducir la cantidad total de viscosizante presente en las formulaciones hasta un 1 % (p/v) (fórmulas B y D), lográndose solventar así este problema.

Por otro lado, las suspensiones formuladas con goma xántica (C y D) presentan mejores características organolépticas que las elaboradas con carboximetilcelulosa sódica, ya que este agente viscosizante confiere a la formulación un aspecto mucho más claro y vistoso.

IV.4.3. ESTUDIO DE LA LIBERACIÓN DE CLORHIDRATO DE MORFINA DESDE LAS FORMAS DE DOSIFICACIÓN DISEÑADAS.

Una vez preparadas las fórmulas definitivas (suspensiones B y D), es importante determinar el perfil de liberación del principio activo y si alguno de los componentes de la formulación interfiere este proceso. Para ello, realizamos una caracterización in vitro del proceso de liberación del fármaco desde estas fórmulas, siguiendo la metodología descrita en el Apartado III.2.3.3. Recordemos que hemos utilizado en la elaboración de estas fórmulas, un sedimento de Kollidon[®] SR con una cantidad total vehiculizada de clorhidrato de morfina de $10.6 \pm 0.1 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ($34 \pm 2 \%$).

La Fig. 39 muestra la liberación de clorhidrato de morfina desde las fórmulas B y D en función del tiempo, en un medio de incubación con un pH = 6.2 ± 0.1 (tampón de Sörensen: $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$). Como puede apreciarse, se mantiene el carácter bifásico del proceso de liberación del opioide (Fig. 38): en primer lugar, una fase de liberación rápida (alrededor del 30 % en las primeras 5 horas), alcanzándose una cantidad acumulativa liberada tras 24 horas del orden del 45 %. Conviene destacar cómo la incorporación del sedimento de Kollidon[®] SR en las fórmulas finales ralentiza y reduce ligeramente la cantidad liberada de opiáceo in vitro tras 24 horas, pasando ésta del $52 \pm 3 \%$ al $48 \pm 6 \%$ en el caso de la fórmula B y al $42 \pm 3 \%$ en el caso de la fórmula D (Fig. 38). Además, si comparamos ambas fórmulas entre sí, se aprecia que la formulación que contiene

carboximetilcelulosa sódica (fórmula B), en lugar de goma xántica (fórmula D), como viscosizante, presenta una liberación de fármaco algo más lenta, si bien la cantidad total liberada de fármaco es ligeramente superior.

Finalmente, tras el periodo de estudio de 24 horas no se logra la total liberación del opioide desde las formulaciones ensayadas, al igual que ocurría con el sedimento polimérico (Fig. 38). Esto revela que la cesión sostenida de clorhidrato de morfina apreciada en los sedimentos, se mantiene en las formas de dosificación oral investigadas.

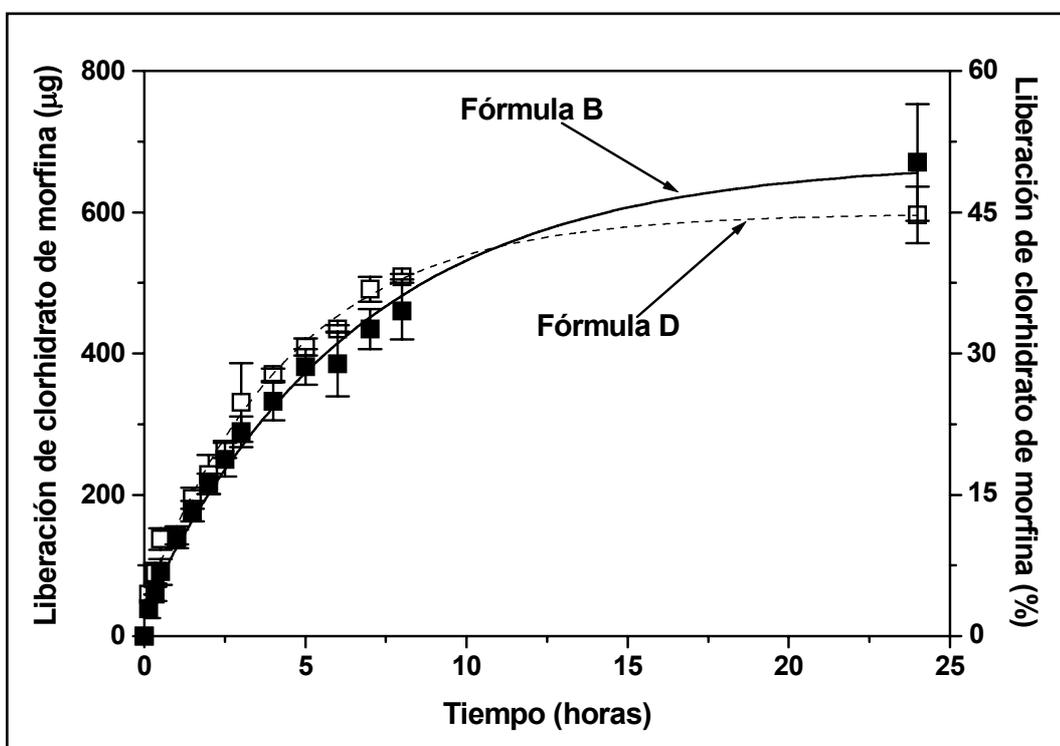


Fig. 39. Liberación de clorhidrato de morfina (μg y %) desde las fórmulas B (\blacksquare , línea continua) y D (\square , línea discontinua) en función del tiempo de incubación (horas) $\text{pH} = 6.2 \pm 0.1$ y a 37.0 ± 0.5 °C.

IV.4.4. ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE LAS FORMAS DE DOSIFICACIÓN DISEÑADAS.

