

UN MODELO CINÉTICO DE DESORCIÓN PARA DESCRIBIR LOS PROCESOS DE LIBERACIÓN "IN VITRO"

Eduardo M. Cuerda Correa¹, María Teresa Marín Boscá², Cristóbal Valenzuela Calahorro³.

¹ Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura. Avenida de Elvas S/N E-06071. Badajoz, España. ² Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja S/N E-18071. Granada, España. ³ Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja S/N E-18071. Granada, España.

Introducción.

La liberación controlada a una fase líquida de una especie química retenida en otra fase sólida tiene un gran interés práctico tanto en el campo de la Agricultura como en los de la Tecnología Farmacéutica y de la Farmacología, donde en la actualidad ha adquirido mayor importancia, por sus implicaciones terapéuticas y económicas.

El comportamiento de las formas farmacéuticas orales de liberación controlada se suele ensayar "in vitro" según normas preestablecidas, a fin de obtener resultados que permitan postular un modelo que los justifique; modelo que se cuantifica mediante una ecuación matemática que describe la cinética del proceso de liberación de la especie química retenida desde la fase sólida a la fase líquida en contacto con aquélla.

En la actualidad son muchos los modelos matemáticos utilizados. La mayoría de ellos se pueden considerar empíricos, si bien hay algunos con base matemático-estadística, e incluso unos pocos, que utilizan de manera ortodoxa las leyes de la Difusión y de la Cinética Formal.

Cuando se revisa la bibliografía pertinente llaman la atención dos cosas:

- 1^a.- Que las ecuaciones correspondientes a leyes cinéticas formales hayan sido utilizadas en pocas ocasiones.
- 2^a.- Que los modelos que, con abrumadora diferencia, parecen haber tenido mayor aceptación hasta la fecha son los propuestos por Higuchi y por Peppas. Modelos que, en la práctica, se pueden considerar uno sólo.

Ambos modelos parten de la suposición de que la liberación a la fase líquida del fármaco (A) retenido en un sólido (S) viene condicionada (exclusiva o mayoritariamente) por la difusión debida al gradiente de concentración. Mediante razonamientos matemáticos similares a los descritos por Crank en su libro "Matemáticas de la Difusión" llegan a ecuaciones (también semejantes a las que aparecen en ese libro) de cierta complejidad tanto en su forma como en su utilización. Ambos investigadores intentan simplificar esas ecuaciones de manera tan radical que las convierten en meras ecuaciones empíricas:

- Ecuación de Higuchi:

$$F = M_t / M_8 = k \cdot t^{1/2} \quad [1]$$

Es semejante a la aproximación propuesta en 1924 por Bangham para el ajuste de los resultados experimentales de difusión obtenidos a tiempos pequeños, suponiendo constante el valor del coeficiente de difusión.

- Ecuación de Peppas:

$$F = M_t / M_8 = k \cdot t^n \quad [2]$$

- M_t = Cantidad de fármaco liberado al cabo de un tiempo t .
- M_8 = Cantidad total de fármaco retenido inicialmente por el sólido.
- k = Constante relacionada con el coeficiente de difusión D .
- n = Exponente relacionado con la naturaleza del proceso.

Según Peppas, la ecuación [2] ajusta bien los resultados experimentales de liberación para $F=M_t/M_8 = 0,60$; en nuestra opinión esta afirmación descalifica ya su ecuación bajo un punto de vista científico y la priva de validez incluso como ecuación empírica descriptiva del proceso.

La ecuación [2]:

- Define una función continua, creciente y no asintótica. Lo que se opone a la propia naturaleza de los procesos que pretende describir.
- Para $n > 0$, a tiempos suficientemente elevados la ecuación [2] conduce a valores de $F=M_t/M_8 > 1$; lo que carece de sentido físico-químico y, está en clara oposición con la realidad.

