

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

**Estudio por medio de la Teoría de la Percolación de los puntos críticos del excipiente Hidroxipropilmetilcelulosa, utilizado en comprimidos de liberación modificada.**

Informe de Tesis

Presentado por

Celia Cristina Cifuentes Barrios

Para optar al título de  
QUÍMICA FARMACÉUTICA

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 2007

**MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA**

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Mariesmeralda Arriaga Monterroso	Vocal IV
Br. José Juan Vega Pérez	Vocal V

## DEDICATORIA

***A Dios***

***A mis Padres***, Marco Tulio e Irma

***A mis Hermanos***, Tulio, Aida, Sharon y Javier

***A mi Familia***

***A mis Amigos***, en especial a Maria Alejandra, Jessica, Betzabé, Luki, Greisy, Ethel, Indira, Michelle, Horacio, Edgar, María José.

***A mis Catedráticos***, en especial al Dr. Isidoro Caraballo y al Lic. Estuardo Serrano.

***A las Licdas.***: Lillian Irving, Lucrecia Martínez de Haase, Anne Liere de Godoy, Jannette Sandoval, Raquel Pérez, Ruth Sosa, Dra. Tamara Gonçalvez, Dra. Amarillis Saravia,

***A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia***

***A la Universidad de San Carlos de Guatemala***

***A Guatemala***

***A la Universidad de Sevilla, España***

***A todos los que de alguna manera contribuyeron a la realización de esta tesis.***

## INDICE

	Pág.
I. Resumen.....	5
II. Introducción.....	7
III. Antecedentes.....	9
IV. Justificación.....	22
V. Objetivos.....	23
VI. Hipótesis.....	24
VII. Materiales y Métodos.....	25
VIII. Resultados.....	32
IX. Discusión de Resultados.....	40
X. Conclusiones.....	42
XI. Recomendaciones.....	43
XII. Referencias.....	44
XIII. Anexos.....	46

## 1. RESUMEN

La Teoría de la Percolación, aplicada en el campo farmacéutico desde 1987, es una teoría multidisciplinaria que estudia sistemas desordenados. La aplicación de esta teoría al estudio de la liberación y a la hidratación de las matrices hidrofílicas permitió por primera vez la explicación de los cambios cinéticos de estas matrices que controlan la distribución en estos sistemas.

El objetivo específico de esta investigación fue el estimar el intervalo crítico atribuido al umbral de percolación del excipiente de Hidroxipropilmetilcelulosa de tamaño de partícula 125-175  $\mu\text{m}$ , utilizado en matrices de Verapamilo-HCl, utilizando los conceptos de la teoría de la Percolación; en matrices de liberación modificada.

Al determinar el umbral de percolación del excipiente Hidroxipropilmetilcelulosa utilizado en este sistema, se obtuvo un mejor conocimiento de las propiedades de liberación del principio activo, se determinó la cantidad de excipiente que debe ir en la formulación para el cumplimiento de los objetivos del sistema de liberación modificada por lo que ayuda a tener menos costos para su fabricación. Aportando información a la industria nacional de sus ventajas y poder así incorporarla a su sistema de producción.

Se sometió a las matrices a un ensayo de liberación modificado, diseñado en colaboración con la empresa Colorcon, para observar más rápidamente el comportamiento del excipiente y su capacidad de controlar la liberación del fármaco.

Fue un estudio experimental tipo cuantitativo, en el cual los resultados se analizaron mediante gráficas del perfil de disolución de cada lote a través del programa Excel, y la interpretación de resultados por medio de las ecuaciones de Higuchi, Korsmeyer, Peppas-Sahlin.

Se observó en los perfiles de liberación y los datos cinéticos de los lotes II y III que contienen una carga intermedia de excipiente (20% y 25% p/p respectivamente), se ajustaban mejor a la cinética difusional de Higuchi. En la ecuación de Korsmeyer, estos lotes presentan exponentes ( $n$ ) cercanos a 0.5, y en la ecuación de Sahlin presentan bajos valores de  $K_r$  y altos en el caso de  $K_d$  confirmando que el mecanismo de liberación es principalmente por difusión del fármaco.

Cuando el contenido en excipiente fue mayor, concretamente para el lote 4, el valor de  $K_r$  se vió incrementado y el exponente de la ecuación de Korsmeyer tomó el valor de 0.649 acercándose a 1. Esto indica que en este lote el mecanismo por el que se libera el fármaco cambia, contribuyendo principalmente en el citado lote la relajación de las cadenas del polímero o la erosión de las capas más superficiales de la matriz.

La localización del umbral de percolación del excipiente fue entre 20-25% p/p (16.829% - 21.574% v/v) de Hidroxipropilmetilcelulosa, indicó que por encima de un 25% p/p (21.574% v/v) de excipiente se forma un cluster percolante de excipiente que recorre toda la matriz. Este hecho hace que una vez que el comprimido está en contacto con agua, se establezca más rápidamente una barrera de gel por toda la superficie de la matriz, que controla la liberación del fármaco. Por debajo del 20% p/p de excipiente, éste no percoló el sistema, por lo que no se formó inicialmente la barrera de gel que rodea toda la superficie del comprimido, por lo tanto la liberación no estuvo controlada por el paso a través de esta zona de alta viscosidad.

## 2. INTRODUCCION

Los medicamentos convencionales administrados por vía oral se caracterizan por una concentración variable de fármaco en el plasma sanguíneo, obteniéndose niveles de principio activo que suben rápidamente y luego decaen a medida que el tiempo transcurre y el fármaco se va excretando o metabolizando.

Para mantener en el tiempo la concentración de principio activo efectivo en este tipo convencional de medicamento podría aumentarse la cantidad administrada, pero esto puede llevar a una concentración del fármaco a nivel tóxico o incluso arriba de él, aumentando efectos adversos, así como poner en juego la salud del paciente. Debido a esto se lleva a cabo el desarrollo de Sistemas de liberación modificada (SLC), formas farmacéuticas de dosificación que incorporan uno o varios principios activos, los cuales se liberan de forma continua, bajo una pauta preestablecida y durante un período de tiempo predeterminado. Todo esto hace que disminuyan efectos adversos en el paciente y tratan de aumentar la calidad de vida de éstos (1).

Desde hace tres décadas la tecnología farmacéutica y la Biofarmacia ha incorporado nuevos excipientes y tecnologías para la fabricación de estas formas farmacéuticas. Los medicamentos de liberación modificada de administración oral están llegando a ocupar un lugar muy importante en el área de investigación debido a que permiten resolver muchos problemas que se plantean en la administración de medicamentos con las formas farmacéuticas convencionales.

Un sistema matricial puede presentarse en diversas formas y tamaños, desde micropartículas hasta comprimidos y cápsulas. Estos sistemas se caracterizan por tener el fármaco uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea como partículas o moléculas. El conocimiento de los parámetros de la formulación y el escalamiento industrial de las diferentes tecnologías usadas permiten producir diversas formas de dosificación como tabletas, cápsulas y microgránulos, como también la asociación y combinación de éstos en una sola forma farmacéutica. La composición química de este sistema dependerá de las necesidades específicas del mismo, así como también de su uso (2,3).

Entre las múltiples ventajas de los sistemas matriciales se puede mencionar que se evitan problemas por incumplimiento de los pacientes ya que disminuye su intervención; se utilizan menos

cantidades de principios activos; se logra una reducción o eliminación de sus efectos adversos tanto locales como sistémicos; se obtiene menor potenciación o reducción en la actividad del fármaco durante su uso prolongado; se reduce al mínimo la acumulación de principio activo en los tratamientos prolongados; se mejora la eficiencia del tratamiento; la enfermedad se controla en menor tiempo; se reduce la fluctuación en los niveles del fármaco; se mejora la biodisponibilidad de algunos principios activos y se logra mayor economía en los tratamientos prolongados. Sin embargo, estos sistemas presentan también desventajas, como el riesgo de acumulación si la velocidad de eliminación es lenta; dificultad para eliminar el fármaco en forma rápida en caso de intoxicación; falta de regularidad de la respuesta terapéutica de acuerdo con la velocidad de vaciamiento gástrico; variaciones en el esquema de liberación cuando la forma farmacéutica se rompe, mastica o tritura, con problemas de sobredosificación (1-3).

En la presente investigación se hizo uso de matrices hidrófilas, las cuales han sido estudiadas, junto con otros tipos de matrices, por el grupo de investigación dirigido por el Dr. Caraballo de la Universidad de Sevilla. Dicha investigación sirvió para determinar el umbral de percolación del polímero Hidroxipropilmetilcelulosa de tamaño de partícula de 125-175  $\mu\text{m}$ , utilizado como excipiente en la formulación de comprimidos de Verapamilo de liberación modificada, realizados con ensayos de disolución en condiciones modificadas para facilitar su determinación. Esto servirá de referencia a los laboratorios farmacéuticos fabricantes de estos sistemas o aquellos que se decidan a producirlos, para que conozcan con mayor precisión la cantidad necesaria de polímero para elaborar Sistemas de Liberación Modificada.



### 3. ANTECEDENTES

La idea de modificar la liberación del principio activo y aumentar su efecto por medio de excipientes llevó a que se crearan los primeros Sistemas de Liberación Controlada.

Los sistemas de liberación controlada pioneros fueron comprimidos orales, cápsulas y en algunos casos sistemas transdérmicos. Su nacimiento se dio a finales de la década de los '40 y principios de los '50. Estos sistemas se basaron en el uso de materiales oleosos capaces de retener el principio activo y cederlo lentamente en el organismo (2).

La investigación de los sistemas dentro de la Industria farmacéutica pretende obtener un sistema que, al controlar los perfiles de liberación del principio activo contenido en él, proporcione una respuesta terapéutica continua y uniforme debido a la obtención de concentraciones plasmáticas sostenidas y constantes, ajustadas a un régimen terapéutico y durante el tiempo deseado (4).

En 1952 se registró un sistema consistente en una cápsula de gelatina dura que contenía numerosas bolitas en su interior. Estas llevan el fármaco como núcleo, que se encuentra recubierto por capas de productos céreos de distinto grosor, permitiendo una liberación "programada" durante 12 horas. Aplicado por primera vez en la administración de dextroanfetamina (5-7).

A finales de los 60's nuevas tecnologías fueron exploradas y se propuso la liberación modificada como una disciplina distinta en el área farmacéutica, muchas compañías empiezan a utilizar polímeros para controlar la liberación de la forma de dosificación, entre ellas Alza de Estados Unidos y Elan en Irlanda (2).