La pérdida de estabilidad de una suspensión se produce principalmente como consecuencia de la sedimentación de las partículas en suspensión. De esta manera, interesa retardar en lo posible este fenómeno y otros que influyan en la homogeneidad del preparado, tales como la aglomeración, la flotación o la floculación. Sin embargo, debe garantizarse que en todo momento se mantiene la fluidez y redispersabilidad de la suspensión, especialmente si está diseñada para la administración oral, ya que debe garantizarse en todo momento una exacta dosificación.

En la Fig. 40, mostramos los valores de floculación F en función del tiempo de las dos formulaciones estudiadas. En ambos casos, se aprecia un tipo de sedimentación retardada o impedida (Delgado et al., 1990; Ruiz et al., 2004). Este tipo de sedimentación, propia de suspensiones que muestran tendencia a la floculación, se caracteriza por un descenso del frente de los sedimentos desde el nivel superior de la suspensión. Este proceso de sedimentación da lugar a la formación de una frontera nítida entre dicho frente y el sobrenadante clarificado. Si bien este fenómeno, claramente observable en la fórmula B, es sólo postulable en la D, donde utilizamos como agente viscosizante la goma xántica, junto con Avicel[®]. Esto es consecuencia de la mayor estabilidad de la formulación D, lo que hace que la altura del sedimento no disminuya a lo largo del periodo de tiempo del estudio.

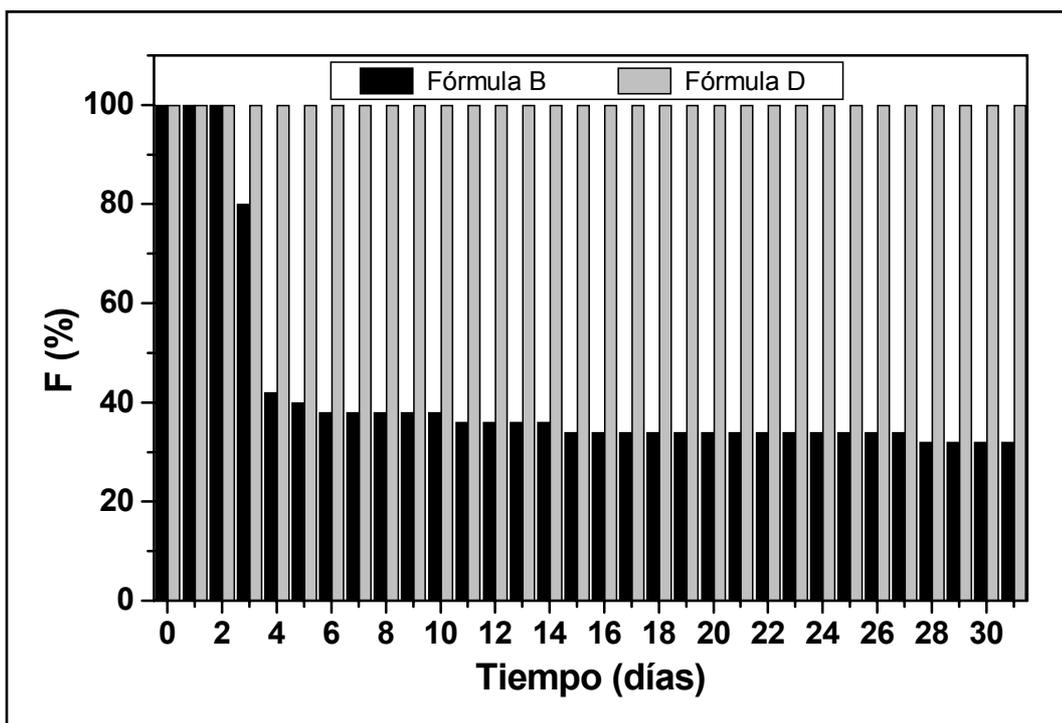


Fig. 40. Sedimentación de las fórmulas B (carboximetilcelulosa sódica como viscosizante) y D (goma xántica como viscosizante) en función del tiempo (días).

En una sedimentación retardada o impedida, las partículas individuales se asocian formando flóculos que tienden a depositarse, asociándose con otros y con partículas muy finas aisladas. Como consecuencia de esto, se forma un entramado de sedimentación, coherente, muy laxo y que, debido a la fuerza de la gravedad, va disminuyendo constantemente de volumen hasta alcanzar un estado final más compacto. El líquido sobrenadante es claro desde el comienzo del proceso, pues incluso las partículas más finas participan en el fenómeno de floculación.

El ensayo de redispersión sólo se pudo realizar con la fórmula B, ya que tras el periodo de estudio sólo se obtuvo sedimento estable en esta suspensión. La redispersabilidad de este preparado es muy sencilla de realizar y sólo requiere una leve agitación, lo que garantizará una correcta dosificación de la formulación. Con respecto a la fórmula D, su viscosidad no es significativa, por lo que también permite una adecuada dosificación.

Finalmente, las características organolépticas de la fórmula D son mucho mejores que las de la fórmula B, ya que la utilización de goma xántica como agente viscosizante confiere a la formulación un aspecto mucho más claro y vistoso.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los resultados del ensayo de liberación de clorhidrato de morfina desde las formas de dosificación orales diseñadas y los resultados del estudio de estabilidad de estos preparados, podemos concluir que el preparado D es el más idóneo para abordar la formulación de este principio activo.

V

CONCLUSIONES

Del presente trabajo de investigación, cuyo principal objetivo es el diseño de una forma de dosificación líquida oral de clorhidrato de morfina, se pueden resumir las principales aportaciones en las siguientes conclusiones:

1. Sobre la morfología y tamaño de Kollidon[®] SR.

La selección de las partículas poliméricas mediante una célula de filtración bajo agitación permite reducir el tamaño de partícula por debajo de 20 μm . La morfología de las micropartículas es esférica y su superficie irregular y rugosa. Esto hace intuir una elevada superficie específica, confirmada mediante la adsorción y desorción de nitrógeno en las partículas y la aplicación del método B.E.T. El proceso de limpieza mediante “serum replacement”, bajo agitación, provoca la destrucción casi completa de las partículas de Kollidon[®] SR.

