

Evaluación de la velocidad de liberación de un principio activo para acondicionamiento de suelos desde comprimidos matriciales con base en un hidrogel de acrilamida

Bibiana M. Vallejo¹, Helber Barbosa², Carlos Cortés³ y Armando Espinosa^{3}*

Resumen

Este trabajo evaluó el efecto de la composición de comprimidos matriciales a base de un hidrogel de acrilamida, sobre la funcionalidad de un producto diseñado para el acondicionamiento de pH en suelos. Se llevó a cabo una caracterización farmacotécnica del polímero y se propusieron siete alternativas de composición. En los prototipos obtenidos se evaluó la funcionalidad del prototipo en términos de caracterización del comprimido, cesión del principio activo desde los comprimidos, mantenimiento de forma, cinética de liberación del principio activo y funcionalidad “in vivo”. Se encontró que los atributos del usuario identificados para el producto y expresados en términos de requerimientos funcionales fueron cumplidos en los prototipos ensayados.

Palabras clave: Hidrogeles - Matrices hidrofílicas - Cinéticas de liberación - Atributos de usuario.

Summary

Evaluation of the release rate of a soil conditioning compound from acrylamide hydrogel matrixes

This work evaluated the composition effect of Acrylamide hydrogel matrix tablets, over the product functionality. The product was designed to arrange pH in soils. In the first step the pharmaceutical properties of the polymer were characterized and there were proposed seven composition alternatives. The functionality in terms of time for dissolution the active principle, the delivery kinetic, the integrity during its use and “in vivo” functionality also were evaluated, in the prototypes. It was found that the product functionality attributes identified by the customer were obtained in all the proposed prototypes.

Key words: Hydro gels - Hydrophilic Matrix - Delivery Kinetics- Customer Attributes.

Introducción

Los esfuerzos que se adelantan actualmente en el campo industrial farmacéutico, desde la perspectiva de investigación y desarrollo, se orientan a la búsqueda y diseño de formulaciones o dispositivos terapéuticos de mayor eficacia, seguridad,

Recibido para evaluación: octubre 13 de 2005
Aceptado para publicación: noviembre 15 de 2005

* Universidad Nacional de Colombia Facultad de Ciencias
Departamento de Farmacia
A.A. 14490. Bogotá D.C. Colombia.

*1 Correspondencia: E-mail: bmvallejod@unal.edu.co. Fax
57-1-316 5060

** Universidad Nacional de Colombia Facultad de Ingeniería
Departamento de Ingeniería Mecánica. A.A 14490. Bogotá
D.C. Colombia.

*** Universidad Nacional de Colombia Facultad de Ingeniería
Departamento de Ingeniería Química. A.A 14490. Bogotá
D.C. Colombia.

fáciles de utilizar y adaptables a las necesidades específicas del usuario del producto.

En el caso particular del sector agrícola, la investigación se ha concentrado en parte al diseño de dispositivos cuya finalidad es incrementar la eficiencia en la absorción de nutrientes y otras sustancias de interés por las plantas y diseño de productos para el acondicionamiento de suelos, mediante la liberación controlada de sustancias de interés agrícola.

Los antecedentes históricos en el empleo de materiales poliméricos para acondicionar los suelos se remontan a los años 50, con el desarrollo de copolímeros de acetato de vinilo y anhídrido maléico; hoy día se ha impuesto el empleo de hidrogeles, especialmente los polímeros de ácido acrílico neutralizado y acrilamida (1). El empleo de hidrogeles, como hidrorretenedores en el sistema suelo-planta, tiene ventajas como menores niveles e intervalos de riego, adecuación de suelos, mayores rendimientos en cosechas, disminución en consumo de fertilizantes, entre las más importantes (2, 3).

Polímeros de Base Acrílica

Los geles poliméricos son materiales elásticos formados por redes poliméricas tridimensionales que al ponerse en contacto con un líquido puro o disolución se hinchan o encogen, dependiendo de su estado inicial y su interacción intermolecular con el medio circundante (4).

Un hidrogel se caracteriza por su capacidad para retener más del 30% p/p de agua sin disolverse. Su estructura entrecruzada de carácter hidrofílico, formada por redes poliméricas tridimensionales le permite hincharse y retener altos volúmenes de agua en el estado hinchado. El carácter hidrofílico de estos materiales se debe a la presencia de grupos compatibles con el agua, como: -OH, -COOH, -CONH₂, -SO₃H.

Los geles basados en ácido acrílico, son los más empleados en el ámbito comercial, estos polímeros pueden absorber cantidades de agua mucho mayores respecto a hidrogeles sintetizados a partir de otros monómeros; estos polímeros han sido producidos a escala industrial desde hace cerca de 20 años, durante los cuales han experimentado fuertes modificaciones en sus características y aplicaciones, dirigiendo alrededor del 80% de la producción hacia la industria sanitaria y el porcentaje restante hacia otras aplicaciones (1).

La unidad repetitiva de estos polímeros es el acrilato, modificado por copolimerización para modular sus características, especialmente la rigidez y la porosidad. Presenta solubilidad dependiente del pH, es farmacológica y biológicamente inerte, puede actuar como intercambiador de iones y por tanto transportador de sustancias con carga; la propiedad de absorción de agua es mucho mayor que los hidrogeles sintetizados con otros monómeros, pero esta propiedad es función de las condiciones del medio como pH y fuerza iónica.

Estos polímeros se utilizan como soluciones orgánicas o dispersiones poliméricas acuosas formadoras de matrices o cubiertas para controlar la liberación de sustancias (3, 5, 6).

Sistemas Matriciales

Se definen como dispersiones moleculares o de partículas homogéneas de un principio activo en un soporte, normalmente polimérico y resistente a la disgregación (7, 8).

El interés en estos sistemas reside en la aplicación de una tecnología desarrollada, simple y rápida con costos relativamente bajos y con mínima influencia de factores del medio circundante (9). La liberación del principio activo se produce mediante mecanismos de disolución, difusión y/o erosión, siendo frecuente que coincidan dos o tres a la vez.

Estos sistemas pueden presentarse como: matrices hidrofílicas, matrices lipídicas y matrices de polímeros insolubles.

