

Polímeros Celulósicos y Vinílicos en la Formulación de Matrices Hidrofílicas: Cinética de Liberación y Evaluación del Modelo Cinético. Bioequivalencia *In Vitro* *

Alberto L. PEÑA ** y Raúl E. PEREDA

Rodríguez Peña 4727, 7600 Mar del Plata, Argentina

RESUMEN. Se evaluó el comportamiento de diferentes polímeros de derivados celulósicos y vinílicos utilizados en la elaboración de comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS) formulados como matriz hidrofílica. Se realizaron ensayos de disolución (USP XXIII) para comprimidos de AAS de liberación controlada, elaborándose los perfiles de disolución correspondientes. Los datos obtenidos fueron tratados empleando modelos que consideran la liberación del principio activo como procesos cinéticos de orden cero, primer orden y los modelos propuestos por Higuchi (raíz cuadrada del tiempo) y Hixson y Crowell (ley de la raíz cúbica), considerando al factor de determinación (r^2) como criterio comparativo. En modelos con alto factor de determinación, donde no puede distinguirse el mecanismo de liberación del principio activo, la bondad del ajuste fue evaluado por la estimación de la suma de cuadrados de los residuales del error; la ecuación con la mínima varianza estimada [$\sum(\omega-\bar{\omega})^2/n-2$] fue considerada como la que mejor ajusta y la presencia de diferencias estadísticamente significativas con los otros modelos se observó mediante el Test F (F critical $\alpha=0.05$). La bioequivalencia de las formulaciones se determinó mediante análisis de varianza del porcentaje de eficiencia de disolución (%ED), y mediante el método de Tuckey se estableció entre quienes existen diferencias significativas para un nivel de $p<0.05$. Se lograron buenos resultados con Carbopol al 60%, lográndose una matriz dura, erosionable con una cinética de pseudo-orden 0; con Carbopol al 10% y al 30%, asociado a Polietilenglicol 4000; con PVP en todas las proporciones (10%, 30% y 60%) con muy escasa influencia del porcentaje del polímero sobre los valores de disolución, verificándose una cinética de liberación de orden 1. En las formulaciones elaboradas con HPMC al 30% y al 60%, los comprimidos se disgregan inmediatamente al ser introducidos en el medio de disolución, por lo que no actúan como una forma farmacéutica de liberación controlada, pero al final de la experiencia se observa, por efecto de la agitación, la formación de un flóculo gelatinoso, transparente; por ello al analizar el mecanismo por el cual se libera el principio activo, se determinó que en ambas formulaciones la liberación del fármaco es dependiente de la velocidad de difusión del mismo a través del polímero (raíz cuadrada del tiempo).

SUMMARY. "Cellulose and Vinyl Polymers in the Formulation of Hydrophilic Matrix: Drug Release Kinetics and Evaluation of the Kinetic Model. In Vitro Bioequivalence". The behavior of different polymers of cellulose and vinyl derivatives, used in the elaboration of acetylsalicylic acid (ASA) tablets formulated as hydrophilic matrix, was evaluated. Dissolution trials (USP XXIII) for controlled release ASA tablets were carried out, being elaborated the corresponding dissolution profiles. The obtained data were treated employing models that consider the release of the active principle as kinetic processes of zero-order, first-order and the models proposed by Higuchi (square root time) and Hixson and Crowell (law of the cube root), considering to the correlation factor (r^2) as comparative approach. In models with high correlation factor, where it cannot be distinguished the release mechanism of the active principle, the kindness of the fitting was evaluated by estimating the residual sum of squares of the deviations; the equation with the least variance estimate [$\sum(\omega-\bar{\omega})^2/n-2$] was considered to be the best fit and its statistical significance with the other models was shown by the F Test (F critical $\alpha=0.05$). The bioequivalence of the formulations was determined by means of variance analysis of the percentage of dissolution efficiency (%ED), and by the Tuckey's method was established between who exist meaningful differences for a level of $p<0.05$. Good results were achieved with Carbopol to 60% being obtained a hard, erosionable matrix with a kinetics of zero pseudo-order; with Carbopol to 10% and to 30%, associated to Polietilenglicol 4000; with PVP in all the proportions (10%, 30% and 60%) with very scarce influence of the percentage of the polymer on the dissolution values, being verified a kinetics of first-order release. In the formulations elaborated with

PALABRAS CLAVE: Bioequivalencia *in vitro*, Liberación controlada, Matrices hidrofílicas, Polímeros.
KEY WORDS: *In vitro* Bioequivalence, Controlled released, Hydrophilic matrix, Polymers.