Los primeros intentos buscaron prolongar la liberación del fármaco en el organismo recurriendo a medicamentos con cubiertas de lenta disolución, comprimidos elaborados con alta presión o mediante formulaciones que transportan al principio activo bajo formas que presentan menor solubilidad en los fluidos corporales (5, 6).

Las formas de liberación modificada surgen realizando modificaciones tecnológicas en las formas farmacéuticas, con el objetivo de incrementar la duración del proceso de liberación del principio activo y conseguir que los niveles plasmáticos eficaces se mantengan durante más tiempo. Estudios anteriores realizados en distintos países, demuestran que un alto porcentaje de pacientes no cumplen el régimen terapéutico, debido fundamentalmente a factores tales como omisión o retraso en la toma, dosis y frecuencia errónea, administración incorrecta, duración y complejidad del régimen terapéutico (9).

En la década de los '70 se introduce un nuevo concepto, los denominados sistemas terapéuticos que definen aquellos dispositivos que optimizan la terapia incorporando un sistema de ingeniería avanzada. Estos se diferencian en su fabricación debido a que requieren de equipos, materiales y procesos diferentes a los existentes en una industria farmacéutica. En los '80 se da un desarrollo biotecnológico que da un nuevo aire a la liberación modificada, lo que provoca la necesidad de formular nuevas entidades como sistemas de liberación controlada y el desarrollo de nuevos sistemas y procesos. Actualmente la investigación está desarrollando y evaluando sofisticados dispositivos (2).

Las formas de dosificación convencionales de liberación inmediata, a excepción de la infusión intravenosa, la cual libera el fármaco con una velocidad constante (cinética de orden cero), muestran un típico perfil de concentraciones. Inicialmente el fármaco se libera rápidamente de la forma de dosificación, por lo que se alcanzan altas concentraciones, pero éstas caen exponencialmente con el tiempo hasta que se administra la próxima dosis. Como resultado, se observan patrones ondulantes de concentraciones de fármaco, tanto en sangre como en tejido, produciéndose alternativamente una sobredosificación y una infradosificación (10). Muchos consideran a los S.L.C. como aquellos con los que se consigue una mayor duración de los niveles plasmáticos eficaces y una liberación del fármaco perfectamente definida y reproducible (3).

Los sistemas matriciales como sistemas de liberación modificada de fármacos plantean la conveniencia de explorar la utilización de nuevos excipientes que permitan optimizar los efectos de los principios activos, considerando que el interés de la investigación en tecnología farmacéutica por parte de la industria farmacéutica se vio intensificado con la incorporación a la terapia de péptidos y

proteínas obtenidas por ingeniería genética. Estas moléculas, que son las principales innovaciones terapéuticas de los últimos años, plantean una serie de problemas para su incorporación al organismo en condiciones que sean aprovechables desde el punto de vista terapéutico. Esto despertó un interés creciente por explorar nuevas vías de administración en reemplazo de las tradicionales (1).

Actualmente, son muchos los proyectos que proponen nuevos modelos y distintas técnicas que permiten llevar a cabo una liberación más o menos controlada (8).

Los antecedentes de la Teoría de la Percolación se localizan en la segunda guerra mundial. Se utiliza este concepto para explicar el proceso de formación y crecimiento de macromoléculas, mediante polimerización de moléculas pequeñas capaces de formar una red que enlaza todo el sistema, dando lugar al fenómeno de formación de un gel, por científicos como Flory y Stockmayer. Sin embargo, se considera su nacimiento hasta 1957, por publicaciones de Broadbent y Hammersley (11, 12).

Broadbent se dedicaba a la elaboración de máscaras antigás para las minas, encargadas por la asociación Británica de Investigación del uso de la hulla. Las máscaras contenían gránulos de carbón a través de los cuales debía pasar el aire. Los poros constituyen, en estos gránulos, una red aleatoria de pequeños canalículos interconectados. El gas puede penetrar en estos poros, absorbiéndose en su superficie interna las impurezas. Si los poros están bien interconectados entre sí, el gas penetra profundamente en el carbón. En caso contrario, el gas no penetra más allá de la superficie del carbón. Se encontró un punto crítico de porosidad, por encima del cual los gránulos realizaban descontaminación efectiva (12, 13).

A partir de 1970, se inicia el desarrollo de la Teoría de la Percolación para estudiar los fenómenos críticos, por autores como Essam y Gwilym. Stauffer, en 1985, realiza un estudio detallado de estos conceptos y su aplicación en diversas disciplinas científicas (14).

La teoría de la Percolación se ha utilizado principalmente en el campo de la Física y de la Química (14). Algunos ejemplos son el estudio de las propiedades eléctricas de sistemas

desordenados, tales como los semiconductores amorfos y semiconductores cristalinos con impurezas; la transición vítrea o el proceso de gelificación (15).

Sin embargo, no fue hasta finales de los ochenta cuando el equipo de investigación del profesor Leuenberger, del Instituto Farmacéutico de la Universidad de Basilea, Suiza, comenzó a aplicar esta teoría al campo farmacéutico (16, 17).

El Equipo del Doctor Caraballo, de la Universidad de Sevilla, trabaja desde 1991, empleando la teoría para conseguir una caracterización más completa tanto desde el punto de vista tecnofarmacéutico como biofarmacéutico de los sistemas matriciales de liberación modificada, de forma que se facilite un diseño más racional de los mismos (18-21).

### 3.1 CONCEPTOS

La *liberación* constituye la salida del medicamento de la forma farmacéutica que lo transporta y generalmente implica la disolución del medicamento en algún medio corporal (22).

El término “liberación modificada” se refiere a las especialidades farmacéuticas diseñadas con el objetivo de modificar el lugar de o la velocidad con la que se libera el principio activo, término que se utiliza en las farmacopeas estadounidense y europea, como alternativa a la expresión convencional de “formas retard”. Aunque la terminología para estos sistemas no es lo bastante precisa y todavía no existe una total armonización (9).

Muchos autores consideran los Sistemas de Liberación Controlada como aquellos con los que se consigue una mayor duración de los niveles plasmáticos eficaces y una liberación del fármaco perfectamente definida y reproducible (3). El principio Activo se libera inicialmente en proporción suficiente para alcanzar su acción, y posteriormente se libera de una forma lenta a una velocidad no siempre igual a la de su eliminación, así se mantiene la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata (9). El sistema es capaz de proveer control en la concentración del activo. Los sistemas de liberación controlada tratan de

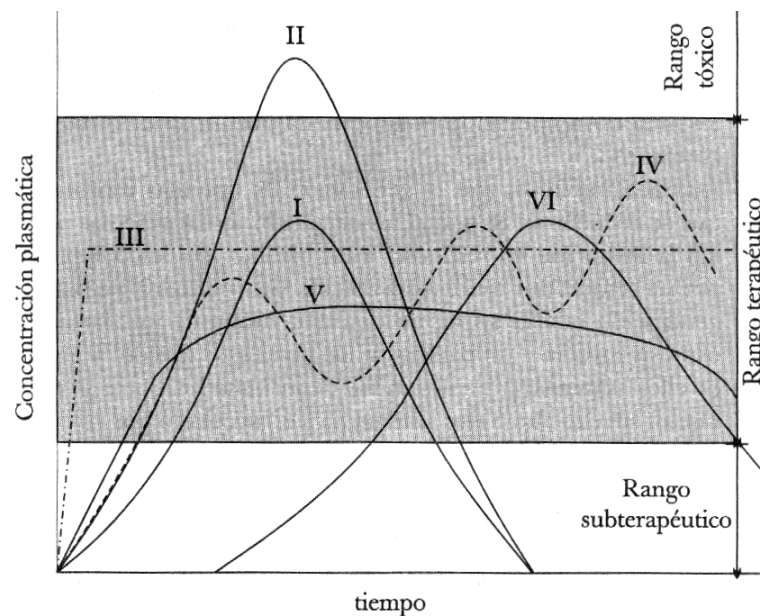
mantener niveles plasmáticos semejantes a los logrados con una infusión intravenosa continua (2).

La optimización terapéutica pasa en muchos casos por el logro de una liberación pulsátil (3).

Se debe hacer la aclaración que no se ha llegado a concretizar el verdadero nombre y concepto de este tipo de formas farmacéuticas, muchos autores las consideran como sinónimos y no hacen diferencia entre ellas, para fines prácticos en este trabajo se les mencionará como Sistemas de liberación modificada.

En la gráfica 1 se muestra los perfiles sanguíneos obtenidos para cada tipo de forma de liberación anteriormente explicadas.

- I) Liberación Convencional o inmediata.
- II) Liberación inmediata doble dosis.
- III) Liberación a velocidad constante (Infusión intravenosa continua o sistemas de liberación controlada ideal).
- IV) Liberación Repetida.
- V) Liberación Prolongada o sistemas de liberación controlada.
- VI) Liberación Retardada diferida.



**Gráfica 1.** Perfiles de concentración plasmática de diferentes formas de liberación (2).

### 3.1.1 SISTEMAS MATRICIALES

Los sistemas matriciales o monolíticos se caracterizan por tener el principio activo distribuido uniformemente en el seno de un polímero, ya sea en forma molecular o de partículas. La liberación se produce por mecanismo de disolución, difusión y erosión, siendo frecuente que coincidan.

El diseño y elaboración de sistemas matriciales constituye uno de los procesos tecnológicos de mayor interés, para obtener formas farmacéuticas de liberación controlada, ya que tiene ventajas importantes como:

- Simple y rápida tecnología, lo que implica un coste relativamente bajo.
- Poca influencia de condiciones externas, tales como pH del medio de disolución, presencia de tensioactivos y enzimas del tracto gastrointestinal, si la formulación está correctamente diseñada, especialmente las inertes.
- Aplicación a un extenso campo, siendo la vía oral la más empleada.
- La liberación está controlada por un elemento estructural de la forma galénica.

### 3.1.2 Clasificación de los Sistemas Matriciales.

Los sistemas matriciales se diferencian en función de la naturaleza del polímero que se emplee para su formulación, clasificándose como matrices hidrófilas, hidrófobas o lipídicas e inertes (1).