- a) Matrices hidrofílicas: se obtienen mezclando el principio activo con polímeros hidrofílicos, de forma que, en presencia de medios acuosos presentan una elevada capacidad gelificante y son capaces de hincharse, aumentando sensiblemente de volumen y dando lugar a la formación de una capa muy viscosa (10). En la medida que penetra el agua al sistema, la capa de gel va experimentando un progresivo aumento de volumen y las capas externas sufren un proceso de erosión. El proceso concluye con una total gelificación del sistema y con la liberación del principio activo por difusión, por erosión, o por ambos procesos. La Figura 1, representa el comportamiento de un producto del tipo matriz hidrofílica durante la liberación y disolución.
- b) Matrices lipídicas: en estos sistemas el principio activo se encuentra disperso en una matriz insoluble en el medio, preparada por compresión directa, compactación entre rodillos, o granulación mediante fusión en caliente a partir de una mezcla pulverulenta. La liberación depende de la disolución de un agente de canalización, que va generando una matriz porosa de capilares tortuosos embebidos del fluido circundante, en el que va liberándose el principio activo (7, 11).
- c) Matrices de polímeros insolubles: este tipo de diseños se caracteriza porque el principio activo se encuentra embebido dentro de un polímero inerte e insoluble en el medio. El sistema ha sido comparado en algunos casos como una esponja (9, 12)

Diseño Integrado de Producto

Las actividades involucradas en el desarrollo integral de un producto, requieren como etapa preliminar la identificación de los atributos de diseño claves y los niveles de estos atributos, y a partir de allí generando, mediante permutación de atributos sobre sus niveles, las posibles alternativas de diseño (13).

El diseño inicia reconociendo las necesidades de la sociedad, las cuales se formalizan, generando un conjunto de Requerimientos Funcionales (FRs); la selección de estos requerimientos, que define el problema de diseño, es entregada al diseñador. La siguiente etapa dentro de un proceso de diseño, consiste en la definición de aquellas características de diseño o parámetros de diseño que constituirán el mundo físico que define el producto. Una vez conceptualizada la solución, se generan las alternativas que permiten optimizar la solución propuesta.

Con la opción más confiable se traducen las características del diseño en una entidad tangible, obtenida mediante un proceso controlado, en el cual se han asegurado aquellas variables que permiten garantizar los parámetros de diseño y sobre el producto obtenido se verifica que este reúna las necesidades originales del usuario.

El producto es analizado y comparado con las condiciones originales de FRs, a través de una retroalimentación de lazo cerrado. Cuando el producto no satisface completamente los FRs especificados, entonces debe dar lugar a la generación de una nueva idea o al cambio de los requerimientos funcionales para reflejar la necesidad original de forma más exacta (14). Este proceso iterativo continúa hasta alcanzar un resultado aceptable.

Parte experimental

Caracterización del polímero de acrilamida

Forma y Tamaño

La determinación de la distribución de tamaño de partícula fue llevada a cabo mediante el empleo de microscopía óptica, utilizando una escala graduada y microscopía electrónica, utilizando un microscopio electrónico de barrido SEM, con una aceleración de voltaje de 15 kV y recubrimiento de la superficie con oro.

Ensayos Farmacotécnicos

Se llevaron a cabo los siguientes:

Fluidez: Se midió el tiempo que emplea en pasar por un orificio de dimensiones conocidas, un volumen determinado de 100 mL del material. (8, 15), utilizando un equipo Pharma Test PTG-1, el tamaño de la boquilla empleada fue 11 mm y la velocidad del agitador se fijó en 15 revoluciones por minuto, se determinó el ángulo de reposo mediante el sensor de lectura incorporado en el equipo.

Densidad aparente y apisonada del polímero: La densidad aparente se caracterizó por el método de volumen constante y peso variable, mientras que la apisonada se evaluó por el método del volumen variable y peso constante. Se empleó un equipo Tap Density marca Vankel.

Comportamiento frente a humedad relativa: Se determinó el contenido de humedad del polímero en una balanza de humedad marca CEMCO con lámpara infrarroja.

El comportamiento del polímero en el medio ambiente se realizó mediante exposición del polímero a atmósferas de humedad relativa controlada del 40%, 50%, 70%, 83% y 92%, durante 15 días.

Evaluación de la capacidad de hinchamiento

Para su realización se tomaron muestras de peso conocido y se determinó la cantidad, peso de agua absorbida en relación con la masa de xerogel, de acuerdo con la Ecuación 1.

$$Q(t) = \frac{Wh(t) - W_x}{W_x} \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde:

$Q(t)$: capacidad de hinchamiento

Wh : masa del hidrogel en el tiempo (t), expresada en gramos

W_x : masa del xerogel en gramos

Características de compresibilidad

Se utilizó el método propuesto por Kaplan y Wolff (16), empleando una prensa, Carver Press. A los lingotes obtenidos se les evaluó el peso de llenado, la relación volumétrica, la dificultad de eyección, la presencia de laminación o adherencia, las dimensiones, la desintegración y la dureza.

Se utilizaron punzones planos de 12.86 mm de diámetro, la cavidad de la matriz se llenó manualmente con 600 mg del material y los lingotes fueron obtenidos manteniendo constante la presión en un valor de 4 Toneladas, el tiempo de aplicación de la carga fue de 30 segundos y se permitió una recuperación del material durante 24 horas antes de caracterizar los comprimidos obtenidos.

Definición del problema de diseño (atributos de usuario, requerimientos funcionales, restricciones)

En la definición preliminar de la arquitectura del producto se partió de la información recopilada sobre las ventajas que representa la

utilización de hidrogeles en un sistema constituido por el suelo o tierra y la planta. (1-3, 17-22).

Los atributos del usuario se clasificaron de acuerdo a tres categorías: suelo, planta y riego y para cada uno de ellos se señalaron las características que esperaría un potencial usuario del producto.

A partir de la metodología de Análisis Funcional, se establecieron las funciones de diseño y las relaciones existentes entre los posibles componentes de éste (23, 24). Al plantear la propuesta de diseño de un producto, pueden identificarse tantos requerimientos funcionales como expectativas de uso se esperen de un producto; sin embargo el desempeño de un producto en esencia puede depender de un número definido y limitado de requerimientos funcionales básicos que finalmente garantizan la funcionalidad de este.

Las restricciones que se definieron para el diseño fueron

- C₁: El producto debe permanecer en el lugar de aplicación.
- C₂: El producto finalmente se reabsorbe en el suelo o puede ser retirado.
- C₃: La forma de administración al suelo es manual.

Ensayos de preformulación

La definición de la composición de las mezclas se hizo a partir del interés por identificar el efecto de la cantidad de polímero presente en una mezcla, sobre la cinética de liberación de ácido cítrico, utilizado como principio activo. No se incluyó una formulación con el 100% de polímero, por cuanto en los ensayos preliminares, se demostró que el polímero en composición única, no mantiene la forma inicial del comprimido, en contacto con el medio acuoso hay desintegración completa de tableta en un período de una hora, tiempo muy corto, frente a la expectativa de liberación que se espera del producto.

Se consideraron composiciones propuestas para matrices hidrofílicas (6, 25, 26). El diseño experimental propuesto permitió evaluar el efecto de la proporción de los dos materiales formadores de matriz hidrofílica, el polímero de acrilamida-acrilato de sodio e hidroxipropil metil celulosa (Methocel®).