El que la ecuación [2] ajuste "bien" los resultados experimentales obtenidos a tiempos pequeños no significa nada, pues es bien conocido que en procesos de órdenes superiores (y muy especialmente en los de orden parcial $n=1$ respecto de C) los datos (C,t) correspondientes a valores pequeños de t (muy alejados del equilibrio) se ajustan relativamente bien a la ecuación cinética del proceso de orden parcial $n=0$ respecto de C y por tanto a la ecuación [2]. No obstante, si el orden, es $n > 0$, a medida que aumenta el tiempo, el valor del exponente n de la ecuación [2] lo hace también, tendiendo a la unidad.

Por todo lo anterior estimamos que esa ecuación no puede ser considerada válida ni siquiera como ecuación empírica, puesto que:

- No puede describir en su totalidad ningún proceso global de liberación, ni aun los más sencillos.
- No puede suministrar información alguna acerca de la influencia real de la difusión, ya que no permite determinar D, el cual (implícitamente) considera constante, puesto que se supone que k lo es y, según las ecuaciones de difusión, n no guarda relación alguna con D.

En consecuencia, se puede concluir que la ecuación [2] carece de cualquier utilidad a los efectos para lo que fue propuesta. No tiene justificación físico-química alguna y ni siquiera responde a lo que cabe esperar de una ecuación

empírica. A este último fin sería más adecuada, por ejemplo, la siguiente:

$$F = (A \cdot t^n) / (1 + B \cdot t^n) \quad [3]$$

en la que A, B y n son constantes propias del sistema (o meros parámetros de ajuste).

Aunque existen en la bibliografía algunas ecuaciones empíricas y otras con diversos fundamentos que permiten describir razonablemente bien los resultados de los procesos de liberación, en nuestra opinión, sería deseable utilizar otras ecuaciones matemáticamente correctas, homogéneas desde un punto de vista físico y con una justificación físico-química coherente con la naturaleza de los procesos de liberación; éste podría ser el caso de las leyes cinéticas.

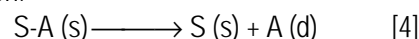
Liberación controlada y desorción.

La liberación controlada de un fármaco (A) adsorbido en un sólido poroso (S) puede ser considerada como un proceso de interfase, concretamente de desorción neta, en el que intervienen uno o más procesos sencillos de adsorción-desorción (regulados por el equilibrio) y otros de difusión debidos a la existencia de gradientes de concentración (Figura 1).



Figura 1.- Proceso de adsorción-desorción en un sistema sólido-líquido.

Prescindiendo del disolvente, cada uno de esos procesos sencillos se puede representar por la ecuación:



cuya ley cinética viene dada por:

$$\left(\frac{dC}{dt} \right) = -k_a \cdot C^n \cdot (1 - \theta) + k_d \cdot \theta \quad [5]$$

k_a = Velocidad específica de adsorción.

k_d = Velocidad específica de desorción.

C = [A] en la fase disolución.

θ = Fracción de centros activos (o de los centros iónico de intercambio) de la superficie del sólido ocupados por especies A adsorbidas = n^s/n^s_8 .

Las isothermas cinéticas (C, t), y las de equilibrio (n^s, C/C₀), suelen ser tanto más complejas cuanto mayor es el número de procesos sencillos que intervienen en el proceso global de liberación. Y no siempre es posible separar la contribución a las mismas de cada uno de ellos.

Si se trabaja en un sistema aislado que contiene V mL de disolvente y m gramos de soluto con un grado de saturación θ₀ de adsorbido y se toman como estados de referencia:

Estado inicial: t = 0 θ₀ = 1 C = 0
 Equilibrio: t ≥ t_e θ_e = 0 C = C_e

la integración de [5] conduce a:

$$C = C_e \cdot \left[1 - \exp\left(\frac{-k_d \cdot t}{C_e}\right) \right] \quad [6]$$

$$F = (C_t/C_e) = (M_t/M_\infty) = 1 - \exp\left(\frac{-k_d \cdot t}{C_e}\right) \quad [7]$$

que ajusta de manera satisfactoria los resultados experimentales (C, t) de los diferentes procesos sencillos de desorción (de liberación de A).

Comprobación de la hipótesis.