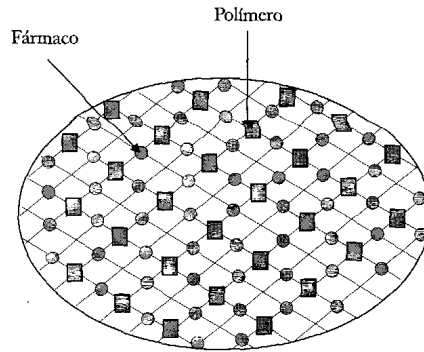
#### 3.1.2.1 Matrices hidrófilas

Las matrices hidrófilas se obtienen mezclando el principio activo con polímeros hidrofílicos. Presentan una elevada capacidad gelificante y son capaces de hincharse, aumentando su volumen al estar en presencia de medios acuosos.

Los polímeros gelificantes más utilizados como excipientes de matrices hidrofílicas, pueden ser de origen natural o semisintético, como agar-agar, alginatos, almidones modificados, derivados celulósicos como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa. También se utilizan copolímeros derivados del ácido acrílico y metacrílico.

Cuando una forma farmacéutica que contiene esta formulación entra en contacto con un medio acuoso, como el medio gástrico o intestinal, se produce una hidratación prácticamente instantánea de las moléculas más superficiales que forman la interfaz sólido-líquido, formando una capa muy viscosa, produciéndose una relajación o reordenamiento de las cadenas del polímero. Conforme va penetrando el agua en el sistema, la capa de gel va experimentando un progresivo aumento de volumen. Poco a poco, las capas más exteriores pueden ir sufriendo paulatinamente un proceso de erosión. El proceso concluye con una total gelificación del sistema y con la liberación del principio activo, bien por difusión, bien por erosión o por una mezcla de ambos fenómenos (16).

La liberación del fármaco está basada en la transición de estado cristalino a estado elástico, que experimenta el polímero debido a la penetración de agua en la matriz. Este proceso consiste en distintas fases: penetración de agua en la matriz, hinchamiento del polímero y formación de la capa de gel, disolución y difusión del fármaco y por último erosión de la matriz, es decir, son estos tres procesos (disolución, hinchamiento y erosión) los que determinan la liberación del fármaco desde matrices hinchables, tanto a nivel macroscópico como molecular (17-19).



**Figura 2.** Estructura fármaco/excipiente en un comprimido de liberación controlada (2).

De todo esto, se deduce que las matrices hinchables tienen tres frentes diferenciados:

- Frente de hinchamiento: entre el estado seco y el estado elástico del polímero.
- Frente de difusión: entre el fármaco sólido y el fármaco disuelto.
- Frente de erosión: entre la superficie de la matriz y el medio de disolución.

La fracción de fármaco liberado tiene mucha relación con el fármaco disuelto en el espesor de la barrera de gel, pudiéndose afirmar que el frente de difusión es el que mejor describe el comportamiento global (19).

Otros factores que también influyen en la liberación son los siguientes: viscosidad del polímero, mezcla de polímeros, fuerza de compresión, geometría molecular del fármaco, presencia de otros excipientes o aditivos y la manera de incorporarlos, pH de la matriz, tamaño molecular del fármaco, aire atrapado en el comprimido, espesor del comprimido (20).

Las principales variables que afectan a la liberación son:

- Tamaño de partícula de fármaco y polímero.
- Razón fármaco/polímero.
- Tipo de polímero.
- Solubilidad del fármaco.



En un estudio se utilizaron cantidades crecientes de fármacos solubles y coloreados para estudiar los diferentes frentes en matrices hidrófilas utilizando para ello una técnica colorimétrica. Se concluyó que para fármacos solubles el frente de difusión es visible en sistemas con más de un 30% de fármaco (21).

Por otro lado, se ha observado en matrices obtenidas con Hidroxipropilmetilcelulosa, Carboximetilcelulosa y mezclas de ambos, que existe una relación entre las constantes cinéticas de entrada de agua y los tiempos medios de relajación de las cadenas del polímero, lo que sugiere que la relajación molecular controla la velocidad de entrada de agua en el polímero (22).

En matrices hidrófilas, las variaciones en el tamaño de partícula tanto del principio activo como del excipiente, producen variaciones en la velocidad de liberación del fármaco causadas por la velocidad a la que se disuelve el fármaco o la eficiencia de la formación del gel. En general, la velocidad a la que se disuelve el fármaco desde matrices hidrófilas disminuye al disminuir el tamaño de la partícula del excipiente (21).

Entre 1987 y 1991 se introduce el término *periodo lag*, que es el término referido al tiempo requerido por la matriz para hidratarse y alcanzar el equilibrio antes de la erosión y avance del solvente a través de la matriz. También se afirma que el factor más importante en la liberación es la razón fármaco/hidroxipropilmetilcelulosa, ya que al aumentar la concentración del excipiente, aumenta el trayecto difusional, lo que conlleva a una disminución del coeficiente de difusión y de la velocidad de difusión (23).

Uno de los objetivos más perseguidos al utilizar matrices hidrófilas para la liberación controlada de fármacos, es conseguir una liberación que se ajuste al modelo de orden cero. Muchos trabajos experimentales y teóricos han estudiado los mecanismos de liberación de fármacos de estos sistemas utilizando para ello la ecuación de Higuchi o el modelo no lineal de Korsmeyer (24).

Para el estudio cinético de las matrices hidrófilas también se utiliza específicamente el modelo de Peppas y Sahlin. En dicho modelo la liberación del fármaco desde matrices hidrófilas es descrito por dos mecanismos: transporte difusional a través de la capa de gel formada y transporte a través de las cadenas de polímero que se están relajando (21).

### 3.2 TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN

La teoría de la Percolación es una teoría multidisciplinaria, que estudia sistemas desordenados o caóticos, en los cuales los componentes están distribuidos aleatoriamente en una red, evaluando la probabilidad de ocupación de los componentes en el sistema, con el fin de estudiar propiedades, parámetros o predecir comportamientos en las cercanías del umbral de percolación (25).

La teoría de la Percolación permite estudiar fenómenos críticos y se ha utilizado en diversos campos como la Física, la Química, la Bioquímica, la Epidemiología, la Bioquímica, la Ecología. Los fenómenos críticos se presentan en sistemas que se caracterizan por la existencia de un punto crítico, en el cual ciertas propiedades del sistema cambian bruscamente, o bien, comienzan a apreciarse ciertas propiedades que antes no se manifestaban (11).

A modo de una explicación gráfica de la teoría de la Percolación, se representa a ésta como una red cuadrada bidimensional en la figura 2, cuyos lugares pueden estar ocupados (X) o no. La ocupación de las celdas es aleatoria, por lo cual cada celda estará ocupada o vacía independientemente del estado ocupacional de sus vecinos. Se designa por  $p$  a la probabilidad, de que un determinado lugar esté ocupado. Si la red consta de  $N$  lugares, éstos serán ocupados con una probabilidad  $p \cdot N$  y los vacíos presentarán una probabilidad  $(1-p) \cdot N$  (13,14,16).

Se llama *cluster* al conjunto de elementos vecinos de un mismo componente, es decir, aquellos que comparten un lado de la celda que los representa en la red (ver fig. 3). En la

figura 4, se muestran los cluster que se forman a partir de la red representada en la fig. 2 (16,17).

	X	X		X		X	X		
	X		X						X
X						X			X
				X				X	X
		X	X	X			X		
X		X							
X						X		X	
	X			X	X	X			
			X	X			X		X
	X			X					X

**Fig. 2.** Representación de una red cuadrada. Se señalan con una X las posiciones ocupadas.

	X	X		X		X	X		
	X		X						X
X						X			X
				X				X	X
		X	X	X			X		
X		X							
X						X		X	
	X			X	X	X			
			X	X			X		X
	X			X					X

**Fig. 3.** Clusters formados en la red cuadrada anterior

Uno de los conceptos más importantes que aporta la teoría de la percolación es el de *umbral de percolación*: cuando partiendo de valores bajos de probabilidad de ocupación de los puntos de la red por un determinado componente, se va aumentando este parámetro, llega un momento en que existe un *cluster* que se extiende desde la parte inferior a la superior y desde la izquierda a la derecha de la muestra. A este *cluster* se le denomina *cluster infinito o percolante* (la sustancia en cuestión percuela el sistema), y al porcentaje al cual existe la máxima probabilidad de obtener por primera vez el *cluster infinito* se le denomina *probabilidad crítica o umbral de percolación* ( $p_c$ ) (16, 22, 26).

	X	X		X		X	X		
	X		X			X			X
X		X				X			X
				X	X	X	X	X	X
		X	X	X		X	X		
X	X	X				X			X
X			X			X		X	
	X			X	X	X			
			X	X			X		X
	X			X					X

**Fig. 4.** Formación de un cluster infinito.

La ecuación que describe el comportamiento del sistema en las inmediaciones del umbral de percolación, se conoce como ecuación fundamental de la Teoría de la Percolación.

$$X = S \cdot (p - p_c)^q$$

donde X es una propiedad cualquiera del sistema; S es un factor de proporcionalidad; p es la probabilidad de ocupación del sistema;  $p_c$  es la probabilidad crítica o umbral de percolación y q es el exponente crítico.

Esta ecuación sólo es válida cerca del umbral de percolación ( $\pm 10\% p_c$ ) pero en la práctica el ajuste de los datos experimentales a la ecuación es habitualmente adecuado en intervalos de probabilidad mucho más amplios (26).

Uno de los descubrimientos más interesantes de la Teoría de la Percolación es la universalidad de los exponentes críticos. A pesar de que existe un gran número de problemas diferentes y de redes de percolación, los exponentes críticos son los mismos para todos los sistemas con el mismo número de dimensiones (bi- o tridimensional) (13).

Este descubrimiento no ha podido ser demostrado aún matemáticamente, pero está apoyado por todos los estudios realizados hasta el momento. Desde el punto de vista físico, este hecho se atribuye a que la macroestructura del *cluster* principal, en las inmediaciones del umbral de percolación es idéntica en todas las redes que tengan el mismo número de dimensiones, aunque la microestructura sea diferente en cada una de ellas. Por tanto el exponente crítico depende sólo del número de dimensiones del sistema (16, 20, 24).

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Con el Tratado de Libre Comercio como farmacéuticos nos vemos en la necesidad de innovar en el campo de la Tecnología Farmacéutica, en el desarrollo de formulaciones e incursionar en el campo de la investigación.

