

## Efecto del Ácido Esteárico sobre las Propiedades de Matrices Flotantes de Metronidazol/Carbopol971P NF

Belem LARA-HERNÁNDEZ <sup>1</sup>, Alejandra HERNÁNDEZ-LEÓN <sup>2</sup>  
& Leopoldo VILLAFUERTE-ROBLES <sup>1</sup> \*

<sup>1</sup> *Departamento de Farmacia de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional de México. Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomas, C. P. 11340, Distrito Federal, México.*

<sup>2</sup> *Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, C. P. 04960, D. F. México*

**RESUMEN.** Se estudiaron las propiedades de las tabletas de metronidazol/ Carbopol971P NF de liberación sostenida, variando la proporción del lubricante, con y sin bicarbonato de sodio. Las variables estudiadas incluyen la dureza y la presión de expulsión de las tabletas, el perfil de liberación del fármaco, la cinética de hidratación de las matrices y el tiempo de flotación. Las tabletas sin bicarbonato no flotaron; con bicarbonato flotaron en promedio 6 h. La liberación del fármaco aumenta conforme aumenta el contenido de ácido esteárico de las tabletas. La misma tendencia se observa con matrices que contienen bicarbonato de sodio, sin embargo, la liberación es menor.

**SUMMARY.** "Effect of Stearic Acid on the Properties of Metronidazole/ Carbopol971P NF Floating Matrices". The properties of metronidazole/Carbopol971P NF sustained release tablets have been studied varying the proportion of the lubricant on formulations with and without sodium bicarbonate. The variables studied include the tablet hardness and the ejection pressure, the drug release profile, the hydration kinetics and the floating behavior. Tablets without bicarbonate did not float while those with bicarbonate floated an average of 6 h. The drug release increases with increasing concentrations of stearic acid in the tablets. The same trend is observed with matrices containing sodium bicarbonate however the drug release is lesser.

### INTRODUCCIÓN

Los sistemas de suministro de fármacos se han desarrollado de una manera más detallada a medida que se tuvo un mejor conocimiento de los parámetros fisicoquímicos y biológicos relativos a su desempeño en el organismo. Las formas farmacéuticas convencionales se diseñan para proveer de una concentración o cantidad específica de un fármaco en la circulación sistémica sin ningún control sobre la liberación del fármaco, mientras que los sistemas con control de liberación permiten dicha liberación a una velocidad predeterminada, predecible y controlada.

Un factor que limita la utilización de la liberación controlada, por la vía de administración oral, es el hecho de que no todos los fármacos se absorben uniformemente a través de todo el tracto gastrointestinal (TGI). Algunos fármacos sólo son absorbidos en una determinada por-

ción del TGI o se absorben de manera variable en sus varios segmentos. Estos fármacos se dice que tienen una ventana de absorción, la cual identifica la región del TGI donde se lleva a cabo la absorción más importante o de mayor cuantía. Una ventana de absorción se presenta cuando existen condiciones fisicoquímicas, fisiológicas o bioquímicas que así lo determinan. Así, por ejemplo, los fármacos que tienen solubilidades o estabilidades dependientes del pH sólo serían suficientemente solubles o estables en determinados lugares del TGI y solo ahí podrían absorberse suficientemente <sup>1</sup>.

Las formulaciones orales de liberación sostenida con fármacos que pudieran ser mal absorbidos a su paso por el tracto gastrointestinal serían desventajosas. En esta perspectiva, algunos fármacos podrían no ser convenientes para la administración con una formulación de liberación sostenida si es que no se pueden retener

**PALABRAS CLAVE:** Ácido esteárico, Bicarbonato de sodio, Hidratación de matrices, Perfil de liberación sostenida, Tabletas flotantes.

**KEY WORDS:** Floating tablets, Matrices hydration, Sodium bicarbonate, Stearic acid, Sustained release profile.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: lvillaro@encb.ipn.mx

en alguna parte del tracto gastrointestinal que les sea favorable para ser absorbidos eficientemente, por ejemplo en el estómago <sup>2</sup>.

Los sistemas flotantes intragástricos se han utilizado en la tecnología farmacéutica para liberar sustancias activas en un sitio específico. Para este fin y entre otros, uno de los sistemas que sería adecuado para mantener flotando la forma farmacéutica en el estómago sería aquel basado en la disminución de la densidad de las matrices con la ayuda del dióxido de carbono formado por el bicarbonato de sodio en contacto con un medio ácido como el encontrado en los fluidos del estómago <sup>3</sup>.

Los sistemas de suministro de fármacos que son flotantes parecen ofrecer una mayor seguridad clínica en comparación con otros medios de retención gástrica <sup>4</sup>. Los sistemas de suministro de fármacos que flotan en el medio gástrico son capaces de prolongar el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en el estómago y, con esto, de mejorar la actividad local o de mejorar la estabilidad y absorción de los fármacos <sup>5</sup>.