* Trabajo presentado en el VII Congreso Argentino del Medicamento, Agosto de 1998, Mar del Plata, Argentina

** Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: farmaceuticos@colfarmardelplata.com.ar

HPMC to 30% and 60%, the tablets disintegrated immediately after being introduced in the medium of dissolution, and therefore they do not act as a pharmaceutical form of controlled release; but at the end of the experience, for effect of the agitation, the formation of a jellied, transparent flocculo was observed; hereat, when analyzing the mechanism for which the active principle is released, it was determined that in both formulations the release of the drug is dependent of its diffusion speed through the polymer (square root of the time).

INTRODUCCION

Un medicamento puede ser considerado como un sistema más o menos complejo, conteniendo un principio activo que es liberado para alcanzar su sitio de absorción y luego sus receptores. Esta liberación significa que la sustancia medicamentosa se hace disponible para su absorción, en forma molecular o ionizada. Para ello deberá abandonar la forma farmacéutica sin sufrir fenómenos de asociación de sus constituyentes medicamentosos con otros principios activos ¹.

En terapéutica generalmente se busca una rápida liberación para lograr también una rápida absorción y que la acción biológica se produzca lo más pronto posible, pero en otros casos es indispensable y/o necesario diferir ó prolongar la liberación del principio activo, lo que produce una disminución de la velocidad de absorción ¹.

Las matrices hidrofílicas, formas farmacéuticas de liberación controlada, resultan de la compresión de una goma hidrófila no digerible (polímero) con un principio activo de relativa solubilidad ¹⁻³. El polímero se hincha por hidratación al ponerse en contacto con los líquidos del aparato digestivo ³, lo que produce una disminución de la velocidad de liberación del principio activo hasta un valor fijo y teóricamente constante ²; esta liberación del principio activo depende fundamentalmente de su poder de difusión a través del gel encerrado en el interior de una red generalmente constituida por canalículos más ó menos finos, que crea un soporte poroso llamado "esqueleto de la matriz" ¹⁻³. En algunas matrices se observa inicialmente un alto porcentaje de droga, por disolución rápida del principio activo en la superficie de la matriz, cantidad que se visualiza calculando el porcentaje liberado a tiempo cero (Lo) ¹⁻⁴.

El objetivo del presente trabajo fué evaluar el comportamiento de diferentes polímeros celulósicos y vinílicos en la elaboración de comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS) de liberación controlada, formulados como matriz hidrofílica, evitando los trastornos gástricos propios del AAS, prolongando el efecto en el tiempo y reduciendo la frecuencia en la dosis ⁵⁻⁶ y examinar los modelos cinéticos de liberación de la droga

con la finalidad de definir las condiciones para el diseño y producción de comprimidos de AAS con propiedades de liberación controlada.

MATERIALES Y METODOS

Elaboración de matrices hidrofílicas

Para la elaboración de las matrices hidrofílicas se utilizaron una serie de derivados celulósicos y vinílicos. Los polímeros celulósicos empleados fueron: metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y para las matrices de polímeros vinílicos se empleó polivinilpirrolidona (PVP) y Carbopol 930 (C), solo y asociado a polietilenglicol 4000 (CP).

Los comprimidos se elaboraron por compresión directa, con porcentajes del polímero del 10%, 30% y 60% ^{2,3}. Se calculó la dosis total (D_{total}) a introducir en una forma farmacéutica de liberación controlada, aplicando la ecuación de Nelson ⁷:

$$D_{total} = \frac{D_i + 0,693 D_b T}{t^{1/2}} =$$

Donde:

T = Tiempo que dura la Cp deseada = 12 h

$t^{1/2}$ = Tiempo de vida media de la droga (AAS = 4 horas) ⁸

D_i : dosis inicial (50 mg)

D_b : dosis que da un pico inicial a la Cp deseada en este caso, al no haber pérdida de principio activo por absorción $D_i = D_b$.