Los sistemas de liberación modificada han aumentando en importancia ya que con ellos se ven disminuidos los efectos adversos y se mejora el cumplimiento farmacológico.

Por eso, la investigación del desarrollo de estos sistemas se hace necesaria para aportar información a la Industria Nacional, de sus ventajas y poder así incorporarla a su sistema de producción.

Al determinar el umbral de percolación del excipiente Hidroxipropilmetilcelulosa utilizado en este sistema, se obtiene un mejor conocimiento de las propiedades de liberación del principio activo, determina la cantidad de excipiente que debe ir en la formulación para el cumplimiento de los objetivos del sistema de liberación modificada por lo que ayuda a tener menos costos para su fabricación.

Además es importante el hacer estudios de Biodisponibilidad y hacer modelos que sirvan de punto de partida para diferentes trabajos de investigación farmacéutica en Guatemala.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo General:

- 5.1.1 Estimar el intervalo crítico atribuido al umbral de percolación del excipiente de Hidroxipropilmetilcelulosa de tamaño de partícula 125-175  $\mu\text{m}$ , utilizando la teoría de la percolación en matrices de liberación modificada.

### 5.2 Objetivos Específicos:

- 5.2.1 Elaborar sistemas de liberación controlada utilizando el excipiente formador de matrices hidrófilas Hidroxipropilmetilcelulosa (125-175  $\mu\text{m}$ ).
- 5.2.2 Determinar el comportamiento del excipiente y su capacidad de controlar la liberación del fármaco a través de un ensayo de liberación modificado.
- 5.2.3 Estipular el umbral de percolación del excipiente Hidroxipropilmetilcelulosa utilizado en matrices de Verapamilo-HCl utilizando los conceptos de la teoría de la Percolación.

## 6. HIPÓTESIS

En los lotes de comprimidos de Verapamilo se presentarán diferencias debido a la cantidad de excipiente utilizado, las cuales determinarán el umbral del excipiente.



## 7. MATERIALES Y METODOS

### 7.1 Universo de Trabajo

Comprimidos de Verapamilo-HCl e Hidroxipropilmetilcelulosa (125-175  $\mu\text{m}$ ) de los lotes 1, 2, 3, 4 a mediana fuerza.

#### 7.1.1 Muestra

30 Comprimidos de Verapamilo elaborados con Hidroxipropilmetilcelulosa (125-175  $\mu\text{m}$ ) en diferentes proporciones.

### 7.2 Medios

#### 7.2.1 RECURSOS MATERIALES

##### A. MATERIALES

- Hidroxipropilmetilcelulosa (125-175  $\mu\text{m}$ ) (Colorcon, Philadelphia, EEUU) (HPMC K100 LV)
- Verapamilo-HCl (Recordati, Milán, Italia)
- Lactosa Monohidratada (Acofarma, Tarrasa, Barcelona)
- Óxido de Silicio ( $\text{SiO}_2$ ) (UMBHita)
- Celulosa Microcristalina MCC (Roig Farma, Tarrasa, Barcelona)
- Estereato de Magnesio (Roig Farma, Tarrasa, Barcelona)
- Hilo
- Espátula
- Recipientes identificados.
- Tamices de malla de 200, 175, 125, 75 y 25  $\mu\text{m}$ .
- Agua destilada.
- Pipetas volumétricas de 10 y 1 ml.
- 36 Tubos de ensayo.
- Beakers de 50 ml.

##### B. EQUIPO

- Espectrofotómetro UV (Hitachi, modelo U-2000).
- Balanza (Scaltec, modelo SBC 31).

- Mezcladora (Turbula MBH).
- Máquina de comprimir excéntrica, punzón plano 12 mm diámetro. (Bonals A-300).
- Aparato de disolución (Turu Grau, modelo D-6), con método de paletas.
- Micrómetro electrónico digital (Comecta S.A).
- Durómetro (Schleuniger, modelo 2E/205).
- Friabilómetro (Erweka, mod. TAD).
- Tamizadora eléctrica (Retsch, mod. Vibro)

### 7.2.1 RECURSOS HUMANOS

Autora: Celia Cristina Cifuentes Barrios

Asesores: Lic. Estuardo Serrano Vives

Coasesor: Dr. Isidoro Caraballo

### 7.2.3 METODOLOGIA

#### 1. Tamización de Excipiente.

Se procedió a tamizar cantidad suficiente de Hidroxipropilmetilcelulosa mediante cinco tamices en cascada de 200  $\mu\text{m}$ , 175  $\mu\text{m}$ , 125  $\mu\text{m}$ , 75  $\mu\text{m}$ , 25  $\mu\text{m}$ , en la tamizadora eléctrica durante 10 minutos. Se recolectó la fracción del excipiente que estaba comprendido entre los tamices de 125  $\mu\text{m}$  y 175  $\mu\text{m}$ .

#### 2. Manufactura de comprimidos.

Se realizaron 4 lotes de 30 comprimidos de 600 mg, según formulación ensayada con concentración de 180 mg de Verapamilo-HCl y con Hidroxipropilmetilcelulosa (125-175  $\mu\text{m}$ ), las concentraciones de dicho excipiente fueron de 15, 20, 25, 30% p/p en 50 gr de muestra por cada lote (ver tabla 1).

LOTE	VERAPAMILO (mg)	HPMC % (p/p)
1	180	15
2	180	20
3	180	25
4	180	30

**Tabla 1.** Composición de los comprimidos de verapamilo.

Se pesaron los distintos componentes de la formulación, variando su composición porcentual en cada una de las mezclas. Se procedió a mezclar hidroxipropilmetilcelulosa, Verapamilo-HCl, lactosa, celulosa microcristalina, en la mezcladora por 10 minutos, luego se añadió el resto de componentes, mezclándose una segunda vez por 5 minutos. Considerado por el Grupo de Investigación en estudios anteriores como tiempo óptimo de mezclado para ésta formulación, tras realizar la correspondiente optimización (20).

Las mezclas de los lotes se comprimieron en una máquina de comprimir excéntrica, con un punzón plano de 12 mm de diámetro, a mediana fuerza de compresión aceptada por la formulación. El llenado de la cámara se realizó de forma manual.

### 3. Ensayo de Disolución.

Se sometió a las matrices a un ensayo de liberación modificado, diseñado en colaboración con la empresa Colorcon, para observar más rápidamente el comportamiento del excipiente y su capacidad de controlar la liberación del fármaco. Este ensayo se llevó a cabo en el aparato de disolución según USP 26, ajustado a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , en 900 ml de agua destilada, empleando el método de paleta, a una velocidad de rotación constante a 150 rpm.

Se tomaron de cada lote 6 tabletas, y se colocó una por paleta, fijada a la paleta mediante un hilo. Se recogieron 10 ml de las muestras de liberación de los 6 comprimidos de cada lote, a 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2 y 3 horas; colocándose en tubos de ensayo previamente limpios, secos e identificados.

#### 4. Espectrofotometría UV.

Las muestras recolectadas en el ensayo anterior, fueron analizadas en el espectrofotómetro UV a una longitud de 278 nm según USP 26. Para la lectura de la absorbancia, las soluciones fueron diluidas, se tomaron 0.5 ml de la solución recolectada, y se llevó a 10.5 ml con agua destilada.

#### 5. Curva de Calibración.

La curva de calibrado de Verapamilo HCl, se realizó con soluciones estándar con agua en diferentes concentraciones (ver tabla 2) según USP y se prosiguió a la medición con el espectrofotómetro.

Las soluciones se diluyeron a 0.5 ml en 10 ml de agua destilada. La absorbancia que se utilizó fue de 278 nm usando espectroscopía UV.

<b>PORCENTAJE DE VERAPAMILO HCL</b>	<b>CONCENTRACIÓN</b>
20%	0.0019 mg por ml
40%	0.0038 mg por ml
60%	0.0057 mg por ml
80%	0.0076 mg por ml
100%	0.0095 mg por ml
120%	0.0114 mg por ml

**Tabla 2.** Porcentaje de Verapamilo HCl.

Para el análisis de los datos se utilizó:

#### 6. Modelo de Higuchi.

La cantidad de sustancia activa liberada es una función lineal de la raíz cuadrada del tiempo.

$$Q = K \cdot t^{1/2} \quad \text{Ecuación A.}$$

Donde, Q es la cantidad de fármaco liberado; K es la constante de velocidad de Higuchi y t el tiempo de liberación.

#### 7. Ecuación de Korsmeyer.

Mediante el estudio del exponente de difusión (n) es posible conocer el tipo de mecanismo por el cual transcurre la liberación del fármaco para describir la cinética y el mecanismo de liberación. Se diferencian cuatro tipos de mecanismos de acuerdo con el valor de n. Cuando n tiene valor igual a 0.5, indica una liberación Fickiana (difusional), valores de n comprendidos entre 0.5 y 1, indican una liberación no-Fickiana o anómala, cuando n toma el valor de 1 el mecanismo de liberación se denomina transporte Caso II y por último si no es mayor de 1 se denomina súper Caso II. Por otro lado, cabe destacar que existen diferentes valores de exponente según la geometría del sistema (cilindro, película o esfera).

$$Q = K \cdot t^n \quad \text{Ecuación B.}$$

Donde, Q es la cantidad de fármaco liberado; K es la constante cinética; t el tiempo de liberación y n el exponente difusional.

#### 8. Ecuación de Peppas-Sahlin.

En este modelo, la liberación del fármaco desde matrices hidrófilas es descrito por dos mecanismos: la difusión a través de la capa de gel y la relajación de las cadenas del polímero. El primer término de la ecuación hace referencia al mecanismo de transporte difusional a través de la capa de gel formada y el segundo término hace referencia al mecanismo de transporte a través de las cadenas de polímero que se están relajando (gel incipiente). El hecho de que contribuya un término más que otro depende de la solubilidad del fármaco y de la velocidad con la que se establezca la capa de gel.

$$Q = K_d \cdot t^m + K_r \cdot t^{2m} \quad \text{Ecuación C.}$$

Donde,  $Q$  es la cantidad de fármaco liberado;  $K_d$  es la constante difusional;  $K_r$  es la constante de relajación;  $t$  el tiempo de liberación y  $m$  el exponente difusional que depende de la razón de aspecto del sistema en estudio.