2. Sobre la estructura y composición química de Kollidon[®] SR.

El análisis del espectro de infrarrojos, y de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las micropartículas poliméricas permitieron la identificación de los diferentes grupos funcionales del polímero. Estas técnicas permiten la identificación del material polimérico.

3. Sobre las propiedades eléctricas y termodinámicas superficiales de Kollidon[®] SR.

Se ha observado un importante efecto del pH sobre la carga eléctrica superficial de las partículas de Kollidon[®] SR en dispersión acuosa. Dicha carga, siempre negativa en el intervalo ensayado, aumenta en valor absoluto al hacerlo el pH. Los resultados indican que los iones H^+ y OH^- son determinantes del potencial zeta en estos sistemas.

El potencial zeta permanece negativo en presencia de disoluciones de electrolito (NaCl , CaCl_2 y AlCl_3) para todo el intervalo de concentraciones

estudiado. Esta magnitud tiende a disminuir, en valor absoluto, a medida que aumenta la concentración de cualquiera de los electrolitos, lo que refleja un efecto de compresión de la doble capa eléctrica al añadir iones al medio. A concentraciones elevadas el comportamiento de los electrolitos monovalente y divalente es el típico de las sales indiferentes. Sin embargo, las sales de aluminio son capaces de invertir el signo del potencial zeta de las partículas poliméricas. Este hecho indica claramente que el ion aluminio interacciona fuertemente con la superficie de Kollidon[®] SR.

Utilizando un modelo termodinámico aplicable a la interfase sólido/líquido, ha sido posible llevar a cabo una completa caracterización termodinámica superficial de las partículas de Kollidon[®] SR. Para ello, se ha realizado la determinación experimental del ángulo de contacto sobre comprimidos del material polimérico. El modelo permite caracterizar el sólido mediante tres componentes de su energía libre superficial: γ_S^{LW} (Lifshitz-van der Waals, representativa de las interacciones no polares o dispersivas en la interfase), γ_S^+ (aceptor de electrones o ácido de Lewis) y γ_S^- (donante de electrones o base de Lewis).

El Kollidon[®] SR es esencialmente un material monopolar electrón-donante, en el sentido dado al término por van Oss: puede tener interacciones ácido-base con fases de cualquier polaridad (γ^+ , γ^- , o ambas, diferentes de cero) pero las fuerzas AB no contribuyen a su energía libre de cohesión. Para el Kollidon[®] SR, el intercambio energético debido a la componente LW es bastante menor que el asociado a la componente AB , siendo, además, negativo. Por tanto, la variación de la energía libre de interacción total es debida, principalmente, a la componente AB . El hecho de que sea positiva la contribución AB , indica que su naturaleza fuertemente monopolar provoca una significativa repulsión entre las partículas. La interacción LW , debida a la contribución apolar, siempre atractiva en estos casos, es mucho menos intensa, provocando por ello un valor neto positivo para ΔG_{12I} .

Estos cambios en la energía libre superficial se manifiestan en las características hidrófobas/hidrófilas del material. El Kollidon[®] SR presenta un carácter hidrófilo, que determina que las interacciones interfaciales favorezcan la repulsión entre sí de las partículas.

4. Sobre la estabilidad de Kollidon[®] SR.

El pH del medio de dispersión tiene un efecto claro sobre la estabilidad de las partículas de polímero. Como se ha podido comprobar, mediante el análisis conductimétrico y el análisis calorimétrico, un pH básico induce la alteración de las partículas de Kollidon[®] SR. Sin embargo, este polímero es muy estable a pH ácido. Recuérdese además, que el pH natural de sus dispersiones acuosas es 4.5.

Mediante el análisis calorimétrico, también se ha podido comprobar la enorme estabilidad de este polímero frente a la luz y a los ultrasonidos.

Respecto a la temperatura, el análisis de los termogramas de Kollidon[®] SR revela la termolabilidad de estas micropartículas, por su bajo punto de fusión. El pico endotérmico que aparece a una temperatura entorno a 45 °C, posiblemente, corresponde al punto de fusión del polímero. Además, debemos tener en cuenta que la ficha técnica indica que debe almacenarse a temperaturas inferiores a 30 °C.

5. Sobre el comportamiento reológico de las dispersiones de Kollidon[®] SR.

Todas las dispersiones poliméricas exhiben un comportamiento plástico, cualquiera que sea su pH. Esto ocurre cuando las suspensiones están tan concentradas que las partículas tienden a aglomerarse formando puentes continuos por todo el volumen de la dispersión y, en consecuencia, retículos tridimensionales. De este modo, adquieren límites plásticos.

Cuando estos sistemas están en reposo, las fuerzas de cohesión le proporcionan características de sólido, pero si se sobrepasa el límite de fluidez, los enlaces se rompen y pasan a comportarse como líquidos, fluyendo fácilmente. Existe cierta tendencia a que cuanto más ácido es el medio, mayor es el esfuerzo umbral y, en consecuencia, mayor carácter plástico presenta el sistema. Los sistemas plásticos son un ejemplo de comportamiento no newtoniano debido a que la viscosidad no es constante, sino que decrece conforme aumenta la velocidad de deformación o deslizamiento.

6. Sobre la estabilidad de las dispersiones de Kollidon[®] SR.

Los experimentos de sedimentación realizadas en suspensiones acuosas de concentración moderada de Kollidon[®] SR, muestran una curva de variación del volumen de sedimento con el tiempo característica de una sedimentación libre por estratos. La altura del sedimento aumenta con el tiempo hasta llegar a un valor máximo.