Se propusieron siete formulaciones en las cuales se mantuvieron fijas las cantidades de ácido cítrico, lactosa y povidona (Ludipress®) y estearato de magnesio y se variaron las cantidades de polímero de acrilamida-acrilato de sodio

Tabla 1. Composición de los lotes de ensayo

Ens.	Composición de la tableta (mg).					Composición de la tableta (%)				
	Trazador	Polímero Acrilato	Methocel	Ludipress	Estearato de Mg	Trazador	Polímero Acrilato	Methocel	Ludipress	Estearato de Mg
1	100.0	226.2	150.8	120.0	3.0	16.67	37.68	25.12	20.0	0.5
2	100.0	188.5	188.5	120.0	3.0	16.67	31.40	31.40	20.0	0.5
3	100.0	150.8	226.2	120.0	3.0	16.67	25.12	37.68	20.0	0.5
4	100.0	113.1	263.9	120.0	3.0	16.67	18.84	43.96	20.0	0.5
5	100.0	75.4	301.6	120.0	3.0	16.67	12.56	50.24	20.0	0.5
6	100.0	37.7	339.3	120.0	3.0	16.67	6.28	56.52	20.0	0.5
7	100.0	0.0	377.0	120.0	3.0	16.67	0.0	62.84	20.0	0.5

y Methocel®. El tamaño del lote se fijó en 50 gramos y las respectivas composiciones se presentan en la Tabla 1.

Para la elaboración de cada uno de los lotes, los materiales fueron mezclados en un mezclador de doble cono a 40 revoluciones por minuto. Los materiales se agregaron en orden descendente de acuerdo con la cantidad presente por lote, excepto el lubricante. Finalizado el tiempo de mezcla se adicionó el lubricante y se determinó el índice de mezcla.

Caracterización de Prototipos

Dimensiones geométricas: Se realizó el promedio de diez determinaciones para cada uno de los lotes en estudio, permitiendo la recuperación de los materiales una vez obtenidos los comprimidos.

Ensayos de Uniformidad de Peso, Dureza, Friabilidad: Los comprimidos obtenidos de cada uno de los lotes fueron muestreados aleatoriamente y se realizaron estas pruebas tomando como referencia la Farmacopea USP 23 (27).

Uniformidad de Contenido: Se llevó a cabo utilizando una técnica volumétrica de titulación ácido – base para la valoración del contenido de ácido cítrico en cada comprimido.

Cesión del principio activo a partir de los comprimidos: Los comprimidos de peso conocido fueron colocados en un medio acuoso, constituido por 100 mL de agua destilada, de acuerdo con los tiempos preestablecidos se retiró una alícuota de 10 mL, y se repuso esta cantidad con agua destilada fresca. En la muestra retirada se valoró la cantidad de ácido cítrico presente, durante 15 días, con el fin de establecer si era posible cubrir un período lo suficientemente amplio que redujera la frecuencia de aplicación del principio activo en el suelo.

Resultados y discusión

Caracterización del polímero de acrilamida

Forma y Tamaño: El diámetro aritmético promedio del polímero de Acrilamida-Acrilato de Sodio fue de 155.53 μm (Figura 1). La observación en el microscopio electrónico de barrido (SEM), presentó una gran dispersión en tamaños y formas de partícula, éstas no presentaron forma definida, ni uniformidad en su tamaño, (Figura 2). Esta situación dio lugar a dificultades para la compresión, como se evidenció en los ensayos de compresibilidad.

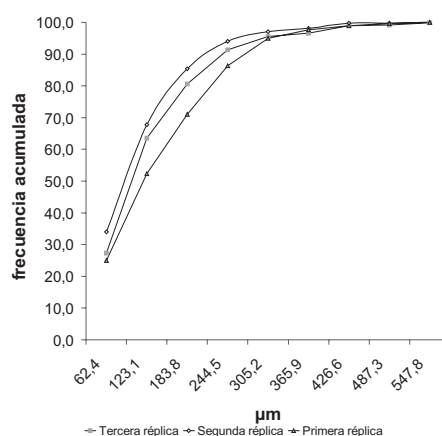


Figura 1. Tamaño promedio de partícula del polímero de acrilamida - acrilato de sodio

Ensayos Farmacotécnicos

Fluidez: El polímero de Acrilamida-Acrilato de Sodio, presentó un flujo libre en condiciones controladas de humedad y temperatura 60% y 20 °C respectivamente, el valor encontrado 31°, se encuentra dentro del rango considerado por distintos autores entre 25 y 45° como ángulo de reposo óptimo.

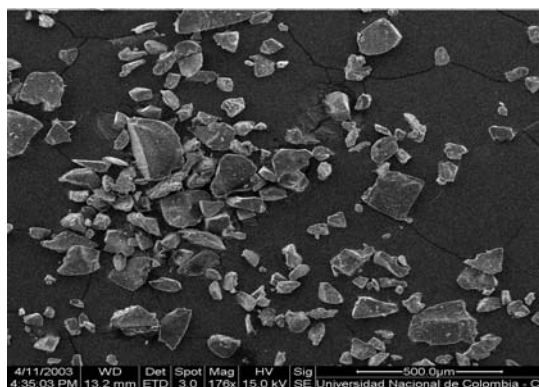


Figura 2. Micrografía SEM, polímero de acrilamida - acrilato de sodio. (Mag 176X)

Densidad aparente y apisonada del polímero: Se estableció de manera preliminar la capacidad del polímero de formar una masa compacta. Este grado de compresibilidad, también conocido como índice de Carr, se calculó mediante la Ecuación 2.

$$C(\%) = \frac{(da - d'a)}{da} \times 100 \quad (\text{Ec. 2})$$

En donde $d'a$ y da corresponden a la densidad aparente antes y después de someter el material a la vibración, respectivamente. El polímero presentó un porcentaje de compresibilidad del 15.85%. El valor calculado fue indicativo de la compresibilidad del polímero y corroboró los resultados del ensayo de fluidez, por cuanto un grado de compresibilidad menor al 21% es característico de materiales con flujo libre (8). Se calculó la voluminosidad aparente, que matemáticamente es el inverso de la densidad aparente, obteniendo como resultado 1.45 mL/g. Este resultado fue un indicador sobre el volumen que ocupa un peso determinado del material, lo cual para efecto de su proporción en el comprimido, fue determinante para establecer las dimensiones y peso final del producto.

