

## **Cinética de liberación de cefalexina desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO<sub>3</sub>**

**Javier Aragón Fernández<sup>1\*</sup>, Ramón González Santos<sup>1</sup>,  
Gastón Fuentes Estévez<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Laboratorio de Biomateriales. Departamento de Investigación-Desarrollo, Dirección de Química. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Ciudad de La Habana. Cuba.

<sup>2</sup> Centro de Biomateriales. Universidad de la Habana. Avda. Universidad, s/n, e/ G y Ronda, A.P. 6130. C.P. 10600. Ciudad de La Habana. Cuba.

Recibido el 21 de marzo de 2009.

### **RESUMEN**

El objetivo principal de este trabajo es estudiar la cinética de liberación de cefalexina desde un biomaterial compuesto desarrollado recientemente, para demostrar que puede ser utilizado como un sistema de liberación controlada, durante periodos de tiempo prolongados. Además se ajustaron diferentes modelos matemáticos a los perfiles de liberación obtenidos en cada formulación, con el propósito de determinar el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación de cefalexina desde un sistema de liberación compuesto. Se demostró que el modelo propuesto por *Peppas y Sahlin* fue el que mejor ajuste presentó, ya que tiene en cuenta el fenómeno de difusión tipo *Fickian* y el fenómeno de relajación de las cadenas poliméricas. En todos los casos se descartó el efecto *burst*, por lo que se puede afirmar que casi todo el medicamento se encuentra ocluido dentro de las formulaciones y no en la superficie de éstas. Se pudo

comprobar que la cefalexina es liberada mediante un fenómeno de difusión de tipo *Fickian* a través de los poros o canales formados en el sistema de liberación compuesto. Además, el fenómeno de relajación de las cadenas poliméricas no presenta una fuerte contribución a la liberación de cefalexina, pero su inclusión en la ecuación permite obtener un adecuado ajuste matemático.

**Palabras clave:** Biomateriales; Sistema de liberación; In vitro; Difusión Fickian.

## ABSTRACT

### **Kinetics of cefalexiane release form biomaterials formed by HAP-200/POVIAC/CaCO<sub>3</sub>**

The main objective of this work is to study the kinetics of cefalexine release from a biomaterial compound developed recently, to show that it can be used as a controlled release system, for extended periods of time. Besides, different mathematical models were adjusted to the release profiles obtained in each formulation, with the purpose of determine the mechanism by which occurs the release of cefalexine from a composite release system. It was shown that the model proposed by Peppas and Sahlin was that the best fit presented, because, takes into account the phenomenon of Fickian diffusion and the phenomena of relaxation for polymeric chains. In all cases the effect burst was discarded, for what can affirm that almost all the medicine is occluded inside the formulations and not on the surface of these. It could be that the cefalexine is released through a phenomenon of Fickian diffusion through the pores or channels formed in the compound delivery system. Moreover, the phenomenon of relaxation for polymeric chains does not show a strong contribution to the release of cefalexine, but its inclusion in the equation, is necessary to obtain an appropriate mathematical adjustment.

**Key Words:** Biomateriales; Release system; In vitro; Fickian diffusion.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde hace algún tiempo el desarrollo de biomateriales compuestos, capaces de actuar como sistemas de liberación controlada de fármacos (en lo adelante sistema de liberación compuesto), ha despertado la atención de los especialistas en las últimas décadas, debido a las diversas ventajas que estos presentan en la práctica médica (1). La incorporación de fármacos en los biomateriales implantables es sumamente importante, ya que en cualquier intervención quirúrgica el riesgo de infección, inflamación y dolor es muy elevado. Por lo que, si el medicamento es incorporado al implante, no cabe duda que éste actuará mayoritariamente de forma local sin perjudicar otras zonas del organismo, disminuyendo los efectos secundarios perjudiciales, con lo que se evitan periodos de tiempo prolongados en las terapias post-operatorias (2).

En casi todos los sistemas de liberación compuestos (matriz polimérica y relleno inorgánico), el componente polimérico es el principal encargado de controlar el proceso de liberación del fármaco o principio activo, mientras que el relleno inorgánico es el encargado de variar la cinética de liberación de los sistemas obtenidos.