La utilización de polímeros hidrofílicos es actualmente uno de los métodos más usados para controlar la liberación de los fármacos en las formulaciones de formas de dosificación farmacéutica orales. El carbopol971P NF es uno de los polímeros de la serie de los carbómeros. Estos polímeros se hidratan, absorben agua y se hinchan rápidamente. Su naturaleza hidrofílica y su estructura con un grado elevado de enlazamiento transversal les hacen adecuados para su utilización en sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada <sup>6</sup>. El carbopol971P NF tiene propiedades semi-entéricas que permiten una liberación lenta de los fármacos en el estómago mientras que los libera rápidamente conforme el pH aumenta en el TGI. Los carbopoles, en general, presentan como rasgo característico una hidratación y formación de un estado de gel de manera muy rápida y eficiente <sup>7</sup>. Sin embargo, su procesamiento para formar tabletas se ve dificultado por la gran adhesividad a las herramientas de compresión.

El ácido esteárico se utiliza ampliamente en las formulaciones sólidas como lubricante para tabletas aunque también puede utilizarse como aglutinante <sup>8</sup>, pero también se lo ha utilizado para la liberación controlada a través de la dispersión de fármacos en microesferas de ceras o grasas. Estas microesferas se han obtenido por el procedimiento de aspersión y congelamiento. Mezclas de diclofenaco con materiales grasos como el monoestearato de glicerilo disminuyen su velocidad de disolución conforme aumenta la

proporción de este material graso en la formulación. En contraste, el ácido esteárico pareciera permitir la canalización del fármaco desde la matriz cerosa de monoestearato de glicerilo. En este tipo de preparaciones de liberación controlada se ha utilizado como medio de dispersión de las microesferas un polímero hidrofílico, la polivinilpirrolidona (PVP). El aumento en la proporción del agente dispersante en la formulación (PVP) produjo un aumento en la velocidad de liberación del fármaco <sup>9</sup>.

En un diseño experimental semejante al anterior, el ácido esteárico se ha utilizado junto con excipientes hidrofílicos para obtener micropartículas de felodipina por el método de aspersión-congelamiento. En este caso particular, el efecto de la presencia de los excipientes hidrofílicos fue considerado como despreciable. La disolución de felodipina desde matrices con 50% o más de ácido de esteárico llegó a aproximadamente 20% después de 7 h <sup>10</sup>.

El ácido esteárico se ha utilizado también como aglutinante y como medio de control de la liberación de formulaciones de teofilina. Se ha utilizado para controlar la velocidad de disolución de sistemas de dosificación cilíndricos obtenidos por extrusión <sup>11</sup>.

La liberación de teofilina desde tabletas hechas con una mezcla de gránulos hidrofóbicos (un tercio del ácido esteárico) y gránulos de un polímero hidrofílico (HPMC) muestra que la velocidad de disolución disminuye progresivamente conforme la porción hidrofóbica de la mezcla aumenta desde un 10% hasta 90% del peso total de las tabletas <sup>12</sup>.

El objetivo de este estudio es examinar el efecto del ácido esteárico y el bicarbonato de sodio sobre el desempeño de hidratación y flotación, sobre las propiedades de tableteo así como sobre el perfil de liberación desde matrices de carbopol971P NF utilizando como modelo el fármaco metronidazol. Los resultados aumentarían el conocimiento que actualmente se tiene de la bondad de este tipo de formulaciones para su procesamiento en forma de tabletas, su flotabilidad y sobre el control de la liberación desde este tipo de matrices.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Materiales*

Los excipientes carbopol971P NF, una marca de un polímero del ácido acrílico de elevado peso molecular producido por B.F. Goodrich Co., obtenido de Noveon-México, el ácido esteárico y el fármaco metronidazol obtenido de Química Alkano-México, fueron usados tal co-

mo se recibieron. El bicarbonato de sodio utilizado, provisto por J.T. Baker-México, era de calidad analítica.

### ***Preparación de las matrices***

Como un paso previo a la preparación de las matrices, el fármaco se pulverizó en un molino analítico a 20 000 rpm (Tekmar A-10, Janke und Kunkel GmbH, Alemania), durante 1 min. El bicarbonato de sodio se pulverizó en un mortero durante 10 min. El ácido esteárico se paso por una malla número 30 antes de utilizarse.

En una primera serie de tabletas, se fabricaron matrices con 150 mg de metronidazol y 450 mg de carbopol971P NF, para dar un peso total de 600 mg por tableta. En esta serie, parte del polímero se sustituyó con ácido esteárico en proporciones de 50, 100 y 150 mg/tab., manteniendo el peso total en 600 mg/tab.

En una segunda serie de matrices, se sustituyeron 54 mg del polímero por la misma cantidad de bicarbonato de sodio. Se fabricaron matrices con las mismas proporciones de metronidazol y ácido esteárico antes mencionadas.

El polvo de metronidazol, polímero y bicarbonato correspondiente a 20 tabletas se mezcló en un mortero, con una espátula, durante 20 min, después de lo cual se agregó el ácido esteárico y se continuó mezclando por otros 10 min. El peso correspondiente a una tableta se comprimó a 55 MPa durante 10 seg, utilizando una prensa hidráulica y un juego de punzones planos de 12.5 mm de diámetro adecuados para la compresión en la prensa hidráulica.

### ***Características de compresión de las tabletas***

La determinación de la presión de expulsión de las tabletas se realizó enseguida de haberse comprimido, midiendo la presión necesaria para liberarlas desde la matriz en que fueron comprimidas. La medición se realizó con prensas hidráulicas de diferentes capacidades y que cuentan con manómetros con una aguja de arrastre. Utilizando prensas hidráulicas de características similares a las anteriores se midió la dureza de las tabletas, expresada como la presión necesaria para la fractura de las tabletas colocadas diametralmente.