Comportamiento frente a humedad relativa: En promedio el polímero presentó un valor

de humedad de 10.4%, relativamente alto frente a valores de humedad que presentan otras materias primas de uso farmacéutico, esta característica puede afectar etapas posteriores del proceso de compresión, así como la estabilidad del comprimido obtenido, que debe estar protegido de la humedad previo a su utilización. El polímero sometido a diferentes ambientes de humedad controlada presentó un comportamiento de alta higroscopicidad, clasificado como Clase IV, muy higroscópico (Figura 3), después de almacenarlo en un ambiente con humedad superior al 90%, superó el 30% de su peso inicial (8).

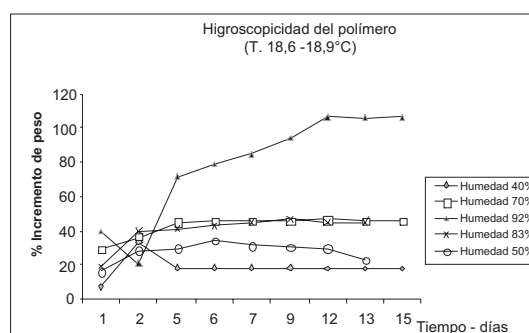


Figura 3. Higroscopicidad del polímero.

Evaluación de la capacidad de hinchamiento

El seguimiento de esta propiedad durante un período de 3 horas, presentó un valor en promedio de 236 veces el peso inicial. Se encontró que el tiempo necesario para alcanzar el valor de máxima absorción se alcanzó al cabo de 45 minutos, aun cuando se permitió un tiempo superior de estudio para observar el comportamiento del polímero.

Como ensayos complementarios se evaluó el comportamiento del material en condiciones de pH extremas; a valores de pH ácido se disminuye la capacidad de absorción en mayor medida que en condiciones de pH alcalino, donde también se

ve reducida la capacidad de hinchamiento, pero de forma menor que en el caso del medio ácido. Un ensayo adicional consistió en la adición de una solución de un ión divalente cuando el polímero se encontraba en su máxima capacidad de hinchamiento, en contacto con éste se destruyó completamente el gel formado. De estas pruebas se estableció que el material es dependiente del pH y fuerza iónica del medio.

Características de compresibilidad

La Tabla 2, presenta los resultados del ensayo de compresibilidad, el material presentó buenas características de compresibilidad, expresadas en términos de la reducción del volumen por la presión ejercida deformando las partículas y manteniendo la forma adquirida, así como la ausencia de problemas para ser retirado de la matriz, adhesión a punzones o laminación lo cual le hace apto para compresión directa.

Sin embargo, debe asociarse con otros materiales para mejorar las propiedades de dureza y friabilidad; el comportamiento de estas dos propiedades es predecible, al tratarse de un material superabsorbente, porque fácilmente capta humedad ambiental y tiende a

producir reblandecimiento en el comprimido; además, con la presión aplicada la unión entre partículas parece no ser suficientemente fuerte para consolidar en una masa compacta.

En la determinación de la desintegración, se observó el fenómeno en el estereoscopio, la desintegración completa del núcleo supera los 60 minutos, pero el polímero por su capacidad de hinchamiento inmoviliza la totalidad de líquido, finalmente la tableta se desintegra perdiendo su forma original en un tiempo de 90 minutos; esta característica es un inconveniente para garantizar la conservación de la forma durante el tiempo de uso y requiere la presencia de otros auxiliares para mejorar este comportamiento.

Definición del problema de diseño (atributos de usuario, requerimientos funcionales, restricciones)

Se identificó como usuario del producto a personas relacionadas con el sector agro industrial cuyo interés sea el acondicionamiento de suelos (Tabla 3). En la definición de restricciones se analizaron las siguientes:

El producto debe permanecer en el lugar de aplicación: el comprimido por su geometría

Tabla 2. Ensayo de compresibilidad para el polímero

Característica	Muestra									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A. Peso (g)	0.6067	0.6023	0.6083	0.6059	0.6069	0.6051	0.6034	0.6073	0.6063	0.6086
B. v/v	1.84:1	1.80:1	1.63:1	1.80:1	1.57:1	1.78:1	1.72:1	1.79:1	1.77:1	1.58:1
C. Dificultad de eyección	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D. Laminación	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E. Adherencia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F. Desintegración	> 60min	> 60min	> 60min	> 60min	> 60min	> 60min	> 60min	> 60min	> 60min	> 60min
G. Dureza	0.75	1.00	0.50	1.00	0.75	0.75	0.50	0.50	0.50	0.75
H. Friabilidad	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

—: No se presenta el comportamiento

*: Se presenta ruptura de los núcleos debido al impacto

Tabla 3. Atributos de usuario identificados para el producto

Ventajas en el empleo de hidrogeles	
Nivel	Atributo
Suelo	Reducir las pérdidas de fertilizantes por lixiviación
	Mejorar la permeabilidad del suelo y las velocidades de infiltración
	Disminuir la tendencia del suelo a compactarse
	Aumentar la retención de fertilizantes
Riego	Reducir la cantidad y frecuencia de aplicación de fertilizantes y abonos
	Mejorar la capacidad de retención de agua del suelo
	Aumentar los intervalos de tiempo en las etapas de riego
Planta	Disminuir los niveles de riego
	Disminuir la velocidad de muerte en las plantas
	Aumentar la velocidad de crecimiento en las plantas
	Reducir el estrés generado en las plantas por altas temperaturas o sequía

cilíndrica, su peso y tamaño difícilmente sería transportado desde el sitio de su aplicación por factores del medio ambiente como aguas lluvias, viento, plagas, entre otros. Al depositar el producto sobre la superficie del suelo o enterrarlo a una profundidad determinada, este permanecerá en su lugar de aplicación, jugando un papel importante el concepto de bioadhesividad, propiedad que presenta el hidrogel, de la matriz al suelo, para garantizar la permanencia del comprimido en el sitio de acción.

El producto finalmente se reabsorbe en el suelo o puede ser retirado: se consideró el aspecto ambiental del diseño, siendo este muy crítico en tanto que el producto se espera esté en contacto con el suelo directamente y por ende con plantas, algunas de las cuales pueden ser comestibles. En el caso del diseño los componentes empleados no representan problemas y el residuo generado por la matriz es absorbido y degradado por el mismo suelo. De acuerdo con estudios preliminares (19, 20), el polímero de

acrilamida se degrada a una tasa de al menos 10% anual, como resultado de los procesos físicos, químicos y fotoquímicos en el medio ambiente.

La forma de administración al suelo es manual: corresponde a la forma de utilización, no se consideraron dispositivos adicionales para facilitar la disposición del comprimido en tierra. A continuación se definieron los Requerimientos Funcionales (FR), para el producto. El requerimiento fundamental fue controlar la liberación de una sustancia activa en el sistema suelo – planta; de este requerimiento principal se derivaron los siguientes requerimientos que resumen la funcionalidad del producto a desarrollar:

FR₁: El principio activo se libera desde el comprimido al sistema suelo-planta.