### 7.3 Diseño de la Investigación

**7.3.1 Tipo de Estudio:** Experimental tipo Cuantitativo

**7.3.2 Diseño de Muestreo:** Se tomaron 6 tabletas aleatoriamente de cada lote para ensayos de disolución según USP 26. Se realizaron los ensayos de disolución y de espectroscopía UV según USP 26.

Los resultados se analizaron mediante gráficas del perfil de disolución de cada lote a través del programa Excel, y la interpretación de resultados se hará por medio de las ecuaciones de Higuchi, Korsmeyer, Peppas-Sahlin.

En el modelo de Higuchi, la cantidad de sustancia activa liberada es una función lineal de la raíz cuadrada del tiempo.

En el modelo de Korsmeyer, mediante el estudio del exponente de difusión ( $n$ ) es posible conocer el tipo de mecanismo por el cual transcurre la liberación del fármaco para describir la cinética y el mecanismo de liberación.

En el modelo de Peppas-Sahlin, la liberación del fármaco desde matrices hidrófilas es descrita por dos mecanismos, la difusión a través de la capa de gel y la relajación de las cadenas del polímero. Donde se hace referencia al mecanismo de transporte difusional a través de la capa de gel formada y al mecanismo de transporte a través de las cadenas de polímero que se están relajando (gel incipiente). El hecho de que contribuya un término más que otro depende de la solubilidad del fármaco y de la velocidad con la que se establezca la capa de gel.

## 8. RESULTADOS

### RESULTADOS LOTE I (15% p/p Hidroxipropilmetilcelulosa)

**Tabla 1.**  
VALORES DE ABSORBANCIA

Tiempo (min)	Medida I	Medida II	Medida III
0	0	0	0
15	0.0710	0.0770	0.0680
30	0.0820	0.0860	0.0790
60	0.0940	0.0880	0.0980
90	0.1090	0.1070	0.1000
120	0.1140	0.1110	0.1230
180	0.1220	0.1240	0.1270

Fuente: datos experimentales

**Tabla 2.**  
CONCENTRACIÓN DE DISOLUCIÓN (mg/ml)

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III	MEDIA
0	0	0	0	0
15	0.00477657	0.005138889	0.004595411	0.004836957
30	0.005440821	0.005682367	0.005259662	0.00546095
60	0.006165459	0.00580314	0.006407005	0.006125201
90	0.007071256	0.006950483	0.006527778	0.006849839
120	0.007373188	0.007192029	0.007916667	0.007493961
180	0.00785628	0.007977053	0.008158213	0.007997182
180	82.69768624	83.96898042	85.87592169	84.18086278

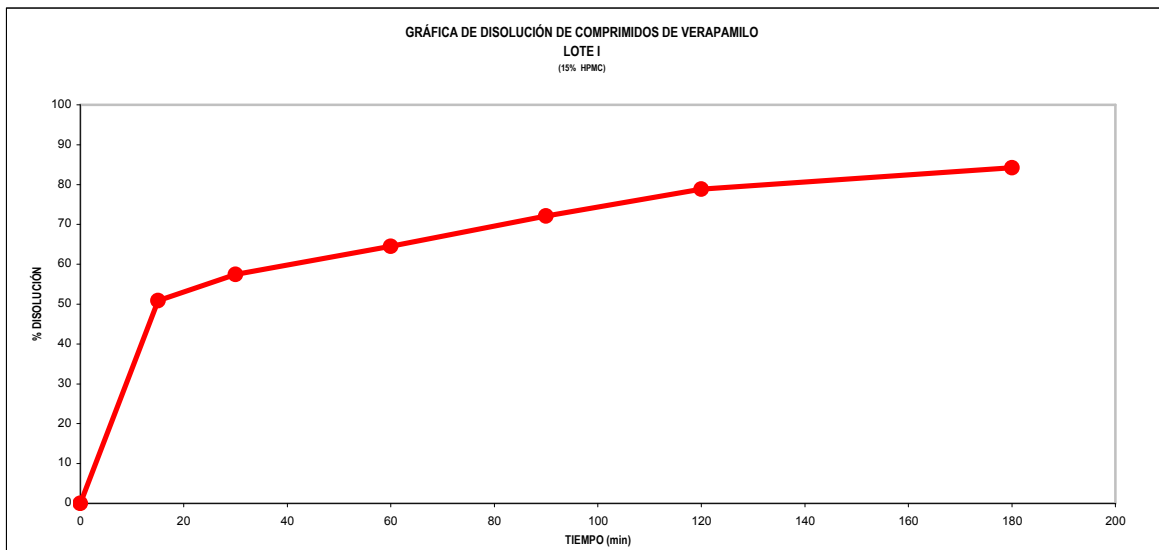
Fuente: datos experimentales

**Tabla 3.**  
PORCENTAJE DE LA CONCENTRACIÓN DE DISOLUCIÓN

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III	MEDIA
0	0	0	0	0
15	50.27968472	54.09356725	48.37274345	50.91533181
30	57.2718027	59.81439105	55.36486143	57.48368506
60	64.89956776	61.08568523	67.44215611	64.47580303
90	74.43427409	73.16297991	68.71345029	72.1035681
120	77.61250953	75.70556827	83.33333333	78.88380371

Fuente: datos experimentales

**Gráfica 1.**  
**PERFIL DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS DE VERAPAMILO**  
**LOTE I**  
 (15% p/p Hidroxipropilmetilcelulosa)



Fuente: datos experimentales

**RESULTADOS LOTE II (20% p/p Hidroxipropilmetilcelulosa)**

**Tabla 4.**  
**VALORES DE ABSORBANCIA**

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III
0	0.0000	0.0000	0.0000
15	0.0570	0.0550	0.0490
30	0.0680	0.0610	0.0650
60	0.0710	0.0780	0.0790
90	0.0840	0.0970	0.0960
120	0.0920	0.1040	0.1060
180	0.1060	0.1200	0.0990

Fuente: datos experimentales



**Tabla 5.**  
CONCENTRACIÓN DE DISOLUCIÓN (mg/ml)

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III	MEDIA
0	0	0	0	0
15	0.003931159	0.003810386	0.003448068	0.003729871
30	0.004595411	0.004172705	0.004414251	0.004394122
60	0.00477657	0.005199275	0.005259662	0.005078502
90	0.005561594	0.006346618	0.006286232	0.006064815
120	0.006044686	0.006769324	0.006890097	0.006568035
180	0.006890097	0.007735507	0.006467391	0.007030998

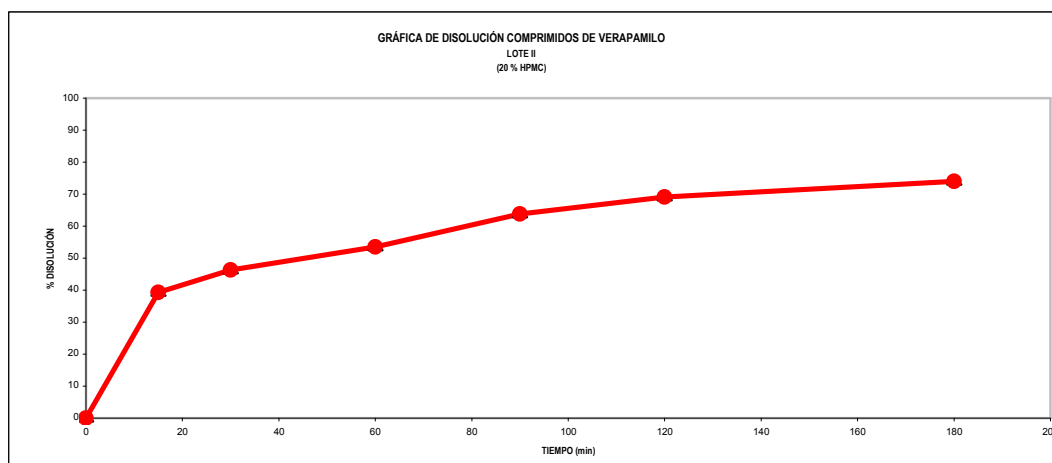
Fuente: datos experimentales

**Tabla 6.**  
PORCENTAJE DE LA CONCENTRACIÓN DE DISOLUCIÓN

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III	MEDIA
0	0	0	0	0
15	41.38062548	40.1093313	36.29544877	39.26180185
30	48.37274345	43.92321383	46.46580219	46.25391982
60	50.27968472	54.72921434	55.36486143	53.45792016
90	58.54309687	66.80650903	66.17086194	63.84015595
120	63.62827358	71.25603865	72.52733282	69.13721502
180	72.52733282	81.42639207	68.0778032	74.01050937

Fuente: datos experimentales

**Gráfica 2.**  
PERFIL DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS DE VERAPAMILO  
LOTE II  
(20% p/p Hidroxipropilmetilcelulosa)



Fuente: datos experimentales

## RESULTADOS LOTE III (25% p/p Hidroxipropilmetilcelulosa)

**Tabla 7.**  
VALORES DE ABSORBANCIA

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III
0	0	0	0
15	0.0310	0.0450	0.0520
30	0.0540	0.0630	0.0590
60	0.0720	0.0790	0.0810
90	0.0920	0.0980	0.1050
120	0.1010	0.1120	0.1240
180	0.1120	0.1240	0.1100

Fuente: datos experimentales

**Tabla 8.**  
CONCENTRACIÓN DE DISOLUCIÓN (mg/ml)

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III	MEDIA
0	0	0	0	0
15	0.002361111	0.003206522	0.003629227	0.00306562
30	0.00375	0.004293478	0.004051932	0.004031804
60	0.004836957	0.005259662	0.005380435	0.005159018
90	0.006044686	0.006407005	0.00682971	0.006427134
120	0.006588164	0.007252415	0.007977053	0.007272544
180	0.007252415	0.007977053	0.007131643	0.007453704