### ***Hidratación de las matrices y su tiempo de flotación***

El hinchamiento de las matrices se determinó midiendo la expansión radial y axial de las matrices durante su exposición al medio de disolu-

ción. Las dimensiones iniciales de cada matriz se midieron con un calibrador (General Tools, New York), antes de iniciar los estudios de disolución. Las pruebas de hidratación de las matrices se realizaron utilizando las mismas condiciones descritas en los estudios de disolución. Las tabletas fueron removidas del medio de disolución a varios intervalos, midiendo sus dimensiones con un microscopio con cámara digital (National Optical & Scientific Instruments, USA). El volumen de las tabletas se calculó considerando que estas tuvieran la forma de un cilindro circular recto. Los resultados para cada tiempo son el promedio de 3 repeticiones. El tiempo de flotación se determinó por observación directa a través del estudio de disolución y se registra como el promedio de 3 repeticiones.

### ***Liberación del fármaco***

Los estudios de disolución se realizaron por triplicado, de acuerdo al procedimiento de la USP 26, aparato II (TEMSA - JT R09, México), a 37 °C y en 900 ml de ácido clorhídrico 0.1 N. La velocidad de las paletas se ajustó a 50 rpm. La cantidad de metronidazol liberada desde las diferentes formulaciones, contenida en muestras tomadas a intervalos apropiados, se midió en un espectrofotómetro Beckman DU-650 a 276 nm. Los resultados correspondientes a cada intervalo de los 3 ensayos de disolución realizados se registran en las figuras como su promedio. Estos valores promedio se utilizaron para calcular los parámetros de regresión de las curvas de disolución correspondientes a cada formulación.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### ***Tiempo de flotación de las matrices***

Las matrices fabricadas con carbopol y carbopol con ácido esteárico prácticamente no muestran ninguna flotación, se van al fondo del medio de disolución de manera inmediata o después de algunos minutos. Una excepción es la formulación con 150 mg de ácido esteárico por tableta, la cual flota hasta por 6 h. La flotabilidad de estas matrices suponemos sea debida a la menor densidad del ácido esteárico (0,980 g/cm<sup>3</sup>), la cual tendría mayor impacto sobre la densidad de las tabletas conforme la proporción del ácido esteárico fuera mayor. La adición de 54 mg de bicarbonato de sodio por tableta permitió un tiempo de flotación promedio de 6 h, tiempo después del cual las tabletas se hundieron. En términos generales, este desempeño de las matrices se atribuye a una relativamente rápida hidratación de las matrices de carbopol, lo

que provoca su hundimiento <sup>13</sup>. Las burbujas de dióxido de carbono obtenidas después de la adición del bicarbonato de sodio y de su reacción con el medio de disolución ácido hacen que las matrices floten, a pesar de su rápida hidratación. Sin embargo, las burbujas de dióxido de carbono desaparecen progresivamente con el tiempo, conforme la hidratación de la matriz progresa. Las matrices se hunden después que una cierta cantidad de las burbujas desaparecen a través de la capa de gel hidratado.

### **Características de compresión de las matrices**

Con el fin de establecer un método de tableteo confiable es conveniente examinar el efecto de la adición de diferentes concentraciones del lubricante a las formulaciones de metronidazol que contengan polímeros con una fuerte adhesividad a las herramientas de compresión, como el carbopol 971P NF. Aunque regularmente se utilicen concentraciones de lubricante muy bajas (0,5-2,0%), aquí fueron necesarias altas concentraciones para vencer las fuerzas de adhesión entre las herramientas de compresión y las tabletas tipo matriz <sup>14</sup>. Como se puede ver en las Tablas 1 y 2, la presión de expulsión, muy elevada en matrices de carbopol, disminuye progresivamente hasta niveles aceptables conforme se aumenta la proporción de ácido esteárico en las formulaciones. La adición de 100-150 mg de ácido esteárico por tableta condujo a una buena compresibilidad y baja presión de expulsión de las matrices.

En el efecto de un lubricante sobre la dureza o resistencia mecánica de las tabletas se han observado dos diferentes situaciones extremas. En un primer caso, con materiales plásticos como la celulosa microcristalina (CM), se ha observado un efecto de obstrucción de los enlaces CM-CM y una consecuente disminución de la dureza al aumentar la proporción del lubricante. Con materiales quebradizos como el fosfato de calcio (FC) se observa, por el contrario, primero un aumento y después una disminución de la dureza. Este último resultado se atribuye a un doble efecto del lubricante, un aumento en la densificación de los polvos debido a un mejor deslizamiento interparticular al momento de la compresión, lo que aumenta la dureza, y el efecto de obstrucción de los enlaces FC-FC, con la correspondiente disminución de la dureza. Esto significa que el efecto de un lubricante graso estaría en función del comportamiento plástico o quebradizo de cada formulación <sup>15</sup>.

En el caso mostrado en la Tabla 1, la adición del ácido esteárico aumenta primero la dureza para después disminuirla. La dureza de las matrices de carbopol (5,3 MPa) disminuye hasta aproximadamente un 50% de su dureza original (2,8 MPa), después de agregar 150 mg/tab. del ácido esteárico (25%). En el caso de la Tabla 2, el efecto del lubricante es también una disminución aunque de menor magnitud. Sin embargo, a pesar de la reducción de la dureza de las tabletas, estas se consideran todavía suficientemente resistentes para permitir su manipulación sin problemas.