FR₂: La liberación del principio activo desde el comprimido es lenta durante un periodo como mínimo de 5 días.

La Figura 4, representa el diagrama de funcionalidad del producto, de acuerdo con las

condiciones previamente establecidas. En el diagrama se observa que el producto se localiza a una profundidad determinada en el sistema suelo-planta, donde en contacto con la humedad propia del suelo inicia el proceso de expansión tanto radial como axial y el ingreso de agua al interior del núcleo, favoreciendo el intercambio del principio activo al medio externo, así como el hinchamiento del polímero, mediante el aumento en diámetro de los poros, convirtiéndose en un sistema de reserva para el suministro del principio activo (ácido cítrico). En el diagrama se presenta como cambian las condiciones de pH del suelo con el tiempo, favoreciendo un proceso de acondicionamiento de éste.

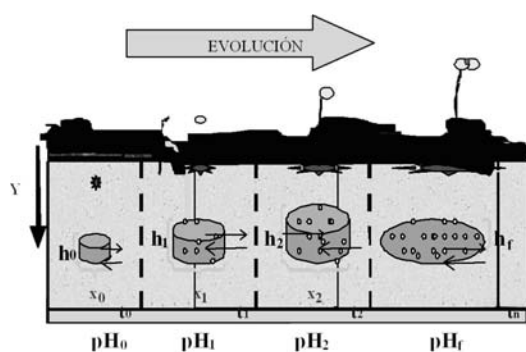


Figura 4. Diagrama de funcionalidad del producto.

Caracterización de prototipos

A los comprimidos obtenidos se les determinaron sus dimensiones geométricas, uniformidad de peso, dureza, resistencia al desgaste por impacto y fricción y uniformidad de contenido de principio activo. Los resultados se sintetizan en la Tabla 4.

Las principales diferencias fueron atribuibles al ensayo de dureza, donde prácticamente el lote 3 fue el único que presentó resultados dentro del rango establecido. En el caso de los lotes 1 y 2, presentaron problemas debidos a sus bajos valores de dureza.

Los lotes 6 y 7 mostraron problemas en el índice de mezcla, dentro de las condiciones predeterminadas de proceso, cuyos resultados los hacen inadecuados para el fin previsto de acuerdo con los resultados los lotes con mejor desempeño general, fueron los lotes 3, 4 y 5.

Cesión del principio activo a partir de los comprimidos

Uno de los requerimientos fundamentales para el producto es la liberación del principio activo (ácido cítrico), desde el comprimido matricial. El tiempo de seguimiento se estableció hasta 15 días, para cubrir un período lo suficientemente

Tabla 4. Resumen de propiedades evaluadas durante ensayos de manufactura

Lote	Índice de Mezcla	Uniformidad de peso (g)	Dureza (Kg-f)	Friabilidad (%)	Uniformidad de contenido (%)
1	0.217	0.5928	2.70	0.5	104.4
2	0.373	0.5655	2.68	0.43	105.0
3	0.474	0.5830	7.45	0.26	104.4
4	0.185	0.5811	9.45	0.17	108.7
5	0.346	0.6094	9.18	0.17	97.5
6	0.967	0.5836	14.10	0.17	93.4
7	0.853	0.4384	10.10	0.26	99.5

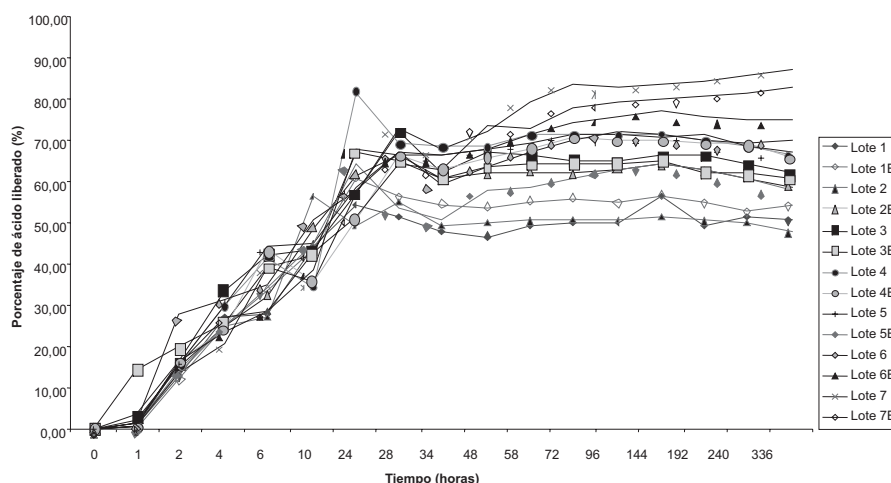


Figura 5. Perfiles de disolución del ácido cítrico.

amplio que reduce la frecuencia de aplicación de nutrientes en suelos (Figura 5).

Los resultados de la disolución mostraron una tendencia en cuanto al comportamiento de la liberación. En el caso de los lotes que contenían menor proporción del polímero de acrilamida-acrilato de sodio, se observó al cabo de los quince días una liberación superior al 80%, en el caso de los lotes con mayor contenido del polímero de acrilamida el porcentaje liberado al cabo del tiempo de estudio no superó el 60%.

El comportamiento de los lotes con el mayor contenido de polímero de acrilamida-acrilato de sodio, evidencia la característica del polímero de ser superabsorbente, lo cual constituye un reservorio para la lenta liberación del principio activo.

Comportamiento observado durante la liberación

Los resultados que se encontraron durante la liberación del ácido cítrico desde el comprimido en cada uno de los lotes, permitió determinar que el fenómeno que gobierna el proceso es la

difusión, que se presenta debido a la presencia del polímero de acrilamida-acrilato de Sodio y al polímero de Methocel®, el cual forma una barrera altamente viscosa que controla la cesión del principio activo al medio.

El mecanismo que explica el comportamiento del sistema diseñado como una matriz de liberación controlada, se presenta por la presencia de poros localizados en el interior del comprimido, que corresponden al polímero de acrilamida-acrilato de sodio, los cuales presentaron valores entre 2 y 5 μm (Figura 6).

La porosidad del material, permitió el paso de la solución de ácido cítrico que se forma cuando el agua penetra al interior del comprimido y contribuye al fenómeno de difusión hacia el medio exterior.