De forma general, puede concluirse que ni los electrolitos utilizados y sus concentraciones, ni el pH, modifican significativamente el volumen del sedimento. Por lo tanto, estos parámetros no constituyen una herramienta útil en la mejora de la estabilidad desde un punto de vista coloidal. Esto puede explicarse, en parte, si tenemos en cuenta el carácter hidrófilo de este material. Este carácter determina que las interacciones interfaciales favorezcan la repulsión entre sí de las partículas. La redispersión por simple agitación, en consecuencia, no se ve significativamente afectada. Además, parece existir una cierta tendencia con el transcurso del tiempo hacia la aparición de un fenómeno de “caking”.

Por lo tanto, nuestras investigaciones deben ir dirigidas a analizar la posibilidad de usar otro tipo de agentes floculantes y a la introducción de agentes viscosizantes apropiados que retarden la sedimentación.

7. Sobre la capacidad de transporte y liberación controlada del fármaco clorhidrato de morfina.

Para la determinación de la incorporación del principio activo opioide por las partículas de Kollidon[®] SR, se ha diseñado un procedimiento original, fundamentado en técnicas espectrofotométricas, que permite esta cuantificación de forma reproducible. Este método está basado en la corrección de los valores de absorción obtenidos tras el ensayo de adsorción, mediante la eliminación de las absorbancias generadas por los residuos de la síntesis y los productos de degradación de las partículas. Este método ha sido validado y utilizado también en la cuantificación de la cantidad de fármaco cedida al medio en los ensayos de liberación in vitro.

Las condiciones óptimas de vehiculización de clorhidrato de morfina en las partículas poliméricas han sido estudiadas y determinadas, mediante el método de adsorción del principio activo tras la incubación de las partículas de Kollidon[®] SR en una disolución de éste. Para ello, hemos utilizado técnicas electroforéticas y espectrofotométricas. Estas condiciones de adsorción óptima han sido empleadas para la obtención de las partículas que se utilizarán en los ensayos de liberación in vitro del opioide.

El análisis de la incorporación superficial de clorhidrato de morfina por las partículas poliméricas pone de manifiesto la significativa contribución de la adsorción superficial al proceso de vehiculización de este principio activo. Se ha observado un efecto positivo de la concentración de opioide en el medio de contacto sobre la cantidad adsorbida por las partículas de Kollidon[®] SR. Si bien, el resto de variables analizadas (tiempo de contacto fármaco-polímero, tipo de electrolito y su concentración, y pH del medio de contacto), también deben ser controladas para optimizar este proceso.

El estudio de la liberación in vitro de clorhidrato de morfina revela un perfil de cesión de fármaco bifásico, constituido por rápida primera fase de

liberación del fármaco débilmente asociado a la superficie polimérica, y una segunda fase de liberación más lenta del fármaco incorporado en el interior de los poros superficiales del polímero. Por otro lado, no se logra la total liberación del opiáceo desde el sistema transportador tras el periodo de tiempo de estudio. Esto hace intuir una significativa cesión sostenida de clorhidrato de morfina desde las partículas poliméricas, probablemente debida a una fuerte interacción entre el fármaco y los poros superficiales del polímero.

8. Sobre los estudios desarrollados para la obtención de una forma de dosificación oral tipo suspensión.

De todas las formulaciones investigadas seleccionamos la fórmula, cuya composición reproducimos a continuación, como la más idónea para abordar la formulación del clorhidrato de morfina. El análisis de las características organolépticas de los preparados, y los resultados del ensayo de liberación del opioide desde las formas de dosificación orales diseñadas y los del estudio de estabilidad de estos preparados, así lo indican.

FÓRMULA SELECCIONADA	
Sedimento Kollidon [®] SR/morfina HCl	3.5 g
Carboximetilcelulosa sódica	1.5 % (p/v)
Goma xántica	—
Avicel [®]	1 % (p/v)
Simeticona	0.5 % (p/v)
Glicerina	10 % (p/v)
Sulfito sódico anhidro	0.5 % (p/v)
HCl	c.s.p. pH = 3
NaCl	10 ⁻³ M
Esencia de menta	c.s.
Agua destilada	c.s.p. 35 mL

En definitiva podemos concluir que, efectivamente hemos logrado con este diseño la obtención de una forma de dosificación oral tipo suspensión de reposición eficaz, segura y estable a lo largo del tiempo. Esta formulación posibilita la liberación modificada de clorhidrato de morfina y puede ser administrada a enfermos con problemas de deglución, por lo que constituye una alternativa significativa e innovadora frente a las existentes actualmente en el mercado.

VI

BIBLIOGRAFÍA

Abukhalaf A. M., Soliman M. A., *Drug Deliv. Ind. Pharm.*, **22**, 465 (1996).

Adamson A. W., *Physical Chemistry of Surfaces*, 4^o Ed., John Wiley & Sons, New York (1982).

Al-Kholouri N., Roblot-Treupel L., Fessi H., Devissaguet J. P., Puisieux F., *Int. J. Pharm.*, **28**, 125 (1986).

Ansel H. C., Popovich N. G., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th Ed., Lea & Febiger, London (1990).

Arias J. L., Gallardo V., Gómez-Lopera S. A., Plaza R. C., Delgado A. V., *J. Control. Rel.*, **77**, 309 (2001).

Arias J. L., Gallardo V., Gómez-lopera S. A., Delgado A. V., *J. Biomed. Nanotech.*, **1**(2), 214 (2005).

Arias J. L., Gallardo V., Linares-Molinero F., Delgado A. V., *J. Colloid Interface Sci.*, **299**, 599 (2006).

Arias J. L., Gallardo V., Ruiz M. A., Delgado A. V., *Int. J. Pharm.*, **337**, 282 (2007).

Ash M., Ash I., *Handbook of Pharmaceutical Additives*, Gower Publishing Limited (1995).

BASF, *Technical information of Kollidon[®] SR*, Abril 2006.

Bezwada R. S., Jamiolkowski D. D., Cooper K., “*Poly(p-dioxanone) and its Copolymers*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 29-62 (1997).