Ensayos de disolución

Los ensayos de disolución se realizaron con 6 comprimidos por formulación, según la normativas de la USP XXIII, para comprimidos de AAS de liberación controlada ⁹, seleccionándose el test N° 2 (paleta). Como medio de disolución se usó agua destilada (1000 ml) a 37 °C, utilizando un equipo de disolución de comprimidos Alycar de 6 vasos, a una velocidad de 30 rpm. Se tomaron muestras a los 20, 40, 60, 80, 100, 120, 180, 240, 360 y 480 min y las lecturas se realizaron en un espectrofotómetro: Shimadzu UV-160 A.

La cantidad disuelta de principio activo se determinó en base a la medida de la absorban-

cia a 265 nm, usando porciones filtradas de la solución ensayada (10 ml), con reposición de medio fresco y dilución adecuada con agua destilada, siendo necesario una comprobación con una solución estándar de concentración conocida de AAS (RS) calidad USP en el mismo medio (Q = a las 8 horas no menos del 70%)⁹.

Tratamiento estadístico de los resultados

Con los resultados obtenidos de los ensayos de disolución se elaboraron los perfiles correspondientes (Figs. 1-4) y los datos fueron tratados empleando modelos que consideran la liberación del principio activo como procesos cinéticos de cero y primer orden y los modelos matriz, propuesto por Higuchi (raíz cuadrada del tiempo)¹⁰ y la ley de la raíz cúbica de Hixson y Crowell¹¹, considerando al factor de determinación (r^2) como criterio comparativo.

En los casos donde existen altos coeficientes de correlación para varios modelos se hizo dificultoso distinguir con claridad el mecanismo de liberación de la droga; por ello fue necesario seleccionar otro método para este propósito¹²⁻¹⁴. Para posibilitar la comparación estadística, las

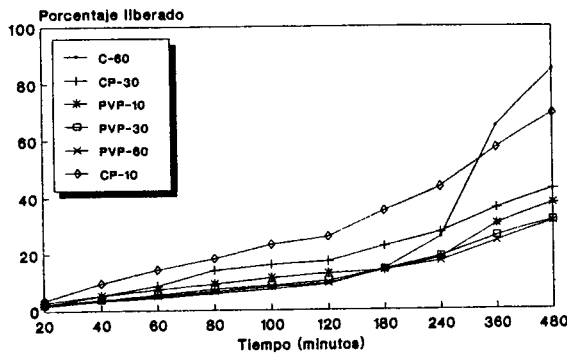


Figura 1. Porcentaje liberado en función del tiempo (Cinética de liberación de orden cero).

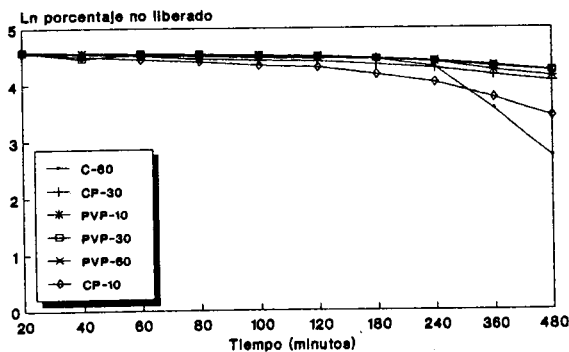


Figura 2. Logaritmo natural del porcentaje no liberado en función del tiempo (Cinética de liberación de primer orden).

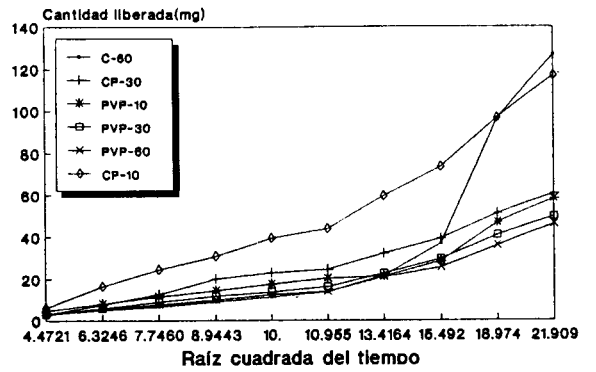


Figura 3. Cantidad liberada en función del tiempo. (Square root time)-Higuchi.