Comportamiento cinético de los lotes elaborados

Los resultados que presentaron los diferentes lotes en cuanto a su cinética de liberación, permitieron establecer una tendencia similar en todos los casos; sin embargo, ésta no fue lineal, por tal

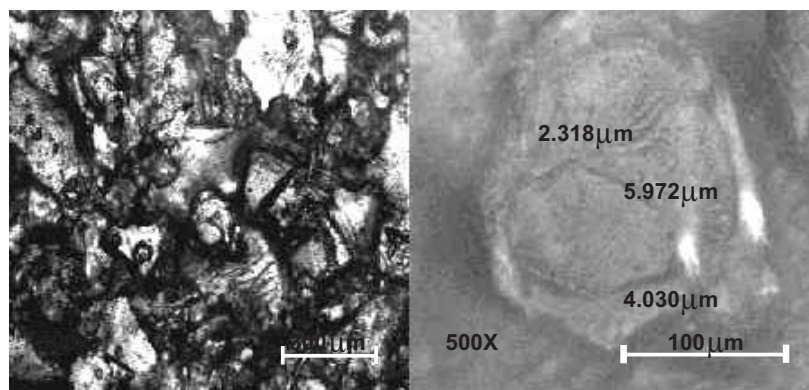


Figura 6. Superficie en detalle de una partícula de polímero de acrilamida (Analizador de Imágenes 100X izq- 500X der).

razón se realizó una aproximación al orden de la liberación para el producto. La cinética se acercó más a un tipo exponencial, descartando una cinética de orden cero (Figura 7).

Se observó en todos los casos un período de estabilización del sistema que en promedio se encontró entre 24 y 28 horas a partir del cual se inició una liberación lenta del principio activo desde el comprimido.

En el caso del lote 1 se encontró que al cabo del tiempo de seguimiento (15 días), se había liberado el 53% del principio activo y este porcentaje fue aumentando en la medida que disminuía la proporción del polímero de acrilamida-acrilato de sodio, encontrando el mayor porcentaje de liberación en 82%, para el lote 7 que no presentaba en su composición polímero de acrilamida.

El comportamiento entre los diferentes lotes se explica en la medida que la mayor proporción de polímero de acrilamida-acrilato de sodio, al hincharse en el medio, convierte este tipo de comprimido en un sistema de reserva que libera muy lentamente el principio activo al exterior. Los mayores porcentajes liberados al cabo del tiempo de estudio, se encuentran en la Tabla 5.

Sin embargo, la pérdida rápida de forma que sufrieron los comprimidos de los lotes con

mayor proporción de polímero de acrilamida, fue una limitación para las restricciones que se establecieron inicialmente para el producto.

De igual forma, el comportamiento presentado por la mayoría de los lotes no permitió definir claramente el orden de la cinética, razón por la cual se procedió a calcular los correspondientes coeficientes de determinación para establecer el orden en caso de que este fuera uno o cero; resultando este más cercano a orden uno, como se presenta en la Tabla 6.

A partir de los resultados encontrados, se presentaron mejores valores de coeficiente de determinación para el caso de orden uno, sin embargo, los resultados no son contundentes

Tabla 5. Máximo porcentaje liberado de ácido cítrico al cabo de 15 días.

Lote	Primera réplica	Segunda réplica
1	51%	54%
2	50%	60%
3	66%	64%
4	71%	69%
5	70%	60%
6	70%	75%
7	84%	80%

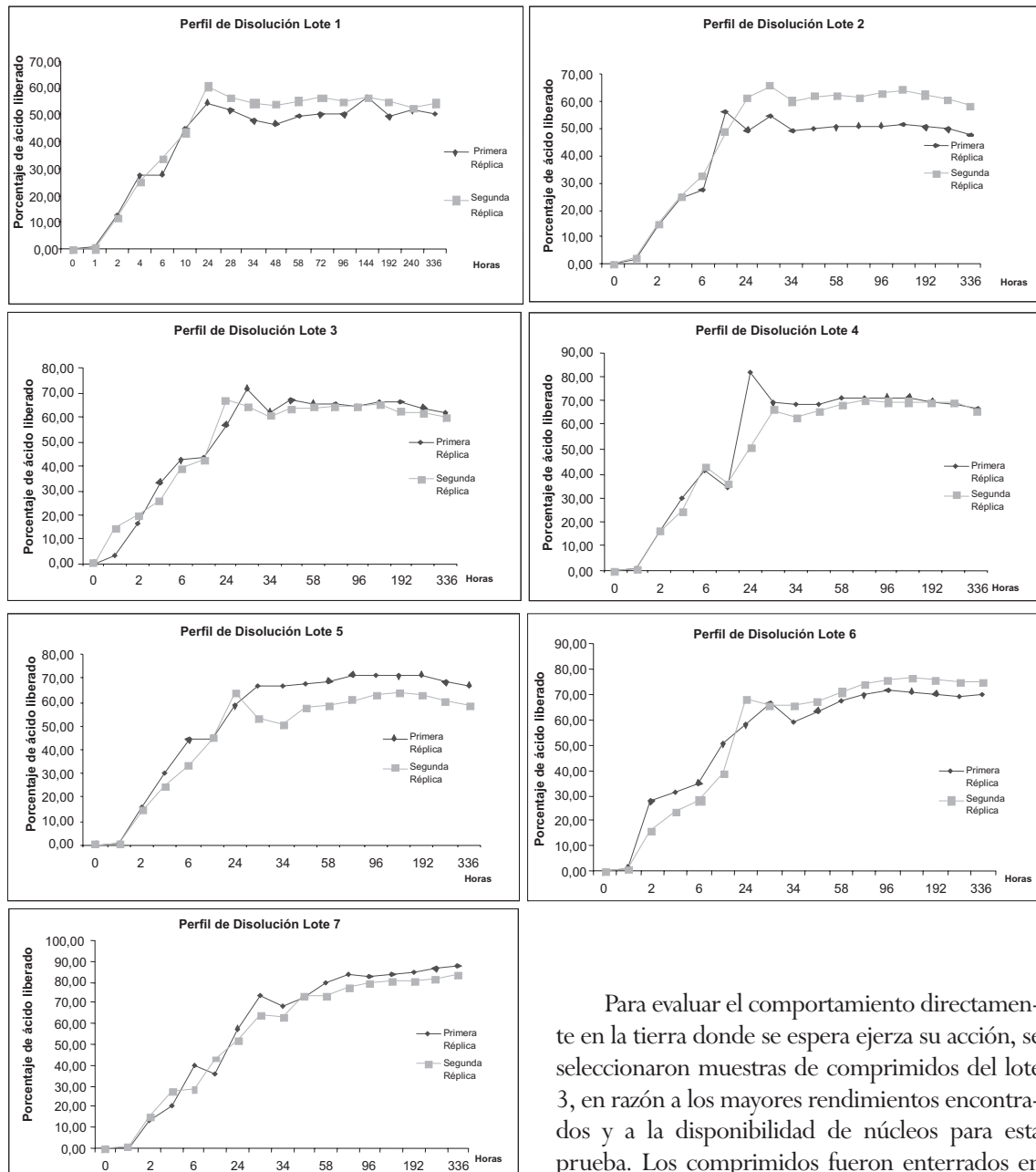


Figura 7. Comportamiento cinético de los lotes.

para definir una cinética de liberación, aunque el comportamiento presenta una mejora del lote 4 en adelante.