Bodmeier R., Paeratakul O., *J. Pharm. Sci.*, **79**, 32 (1990).

Booth F., *Proc. Roy. Soc.*, **203A**, 514 (1950).

Boye T., Gurny R., Buri P., 2^{ème} Congrès Européen de Biopharmacie et Pharmacocinétique, Salamanca, 188 (1985).

Boyett J. B., Davis C. W., Eds., “*Pharmaceutical Dosage Forms; Disperse Systems (Vol. 2)*”, Marcel Dekker, New York, pp. 397-413 (1989).

Boyland J. C., Cooper J., Chowhan Z. T., “*Handbook of Pharmaceutical Excipients*”, American Pharmaceutical Association, Washington, pp. 42 (1983).

Brannon-Peppas L., *Int. J. Pharm.*, **116**, 1 (1995).

Brasseur N., Brault D., Couvreur P., *Int. J. Pharm.*, **70**, 126 (1991).

Buscall R., Goodwin J. W., Hawkins M. W., Ottwill R. H., *J. Chem. Soc. Faraday Tans.*, **78**(1), 2873 (1981).

Cao X., Bansil R., Gantz D., Moore E. W., *J. Biophys.*, **73**, 1932 (1997).

Cappello J., “*Genetically Engineered Protein Polymers*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 387-414 (1997).

Caraballo I., Álvarez-Fuentes J., Melgoza L. M., Millán M., Holgado M. A., Rabasco A. M., Fernández-Arévalo M., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **18**(1-2), 281 (1998).

Chaudhury M. K., Good R. J., *J. Colloid Interface Sci.*, **94**, 292 (1983).

Chen J. Jo S., Park K., “*Degradable Hydrogels*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 203-230 (1997).

Chien Y. W., “*Ocular Drug Delivery and Delivery Systems*”. En: “*Novel Drug Delivery Systems*”. New York: Marcel Dekker, Inc.; pp. 269-300 (1992).

Chukwu T. K., Chukwu A., Udeala O. K., *Acta Pharmaceutica*, **42**, 181 (1992).

Claisse D., Davise B., Guyot J. C., Charduin P., Hennebo B., *Sci. Tech. Pharm.*, **2**, 2 (1973).

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, “*Catálogo de Medicamentos*”, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid (2007).

Corbo M., Desai J., Patell M., Warrick R., “*Taste masking coating composition*”, United States Patent 6551617 (2003).

Córdoba M., Carretero B., Torrado J.J., *An. Real Acad. Farm.*, **50**, 379 (1984).

Couvreur P., En: “*Formes Pharmaceutiques Nouvelles*”, Eds.: Buri P., Puisieux F., Doelker E., Benoit J. P., Technique et Documentation, Paris, Cap. 14 (1985).

Cuadrado T. R., *Materiales - Ciencia y Mercado*, **2**, 47 (1996).

Dalmazzone C., Seris H., *Revue de l'Institut Francais du Petrole*, **53**, 463 (1998).

Day, M., Cooney, J. D., Shaw, K., Watts, J., *J. Thermal Anal. Calorimetry*, **52**, 261 (1998).

Dealy J. M., Wissburn K. F., “*Melt Rheology and its Role in Plastics Processing*”. Nueva York: Van Nostrand Reinhold (1990).

Debye P., *Physik*, **22**, 302 (1921).

Delgado A. V., Gallardo V., Parera A., González-Caballero F., *J. Pharm. Sci.*, **79**, 709 (1990).

Delgado M. B., Otero F. I., Blanco J., “*Sistemas Dispersos Heterogéneos*”. En: “*Tecnología Farmacéutica. Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas (Vol. I)*”, Ed.: Vila Jato J. L., Síntesis, Madrid, pp. 207 (1997).

Derjaguin B. V., Dukhin S. S., “*Nonequilibrium Double Layer and Electrokinetic Phenomena*”. En: “*Surface and Colloid Science (Vol. VII)*”, Ed.: Matijević E., Wiley, New York, pp. 273-335 (1974).

Desai S. D., Blanchard J., “*Ocular Drug Formulation and Delivery*”. En: “*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Vol. XI)*”, Eds.: Swarbrick J., Boylan J. C., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 43-76 (1995).

Dickinson E., “*An Introduction to Food Colloids*”, Oxford University Press, Oxford, pp. 66-70 (1992).

Doelker E., *“Polymer Properties and Principles of Preparation of Polymeric Drug Systems”*, En: *“New Pharmaceutical Forms”*, Eds.: Buri P., Puisieux F., Doelker E., Benoit J. P., Lavoisier Tec & Doc, Paris, pp. 5-63 (1985).

Doi Y., *“Polyhydroxyalkanoates”*. En: *“Handbook of Biodegradable Polymers”*, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 79-86 (1997).

Domb A. J., Elmalak O., Shastri V. R., Ta-Shma Z., Masters D. M., Ringel I., Teomim D., R. Langer, *“Polyanhydrides”*. En: *“Handbook of Biodegradable Polymers”*, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 135-160 (1997).

Dukhin S. S., *“Development of Notions as to the Mechanism of Electrokinetic Phenomena and the Structure of the Colloid Micelle”*. En: *“Surface and Colloid Science (Vol. VII)”*, Ed.: Matijević E., Wiley, New York, pp. 1-47 (1974).

Durán J. D. G., Delgado A. V., González-Caballero F., Chibowski E., *Mater. Chem. Phys.*, **38**, 42 (1994).

Durán J. D. G., Guindo M. C., Delgado A. V., *J. Colloid Interface Sci.*, **173**, 436 (1995).

El-Aasser M. S., *“Advances in Emulsion Polymerization and Latex Technology (Vol. 2)”*, 10th Annual Short Course, Legigh University, Bethlehem (1979).

El-Aaser M. S., Fitch R. M., *“Future directions in polymer colloids”*. Ed. Nijhoff, M., Boston, pp.1 (1987).