Por otra parte, el estudio de la cinética de liberación de un fármaco que se encuentra ocluido dentro de un sistema de liberación compuesto es de considerable importancia en el desarrollo de estos sistemas, ya que permite calcular constantes que brindan una información muy útil, relacionada con el mecanismo mediante el cual ocurre el proceso de liberación. Cuando se estudia un nuevo sistema de liberación compuesto hay que poner especial atención al elegir un adecuado modelo matemático que ajuste a los datos obtenidos en el perfil de liberación de dicho sistema. Primeramente, se deben evaluar varios modelos matemáticos que describan diferentes procesos de liberación, para luego proceder a interpretar las diferentes variables o constantes que se describen en estos modelos, teniendo en cuenta el coeficiente de regresión obtenido en cada ajuste.

El proceso de liberación de un fármaco ocluido dentro de un sistema de liberación compuesto puede llevarse a cabo mediante varios mecanismos (difusión y relajación o hinchamiento de las cadenas poliméricas). La difusión ocurre cuando un fármaco atraviesa el polímero que forma el sistema de liberación, estimulado por el gradiente

de concentración que existe entre el sistema de liberación compuesto y el medio circundante. Cuando el proceso de liberación de fármacos ocurre mediante un proceso controlado por el hinchamiento de un polímero, la matriz polimérica que inicialmente se encuentra en estado cristalino, sufre una transición vítrea y se forma un hidrogel. Este proceso está relacionado con la difusión de un fármaco desde y a través de dicho polímero, bajo difusión a contracorriente de agua o fluido biológico hacia el interior del polímero (3). En ambos casos los perfiles de liberación de estos sistemas se caracterizan por presentar una disminución de la velocidad de liberación con el tiempo, que se relaciona con la mayor distancia que tiene que recorrer el fármaco dentro de la matriz.

Generalmente, el proceso de difusión de solutos desde sistemas en equilibrio de hinchamiento (elastoméricos) cumple con la ley de Fick. Esta ley es cuantitativa y describe diversos casos de difusión de materia o energía en un medio en el que inicialmente no existe equilibrio químico o térmico, afirmando además, que la densidad de flujo de partículas es proporcional al gradiente de concentración según la ecuación 1.

$$J = -D \frac{\partial n}{\partial x} \quad (1)$$

Sin embargo, en sistemas elastoméricos donde no existe equilibrio, la difusión puede ser o no de tipo Fickian y en ocasiones la migración en estos sistemas, ha sido atribuida a la existencia de fenómenos de relajación macromoleculares lentos, inducidos por el proceso de hinchamiento.

Este fenómeno está relacionado con los tiempos finitos que necesitan las cadenas del polímero, para responder a la presión de hinchamiento osmótico y ordenarse, con el fin de acomodar las moléculas del disolvente que penetran en el sistema (3). Por consiguiente, dependiendo de la velocidad de relajación del polímero en el proceso de hinchamiento, la migración del soluto puede ser o no de tipo Fickian.

En muchos casos, los sistemas se ajustan a la ecuación 2, propuesta por *Higuchi* en 1963 (4); la cual describe el proceso de libe-

ración a partir de una de las caras de la matriz en condiciones de sumidero. *Higuchi*, también demostró que la fracción de medicamento liberado es función de la raíz cuadrada del tiempo y puede representarse de la siguiente forma:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K \cdot t^{1/2} \quad (2)$$

Donde:  $Mt/M_{\infty}$  es la fracción de soluto que se ha liberado a un tiempo  $t$  y  $K$  es la constante de velocidad de liberación.

Una aproximación que también se utiliza con frecuencia para el análisis de liberación de medicamentos es la ecuación 3 propuesta por *Korsmeyer* en 1983 y *Peppas* en 1985 (5). Esta ecuación nace del intento de explicar mecanismos de liberación de medicamentos donde se presenta erosión o disolución de la matriz, y no es más que una forma generalizada de la ecuación de *Higuchi* que se expresa como:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K \cdot t^n \quad (3)$$

Donde  $K$  es una constante que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación y  $n$  es el exponente que indica el mecanismo de liberación del medicamento.

Cuando el valor de  $n$  es 0,50 la liberación del fármaco sigue un mecanismo de difusión de tipo Fickian (en este caso el perfil de liberación se ajusta a la ecuación 2) o transporte Caso I. Una difusión anómala o no Fickian se produce cuando los valores de  $n$  son mayores que 0,50 y menores de 1.

