

ESTUDIO DE LA VELOCIDAD DE ENTRADA DE AGUA EN COMPRIMIDOS MATRICIALES DE PARACETAMOL

Inmaculada Fuertes Criado, Mónica Millán Jiménez, Antonia Miranda Lora, Isidoro Caraballo Rodríguez

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla.
C/ Profesor García González nº2, 41012 Sevilla

Introducción

Las matrices hidrófilas son formas de liberación controlada de fármacos que se obtienen mezclando el principio activo con polímeros hidrófilos, de forma que, en presencia de medios acuosos presentan una elevada capacidad gelificante.

La liberación del fármaco esta controlada por la difusión a través del gel y por la erosión de la matriz (4,5).

La Teoría de la Percolación es una teoría estadística que estudia sistemas desordenados en los cuales los componentes están distribuidos aleatoriamente en una red, permitiendo estudiar fenómenos críticos.

Un *cluster* es el conjunto de elementos de un mismo componente que se encuentran en contacto. Cuando se extiende por todo el sistema se denomina *cluster infinito o percolante* (1).

Uno de los conceptos más importantes de la Teoría de la Percolación es el *umbral de percolación*: concentración a la que existe la máxima probabilidad de que aparezca un cluster infinito o percolante de un componente (1).

La Teoría de la percolación hace una importante aportación al *diseño de sistemas matriciales de liberación controlada*: una vez conocidos los umbrales de percolación se evitará la realización de lotes innecesarios.

El *objetivo principal* es aplicar la teoría de la percolación al estudio de los perfiles de entrada

de agua de sistemas matriciales hidrofílicos de paracetamol para evaluar los procesos implicados y la existencia de puntos críticos.

Materiales y Métodos

Los comprimidos matriciales se prepararon usando paracetamol como fármaco y hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M) (150-200µm) como excipiente formador de matrices hidrófilas. El proceso de mezcla se realizó en una mezcladora (*Turbula GmbH, Basilea*) variando la composición porcentual de ambos componentes. El tiempo de mezcla fue de 3 minutos. Las mezclas obtenidas se sometieron a compresión en una máquina de comprimir excéntrica (*Bonal A-300*). Se elaboraron 6 lotes de comprimidos con diferente porcentaje de fármaco (60-95 %).

Para el estudio de la velocidad de entrada de agua en las matrices, se utilizó un aparato de Enslin modificado, constituido por un soporte poroso, que permite el paso de agua a través de él, donde se coloca la muestra; un sistema de nivelación de agua, que consiste en tubos de vidrio conectados entre si por dos llaves de tres vías y un deposito de agua que se coloca sobre una balanza de precisión.

Los ensayos se realizan por triplicado.

Una vez obtenidos los perfiles de entrada de agua de las matrices elaboradas, estos serán estudiados aplicando la ecuación de Davidsons y Peppas (2).

Resultados y Discusión

El objetivo principal de este trabajo está centrado en la aplicación de la Teoría de la Percolación al estudio del mecanismo de entrada de agua en matrices hidrófilas de paracetamol.

Al observar los perfiles de hidratación de las matrices elaboradas (figura 1) se observa un cambio en la velocidad de entrada de agua cuando la concentración del excipiente se encuentra entre 20-30 % p/p. El estudio del mecanismo de entrada de agua llevado a cabo realizando el ajuste cinético de los datos obtenidos a la ecuación Davidsons y Peppas, muestra en este intervalo un cambio de la constante de hinchamiento (tabla 1).

Se concluye que existe una concentración de excipiente por debajo de la cual la velocidad de entrada de agua aumenta de forma importante. Este cambio en la velocidad de hidratación puede ser debido a la presencia del umbral de percolación del excipiente.

La localización del umbral de percolación del excipiente, entre 20-30% p/p de HPMC K4M, implica que por encima de un 30% de excipiente se forma un cluster percolante de este componente que recorre toda la matriz. Este hecho hace que una vez que el comprimido está en contacto con agua, se forma una barrera de alta viscosidad por toda la superficie de la matriz, que controla la liberación del fármaco.

Lote	% paracetamol	K	n	R ²
1	95	27.360	-0.084	0.994
2	90	15.249	-0.047	0.997
3	80	4.636	-0.017	0.998
4	70	0.263	0.302	0.998
5	60	0.085	0.408	0.999

Tabla 1. Parámetros cinéticos obtenidos utilizando el modelo de Davidsons y Peppas.

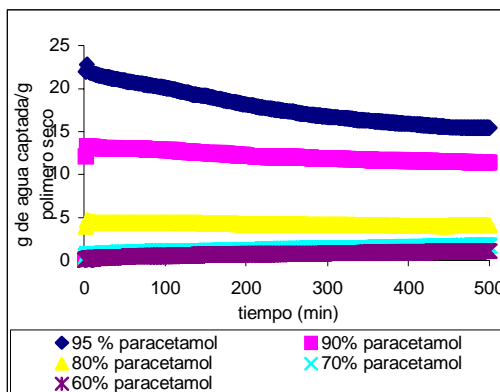


Figura 1. Porcentaje de agua respecto a polímero seco que penetra en las matrices elaboradas con diferente carga de HPMC K4M, en función del tiempo

Bibliografía

- 1) Millán M., Caraballo I., Rabasco A.M. "The role of the drug/excipient particle size ratio in the Percolation Model for tablets". Pharm. Res. 15, 2, 216-220 (1998).
- 2) Davidsons G.M., Peppas N.A. "Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. V. Relaxation-controlled transport in p(HEMA-co-MMA) copolymers". J. Control. Rel., 3, 243-258 (1986).
- 3) Velasco M.V., Ford J.L.; Rowe P., Rajabi-Siahboomi A.R. "Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets". J. Control. Rel., 57, 75-85 (1999).
- 4) Sia Heng P.W., Chan L.W., Easterbrook M.G., Li X. "Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets". J. Control. Rel., 76, 39-49 (2001)
- 5) Colombo P. " Swelling-controlled release in hidrogel matrices for oral route" Advanced drug delivery. review, 37-57 (1993).

Autor de contacto:

Nombre y apellidos: Mónica Millán Jiménez

e-mail: momillan@us.es

Institución: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Sevilla

Dirección: C/ Prof. García-González nº2

Ciudad: Sevilla

Tel.: 954556136

Fax: 954556726