Fattal E., Peracchia M. T., Couvreur P., “*Poly(alkylcyanoacrylates)*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 183-202 (1997).

Fawaz F., Guyot M., Lagueny A. M., Devissaguet J. Ph., *Int. J. Pharm.*, **154**, 191 (1997).

Flick D., Fraunhofer W., Rock T. C., Kolter K., *Proceed. Int’l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 27*, Controlled Release Society Inc. (2000).

Florence A. T., Attwood D., “*Physicochemical Principles of Pharmacy*”, 2nd Ed., McMillan Press, London, pp. 230-238 (1988).

Franz T. J., *J. Invest. Dermatol.*, **64**(3), 190 (1975).

Gallardo V., Ruiz M. A., Parera A., Delgado A. V., *Die Pharmazie*, **45**, 633 (1990).

Gallardo V., Salcedo J., Vera P., Delgado A. V., *Colloid Polym. Sci.*, **271**, 967 (1993).

Gallardo V., Parera A., Salcedo J., González-Caballero F., Delgado A. V., *An. Real Acad. Farm.*, **60**, 79 (1994).

Gallardo V., Ruiz M. A., Vera P., González-Caballero F., Delgado A. V., *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 450 (1996).

Gallardo V., Morales M. E., Ruiz M. A., Delgado A. V., *Europ. J. Pharm. Sci.*, **26**, 170 (2005).

Gasperlin M., Smid-Korbar J., Kristl J., *Farm. Vestn.*, **43**, 3 (1992).

Gómez-Lopera S. A., Arias J. L., Gallardo V., Delgado A. V., *Langmuir*, **22**, 2816 (2006).

Good R. J., Girifalco L. A., *J. Phys. Chem.*, **64**, 561 (1960).

Goodrich B. F., *Carbopol: Hydrosoluble Resins*, Cleveland (1981).

Gooyer I.D., Pouvelle B., Schneider T. G., Trelka D. P., Taraschi T. F., *Mol. Biochem. Parasitol.*, **87**, 13 (1997).

Gubskaya A. V., Chishko K. A., Lisnyak Y. V., Blagoy Y. P., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21**, 1965 (1995).

Gurny R., Gonzalez M.A., Banker G.S., Keldisg, D.C.; *Drug Dev. Ind. Pharma.*, **5**, 437 (1979).

Gurny R., *Pharm. Acta Helv.*, **56**, 130 (1981).

Gurny R., “*Latex System Topics in Pharmaceutical Sciences*”, Elsevier Sci. Publishers, Amsterdam (1983).

Gurny R., En: “*Topics in Pharmaceutical Sciences*”, Eds.: Breimer D. D., Speiser P., Elsevier, Amsterdam, p. 277 (1983).

Guyon S., Abric J. L., Barthes D., *Il Farmaco*, **47**, 1081 (1992).

Harris M. R., Ghebre-Sellassie I., “*Aqueous Polymeric Coating for Modified Release Pellets*”. En: “*Aqueous Polymeric Coating for Pharmaceutical Dosage Forms*”, Ed.: McGinity J., Marcel Dekker, New York, pp. 63 (1989).

Haslam J. L., Higucui T., Mlodozienec A. R., U.S. Patent No. 4,478,822 (1984).

Hayrettin T., *Turk. J. Chem.*, **20**, 302 (1996).

Heller J., “*Poly(Ortho Esters)*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 99-118 (1997).

Henry D. C., *Proc. Roy. Soc.*, **133A**, 106 (1931).

Herrero-Vanrell R., Refojo M. F., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **52**, 5 (2005).

Hiestand E. N., *J. Pharm. Sci.*, **61**, 268 (1972).

Higuchi I., Swarbrick J., Ho N. F. H., Simonelli P., Martin A., “*Fenómenos de Partículas y Dispersiones Groseras*”. En: “*Remington Farmacia*”, 17 ed., Ed.: Genaro A. R., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, pp. 423-460 (1989).

Hunter R. J., “*Introduction to Modern Colloid Science*”, Oxford University Press, Oxford, pp. 300-322 (1993).

Israelachvili J., “*Intermolecular and Surface Forces*”, 2° Ed., Academic Press, London (1991).

Janczuk B., Chibowski E., Bialopiotrowicz T., González-Caballero F., *Colloids and Surfaces*, **35**, 41 (1989).

Keenan T. R., “*Gelatin*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 307-318 (1997).

Keesom W. H., *Physik*, **22**, 129, 643 (1921).

Kemnitzer J., Kohn J., “*Degradable Polymers Derived from the Amino Acid L-tyrosine*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 251-272 (1997).

Kierstan K. T., Beezer A. E., Mitchell J. C., Hadgraft J., Raghavan S. L., Davis A. F., *Int. J. Pharm.*, **229**(1–2), 87 (2001).

Kolter K., Tiefensee K., Zeitz K., “*Use of redispersible polymer powders or polymer granules as binders for producing solid pharmaceutical presentations*”, United States Patent 6066334 (2000).

Kost J., Goldbart R., “*Natural and Modified Polysaccharides*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 275-290 (1997).

Kranz H., Le Brun V., Wagner T., *Int. J. Pharm.*, **299**, 84 (2005).

Kranz H., Wagner T., *Europ. J. Pharm. Biopharm.*, **62**, 70 (2006).

Laba. “*Rheological Properties of Cosmetics and Toiletries*”. Nueva York: Marcel Dekker, 1993.

Lamas M. C., Frías M., Velázquez R., Bregni C., *Boll. Chim. Farm.*, **137**(9), 357 (1998).

Landau L. D., Lifshitz E. M., “*Fluid Mechanics*”, Pergamon Press, Oxford (1959).

Lifshitz E. M., *Zh. Eksp. Teo. Fiz.*, **29**, 94 (1955).

London F. Z., *Physik*, **63**, 245 (1930).