Ácido Esteárico (mg/tableta)	Presión de Expulsión (MPa)	Dureza (MPa)	Tiempo de Flotación (min)	Volumen máximo (mm <sup>3</sup> )
0	12,4	5,3	0	2043
50	6,5	5,7	0	1983
100	1,4	-	0	1911
150	1,7	2,8	360	1740

**Tabla 1.** Características de matrices de carbopol 971P NF conteniendo 150 mg de metronidazol y diferentes proporciones de ácido esteárico para un peso total de 600 mg.

Ácido Esteárico (mg/tableta)	Presión de Expulsión (MPa)	Dureza (MPa)	Tiempo de Flotación (min)	Volumen máximo (mm <sup>3</sup> )
0	13,5	6,5	360	1922
50	3,2	4,4	390	1816
100	1,4	2,5	360	1820
150	1,6	-	360	1744

**Tabla 2.** Características de matrices de Carbopol971P NF conteniendo 150 mg de metronidazol, 54 mg de bicarbonato de sodio y diferentes proporciones de ácido esteárico para un peso total de 600 mg.

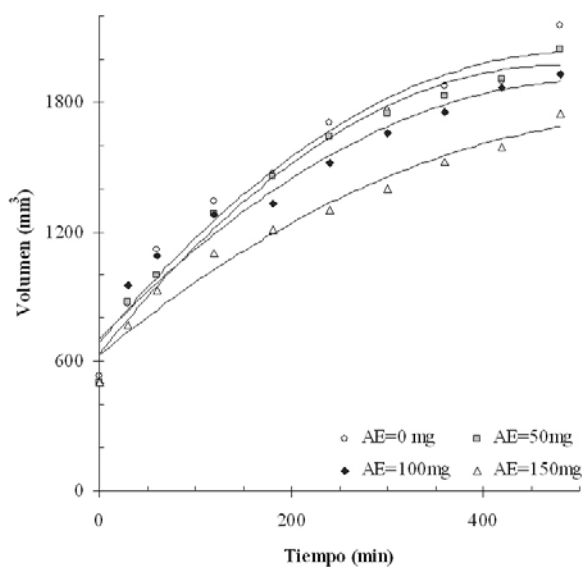
En los resultados de presión de expulsión y dureza de las tabletas se observan algunos resultados fuera de la tendencia general, por lo que fueron eliminados de la tabla. Esta circunstancia nos indica la necesidad de una mejor estandarización de los procedimientos en futuras investigaciones, para mejorar los resultados.

### Hidratación de las matrices

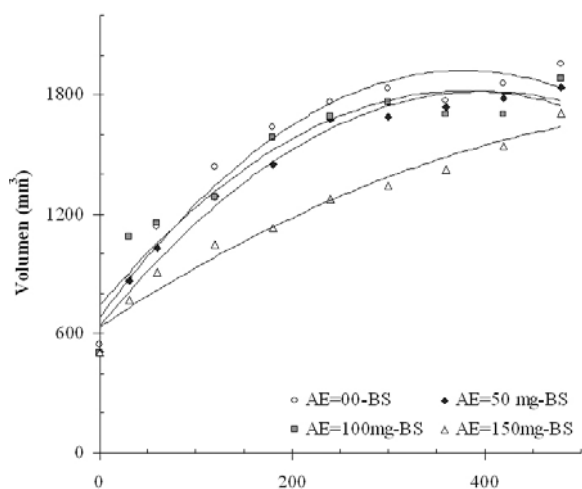
Las matrices hidrofílicas, cuando se encuentran inmersas en agua, se hinchan y eventualmente se disuelven. Al momento de colocarse en agua inicia el hinchamiento, observándose un aumento del grosor de la tableta. Al principio, el agua sólo difunde a través de la matriz polimérica; conforme las cadenas poliméricas se hidratan más y el gel se diluye, se podría alcanzar una concentración crítica del polímero donde las cadenas poliméricas se desenredan y se separan de la matriz gelificada. De esta manera, hay una leve disminución del grosor de la matriz debida a la disolución del polímero. El polímero en la matriz sufre simultáneamente de disolución y difusión hacia el medio, dando por resultado la erosión del polímero<sup>16-18</sup>.

Como una tendencia general, se ha observado que las matrices poliméricas hidrofílicas se hidratan de tal manera que ocurre al mismo tiempo un aumento de volumen relacionado a su adquisición de agua así como una reducción de volumen relacionada a la disolución del polímero, como una consecuencia del mismo proceso de hidratación llevado al caso extremo del desenredamiento de las macromoléculas y su difusión al medio de disolución. Como se puede ver en las Figs. 1 y 2, el volumen de hidratación de las matrices aumenta rápidamente al principio del proceso. En algunas de las curvas se observa un máximo y después una declinación del volumen, mientras que en otras solo se observa la primera parte, el aumento continuo del volumen. Mientras el hinchamiento del polímero progresa hacia mayores volúmenes de las matrices, la disolución del polímero produce lo contrario.