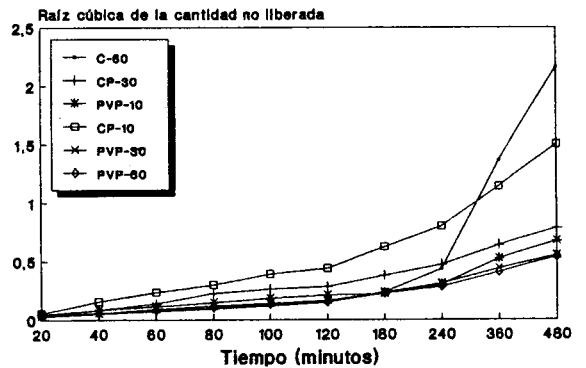


Figura 4. Ley de la raíz cúbica (Hixson & Crowell).

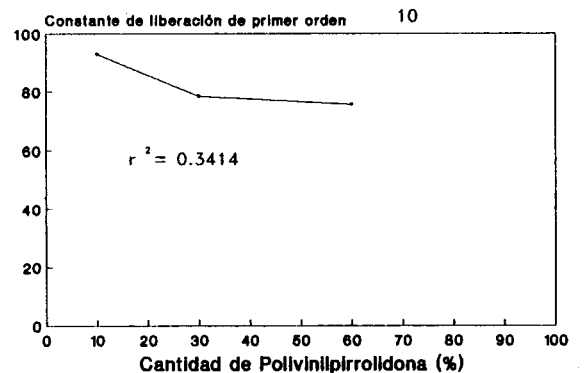


Figura 5. Correlación % polímero vs. constante de velocidad de liberación.

ecuaciones que explican la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica fueron corregidas de tal manera que la variable dependiente conservó la misma forma en todos los modelos, adoptando el siguiente aspecto: $\omega = 100 - K_0 \cdot t$ (cinética de liberación de orden cero), $\omega = e^{-kt} \cdot e^{ka}$ (cinética de liberación de primer orden), $\omega = 100 - K t^{1/2}$ (raíz cuadrada del tiempo) y $\omega = (3\sqrt{100 - Kt})^3$ (raíz cúbica), donde ω es el porcentaje de droga a ser liberado¹²⁻¹⁴.

La bondad del ajuste fue evaluado por la estimación de la suma de cuadrados de los residuales del error $\sum (\omega - \bar{\omega})^2$, donde ω es el obser-

vado y $\bar{\omega}$ es el valor ajustado del porcentaje de droga a ser liberado. Para la comparación, la sumatoria fue convertida en varianza estimada; para ello se dividió por $n-2$ grados de libertad ($n = 10$). La ecuación con la mínima varianza estimada [$\Sigma(\text{RESID})^2/n-2$] fue considerada como el mejor ajuste y las diferencias estadísticamente significativas con los otros modelos se observó mediante el Test F ($F_{\text{CRITICAL}} = 0,05$).

Una vez establecido el orden cinético para cada formulación, se calcularon los parámetros correspondientes al modelo estimado, esencialmente la constante de velocidad de liberación (K) y $t_{50\%}$ y $t_{90\%}$ (tiempo en que se disuelven el 50% y el 90% de principio activo, respectivamente). Estos datos nos permiten comprobar, al compararlo con una forma de liberación normal, si se comportan como forma farmacéutica de liberación controlada.

La bioequivalencia de las formulaciones se determinó mediante análisis de varianza del porcentaje de eficiencia de disolución (%ED)¹⁵ y mediante el método de Tuckey se estableció entre quienes existen diferencias significativas para un nivel de $p > 0,05$ ³.

Otros parámetros evaluados fueron los siguientes:

Valoración del principio activo (%SVD). Los comprimidos no deben contener menos del 90% ni más del 110% de la cantidad declarada de principio activo⁹.

Peso medio de los comprimidos. Se determinó el peso de los comprimidos elaborados (promedio \pm d.s.)⁹, pesándose 20 comprimidos de cada formulación con balanza electrónica de precisión (Acculab mod.V-121), midiéndose también el diámetro y espesor de los mismos.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los sistemas estudiados presentan diferencias en la constante de velocidad de disolución del principio activo (Tabla 1), que se explica considerando la naturaleza química del polímero, la velocidad de hidratación, gelificación e hinchamiento de las matrices en el medio que modulan la difusión y además la liberación es función de los grupos ionizables que estos poseen en su estructura, coincidente con lo reportado por otros autores¹⁶⁻¹⁸.

Las formulaciones C-10, C-30, CMC-10, CMC-30, CMC-60, MC-10, MC-30, MC-60, HPMC-30 y HPMC-60 no fueron consideradas, debido a que los comprimidos se disgregan rápidamente y no conservan la forma al final del ensayo de disolución.