Para evaluar el comportamiento directamente en la tierra donde se espera ejerza su acción, se seleccionaron muestras de comprimidos del lote 3, en razón a los mayores rendimientos encontrados y a la disponibilidad de núcleos para esta prueba. Los comprimidos fueron enterrados en 80 gramos de tierra a una profundidad de 3 cm y durante el tiempo de seguimiento diariamente se adicionaron 2 mL de agua potable a la muestra; al cabo de tiempo previsto de ensayo, fueron retirados y se valoró su contenido de acuerdo con el procedimiento referido en los ensayos anteriores.

Tabla 6. Coeficientes de determinación (r^2), para determinar orden de liberación.

		Orden cero	Orden uno
Lote 1	Primera Réplica	0.6526	0.6677
	Segunda Réplica	0.6315	0.6302
Lote 2	Primera Réplica	0.5690	0.5480
	Segunda Réplica	0.7154	0.7292
Lote 3	Primera Réplica	0.6777	0.6833
	Segunda Réplica	0.6664	0.6598
Lote 4	Primera Réplica	0.6474	0.5757
	Segunda Réplica	0.7739	0.8133
Lote 5	Primera Réplica	0.7394	0.7907
	Segunda Réplica	0.7222	0.7473
Lote 6	Primera Réplica	0.7741	0.8492
	Segunda Réplica	0.8094	0.8660
Lote 7	Primera Réplica	0.8734	0.9539
	Segunda Réplica	0.8917	0.9639

Tabla 7. Contenido de ácido cítrico presente en comprimidos al cabo de tiempo

Día	Réplica 1	Réplica 2
1	83.25mg	85.30mg
3	42.52mg	38.42mg
5	32.02mg	25.43mg
10	31.51mg	31.51mg
15	21.77mg	23.05mg

En la Tabla 7, se relaciona el contenido de principio activo encontrado en los comprimidos, después de ser desenterrados de la tierra de ensayo y valorada la cantidad de ácido cítrico presente en éstos.

Los resultados encontrados confirmaron la funcionalidad del producto en cuanto a la entrega del principio activo en el sitio de acción y a la conservación de forma del comprimido

durante el tiempo que permaneció en contacto con el sistema suelo-planta.

Con relación al contenido de ácido cítrico remanente en los comprimidos, se presentó correlación con los ensayos “in vitro”, los porcentajes remanentes fueron similares a los resultados encontrados para el lote 3. Sin embargo, se observó una diferencia durante las primeras 24 horas, donde la liberación fue mucho más rápida en los ensayos “in vitro”, frente al ensayo en tierra.

En la Figura 8, se evidenció la suposición sobre el efecto de la tierra y su contenido de humedad, en la presión ejercida al comprimido, regulando el fenómeno de expansión; esto fue favorable para la liberación del principio activo, porque en la medida que la forma del comprimido presente menores variaciones, se asegura la difusión controlada de la sustancia de interés.

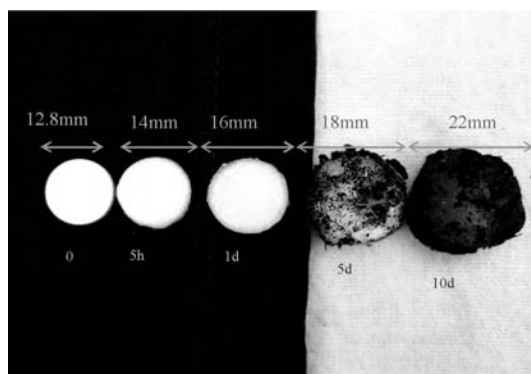


Figura 8. Expansión de los núcleos del lote 3 al cabo del tiempo en contacto con tierra de izquierda a derecha, tiempo 0; 5 horas; 1 día; 5 días; 10 días.

Finalmente, para analizar con mayor detalle la funcionalidad del producto se llevó a cabo un corte transversal de comprimidos dispuestos en la tierra al cabo de 1 día y al cabo de 5 días. En la Figura 9, se presenta la comparación entre las estructuras y el detalle de los poros formados.

Los resultados encontrados mostraron la presencia de poros el primer día de contacto

con el medio, poros que no fueron evidentes en la mezcla compactada y el tamaño de estos se aumenta con el tiempo, alcanzando dimensiones del orden de hasta $40 \mu\text{m}$. Estos poros contribuyeron en el proceso de difusión del principio activo disuelto desde el núcleo hacia el exterior.

En síntesis, acerca de la funcionalidad del prototipo desarrollado, se encontró que en relación con la cesión del ácido cítrico al medio, las siete propuestas de composición presentaron una tendencia en la disolución similar; sin embargo, al cabo de quince días de seguimiento, los lotes 5, 6 y 7 alcanzaron el 80% de la liberación, los lotes 3 y 4 presentaron valores intermedios entre el 60% y 70%, mientras que los lotes 1 y 2 llegaron al 50%.

Los requerimientos funcionales como fueron definidos inicialmente para el producto, se cumplieron a satisfacción para los siete lotes, lo cual demostró que es necesario entrar a establecer otros criterios, como el empleo del axioma de información, dentro de la metodología de diseño axiomático, para definir cuál de las

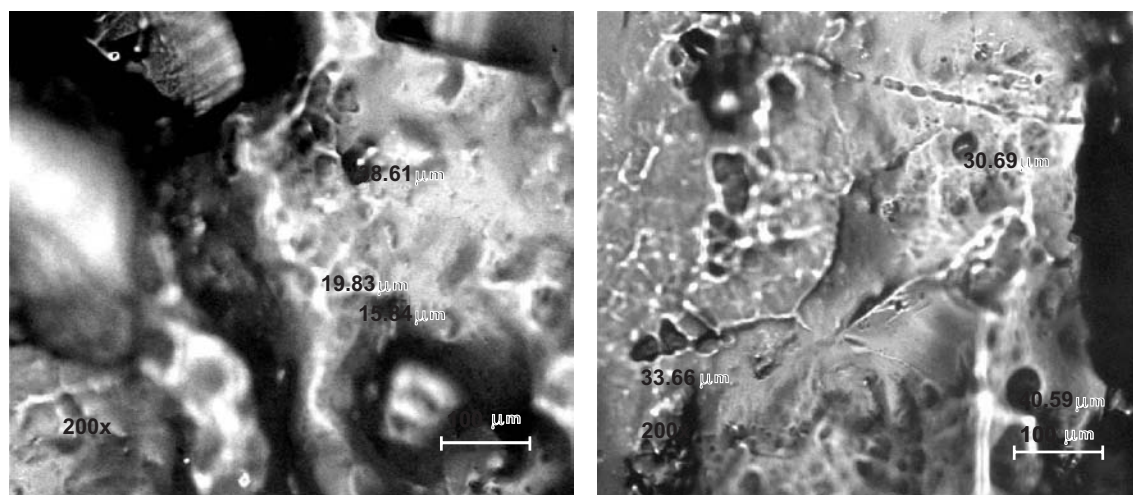


Figura 9. Superficie del comprimido, lote 3, al cabo 1 día en tierra (izq) y 5 días (der), detalle de los poros formados: imagen derecha. (Analizador de Imágenes 200X)

alternativas de composición propuestas puede cumplirse con mayor probabilidad de éxito.