La adición de ácido esteárico a las matrices de carboxipol con metronidazol, con y sin bicarbonato de sodio, reduce el volumen de hidratación. Esto se atribuye a una disminución de la proporción del polímero que fue sustituido parcialmente por el ácido esteárico. La Fig. 3 muestra el efecto de la adición del ácido esteárico sobre el volumen máximo de hidratación de las matrices, calculado con las ecuaciones de regresión correspondientes y registrado en las Tablas



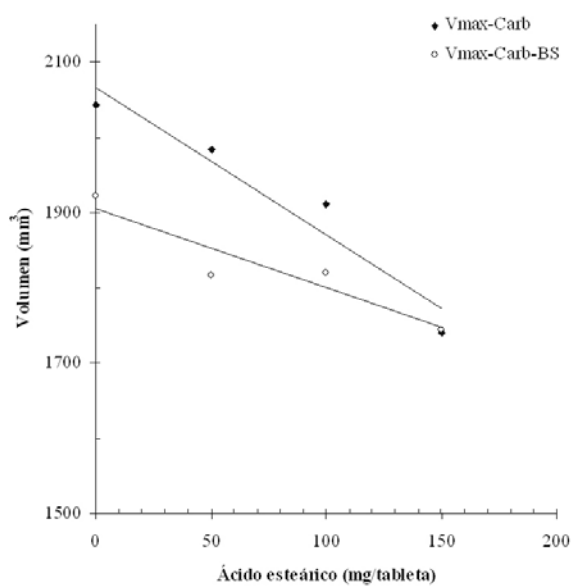
**Figura 1.** Cinética de hidratación de matrices de 150 mg de metronidazol y cantidades variables de carboxipol y ácido esteárico (AE), para un peso total de 600 mg.



**Figura 2.** Cinética de hidratación de matrices de 150 mg de metronidazol, 54 mg de bicarbonato de sodio y cantidades variables de carboxipol y ácido esteárico (AE), para un peso total de 600 mg.

1 y 2.

La adición de bicarbonato de sodio, al igual que en la adición del ácido esteárico, reduce el volumen de hidratación debido a la reducción del polímero que forma la matriz y que es el responsable del hinchamiento. Esta reducción del volumen de hidratación se considera que es compensada parcialmente por el aumento de volumen provocado por las burbujas de dióxido de carbono que expanden la estructura de la matriz al principio del proceso. Sin embargo, es-



**Figura 3.** Efecto del contenido de ácido esteárico sobre el volumen máximo de hidratación de matrices de Cafbopol 1971P NF/metronidazol, con y sin carbonato de sodio.

ta misma expansión con el gas reduce la consistencia de la matriz, facilitando su erosión. Esto se puede observar comparando las Figs. 1 y 2, en las que el patrón del cambio del volumen de las matrices muestra una curva creciente en el caso de las matrices sin bicarbonato mientras que el patrón de crecimiento de las matrices con bicarbonato muestra inicialmente una expansión de la matriz que hace comparable su volumen (promedio de 1265 mm<sup>3</sup>, a las 2 h) con las matrices con mayor cantidad de polímero (promedio de 1250 mm<sup>3</sup>, a las 2 h) y que por lo tanto debieran hincharse a un mayor volumen. Sin embargo, esa misma expansión y debilitamiento de la estructura hace que se erosionen más rápido, reduciendo de manera importante su volumen, lo que no ocurre en las matrices que no tienen bicarbonato.

Como se puede ver en la Fig. 3, la expansión generada por las burbujas de gas es más notoria conforme se aumenta la concentración de ácido esteárico en las tabletas. Esto se atribuye a una disminución progresiva de la consistencia de las matrices causada por el lubricante que obstruye parcialmente los enlaces entre las partículas del polímero. A una concentración de 150 mg de ácido esteárico por tableta, se observan prácticamente iguales volúmenes de hidratación tanto para las matrices con bicarbonato de sodio así como para las que no lo tienen y que por lo mismo tienen una mayor proporción del polímero hinchable.

### **Liberación de metronidazol desde las matrices**

Los datos de liberación de fármacos desde matrices hidrofílicas pueden analizarse con una expresión de la ley de potencias, mostrada como las ecuaciones [1] y [2]. La cinética y el mecanismo de liberación del fármaco desde cada una de las formulaciones estudiadas se pueden estimar con estas ecuaciones <sup>19</sup>.

$$Mt/M_{inf} = k * t^n \quad [1]$$

$$\ln (Mt/M_{inf}) = n * \ln (t) + \ln (k) \quad [2]$$

Los términos en esta ecuación se describen como sigue:  $M_t$ , es la cantidad de fármaco liberada a un tiempo dado  $t$ ;  $M_{inf}$ , es la cantidad total de fármaco liberada después de un periodo prolongado de tiempo;  $k$ , es la constante cinética; y  $n$ , el exponente indicativo del mecanismo de liberación del fármaco. Los valores de  $n$  van desde 0,5 (dependencia de  $t^{1/2}$ , referida generalmente como liberación tipo Fick) a 1, que representa el caso de transporte tipo II el cual se considera controlado por relajación. Los valores intermedios indicarían un proceso anómalo que corresponde con un mecanismo asociado tanto a la difusión así como a la relajación. Cuando los valores de  $n$  son mayores que el valor mencionado para el caso II de transporte ( $n > 1,0$ ), se dice que se habla entonces del súper caso II de transporte el cual es controlado por erosión <sup>20, 21</sup>. En el caso que la matriz tenga forma cilíndrica, se dice que  $n$  sería 0,45 en lugar de 0,5 y que sería 0,89 en lugar de 1,0 <sup>22</sup>.