López-Gonzales J. D., Carpenter F. G., Deitz V. R., *J. Res. Nat. Bur. Stand.*, **55**, 11 (1955).

Lyklema J., *J. Colloid Interface Sci.*, **58**, 242 (1977).

Lyklema J., Minor M., *Colloids Surfaces A*, **140**, 33 (1998).

Lyklema J., “*Fundamentals of Interface and Colloid Science (Vol. II): Solid-Liquid Interfaces*”, Academic Press, London (1995).

Mangelsdorf C. S., White L. R., *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **86**, 2859 (1990).

Mangelsdorf C. S., White L. R., *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **94**, 2441 (1998a).

Mangelsdorf C. S., White L. R., *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **94**, 2583 (1998b).

Marín M. T., Sánchez J., Cerezo A., *Ind. Farm.*, **3**, 135 (1988).

Martínez-Ochárriz M. C., Martín C., Goñi M. M., Rodríguez-Espinosa C., Tross M. C., Sánchez M., *J. Pharm. Sci.*, **83**, 174 (1994).

Marty J. J., Oppenheim R.C., Colloidal Systems for drug delivery. *J. Pharm. Sci.*, **6**, 65 (1977).

McCarron P. A., Woolfson A. D., Keating S. M., *J. Pharm. Pharmacol.*, **52**, 1451 (2000).

McGinity J. W., Harris M. R., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **6**, 35 (1980).

Meller W., Deckardt K., Gembardt C., Hildebrand B., Schulte S., *Food Chem. Toxicol.*, **42**, 1573 (2004).

Mena P., Ruiz M. A., Gallardo V., *Cosmet. & Toilet.*, **109**, 75 (1994).

Mora P. C., Cirri M., Mura P., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, En prensa (2006).

Morales M.A., Gallardo Lara V., Calpena A.C., Doménech J., Ruiz M.A., *J. Controll. Rel.*, **95**, 75 (2004).

Morefield E. M., Feldkamp J. R., Peck G. E., White J. L., Hem S. L., *Int. J. Pharm.*, **34**, 263 (1987).

Morrison F. A., *J. Colloid Interface Sci.*, **34**, 210 (1970).

Müller R. H., Lherm C., Herbort J., Couvreur P., *Colloid Polym. Sci.*, **269**, 147 (1991).

Nakamura H., Tachi K., *J. Colloid Interface Sci.*, **297**, 312 (2006).

Narasimhan B., Peppas N. A., *J. Pharm. Sci.*, **86**, 297 (1997).

Nash J. A., “*Pharmaceutical suspensions*”. En: “*Pharmaceutical dosage forms: disperse systems*”, Vol. 1, Eds.: H. A. Lieberman, M. M. Rieger, G. S. Banker, Marcel Dekker, Nueva York, pp. 151-198 (1988).

Navarro F., Fauli C., *Ind. Farm.*, **9**, 55 (1996).

Némati F., Dubernet C., Fessi H., de Verdière A. C., Poupon M. F., Puisieux F., Couvreur P., *Int. J. Pharm.*, **138**, 237 (1996).

Neumann A., Omenyi S. N., van Oss C. J., *Colloid Polymer Sci.*, **257**, 413 (1979).

Newman A. W., “*Micromeritics*”. En: “*Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*”, Ed.: Brittain H. G., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 253-280 (1995).

Ninhan B. W., Parsegian V. A., *J. Biophys.*, **10**, 646 (1970).

Nuño N., Molpeceres J., Guzmán M., Aberturas M. R., IV Congreso Nacional de la Asociación Española de Docentes de Farmacia Galénica, 63 (1999).

O’Brien R. W., White L. R., *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **274**, 1607 (1978).

Ohshima H., “*Interfacial Electrokinetic Phenomena*”. En: “*Electrical Phenomena at Interfaces*”, 2º Ed., Eds.: Ohshima H., Furusawa K., Marcel Dekker, New York, pp. 19-55 (1998).

Olsen E. D., *“Modern Optical Methods of Analysis”*, McGraw Hill, New York (1975).

Overbeek J. H. G., *Adv. Colloid Interface Sci.*, **3**, 97 (1950).

Pathan S. I., Jalil R., *Poster AAPS Annual Meeting*, Indianapolis (2000).

Perrin D. E., English J. P., *“Polyglycolide and Polylactide”*. En: *“Handbook of Biodegradable Polymers”*, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 3-28 (1997a).

Perrin D. E., English J. P., *“Polycaprolactone”*. En: *“Handbook of Biodegradable Polymers”*, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 63-78 (1997b).

Peter S. J., Miller M. J., Yaszemski M. J., Mikos A. G., *“Poly(Propylene Fumarate)”*. En: *“Handbook of Biodegradable Polymers”*, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 87-98 (1997).

Plaza R. C., Zurita L., Durán J. D. G., González-Caballero F., Delgado A. V., *Langmuir*, **14**, 6850 (1998).

Puisieux F., Frances J., *Prod. y Prob. Pharm.*, **28**, 360 (1973).

Radwan M. A., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21**(20), 2371 (1995).

Rao S., Ritshel N. A., *S.T.P. Pharm. Sci.*, **5**(1), 19 (1995).

Reeve L. E., “*The Poloxamers: their Chemistry and Medical Applications*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 29-62 (1997).

Reza M. S., Quadir M. A., Haider S. S., *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **6**(2), 274 (2003).

Rieger N. M., “*Surfactants*”. En “*Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*”, Vol. 1, Eds. : Lieberman H. A., Rieger M. M., Banker G. S., Marcel Dekker, Nueva York, pp. 285-366 (1988).

Rigamonti S., Rugginenti G., *Il Farmaco*, **24**, 445 (1969).

Rihova B., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **21**, 157 (1996).

Robinson D. H., Manger J. W., *AJHP*, **48**, S14 (1991).