Con el objeto de contrastar la hipótesis enunciada más arriba, los resultados experimentales obtenidos en diferentes experimentos de liberación controlada de fármacos y de pesticidas han sido ajustados a la ecuación [7] y a otras descritas en la bibliografía; concretamente a las de Hixson y Crowell (1), Higuchi (2), Korsenmeyer *et al* (3), Baker y Lonsdale (4), y Jorgensen y Christensen (5).

Ley cinética de primer orden respecto de C:

$$F = 1 - \exp\left(\frac{-k_d \cdot t}{C_e}\right) \quad [8]$$

Ecuación de Hixson y Crowell:

$$1 - (1 - F)^{1/3} = k \cdot t \quad [9]$$

Ecuación de Peppas (incluye la de Higuchi):

$$F = M_t / M_\infty = k \cdot t^n \quad [2]$$

$$\ln F = \ln k + n \cdot \ln t \quad [10]$$

Ecuación de Baker y Lonsdale:

$$\left(\frac{3}{2}\right) \left[1 - (1 - F)^{2/3} \right] - F = k \cdot t \quad [11]$$

Ecuación de Jorgensen y Christensen:

$$F = 1 - [1 - (1 - n) \cdot k (t - t_0)]^{1/(1-n)} \quad [12]$$

3.1.- Grupo A. Procesos globales de liberación que responden a un solo proceso sencillo.

En cuatro de los sistemas estudiados los resultados experimentales son ajustados satisfactoriamente por la ecuación [7],

- SNG-1/Agua: Imidacloprid:Alginato cálcico (6:94)
- SNG-2/Agua: Carbofurano:Alginato cálcico (7:93)
- SNG-3/Agua: Teofilina:Solvic 374MB:Estearato magnésico (16:79:5)
- SNG-4/Agua: Teofilina:Solvic 374MB:Estearato magnésico (48:39:13)

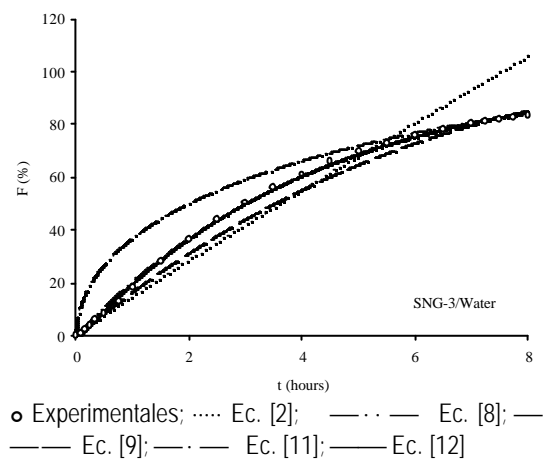


Figura 2- Liberación a la fase acuosa de teofilina retenida en una matriz de Solvic 374 MB (79%).

3.2.- Grupo B. Procesos globales de liberación que incluyen dos procesos sencillos simultáneos.

En siete de los sistemas estudiados la liberación parece transcurrir mediante dos procesos sencillos simultáneos.

- SML-1/Agua: Imidacloprid:Alginato cálcico (6:94)
- SML-2/Agua: Carbofurano:Alginato cálcico (7:93)
- SML-3/Agua: Imidacloprid:Alginato cálcico:Bentonita (12:19:69)

SML-4/Agua: Imidacloprid:Alginato cálcico: Carbón activado (14:18:68)
 SML-5/Agua: Carbofurano:Alginato cálcico: Bentonita (12:18:70)
 SML-6/Agua: Carbofurano:Alginato cálcico: Carbón activado (13:19:68)
 SML-7/Agua: Teofilina:Methocel K-15:Methocel K-100 (58:12:12)

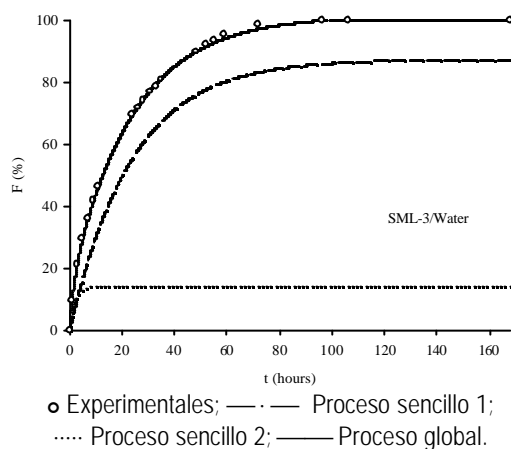


Figura 3. Liberación a la fase acuosa de imidacloprid retenido en alginato cálcico/bentonita (19%/69%) (Sistema SML-3/Agua).