Los perfiles de liberación de metronidazol desde matrices de carbopol conteniendo diferentes proporciones de ácido esteárico muestran relaciones lineales con la ecuación [2] para los datos que cubren las 8 h de estudio (Figs. 4 y 5). Los parámetros de regresión con la ecuación [2] se registran en las Tablas 3 y 4.

El efecto de la adición de un lubricante como el ácido esteárico podría esperarse que fuera una disminución de la disolución del fármaco conforme se aumentan las proporciones del lubricante <sup>14</sup>. Sin embargo, aquí ocurre al contrario. El efecto de disminución de la liberación del fármaco con el aumento del lubricante en un intervalo de bajas concentraciones (1-2%) podría explicarse debido a un aumento en la hidrofobicidad de las matrices, esto es, un menor transporte de agua a través de la matriz. Un efecto contrario del mismo lubricante, a mayores concentraciones (0-25%), podría explicarse por una pérdida de coherencia de la matriz de-

Ácido esteárico (mg/tab)	<i>k</i>	<i>n</i>	Metronidazol liberado 8 h (%)'	Metronidazol liberado 6 h (%)'	<i>r</i> <sup>2</sup>
0	1.6267	0.6081	69.5	58.3	0.996
50	1.5319	0.6268	73.4	61.3	0.994
100	4.5834	0.4529	75.1	65.9	0.995
150	2.2006	0.5724	75.4	63.9	0.997

**Tabla 3.** Parámetros de regresión de perfiles de liberación de metronidazol (150 mg) desde matrices de carbopol 971P NF conteniendo diferentes proporciones de ácido esteárico para un peso total de 600 mg/tab.

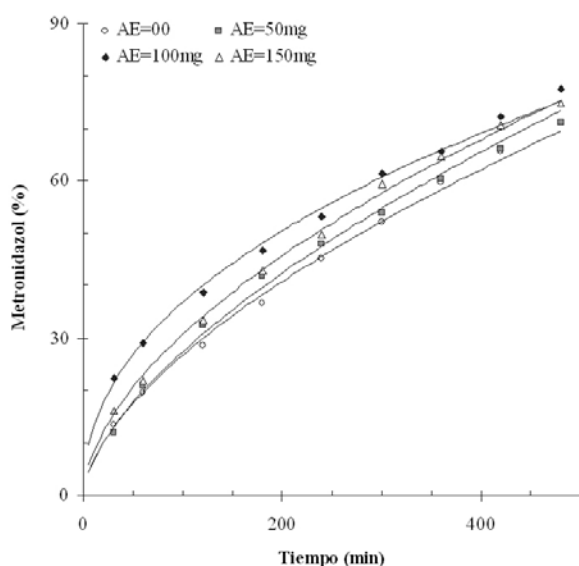
Ácido esteárico (mg/tab)	<i>k</i>	<i>n</i>	Metronidazol liberado 8 h (%)'	Metronidazol liberado 6 h (%)'	<i>r</i> <sup>2</sup>
0	0.8864	0.6787	58.5	48.1	0.9776
50	0.7724	0.7001	58.2	47.6	0.9951
100	0.5302	0.773	62.7	50.2	0.9977
150	1.1105	0.6843	75.9	62.3	0.998

**Tabla 4.** Parámetros de regresión de perfiles de liberación de metronidazol (150 mg) desde matrices de carbopol 971P NF conteniendo 54 mg de bicarbonato de sodio y diferentes proporciones de ácido esteárico para un peso total de 600 mg/tab.

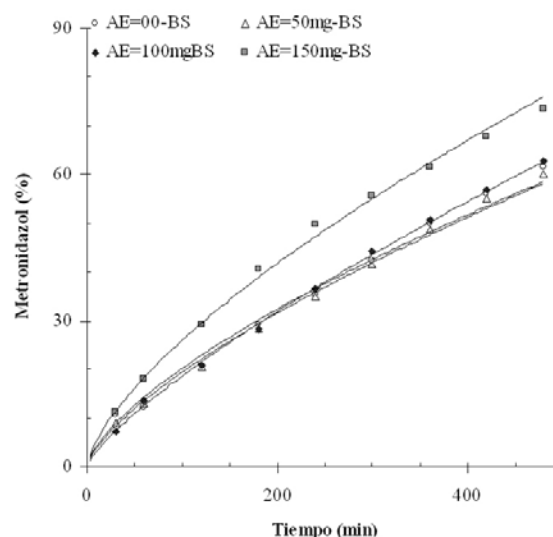
bida a que las partículas del lubricante obstruirán parcialmente las uniones entre las partículas del polímero que forma la matriz y debido también a una menor proporción de la fase restrictiva de la disolución (el polímero) después que esta fue sustituida por mayores proporciones del lubricante.