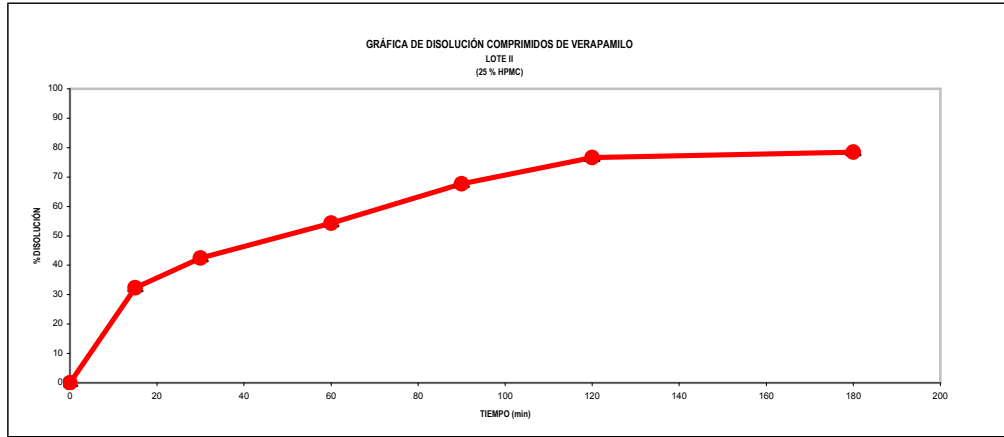
Fuente: datos experimentales

**Tabla 9.**  
PORCENTAJE DE LA CONCENTRACIÓN DE DISOLUCIÓN

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III	MEDIA
0	0	0	0	0
15	24.85380117	33.75286041	38.20239003	32.26968387
30	39.47368421	45.19450801	42.65191965	42.44003729
60	50.91533181	55.36486143	56.63615561	54.30544961
90	63.62827358	67.44215611	71.89168574	67.65403848
120	69.34909738	76.34121536	83.96898042	76.55309772
180	76.34121536	83.96898042	75.06992118	78.46003899

Fuente: datos experimentales

**Gráfica 3.**  
**PERFIL DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS DE VERAPAMILLO**  
**LOTE III**  
 (25% p/p Hidroxipropilmetilcelulosa)



Fuente: datos experimentales

**RESULTADOS DE LOTE IV (30% p/p Hidroxipropilmetilcelulosa)**

**Tabla 10.**  
**VALORES DE ABSORBANCIA**

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III
0	0	0	0
15	0.0190	0.0210	0.0250
30	0.0240	0.0290	0.0320
60	0.0300	0.0320	0.0360
90	0.0520	0.0570	0.0530
120	0.0780	0.0710	0.0763
180	0.1000	0.0980	0.0960

Fuente: datos experimentales

**Tabla 11.**  
CONCENTRACIÓN DE DISOLUCIÓN (mg/ml)

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III	MEDIA
0	0	0	0	0
15	0.001636473	0.001757246	0.001998792	0.001797504
30	0.001938406	0.002240338	0.002421498	0.002200081
60	0.002300725	0.002421498	0.002663043	0.002461755
90	0.003629227	0.003931159	0.003689614	0.00375
120	0.005199275	0.00477657	0.005096618	0.005024155
180	0.006527778	0.006407005	0.006286232	0.006407005

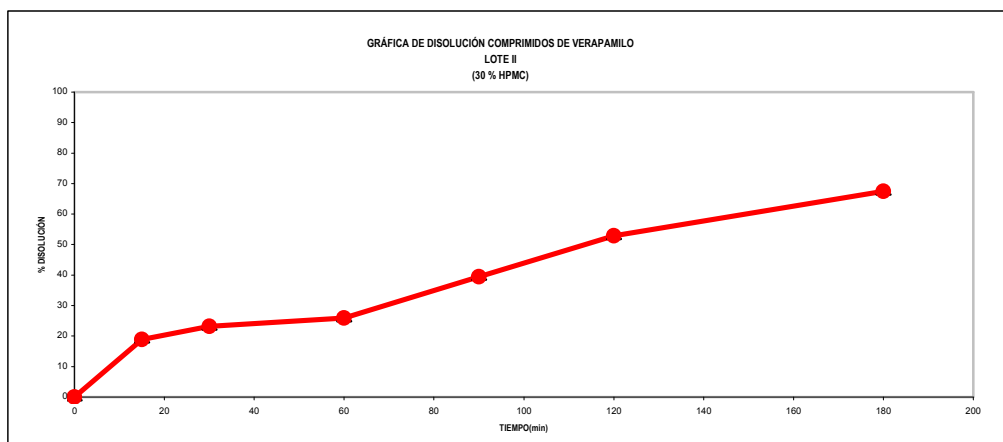
Fuente: datos experimentales

**Tabla 12.**  
PORCENTAJE DE LA CONCENTRACIÓN DE DISOLUCIÓN

TIEMPO (min)	MEDIDA I	MEDIDA II	MEDIDA III	MEDIA
0	0	0	0	0
15	17.2260361	18.49733028	21.03991864	18.92109501
30	20.40427155	23.58250699	25.48944826	23.15874227
60	24.21815408	25.48944826	28.03203661	25.91321298
90	38.20239003	41.38062548	38.83803712	39.47368421
120	54.72921434	50.27968472	53.64861429	52.88583778
180	68.71345029	67.44215611	66.17086194	67.44215611

Fuente: datos experimentales

**Gráfica 4.**  
PERFIL DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS DE VERAPAMILO  
LOTE IV  
(30% p/p Hidroxipropilmetilcelulosa)



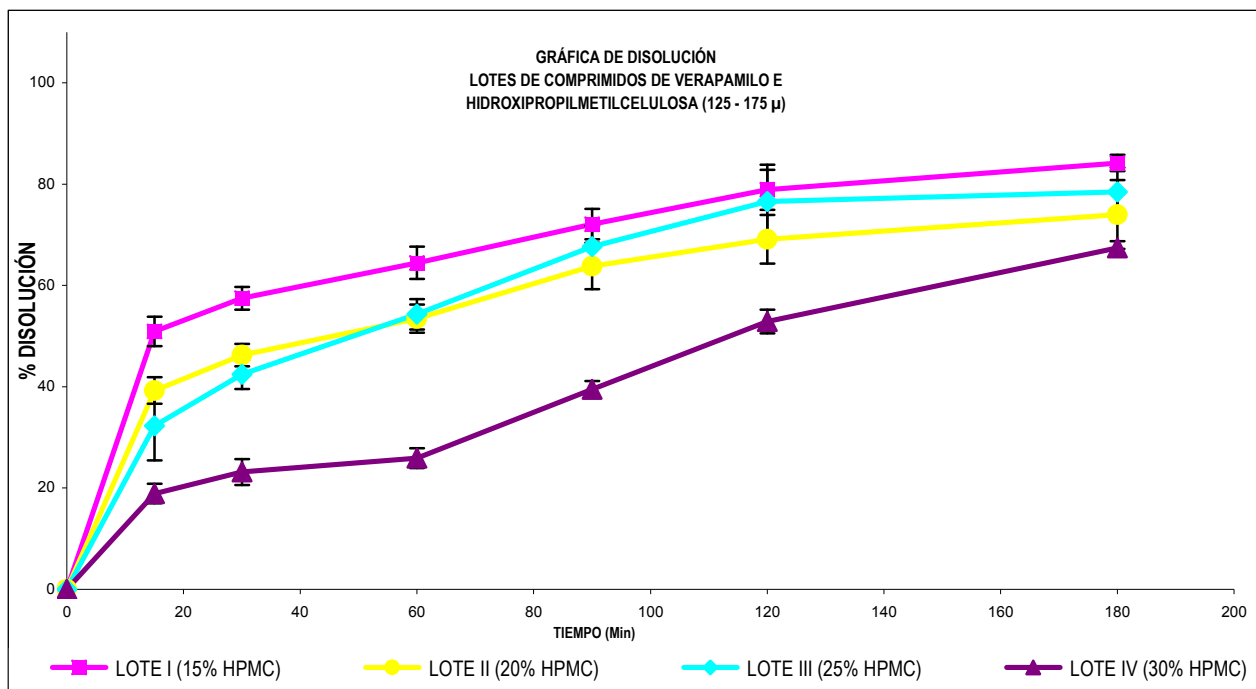
Fuente: datos experimentales

**Tabla 13.**  
**RESULTADOS DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN EN PORCENTAJE DE CONCENTRACIÓN DE**  
**LOS LOTES DE COMPRIMIDOS DE VERAPAMILO E HIDROXIPROPILMETILCELULOSA**  
**(125 $\mu$ -175 $\mu$ )**

	LOTE I	LOTE II	LOTE III	LOTE IV
TIEMPO (MIN)	(15% HPMC)	(20% HPMC)	(25% HPMC)	(30% HPMC)
0	0	0	0	0
15	50.91533181	39.26180185	32.26968387	18.92109501
30	57.48368506	46.25391982	42.44003729	23.15874227
60	64.47580303	53.45792016	54.30544961	25.91321298
90	72.1035681	63.84015595	67.65403848	39.47368421
120	78.88380371	69.13721502	76.55309772	52.88583778
180	84.18086278	74.01050937	78.46003899	67.44215611

Fuente: datos experimentales

**Gráfica 5.**  
**PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS LOTES DE COMPRIMIDOS DE VERAPAMILO E**  
**HIDROXIPROPILMETILCELULOSA (125 $\mu$  - 175  $\mu$ )**



Fuente: datos experimentales

**Tabla 14.**  
PORCENTAJE DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA EN LOS LOTES DE COMPRIMIDOS DE VERAPAMILO

Lote	% p/p	% v/v
1	15	13.174
2	20	16.829
3	25	21.574
4	30	25.521

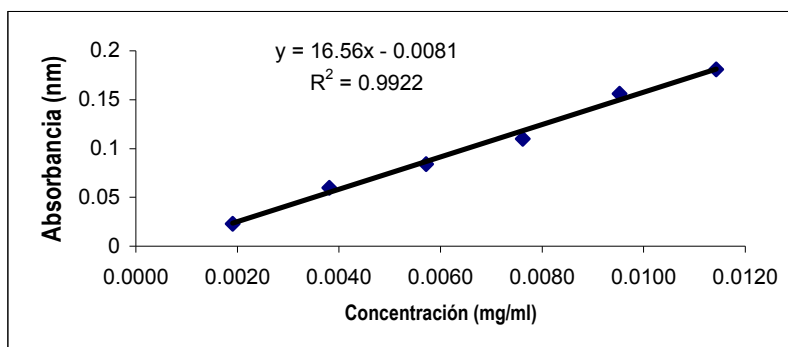
**Tabla 15.**  
DATOS CINÉTICOS DE LAS MATRICES ELABORADAS CON VERAPAMILO HCl E HIDROXIPROPILMETILCELULOSA (125  $\mu$ -175  $\mu$ )

Lote	% p/p	*Modelo Higuchi		*Modelo no lineal Korsmeier			*Peppas y Sahlin		
		b (% t <sup>-1/2</sup> )	r <sup>2</sup>	K (% t <sup>-n</sup> )	n	r <sup>2</sup>	K <sub>d</sub> (% t <sup>-m</sup> )	K <sub>r</sub> (% t <sup>-2m</sup> )	r <sup>2</sup>
1	15	3.4735	0.9935	<b>29,094</b>	0,212	0,998	17,479	-0,843	0,985
2	20	4.2431	0.9913	<b>19,568</b>	<b>0,267</b>	0,996	<b>13,664</b>	<b>-0,584</b>	0,994
3	25	6.1567	0.9944	7,179	<b>0,438</b>	0,986	<b>7,34</b>	<b>0,014</b>	0,986
4	30	5.2179	0.9313	2,356	0,649	0,972	2,98	0,474	0,976

Fuente: datos experimentales

\*Se aplicaron las ecuaciones A,B,C. (b: pendiente de Higuchi; K: constante de velocidad de la ecuación de Korsmeier; n: exponente difusional; K<sub>d</sub>: constante de difusión; K<sub>r</sub>: constante de relajación; m: exponente difusional de la ecuación de Peppas y Sahlin; r<sup>2</sup>: coeficiente de correlación al cuadrado).