La formulación C-60 presenta características muy particulares; analizando el modelo cinético mediante la suma de los mínimos cuadrados de los residuales del error, la bondad del ajuste corresponde a una cinética de orden cero, con un cambio del orden cinético a partir de las 4 h de iniciado el ensayo de disolución hasta el final del mismo, existiendo en este período del ensayo una mejor correlación para el modelo que indica una liberación del principio activo como un mecanismo de primer orden ($r^2=0,9965$), sobre el que sigue una cinética de orden cero ($r^2 = 0,9651$). La alta proporción del polímero presente en la formulación (60%) forma una matriz dura, erosionable, disminuyendo el diámetro de los canalículos internos de la misma, produciendo una lenta liberación del principio activo durante las primeras horas del ensayo, de tal manera que semeja una cinética de orden cero.

En las formulaciones CP-10 y CP-30, la bon-

Formulación	Orden cero		Primer orden		Raíz cuadrada		Raíz cúbica	
	r^2	$\Sigma(\text{RES})^2/n-2$	r^2	$\Sigma(\text{RES})^2/n-2$	r^2	$\Sigma(\text{RES})^2/n-2$	r^2	$\Sigma(\text{RES})^2/n-2$
C-60	0,9404	144,79	0,8787	*	0,8423	*	0,9073	573,97
CP-10	0,9742	69,21	0,9948	4,04	0,9961	267,69	0,9943	14,66
CP-30	0,9424	44,10	0,9697	6,84	0,9832	121,28	0,9618	27,23
PVP10	0,9760	24,71	0,9711	10,14	0,9437	80,07	0,9732	17,82
PVP30	0,9895	6,47	0,9963	0,58	0,9751	60,94	0,9946	3,16
PVP60	0,9946	4,05	0,9973	0,23	0,9806	68,60	0,9970	2,05
HPMC30	0,8353	*	0,9410	43,22	0,9633	81,32	0,9075	420,85
HPMC60	0,7514	@	0,8939	@	0,9145	@	0,8520	@

Tabla 1. Comparación de ajuste de datos usando el método de los mínimos cuadrados de los residuales del error, para matrices hidrofílicas. (*) No se aplicó este método. (@) El ajuste se realizó evaluando el factor de determinación r^2 .

dad del ajuste beneficia al modelo que considera un mecanismo de liberación del principio activo como una cinética de primer orden. El au-

mento del porcentaje de Carbopol (del 10 al 30%) alarga los tiempos medios de disolución $t_{50\%}$ y $t_{90\%}$ al doble de su valor (Tabla 2).

Formulación	Constante de liberación	$t_{50\%}$	$t_{90\%}$	Fd %	ED %
C-60	0,1872080 *	6,8	12,2	84,7	41,9
CP-10	0,0024710 **	4,9	16,4	69,1	58,3
CP-30	0,0011284 **	10,4	34,5	42,5	60,3
PVP-10	0,0009301 **	12,5	41,4	37,6	53,4
PVP-30	0,0007852 **	14,8	49,1	31,5	56,2
PVP-60	0,0007560 **	15,8	52,4	31,0	54,3

Tabla 2. Resumen de parámetros, según el modelo cinético estimado para cada formulación (valores promedio). *: constante de velocidad de liberación de orden cero; **: constante de velocidad de liberación de primer orden.

La presencia del PEG 4000 junto al Carbopol le da mayor consistencia a la matriz con respecto a las formulaciones que no lo incluyen, lo que hace que conserve su forma hasta el final del ensayo. Las formulaciones sin PEG 4000 (C-10, C-30 y C-60) se disgregan rápidamente en el medio de disolución. Las macromoléculas como el PVP forman con algunas drogas complejos moleculares, por lo que la solubilidad del fármaco depende de la solubilidad del complejo y de la constante de disociación del mismo; por ello se observa que el porcentaje de PVP presente en la formulaciones PVP-10, PVP-30 y PVP-60 no modifica significativamente la velocidad de liberación del principio activo desde la matriz: no existe relación lineal entre el porcentaje del polímero presente en la formulación y la constante de velocidad de liberación del principio activo ($r^2 = 0,3414$), (Figura 5), ni con el tiempo medio de disolución $t_{50\%}$ (Tabla 2).