En los casos donde el sistema de liberación es un material poroso, la constante  $n$  puede tomar valores menores que 0,50, puesto que se combinan los mecanismos de difusión parcial a través de una matriz hinchada y a través de los poros llenos de agua (6). Además, valores de  $n < 0,50$  denotan la existencia de otro proceso simultáneo al proceso de difusión. No obstante, *Peppas* sugiere que esta expresión podría aplicarse para el análisis fenomenológico de cualquier mecanismo de liberación, independientemente del mecanismo molecular específico de transporte del medicamento (5).

En el caso de  $n = 1$  la cinética del sistema de liberación es de *orden cero* (ecuación 4) y el proceso de liberación es controlado por la relajación de las cadenas poliméricas. En este caso el mecanismo de transporte es particularmente interesante, debido a que la difusión se produce a velocidad constante, si no cambia la geometría del sistema durante el proceso de liberación (transporte Caso II).

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K \cdot t \quad (4)$$

Donde  $K$  es la constante de velocidad de liberación (7).

En 1987 *Ritger y Peppas* propusieron una expresión semiempírica (ecuación 5) para estudiar la cinética de liberación de principios activos a partir de sistemas planos en los que tiene lugar un acoplamiento de los mecanismos *Fickian* y Caso II.

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K_1 \cdot t^{1/2} + K_2 \cdot t \quad (5)$$

Donde  $K_1$  representa la contribución del mecanismo *Fickian* y  $K_2$  representa la contribución al mecanismo de relajación de las cadenas poliméricas (8).

Para describir el proceso de liberación de medicamentos *Lindner y Lippold* en 1995, modificaron la ecuación 3, adicionándole un término ( $b$ ) para describir el efecto *burst*, que no es más que la liberación del fármaco que se encuentra en la superficie del sistema de liberación, el cual es liberado al medio inmediatamente después de estar en contacto con éste (9).

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K_1 \cdot t^n + b \quad (6)$$

En 1989, *Peppas y Sahlin* modificaron la ecuación 5 propuesta por *Ritger y Peppas* en 1987 con el objetivo de generalizarla (6, 10, 11), y determinar la contribución del proceso de difusión *Fickian*, así

como la contribución del proceso de relajación de las cadenas poliméricas. Como resultado propusieron la ecuación biexponencial 7, que es independiente de la geometría del sistema de liberación.

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K_1 \cdot t^n + K_2 \cdot t^{2n} \quad (7)$$

Donde  $n$  es el exponente de difusión Fickian para un sistema con cualquier forma geométrica (10).

El objetivo principal de este trabajo es estudiar la cinética de liberación de cefalexina desde un biomaterial compuesto desarrollado recientemente (12), para demostrar que puede ser utilizado como un sistema de liberación, durante periodos de tiempo prolongados.

De igual forma se ajustaron los modelos matemáticos descritos anteriormente, a los perfiles de liberación obtenidos en cada formulación, con el propósito de determinar mediante que mecanismo ocurre la liberación de cefalexina desde un sistema de liberación compuesto en el periodo de estudio.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1. Obtención del sistema de liberación compuesto

Para obtener el biomaterial compuesto que actuara como sistema de liberación compuesto, se procedió a mezclar homogéneamente en un mortero de ágata, la fase sólida compuesta por HAP-200,  $\text{CaCO}_3$  y cefalexina. Posteriormente, se humectó la mezcla con una disolución alcohólica de POVIAC al 39% hasta la formación de una pasta homogénea. Inmediatamente después, se adicionó agua destilada y se continuó mezclando, hasta que la pasta adquirió mayor consistencia y pudo colocarse en los moldes a ensayar (6 mm de altura y 12 mm de diámetro). Finalmente las formulaciones se dejaron reposar en una desecadora durante 24 horas a temperatura ambiente.

## 2.2. Planeamiento experimental

Con el objetivo de obtener diferentes perfiles de liberación se realizó un diseño de experimento factorial  $3^2$ , donde se variaron dos factores experimentales, el factor «contenido de POVIAC» (con tres niveles 15, 17,5 y 20%) y el factor «contenido de  $\text{CaCO}_3$ » (con tres niveles 5, 10 y 15%), generándose una matriz experimental de nueve formulaciones a estudiar (Tabla 1), y como variable respuesta se escogió el coeficiente de difusión Fickian calculado para el tercer y décimo día, según el modelo que mejor ajustes brindó a los perfiles de liberación.