Aunque las diferencias en los perfiles de liberación son pequeñas, se puede ver una tendencia hacia mayores cantidades de metronida-

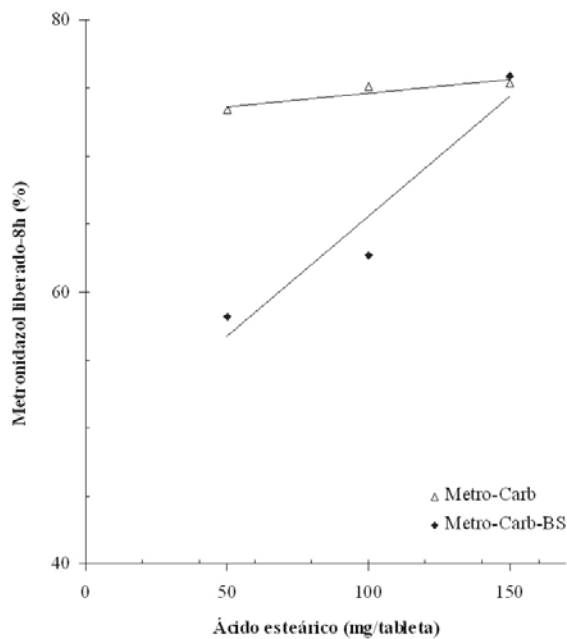
zol disueltas conforme aumenta el contenido de ácido esteárico en las matrices, por ejemplo a las 6 h y a las 8 h del estudio de liberación, tal como se observa en las Tablas 3 y 4. Esta tendencia se aprecia con mayor claridad cuando se grafica el porcentaje de metronidazol liberado después de 8 h, contra la cantidad de ácido esteárico contenida en cada matriz (Fig. 6). Aunque la línea correspondiente a las matrices sin bicarbonato de sodio no es una tendencia tan



**Figura 4.** Perfil de liberación de metronidazol (150 mg) desde matrices con cantidades variables de Carbopol y ácido esteárico (AE), para un peso total de 600 mg.



**Figura 5.** Perfil de liberación de metronidazol (150 mg) desde matrices con 54 mg de bicarbonato de sodio y cantidades variables de Carbopol971P y ácido esteárico (AE), para un peso total de 600 mg.



**Figura 6.** Efecto del contenido de ácido esteárico sobre el metronidazol (150 mg) liberado a la 8 h desde matrices con carbopol971P NF para un peso total de 600 mg/tab.

obvia, en las matrices con bicarbonato de sodio esta tendencia se observa con mayor claridad. En ambos casos la cantidad de metronidazol liberada muestra una tendencia para aumentar conforme aumenta el contenido de ácido esteárico.

Los resultados discutidos en el párrafo anterior se pueden atribuir, de manera simple, a una menor proporción de la fase restrictiva de la liberación, el carbopol. Conforme la proporción de carbopol disminuye, al sustituirla por cantidades crecientes de ácido esteárico, la cantidad liberada de metronidazol es mayor, debido a que hay una menor restricción de la fase polimérica. Si la fase restrictiva se encuentra en menor proporción la velocidad de liberación del metronidazol se ve menos inhibida.

La misma circunstancia podría aplicarse también para las matrices que contienen bicarbonato de sodio. Al agregar 54 mg de bicarbonato de sodio a las matrices la cantidad de carbopol debe reducirse en la misma cuantía para mantener el peso de las matrices en 600 mg/tab. Si hay todavía una menor proporción de la fase restrictiva de la liberación que es el carbopol, es razonable esperar que la velocidad de liberación del metronidazol aumente y con esto la cantidad de metronidazol liberado a las 8 h. Sin embargo, como se observa en la Fig. 6, esto no ocurre así. La presencia del bicarbonato de sodio en las

matrices disminuye la velocidad de liberación del metronidazol, a pesar de haber una menor proporción del polímero. Esto se podría explicar por la obstrucción del paso de difusión provocada por las burbujas de dióxido de carbono dispersas en la matriz. La presencia de las burbujas de gas imposibilita el transporte de agua hacia el interior así como el transporte del metronidazol liberado hacia el exterior de la matriz. Sin embargo, el efecto de expansión provocado por las burbujas, que debilita la estructura de la matriz, permite recuperar la liberación del fármaco hasta alcanzar valores similares en matrices conteniendo 150 mg/tableta de ácido esteárico con y sin bicarbonato de sodio.

De cualquier manera, el efecto del ácido esteárico permanece a pesar del efecto del bicarbonato de sodio. Esto es, también las matrices con bicarbonato de sodio presentan una disminución de la restricción a la liberación conforme disminuyen las proporciones de carbopol que son sustituidas por cantidades crecientes de ácido esteárico.

Si se compara la Fig. 3 con la Fig. 6 se puede observar que la tendencia a disminuir el volumen de hidratación, conforme aumenta la proporción de ácido esteárico en las matrices, corresponde con un aumento en la velocidad de liberación. El resultado es una mayor cantidad de metronidazol liberado conforme es mayor el contenido de ácido esteárico en las matrices. Esto es, cada vez que el volumen de hidratación disminuye, la velocidad de liberación del metronidazol aumenta.

## CONCLUSIONES

El carbopol es un polímero con una elevada adhesividad evidenciada por las elevadas presiones de expulsión que presenta. El ácido esteárico es capaz de reducir tales presiones de expulsión hasta un nivel razonable para la producción, reduciendo al mismo tiempo la dureza de las tabletas hasta niveles que se consideran aun satisfactorios para su adecuada manipulación.