Agradecimientos

Al Ingeniero Químico Gerardo Rodríguez del Departamento de Ingeniería Química de la Universidad Nacional de Colombia, por facilitar el polímero de Acrilamida-Acrilato de Sodio, a Laboratorios Colorcon por la donación del Methocel®, al Laboratorio La Santé S.A., por la donación del Ludripress®, al Laboratorio Merck Colombia por el préstamo de equipos para caracterización de materias primas, al Prof. Fleming Martínez por el préstamo de las instalaciones y equipos del Grupo de Investigaciones Farmacéutico Físicoquímicas, y muy especialmente al postgrado de Materiales y Procesos de Manufactura, por facilitar los equipos, el personal y las instalaciones requeridas.

Bibliografía

1. L.G Amado y J.C. Orozco, "Síntesis de un hidrogel a partir de acrilamida y ácido acrílico por copolimerización inversa para la liberación controlada de un fertilizante", Tesis de grado, Carrera de Ingeniería Química. Universidad Nacional de Colombia, 2002.
2. F. Erazo, Superabsorbent hydrogels and their benefits in forestry applications, *Paper presented at the Intermountain Forest Nursery Association*, August, Oklahoma City (1987).
3. ACS Symposium Series, *Superabsorbent Polymers, Science and Technology*. Editor Fredric L. Buchholz, Nicholas A. Peppas. American Chemical Society. Washington D.C, 1994, Cap I (2-24), Cap II (25-36), Cap III (40-48), Cap IV (50-62), Cap VIII (99-111).
4. Grupo de Hidrogeles U.N, "Hidrogeles de base acrílica, Síntesis y Caracterización", Ed. por Universidad Nacional de Colombia y Colciencias, Bogotá, 2002, pp 11-21 y 93-100.
5. J. Bohórquez, "Tendencias en el Desarrollo de Sistemas Terapéuticos", Tesis de Grado, Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 1996.
6. I. Goñi, M.C. Ferrero y R.M. Jiménez, Synthesis of hidroxypropyl methacrylate / polysaccharide Graft copolymers as matrices for controlled release tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**, 1101 (2002).
7. M.Franz, Formas farmacéuticas modernas, *Rev. Safybi*, **32**, 29 (1992).
8. M. Aulton, editor, "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design", 2nd Edition, Churchill-Livingstone, Leicester, 2002.
9. H.C Ansel, L.V. Allen y N.G. Popovich, "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 7a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Maryland, 1999.
10. J. Doménech y E. Escribano, En "Farmacia y Farmacocinética", Síntesis, Madrid, 1998, Vol.2, pp 317-347.
11. F.J. Berenguer y R. Domingo, Formas farmacéuticas sólidas para administración oral de liberación modificada, *Industria Farmacéutica*, **53**, 65 (1997).
12. J.L. Lastres, Nuevos sistemas orales de liberación modificada, *Schironia.com*, **1**, 63 (2002).
13. H. Li y S. Azarm, Product design selection under uncertainty and with competitive advantage, *J. Mech. Design*, **122**, 411 (2000).
14. X. Du y W. Chen, Towards a better understanding of modeling feasibility robustness in engineering design, *J. Mech. Design*, **122**, 385 (2000).
15. J.M. Aiache y E. Beysac, En: "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Ed. por J. Swarbrick y J. Boylan., Marcel Dekker, Inc, New York, 1998.

16. L.L. Kaplan y J.E. Wolff, Compression characteristics in tableting, *Drug and Cosmetics Industry*, **88**, 584 (1961).
17. C De Liñan y Vicente, "Farmacología Vegetal", Ediciones Agrotécnicas S.L, Madrid, 1997.
18. R. Pilatti y M. Buyatti, El agua de riego bicarbonatada y su efecto sobre el cultivo de pimiento, *Revista FAVE*, **I**, 28 (1997).
19. J.L. Kaye-Shoemake y W.E. Watwood, Polyacrilamide as a substrate microbial amida-se, *Soil Biol. Biochem.*, **30**, 1647 (1998).
20. J.L. Kaye-Shoemake y W.E. Watwood, Polyacrilamide as an organic source for soil microorganisms with potential impact on inorganic soil nitrogen in agricultural soil, *Soil Biol. Biochem.*, **30**, 1045 (1998).
21. C.E. Martínez, A.W. Kleinschmidt y M.A. Tabatabai, Sulfate adsorption by variable charge soils: Effect of low molecular weights organic acids, *Biol. Fertil. Soils*, **26**, 157 (1998).
22. W. Rudzinski, T. Chipuk., A. Dave., S. Kumbar y T. Aminabhavi, pH-sensitive acrylic-based copolymeric hydrogels for the controlled release of a pesticide and a micronutrient, *J. Appl. Polymer Sci.*, **87**, 394 (2003).
23. B. Vallejo, "Aplicación de la metodología de diseño axiomático al desarrollo de un comprimido de liberación modificada", Tesis de Maestría, Departamento de Ingeniería Mecánica, Universidad Nacional de Colombia, 2003.
24. B. Vallejo, C. Cortés, H. Barbosa y A. Espinosa, Aplicación de la metodología de diseño axiomático en el desarrollo de productos de liberación modificada, *Ingeniería e Investigación*, **56**, 41 (2004).
25. P. Sandoval, "Preformulación de tabletas de Teofilina del tipo matriz hidrofílica y evaluación de la cinética de liberación modificada del fármaco", Tesis de Grado, Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 2002.
26. L. Hincapie, "Estudio de la cinética de disolución y de algunos factores que la modifican en dos productos de Teofilina de liberación programada del mercado colombiano", Tesis de Grado, Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 2000.
27. US Pharmacopeia, "The United States Pharmacopoeia", 23rd edition, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 1994, pp 1752-1754, 2040.