Tabla 1. **Composición de los biomateriales compuestos cargados con Cefalexina**

Formulación	POVIAC	$\text{CaCO}_3$	Cefalexina	HAP-200	Nomenclatura
	%				
1	15	5	10	70	P15-Ca5
2	17,5	10	10	62,5	P17,5-Ca10
3	17,5	5	10	67,5	P17,5-Ca5
4	17,5	15	10	57,5	P17,5-Ca15
5	20	15	10	55	P20-Ca15
6	20	10	10	60	P20-Ca10
7	15	10	10	65	P15-Ca10
8	20	5	10	65	P20-Ca5
9	15	15	10	60	P15-Ca15

Para el análisis estadístico de la matriz generada en el diseño de experimento propuesto, se prepararon cinco réplicas de cada formulación y el Análisis de Varianza se realizó mediante la tabla de ANOVA, utilizando el programa estadístico STATGRAPHICS versión 5.1.

## 2.3. Ensayos de liberación *in vitro* de Cefalexina

Para obtener los perfiles de liberación se prepararon cinco réplicas de cada formulación, las cuales fueron colocadas en un

peso filtro y se les adicionó 10 mL de una disolución buffer de fosfato. Esta disolución fue preparada previamente, adicionando 8,0 mmol de  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ , 2,0 mmol de  $KH_2PO_4$ , 2,7 mmol de KCl y 13,7 mmol de NaCl en 500 mL de agua destilada y desionizada contenida en un frasco de polietileno de 1.000 mL. Posteriormente se traspasa cuantitativamente esta disolución a un matraz aforado de 1.000 mL y se enrasa con agua destilada y desionizada. El pH de esta disolución a 37° C es  $7,40 \pm 0,05$ . Luego todos los pesa filtros se taparon y se introdujeron en una incubadora *BOXCOULT* a  $37 \pm 0,1^\circ$  C durante 10 y 30 días. Periódicamente la disolución buffer de fosfato en contacto con las formulaciones fue extraída completamente y reemplazada por una cantidad igual de disolución fresca. La disolución extraída fue conservada en frascos de vidrio herméticamente tapados y mantenidos a  $-20^\circ$  C hasta el momento del análisis. Las extracciones se realizaron cada una hora durante las primeras ocho horas y cada veinticuatro horas entre el segundo y el décimo día. A partir del décimo día las extracciones estuvieron espaciadas no más de tres días.

Para determinar la cantidad de cefalexina liberada en cada instante de tiempo, se empleó una curva de calibración (5, 10, 20, 30, 40 y 50 ppm) de cefalexina disuelta en una disolución buffer de fosfato. La determinación se realizó en un espectrofotómetro UV-Visible (*ULTROSPEC 2000*) a una longitud de onda de 262 nm.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Perfil de liberación de todas las formulaciones

Para comprender mejor el perfil de liberación de cada formulación, se decidió separar el análisis en dos grupos, el primero está formado por las formulaciones que se desintegraron físicamente entre el noveno y décimo día [formulación 1 (P15-Ca5), 7 (P15-Ca10), 8 (P20-Ca5) y 9 (P15-Ca15)], por lo que se decidió detener el estudio al cabo de los diez días. El segundo grupo está formado por las formulaciones 2 (P17,5-Ca10), 3 (P17,5-Ca5), 4 (P17,5-Ca15), 5 (P20-Ca15) y 6 (P20-Ca10), las cuales mantuvieron su forma física durante todo el tiempo de estudio (30 días).