Rock T.C., Steenpaß T., Ruchatz F., Kolter K., *Proceed. Int’l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 27*, Controlled Release Society Inc. (2000).

Ruiz A., Llácer J. M., Morales E., Gallardo V., *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **15**, 659 (2004).

Ruiz M. A., Martín M. J., Parera A., *Ciencia & Ind. Farm.*, **6**, 41 (1987).

Ruiz M. A., Parera J. L., Parera A., *J. Pharm. Belg.*, **46**, 157 (1991).

Ruiz M. A., Gallardo V., Delgado A. V., Vera P., *Il Fármaco*, **49**, 147 (1994).

Saunders S. R., Hamann D. D., Lineback D. R., *Lebensm.-Wiss. U.-Technol.*, **25**, 309 (1992).

Schott J. J., *J. Pharm. Sci.*, 865 (1976).

Sellés E., "*Farmacia Galénica General*", E. Sellés, Madrid, (1995).

Shao Z. J., Farooqi M. I., Diaz S., Krishna A. K., Muhammad N. A., *Pharm. Dev. Technol.*, **6**, 247 (2001).

Shivanand P., Sprockel O. L., *Int. J. Pharm.*, **167**, 83 (1998).

Silver F. H., Garg A. K., "*Collagen: Characterization, Processing and Medical Applications*". En: "*Handbook of Biodegradable Polymers*", Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 319-346 (1997).

Silverstein R. M., Webster F. X., "*Infrared Spectrometry*". En: "*Spectrometric Identification of Organic Compounds*", 6° Ed., John Wiley & Sons Inc., New York, pp. 71-144 (1998).

Singh S. K., Reddy I. K., Khan M. A., *Int. J. Pharm.*, **141**, 179 (1996).

Skoog D. A., Holler F. J., Nieman T. A., "*Principios de Análisis Instrumental*", 5° Ed., Mc Graw Hill, Madrid (2001).

Steenpaß T., Fraunhofer W., Kolter K., The Development of Sustained Release Floating Systems Based on Kollidon® SR, BASF Aktiengesellschaft, Product Development Pharma/Food, 67056 Ludwigshafen, Alemania (2000).

Steuernagel C. R., “*Latex Emulsion for Controlled Drug Delivery*”. En: “*Aqueous Polymeric Coating for Pharmaceutical Dosage Forms*”, Ed.: McGinity J. V., Marcel Dekker, Nueva York, pp. 1-62 (1989).

Stilwell R. L., Marks M. G., Saferstein L., Wiseman D. M., “*Oxidized Cellulose: Chemistry, Processing and Medical Applications*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 291-306 (1997).

Storm G., Crommelin D. J., *Hybridoma*, **16**, 119 (1997).

Sullivan C. O., Birkinshaw C., *Biomaterials* **25**, 4375 (2004).

Suzuta T., En: “*Controlled Drug Delivery (Vol. 2)*”, Ed.: Bruck S. T. D., CRC Press, Philadelphia, pp. 149 (1983).

Swarbrick J., Boyland J. C., “*Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology*”, 3rd Ed., Marcel Dekker Inc., Nueva York (2005).

Timoneda F.L., “*Estrategias terapéuticas frente al dolor*”. En: “*Avances en Farmacología y Farmacoterapia (Vol III)*”, Ed.: Acción médica S.A. Madrid, pp. 203-233 (2003).

Tunçel T., Gürek F., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **38**, 82 (1992).

Urry D. W., Pattanaik A., Accavitti M. A., Luan C.-X., McPherson D. T., Xu J., Gowda D. C., Parker T. M., Harris C. M., Jing N., “*Transductional Elastic and Plastic Protein-Based Polymers as Potential Medical Devices*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 367-386 (1997).

Van Oss C. J., *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, **78**, 1 (1993).

Van Oss C. J., “*Interfacial Forces in Aqueous Media*”, Marcel Dekker Inc., New York (1994).

Vanderhoff J. W., El-Aasser M. S., Ugelstad J., “*Polymer Emulsification Process*”, U.S. Patent No. 4,177 (1979).

Vandorpe J., Schacht E., Dejardin S., Lemmouchi Y., “*Biodegradable Polyphosphazenes for Biomedical Applications*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 161-182 (1997).

Vera P., Ben Taleb A., Salcedo J., Gallardo V., *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, **92**, 169 (1994).

Vera P., Gallardo V., Salcedo J., Delgado A. V., *J. Colloid Interface Sci.*, **177**, 553 (1995).

Vera P., Gallardo V., Salcedo J., Delgado A. V., *J. Colloid Interface Sci.*, **177**, 553 (1996).

Vera P., Gallardo V., Salcedo J., Delgado A. V., *J. Colloid Interface Sci.*, **187**, 429 (1997).

Weisel J. W., Cederholm-Williams S. A., “*Fibrinogen and Fibrin: Characterization, Processing and Medical Applications*”. En: “*Handbook of Biodegradable Polymers*”, Eds.: Domb A. J., Kost J., Wiseman D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 347-366 (1997).

Wiersema P. H., Loeb A. L., Overbeek J. T. G., *J. Colloid Interface Sci.*, **22**, 78 (1966).

WO 2004/069228 A3, “*Sustained Release Formulations of Venlafaxine*” (2004).

World Health Organization, *Cancer Pain Release*, **19**(1), (2006).

Zatz J. L., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **36**, 393 (1985).

Zatz J. L., Berry J. J., Alderman D. A., “*Viscosity-imparting Agents in Disperse Systems*”. En: “*Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems (Vol. 2)*”, Eds.: Lieberman H. A., Rieger M. M., Banker G. S., Marcel Dekker, New York, pp. 171-203 (1988).

Zhuo R. X., Du B., Lu Z. R., *J. Control. Rel.*, **57**, 249 (1999).

Zouaki Y., Ruiz M. A., Parera A., Gallardo V., *Pharm. Ind.*, **60**, 468 (1998).

