

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