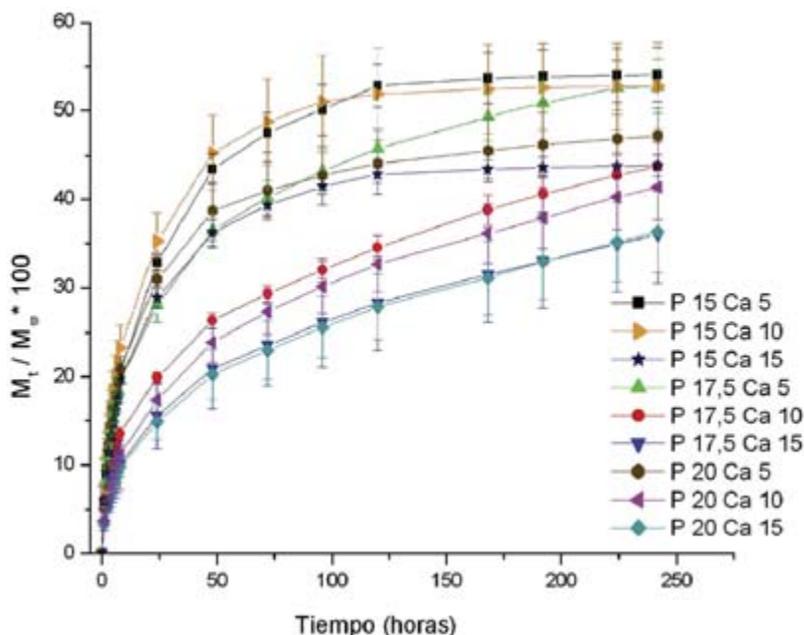
Los resultados encontrados en el primer grupo, evidencian que la mayor parte de la cefalexina liberada al medio se produjo en los tres primeros días, ya que al cabo del tercer día se había liberado entre el  $39 \pm 1$  y  $49 \pm 5\%$  del fármaco ocluido, y al llegar al décimo día la liberación de cefalexina al medio oscilaba entre un  $44 \pm 1$  y un  $54 \pm 3\%$  (Tabla 2).

En el caso del segundo grupo, las formulaciones mantuvieron un perfil de liberación sostenido durante 21 días, y entre los días 21 y 30 la liberación de cefalexina al medio fue menor de un  $3\%$  (Tabla 2).

Tabla 2. Cantidad máxima de cefalexina liberada a los 3, 10, 21 y 30 días

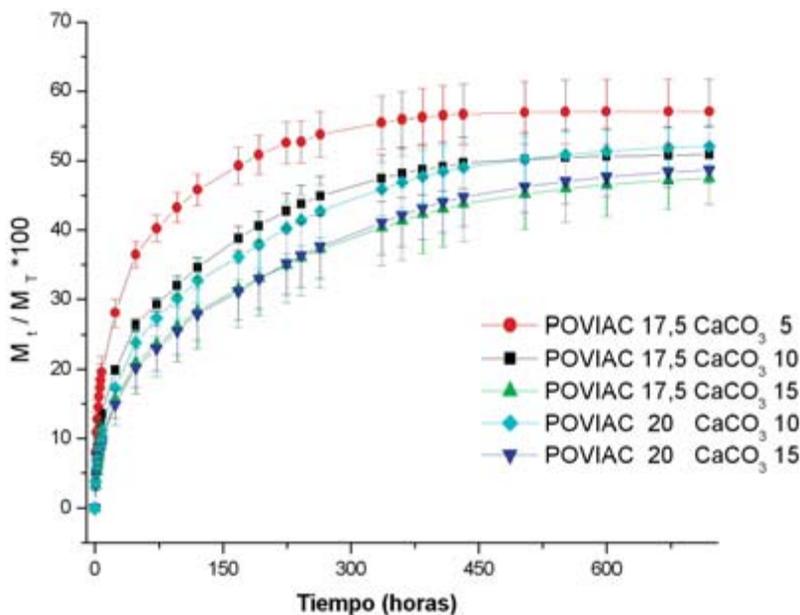
Formulación	3 días	10 días	21 días	30 días
	( $\%$ )			
<b>P 15-Ca 5</b>	$47 \pm 2$	$54 \pm 3$	—	—
<b>P 17,5-Ca 5</b>	$40 \pm 2$	$53 \pm 3$	$57 \pm 4$	$57 \pm 5$
<b>P 20-Ca 5</b>	$41 \pm 3$	$47 \pm 3$	—	—
<b>P 15-Ca 10</b>	$49 \pm 5$	$53 \pm 5$	—	—
<b>P 17,5-Ca 10</b>	$29 \pm 1$	$44 \pm 3$	$50 \pm 4$	$51 \pm 4$
<b>P 20-Ca 10</b>	$27 \pm 3$	$41 \pm 4$	$50 \pm 3$	$52 \pm 3$
<b>P 15-Ca15</b>	$39 \pm 1$	$44 \pm 1$	—	—
<b>P 17,5-Ca 15</b>	$24 \pm 5$	$36 \pm 6$	$45 \pm 5$	$47 \pm 4$
<b>P 20-Ca 15</b>	$23 \pm 3$	$36 \pm 5$	$46 \pm 4$	$49 \pm 2$