Si bien en las formulaciones HPMC-30 y HPMC-60 los comprimidos se disgregan inmediatamente al ser introducidos en el medio de disolución, por lo que no actúan como una forma farmacéutica de liberación controlada, se las consideró para su análisis debido que al final de la experiencia se observa, por efecto de la agitación, la formación de un flóculo gelatinoso, transparente, semejando una matriz gelificada e hinchada; por ello al analizar el mecanismo por el cual se libera el principio activo se determinó que en ambas formulaciones la liberación del fármaco es dependiente de la velocidad de difusión del mismo a través del polímero, que una vez disperso en el medio de disolución se gelifica e hincha, encerrando al principio activo y produciendo una liberación más lenta, que de-

pende de la difusión de mismo a través del polímero (raíz cuadrada del tiempo). Para las formulaciones HPMC-30, mediante el análisis de la suma de cuadrados de los residuales del error, se obtuvo aceptable linealidad para los modelos cinéticos de primer orden y modelo matriz (raíz cuadrada del tiempo), no pudiéndose distinguir el modelo más adecuado por el Test F; por ello y con la finalidad de encontrar el mecanismo exacto de liberación del principio activo fué necesario utilizar un test más riguroso.

Para ello se determinó la linealidad entre la constante de velocidad de liberación (dQ/dt) en función de la cantidad acumulativa liberada (Q) para el mecanismo de liberación de primer orden y para el modelo matriz (Higuchi) la constante (dQ/dt) es inversamente proporcional a la cantidad acumulativa de droga liberada ($1/Q$)¹²⁻¹⁴. Se verificó solamente correlación lineal para dQ/dt vs. $1/Q$ ($r^2 = 0,9432$) comparada con dQ/dt vs. Q ($r^2 = 0,2326$), indicando que el mejor modelo estimado es el que explica una liberación del principio activo controlada por la difusión del mismo, a través del polímero¹²⁻¹⁴ (modelo matriz).

En la formulación HPMC-60, el modelo cinético estimado corresponde también al propuesto por Higuchi (raíz cuadrada del tiempo), considerando al factor de determinación r^2 como criterio comparativo (Tabla 3)

Como resultado del análisis de varianza de los valores medios de ED%, se estableció que no todas las formulaciones son bioequivalentes entre sí; a fin de determinar entre quiénes existen diferencias estadísticamente significativas, se aplicó el método de comparación de Tuckey para un nivel de significación de $p < 0,05$. Los resultados se observan en la Tabla 4.

Formulación	TEST F [F CRITICAL - 3,44 ($\alpha = 0,05$)]
C-60	cinética de liberación de orden cero / raíz cúbica (I)
CP- 10	Cinética de liberación de primer orden
CP- 30	Cinética de liberación de primer orden
PVP- 10	Cinética de liberación de orden cero / Cinética de liberación de primer orden / raíz cúbica (I)
PVP- 30	Cinética de liberación de primer orden
PVP- 60	Cinética de liberación de primer orden
HPMC- 30	Cinética de liberación de primer orden /raíz cuadrada del tiempo (II)
HPMC- 60	Raíz cuadrada del tiempo (III)

Tabla 3. Determinación de diferencias estadísticamente significativas entre los modelos cinéticos por el Test F, para un nivel de significación $p < 0,05$. (I) El mecanismo más adecuado se determinó mediante la suma de los cuadrados de los residuales del error. (II) El mecanismo de liberación del principio activo más adecuado se obtuvo evaluando la linealidad entre dQ/dt vs. Q (primer orden) y dQ/dt vs. $1/Q$ (raíz cuadrada del tiempo)¹²⁻¹⁴. (III) El mejor modelo estimado se obtuvo comparando los factores de correlación r^2 .

bioequivalentes	bioequivalentes	bioequivalentes	bioequivalentes
CP-10	PVP-10	C-60	CP-30
PVP-30	PVP-60	-	-

Tabla 4. Formulaciones bioequivalentes entre sí, por aplicación del método de comparación de Tuckey, para un nivel de significación $p < 0,05$.

La Tabla 5 muestra el retardo en la liberación del 50% del principio activo con respecto a un comprimido de liberación normal.

Formulación	Retardo en la liberación del principio activo
C-60	9 veces
CP-10	6 veces
CP-30	13 veces
PVP-10	16 veces
PVP-30	19 veces
PVP-60	20 veces

Tabla 5. Retardo experimentado en la liberación del 50% del principio activo desde las matrices hidrofílicas, con respecto a un comprimido de liberación normal ($t_{50\% \text{ control}}: 0,78 \text{ h}$).