**Gráfica 6.**  
RECTA DE CALIBRACIÓN PARA VERAPAMILO-HCl



Fuente: datos experimentales

## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En los perfiles de disolución obtenidos de las matrices hidrófilas de Verapamilo e Hidroxipropilmetilcelulosa 125-175  $\mu\text{m}$  (ver gráfica 5), se puede observar que los lotes con menor cantidad de excipiente, el fármaco se libera con mayor rapidez y viceversa, conforme la cantidad de excipiente va aumentando la liberación se hace más lenta. Esto se debe que cuanto menor sea la cantidad de excipiente, al penetrar el agua en la matriz no se establezca rápidamente una barrera de gel por toda la superficie de la misma, lo que hace que no esté controlada la liberación del fármaco.

A medida que se hidrata la matriz se forma una barrera de alta viscosidad. Lo que hace que la liberación del fármaco se produzca más rápido al no encontrar dicha barrera. Por el contrario cuando hay un exceso de excipiente, la barrera se forma demasiado viscosa lo que impide la liberación del fármaco en el sistema.

Se observa una liberación más rápida del fármaco en los lotes I, II que contienen 15% y 20% p/p de Hidroxipropilmetilcelulosa respectivamente, que en los lotes III y IV, cuyo contenido es de 25 y 30% p/p del mismo.

En el perfil de disolución del lote IV (25% p/p de Hidroxipropilmetilcelulosa), se puede observar que la matriz no es estable en el sistema, lo que produce una liberación poco controlada del fármaco.

Para estudiar la liberación del fármaco desde las matrices se han aplicado distintos modelos cinéticos: ecuación de Higuchi, análisis de regresión no lineal de Korsmeyer y de Pepas y Sahlin. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 15.

Al observar los perfiles de liberación y los datos cinéticos de los lotes II y III que contienen una carga intermedia de excipiente, se ajustan mejor a la cinética difusional de Higuchi. En la ecuación de Korsmeyer, estos lotes presentan exponentes ( $n$ ) cercanos a 0.5, y en la ecuación de Sahlin presentan bajos valores de  $K_r$  y altos en el caso de  $K_d$  confirmando que el mecanismo de liberación es principalmente por difusión del fármaco.

El perfil de liberación del lote IV muestra un exponente ( $n$ ) próximo a 1, lo que indica una cinética donde la liberación del fármaco ocurre por dos mecanismos simultáneos, difusión del fármaco y relajación de las cadenas del polímero o erosión de la matriz. En el modelo de Sahlin se observa un aumento de  $K_r$ , que coincide con un  $n$  de 0.474, lo que indica que en este último lote el mecanismo de liberación se puede deber principalmente a la relajación de las cadenas del polímero o erosión de la matriz. Cuando el contenido en excipiente es mayor, concretamente para el lote 4, el valor de  $K_r$  se ve incrementado y el exponente de la ecuación de Korsmeyer toma el valor de 0.649. Esto indica que en este lote el mecanismo por el que se libera el fármaco cambia, contribuyendo principalmente en el citado lote la relajación de las cadenas del polímero o la erosión de las capas más superficiales de la matriz.

El perfil de disolución del lote III que contiene 25% p/p (21.574% v/v) de Hidroxipropilmetilcelulosa dificulta un poco la interpretación del comportamiento de la liberación. Pero al observar la constante de Korsmeyer sugiere que hay un punto crítico dentro del intervalo de 15% y 20% p/p (13.174-16.829% v/v respectivamente) de Hidroxipropilmetilcelulosa. Los demás resultados obtenidos tras este análisis ponen de manifiesto la existencia de un punto crítico localizado entre un 20% y 25% p/p (16.829% - 21.574% v/v) de excipiente. La existencia de este punto crítico puede ser atribuida al umbral de percolación del mismo.

La localización del umbral de percolación del excipiente, entre 20-25% p/p (16.829% - 21.574% v/v) de Hidroxipropilmetilcelulosa, implica que por encima de un 25% p/p (21.574% v/v) de excipiente se forma un cluster percolante de excipiente que recorre toda la matriz. Este hecho hace que una vez que el comprimido está en contacto con agua, se establezca más rápidamente una barrera de gel por toda la superficie de la matriz, que controla la liberación del fármaco. Por debajo del 20% p/p de excipiente, éste no percuela el sistema, por lo que no se forma inicialmente la barrera de gel que rodea toda la superficie del comprimido, por lo tanto la liberación no está controlada por el paso a través de esta zona de alta viscosidad. Ya que éste a medida que se hidrata, forma una barrera de alta viscosidad, que es la que produce el verdadero control de la liberación del fármaco.

Al observar los datos puede concluirse que el lote II, que contiene un 20% p/p (16.829% v/v) de Hidroxipropilmetilcelulosa es el que está más cerca del umbral de percolación.



## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 El intervalo crítico atribuido al umbral de percolación del excipiente de Hidroxipropilmetilcelulosa de tamaño de partícula 125-175  $\mu\text{m}$  en este trabajo de investigación fue de 20% a 25% p/p lo que equivale a 16.829% a 21.574% v/v del excipiente.
- 10.2 El lote II de comprimidos de verapamilo con 20% p/p (16.829% v/v) de hidroxipropilmetilcelulosa (125-175  $\mu\text{m}$ ) es el lote que está más cerca del umbral de percolación del excipiente.
- 10.3 Los diferentes lotes conteniendo distintos porcentajes de excipiente demostraron diferentes perfiles de liberación del fármaco verapamilo.
- 10.4 A mayor porcentaje de excipiente en la formulación de las matrices hidrofílicas de verapamilo menor velocidad de liberación del fármaco.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Al realizar el ensayo de disolución tener debidamente preparada e identificada la cristalería para la recolección de las muestras, para evitar retrasos en los tiempos de recolección.
- 11.2 No olvidar realizar la lectura en el espectrofotómetro de los comprimidos de verapamilo a 278 nm.
- 11.3 Realizar más estudios en el extranjero y desarrollar la investigación en Guatemala para contribuir con nuevas experiencias y conocimiento para el mejor desarrollo de fármacos y con esto ayudar al desarrollo de la industria farmacéutica nacional.
- 11.4 Crear los vínculos y apoyo de trabajo conjunto de investigación entre la Universidad y la Industria Farmacéutica nacional.

## 12. REFERENCIAS

1. <http://www.siicsalud.com/dato/dat042/05304000.htm>
2. Bernard M.J., Ganem A., Melgoza L., Quintanar D. 2003. Sistemas de liberación modificada de activos farmacéuticos. Editorial Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. México. Págs.: (7, 8, 10, 13)
3. Vila Jato J.L. Remuñan M. C., Seijo B., Torres D. 2001. Tecnología Farmacéutica. Vol. II: Formas Farmacéuticas. Ed. Síntesis, S.A., Madrid, España. Cap. 8.
4. Därr A. Tecnología Farmacéutica. 1981. Ed. Acribia. Zaragoza, España. p. 323
5. Voigt R., Bornschein M. 1982. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Ed. Acribia. Zaragoza, España. p. 720.
6. Gibaldi M. 1984. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. 3ra. Edición. Editorial Lea & Febiger. Philadelphia, U.S.A. p. 121
7. Verdejo G. 1986. Liberación Controlada de Medicamentos. El Farmacéutico, No. 25. Págs.: (57-58, 61)
8. Holgado M.A., Fernández-Arévalo M., Rabasco A.M. 1990. Sistemas de liberación modificada. Vol. I. Conceptos, criterios de elección de fármacos y métodos de obtención biológicos y químicos". Revista Industria Farmacéutica. 5 (1) España. págs.: (109-115).
9. Boletín de Información Terapéutica. 2002. Especialidades farmacéuticas orales de liberación controlada. Vol. I No. II. Complejo Hospitalario universitario de Santiago. España.
10. Katime L., Hernández E., Sáez V., Lárez C., Perdomo G., Zaldivar D., Escobar J. 2003. Estudio de la liberación controlada de teofilina y aminofilina a partir de hidrogeles de poli(ácido acrílico-co-metacrilato de n-alquilo). III Congreso Internacional de Biomateriales BIOMAT. España.
11. Stauffer D., Aharony A., 1991. Introduction to Percolation Theory. 2<sup>nd</sup> Ed. Burgess Science Press. London. Cap. 1.
12. Hammersley J.M. 1983. Origins of Percolation Theory. Percolation structures and processes. The Israel Physical Society, Jerusalem; the American Institute of Physics. New York.
13. Efron A. 1994. Física y geometría del desorden. Editorial Hayka. Moscú.
14. Domb C., Sykes M. 1961. Cluster size in random mixtures and percolation. Physical Review. 122, (77-78).
15. Zallen R., Harvey H. 1971. Percolation on a continuum and the localization-deocalization transition in amorphous semiconductors. Physical Review. 12 págs.: 4471-4479.
16. Leuenberger H. Rohera B., Haas C. 1987. Percolation theory - a novel approach to solid dosage form design. International Journal of Pharmaceutics. 38 Págs.: 109-115.