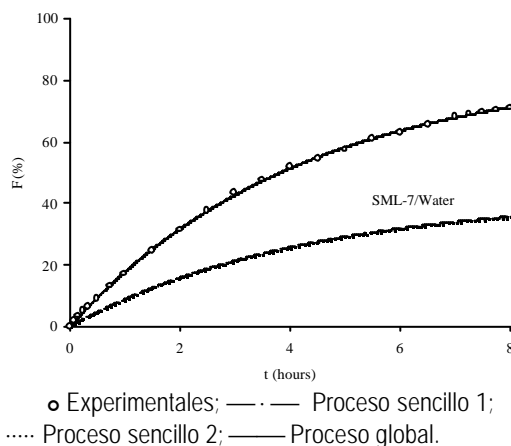


Figura 4. Liberación a la fase acuosa de teofilina retenido en methocel K-15/methocel K-100 (12%/12%) (Sistema SML-7/agua). (Las líneas de los procesos 1 y 2 coinciden).

Para los cuales

$$F = \frac{C_{e(1)}}{C_{\infty}} \left[1 - \exp\left(\frac{-k_{d(1)} \cdot t}{C_{e(1)}}\right) \right] + \frac{C_{e(2)}}{C_{\infty}} \left[1 - \exp\left(\frac{-k_{d(2)} \cdot t}{C_{e(2)}}\right) \right] \quad [13]$$

3.3.- Grupo C. **Procesos globales de liberación que son causados por dos procesos sencillos sucesivos.**

En cuatro de los sistemas estudiados La liberación parece tener lugar mediante dos procesos sencillos sucesivos.

SCS-1/SGIF: Theo-Dur[®]
 SCS-2/SGIF: Theo-Vent[®]
 SCS-3/SGIF: Theolair[®]
 SCS-4/Agua:Imidacloprid:Alginato cálcico: Bentonita: Carbón activado (13:18:49:20)

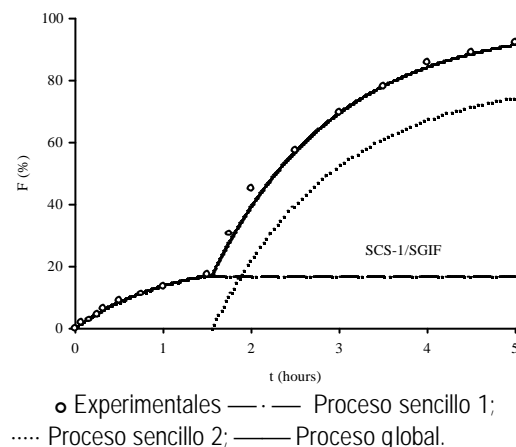


Figura 5. Liberación de teofilina en el sistema SCS-1 /SGIF.

Agradecimientos.

Al Profesor E. González Pradas por su inestimable ayuda en la obtención de parte de los resultados experimentales.

Bibliografía.

1. A. W. Hixon and J. H. Crowell, Ind. Eng. Chem., 23, 923, (1931).
2. T. Higuchi, J. Pharm. Sci., 52, 1145, (1963).
3. R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. M. Doelker, P. Buri and N. A. Peppas, Int. J. Pharm., 15, 25, (1983).
4. R. W. Baker and H. K. Lonsdale, Controlled release of biological active agents, Wiley, New York (1987).
5. K. Jorgensen and F. N. Christensen, Int. J. Pharm., 143, 223, (1996).