CONCLUSIONES

Las formulaciones analizadas (excepto HPMC-30 y HPMC-60) funcionan como formas farmacéuticas de liberación controlada y muestran cinéticas de liberación del principio activo que se ajustan, en su mayoría, al modelo cinético de primer orden. La variación de la velocidad de liberación del fármaco depende de la natura-

leza química del polímero con el que fueron elaboradas.

En los requerimientos de tolerancia del ensayo de disolución de la USP XXIII se establece que el porcentaje disuelto de principio activo, para comprimidos de AAS de liberación controlada, a las 8 horas de iniciado el mismo no debe ser inferior del 70%. De las formulaciones analizadas, solamente la C-60 cumple con esta normativa (84,7%), y el porcentaje disuelto de la formulación CP-10 está muy cercano a este valor (69,1%).

El título (%SVD) de todas las formulaciones elaboradas está comprendido dentro de los requerimientos de la USP XXIII ($100\% \pm 10\%$).

A excepción de CP-10, en las restantes formulaciones no se observa período de latencia, lo cual se debe a que inicialmente se produce una liberación rápida, producto de la disolución del fármaco ubicado en la superficie de contacto del comprimido (efecto "burst").

El trabajo pone de manifiesto el comportamiento de estos polímeros asociados al AAS en las condiciones antes descritas, lo que posibilitará la mezcla de los mismos a fin de modular la liberación del fármaco de acuerdo al perfil requerido.

Agradecimientos: El autor agradece a los Dres. Eduardo Quiroga y Alicia Viñas, del Laboratorio de Control de Calidad e Investigaciones Científicas del Colegio de Farmacéuticos de la Pcia. de Bs. As., por los ensayos de disolución.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Buri, P. (1976) *J. Suisse Pharmacie* **114**: 405-11
2. Lefort des Ylouses, D. & C. Brossard (1976) "Matrices a action prolongée" Sciences et Techniques Pharmaceutiques, 8eme. Colloque Pharmaceutique International-Montpellier, Tome 5 N° 6
3. Cid Carcamo, E. (1992) "Control de Calidad Biofarmacéutico de Medicamentos" Imprenta Balgraf Ltda, Santiago de Chile.
4. Rizk, S., C. Duru, D. Gaudy, M. Jacob, P. Colombo & G. Massimo (1994) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **20**: 2563-74
5. Botstein, P. (1987) *Drug Inf. Journal* **21**: 217-9
6. Nairn, G. (1969) *Can. Pharm. J.* **102**: 368-9
7. Nelson, E. (1957) *J. Amer. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)* **46**: 572- FALTA ULTIMA PAGINA
8. Remington's Pharmaceutical Sciences (1987) Ed. Médica Panamericana, Mexico D.F., págs. 2004, 2249
9. U. S. Pharmacopeia XXIII (1995) Pág. 1834
10. Higuchi ,T. (1963) *J. Pharm. Sci.* **52**: 1445-9
11. Colegio de Farmaceuticos de La Provincia de Buenos Aires (1990-1991) Curso de Actualización Profesional a Distancia: "Biodisponibilidad y Nuevas Formas Farmacéuticas" BIFASE, Vol 4 Nos. 7-12 y Vol 5 Nos. 1-3
12. Ritschel W. & R. Udeshi (1987) *Pharm. Ind.* **49**: 734-9
13. Bamba O., F. Puisieux, J.P. Marty & J.T. Carstensen (1979) *Int. J. Pharm.* **2**: 307-15
14. Benita S. , A. Hoffman & M. Donbrow (1985) *J. Pharm. Pharmacol.* **37**: 391-5
15. Khan,K & C.T. Rhodes (1975) *J. Pharm. Pharmacol.* **27**: 48-9
16. Bottenberg,P., R. Cleymaet, C. Muinek, P. Remon, D. Coomans, Y. Michotte & D. Slop (1991) *J. Pharm. Pharmacol.* **43**: 457-67
17. Lehr, C., J. Bounstra, E. Sohaeht & E. Jungiger (1992) *Int. J. Pharm.* **78**: 43-8
18. Chitnis,V.S., V.S. Malshe & J.K. Lalla (1991) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **17**: 879-92