17. Leuenberger H., Usteri M., Imanidis G., Winzap S. 1989. Percolation Theory, Fractal Geometry, and dosage form design. Pharmaceutica Acta Helvetiae. 64. Págs.: 34-39.
18. Rabasco A.M., Vela M.T., Fernández-Hervas M.J., García-Alvarez M., Fernández-Arévalo M. 1992. Application of percolation theory to the design of controlled release matrices of water-soluble drugs. Abstract Book of I European Congress of Pharmaceutical Sciences. Amsterdam. Octubre. Pág.: 71.
19. Caraballo I., Fernández-Arévalo M., Holgado M. A., Rabasco A. M., 1993. Application of percolation theory over the study of biopharmaceutical characteristics in inert matrix. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 18. Pág.: 130.
20. Caraballo I., Fernández-Arévalo M., Holgado M. A., Rabasco A. M., 1993. Percolation Theory: Application to the study of the release behaviour from inert matrix system. International Journal of Pharmaceutics. 96. Págs.: 175-181.
21. Fuertes I, Miranda A, Millan M, Caraballo I. 2006. Matrices hidrófilas: influencia del tamaño de partícula y de la solubilidad del fármaco. Cienc. Tecnol. Pharm. Número 16, Vol.3. págs.: 91-96.
22. Fernández-Hervás M.J., Vela M.T., Holgado M.A., Del Cerro J., Rabasco A.M. 1995. Determination of percolation thresholds in matrix type controlled release systems; application of a resistance analysis technique. International Journal of Pharmaceutics. 113. Págs.: 39-45.
23. Rabasco A.M. Biofarmacia y farmacocinética básica. 2000. En: Conceptos generales de farmacología. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid.
24. Quintanar-Guerrero D., Ganem-Rondero A. Tecnología de la liberación controlada. Vol. II. Pharmaceutical Technology en Español. United Kingdom. 1999. págs.: 44-47.
25. Miranda Antonia, Millán Mónica, Caraballo Isidoro. 2006. Study of the Critical Points in Lobenzarit Disodium Hydrophilic Matrices for Controlled Drug Delivery. Chem. Pharm. Bull. Número 54. Sección 5. Págs.: 598-602.
26. Leuenberger H, Leu R., Bonny. 1992. Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction. Drug. Dev. Industrial Pharm., Número 18. Págs.: 723-766.
27. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 27th. The Pharmaceutical Press. London. 1977. Págs.: 1663-1664.
28. Drug Information. American Hospital Formulary Service. AHFS. U.S.A. 1985. Págs.: 629-632.
29. Bot Plus 2005. España

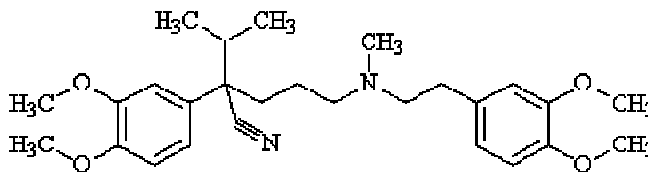
## ANEXOS

	Pág.
ANEXO 1. Datos sobre el Verapamilo HCl.....	47
ANEXO 2. Fotografías del Trabajo de Investigación.....	50

## ANEXO I. DATOS GENERALES DEL VERAPAMILLO

Verapamilo-HCl

Alfa-[3-[[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]metilamino]propil]-3,4-dimetoxi-alfa-(1-metiletil)bencenoacetonitrilo.

Fórmula Molecular :  $C_{27}H_{28}N_4 \cdot HCl$ 

Peso Molecular : 454.61

*Absorción:* Se absorbe en el tracto gastrointestinal. Actúa a los 20 a 30 minutos por vía intravenosa.

*Tratamiento para los efectos tóxicos:* Una sobredosis se debe realizar una tmesis o lavado y aspirado gástrico.

*Precauciones:* Puede reducir la presión arterial en pacientes hipertensos y se debe disminuir las dosis de antihipertensivo. Está contraindicado en shock cardiogénico, fallo cardíaco, cuando se usa con digitálicos y otros glicósidos debe usarse con precaución. No debe inyectarse con o inmediatamente después de la terapia con agentes bloqueantes beta-adrenérgicos

*Acción y Mecanismo:* Bloqueante de los canales lentos del calcio, perteneciente al grupo de las fenilalquilaminas. Actúa inhibiendo el proceso contráctil de la musculatura lisa vascular lo que se traduce en una vasodilatación arteriolar con una reducción de la resistencia periférica (postcarga). Sobre la circulación coronaria provoca dilatación generalizada, lo que determina un incremento del flujo sanguíneo y por consiguiente de la oxigenación miocárdica. Sobre el músculo cardíaco su acción es preferente, disminuyendo la contractibilidad e inhibiendo y retrasando de forma sustancial la conductividad cardíaca. Antiarrítmico de tipo IV. Antihipertensivo. Antianginoso. Vasodilatador periférico.

*Farmacocinética:* Vía (Oral): Su biodisponibilidad es del 20-35%, pudiendo duplicarse en cirrosis, debido a que en estos pacientes el metabolismo de primer paso que sufre el verapamilo está disminuido. Es absorbido rápidamente ( $T_{máx}$ : 1-2 h para formas orales normales, y de 6 h para las formas de liberación controlada). El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 90%. Es metabolizado en el hígado, originando metabolitos activos (nerverapamilo), siendo eliminado el 75% con la orina y el 20% con las heces, y en un 3-4% en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 6-12 h (en insuficiencia hepática 14-16 h). La fracción de la dosis eliminable mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal es insignificante.

*Indicaciones. Vía oral:*

- Angina De Pecho
- Hipertension Arterial
- Taquicardia Paroxística
- Aleteo

- Prevención secundaria postinfarto de miocardio en pacientes sin insuficiencia cardíaca durante la fase aguda.

*Vía iv:* Taquicardia supraventricular.

*Posología. Vía oral:*

- Prevención secundaria postinfarto de miocardio y angina de pecho, adultos: dosis usual, 360 mg/día (240-480 mg/día).
- Hipertensión arterial, adultos: dosis usual, 240 mg/día, aumentándose en caso necesario después de 1 semana a 360 mg/día y posteriormente hasta un máximo de 480 mg/día.
- Profilaxis de taquicardias supraventriculares: Adultos: dosis usual, 240-480 mg/día para pacientes no digitalizados y 120-360 mg/día para pacientes digitalizados. Niños: máximo 10 mg/kg/día en varias tomas.

*Vía iv (inyección lenta):*

- *Adultos:* inicialmente 5-10 mg (0,075-0,15 mg/kg) en inyección lenta en no menos de 2 min (3 min en ancianos). En caso necesario, administrar 10 mg (0,15 mg/kg) 30 min después de la primera dosis.
- *Niños:* Niños menores de 1 año: inicialmente 0,1-0,2 mg/kg (0,75-2 mg) como dosis única. En caso necesario, repetir la misma dosis a los 30 min. Realizar la administración bajo monitorización electrocardiográfica. Niños de 1-15 años: inicialmente 0,1-0,3 mg/kg en dosis única al menos durante 2 min. No exceder de 5 mg. En caso necesario, repetir la dosis a los 30 min.

*Contraindicaciones:*

- Hipersensibilidad conocida al verapamilo.
- Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado
- Arritmia sinusal excepto si existe un marcapasos implantado.
- Hipotensión
- Insuficiencia cardíaca.

*Advertencias Especiales:* La interrupción del tratamiento con bloqueantes de los canales lentos del calcio, deberá realizarse de forma paulatina, y bajo supervisión médica, en pacientes con angina de pecho, para evitar su empeoramiento y la inducción de una angina de pecho de rebote. Este medicamento puede alterar a un aumento (biológico) de transaminasas, bilirrubina, glucosa, lactato-deshidrogenasa y prolactina; reducción (biológica) de colesterol (total y LDL), hormona foliculo estimulante (FSH), insulina, hormona luteinizante (LH) y TSH.

*Embarazo:* Categoría C de la FDA. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

*Lactancia:* Este medicamento es excretado con la leche materna (relación leche/sangre: 0,23). No se han detectado cantidades de verapamilo o de sus metabolitos en el plasma del lactante. La Academia Americana de Pediatría considera el uso del verapamilo compatible con la lactancia materna.

*Niños:* La seguridad y eficacia de las formas orales de verapamilo no ha sido establecida en menores de 18 años.

*Ancianos:* Son más susceptibles al estreñimiento por verapamilo. El verapamilo tiene efecto inotrópico negativo, por lo que en ancianos con insuficiencia cardíaca no diagnosticada podría llegar a provocar un bloqueo aurículo-ventricular.

*Reacciones Adversas:* son en general, frecuentes aunque leves y transitorios. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema cardiovascular. El 15-25% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. Los efectos adversos más característicos son:

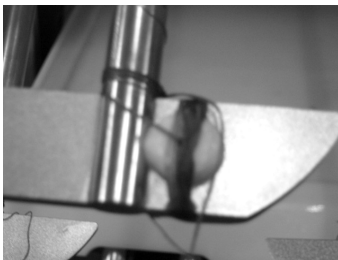
- Frecuentemente (10-25%): estreñimiento.

- Ocasionalmente (1-9%): alteraciones cardiovasculares (edema periférico en tobillos, hipotensión, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar), mareos, náuseas, cefalea, dermatitis y disnea.
- Raramente (<1%): palpitaciones, colapso, infarto de miocardio, alteraciones del sueño, depresión, visión borrosa, parestesia, somnolencia, astenia, confusión, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, prurito, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens- Johnson, petequias, sofocos, poliuria, nocturia, sudoración, impotencia, calambres musculares.
- Excepcionalmente (<<1%): asistolia (por vía iv), hepatitis, hiperplasia gingival, congestión nasal, ginecomastia; la administración iv incorrecta en forma de embolada a pacientes con inhibición auriculoventricular pre-existente patológica, o por bloqueantes beta-adrenérgicos, puede resultar fatal.

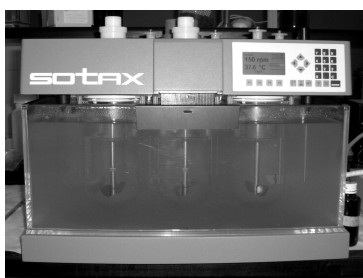
El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio intenso de hipotensión o cefalea.



## ANEXO 2. FOTOGRAFÍAS DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



Comprimido sujetado a la paleta con hilo en ensayo de Disolución.



Aparato Disolutor de paletas.



Máquina de comprimir excéntrica.