La cinética de hidratación de las matrices muestra una relación cuadrática con respecto al tiempo, atribuida a la ocurrencia al mismo tiempo de hinchamiento y erosión de las matrices. En términos generales, al principio el volumen de hidratación crece, alcanza un máximo y entonces declina. Sin embargo, el tiempo de experimentación de 8 h permite que en algunos casos se visualice el proceso completo mientras que en otros sólo se observa la parte inicial ascendente. Manteniendo los demás componentes



de la formulación constantes, el volumen de hidratación de las matrices es función directa de la proporción de la fase polimérica de la matriz. Como consecuencia, la disminución de esta fase, al ser sustituida por proporciones crecientes de ácido esteárico, reduce el volumen de hidratación de las matrices. En este sentido, el ácido esteárico por sí mismo parece tener sólo un efecto de agente inerte. La adición de bicarbonato de sodio, con la consecuente reducción de la fase polimérica también reduce el volumen de hidratación de las matrices, a pesar de la expansión de la matriz generada por la presencia de burbujas de gas en la capa de gel hidratado.

Las características de flotación de las matrices hidrofílicas dependen, en primera instancia, de las propiedades intrínsecas del polímero, propiedades que pueden modificarse por los excipientes que se agreguen. La característica del carbopol de gelificar rápidamente permite la formación de una matriz gelificada y una rápida producción de dióxido de carbono desde las partículas de bicarbonato de sodio, lo que hace posible la flotación de las matrices que originalmente no flotaban. Sin embargo, esa misma rapidez de hidratación del carbopol permite también una disipación relativamente rápida de las burbujas de dióxido de carbono, permitiendo el hundimiento de las matrices después de alcanzar un valor crítico de densidad.

El ácido esteárico se comporta como un material inerte que afecta la liberación del metronidazol, aumentándola conforme aumenta su concentración, a costa de una disminución del polímero que conforma la matriz. El efecto parece estar relacionado únicamente a una reducción de la fase restrictiva de la liberación, el material polimérico. Es conocido que la dureza o resistencia mecánica de las matrices hidrofílicas no altera de manera importante la velocidad de liberación, por lo tanto, el efecto que el lubricante puede tener sobre la dureza o resistencia mecánica de las matrices no se considera muy importante para la liberación del fármaco. La presencia del bicarbonato de sodio produce burbujas de dióxido de carbono que obstruyen el transporte en las matrices, reduciendo la velocidad de liberación del fármaco, a pesar de que las matrices tengan una menor proporción de la fase polimérica.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chawla, G., P. Gupta, V. Koradia & A. K. Bansal (2003) *Pharm. Tech.* Julio: 50-68.
2. Sheth, P.R. & J.L. Tossounian (1979) United States patent 4, 140, 755. Sustained release formulations, págs. 1-2.
3. Xu, G. & M.J. Groves (2001) *J. Pharm. Pharmacol.* **53**: 49-55.
4. Li, S., Lin, S., B.P. Daggy, H.L. Marchandani & Y.W. Chien (2002) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **28**: 783-93.
5. Li, S., S., Lin, Y.W. Chien, B.P. Daggy & H.L. Mirchandani (2001) *AAPS PharmSciTech*; 2001-2 (1), article 1.
6. Khan, G.M. & J.B. Zhu (1999) *J. Control. Release.* **57**: 197-203.
7. Chikhalikar, K. & S. Moorkath (2003) *Pharmabiz.com*. December 20, 2003.
8. Kibbe, A.H. (2000) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Tercera edición. American Pharmaceutical Association, USA, págs. 534-36.
9. Vilivalam, V.D. & C.M. Adeyeye (1994) *J. Microencapsulation* **11** (4): 445-70.
10. Savolainen, M., J. Herder, C. Khoo, K. Löqvist, K. Dahlqvist, H. Golad & A.M. Juppo (2003) *Int. J. Pharm.* **262**: 47-62.
11. Grassi, M., D. Voinovich, E. Franceschinis, B. Perissutti & J.J. Filipovic-Grcic (2003) *J. Control. Release* **92**: 275-89.
12. Hayashi, Y., H. Kanbe, M. Okada, M. Susuki, Y. Ikeda, Y. Onuki, T. Kaneko & T. Sonobe (2005) *Int. J. Pharm.* **304**: 91-101.
13. Hernández León, A., P.E. Gutiérrez-Sánchez & L. Villafuerte-Robles (2007). Aceptado para publicación en *Drug Dev. Ind. Pharm.*
14. Kranz, H. & T. Wagner (2006) *Eur. J. Pharm Biopharm.* **62**: 70-76.
15. Castillo-Rubio, S. & L. Villafuerte-Robles (1995) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **41** (5): 309-314.
16. Shott, H. (1992) *J. Pharm. Sci.* **81**: 467-70.
17. Katzhendler, I., A. Hoffman, A. Goldberger & M. Friedman (1997) *J. Pharm. Sci.* **86**: 110-5.
18. Kavanagh, N. & O.I. Corrigan (2004) *Int. J. Pharm.* **279** (1-2): 141-52.
19. Rinaki, E., G. Valsami & P. Macheras (2003) *Int. J. Pharm.* **255**: 199-207.
20. Brazel, C.S. & N.A. Peppas (2000) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **49**: 47-58.
21. Ranga Rao, K.V., K. Padmalatha Devi & P. Buri (1988) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **14**: 2299-320.
22. Kim, H. & R. Fassih (1997) *J. Pharm. Sci.* **86**: 323-8.