En la Figura 1, se puede apreciar el perfil porcentual de liberación de cefalexina en el tiempo, de todas las formulaciones hasta el décimo día (240 horas). Observándose que aquéllas que contienen un 15% de POVIAC comenzaron a disminuir la velocidad de liberación a partir del quinto día (120 horas) y la formulación que contiene un 20% de POVIAC y un 5% de  $\text{CaCO}_3$  a partir del octavo día (192 horas). Todas estas formulaciones se desintegraron, debido a que al parecer un 15% de POVIAC no es suficiente para actuar como aglutinante y mantener la forma geométrica del sistema de liberación compuesto y en el caso de la formulación que contiene un 20% de POVIAC, la desintegración puede corresponderse a que el contenido de  $\text{CaCO}_3$  es sólo de un 5%.



**Figura 1.** Perfil de liberación de cefalexina de todas las formulaciones hasta el décimo día.

Por otra parte, en la Figura 2 se puede observar el perfil de liberación de las formulaciones que mantuvieron su forma geométrica durante treinta días (720 horas). La formulación 3 (P17,5-Ca5) es la que mayor cantidad de cefalexina libera, debido a que sólo contiene un 5% de  $\text{CaCO}_3$ , después le siguen las formulaciones 2 (P17,5-Ca10) y 6 (P20-Ca10) que presentan un perfil de liberación muy similar, mientras que en las formulaciones 4 (P17,5-Ca15) y 5 (P20-Ca15) la cantidad de cefalexina liberada en cada instante de tiempo es inferior.



**Figura 2.** Perfil de liberación de cefalexina de las formulaciones 2, 3, 4, 5 y 6 hasta el día 30.

### 3.2. Ajuste de los perfiles de liberación obtenidos a los modelos matemáticos estudiados

Con el objetivo de analizar la cinética de los perfiles de liberación de cefalexina y los mecanismos asociados al proceso de difusión, se ajustaron los perfiles de liberación (hasta el décimo día) de todas las formulaciones a los modelos matemáticos descritos (Tabla 3).

### 3.3. Análisis del diseño de experimento

Para analizar el diseño de experimento propuesto se determinó el coeficiente de difusión mediante la ecuación propuesta por *Peppas* y *Sahlin* a los 3 y 10 días (Tabla 4).

Tabla 3. Coeficiente de correlación ( $r$ ) de los modelos matemáticos evaluados hasta el décimo día

Modelo	Orden Cero	Higuchi	Korsmeyer y Peppas	Ritger y Peppas	Linder y Lippold	Peppas y Sahlin
<b>Formulación</b>	<b><math>r</math></b>					
<b>P15-Ca5</b>	0,86141	0,95257	0,97765	0,99653	0,98399	<b>0,99954</b>
<b>P17,5-Ca5</b>	0,90758	0,97753	0,99537	0,99829	0,99679	<b>0,99974</b>
<b>P20-Ca5</b>	0,85027	0,94447	0,97205	0,99587	0,98237	<b>0,99965</b>
<b>P15-Ca10</b>	0,83445	0,93557	0,97041	0,99817	0,97882	<b>0,99976</b>
<b>P17,5-Ca10</b>	0,93887	0,99109	0,99749	0,99716	0,99907	<b>0,99989</b>
<b>P20-Ca10</b>	0,94383	0,99343	0,99703	<b>0,99939</b>	0,99901	<b>0,99955</b>
<b>P15-Ca15</b>	0,84551	0,94261	0,97622	0,99833	0,98212	<b>0,99949</b>
<b>P17,5-Ca15</b>	0,94344	0,99317	0,99686	0,99870	0,99909	<b>0,99947</b>
<b>P20-Ca15</b>	<b>0,95018</b>	<b>0,99522</b>	<b>0,99777</b>	0,99893	<b>0,99943</b>	<b>0,99983</b>

\* Se destaca en **negrita** las formulaciones que mejor ajuste presentaron en cada modelo y el modelo que mejor ajuste presentó.

Tabla 4. Tabla de ANOVA

	Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado medio	F-Ratio	P-Valor
$n$ 3 días	A:POVIAC	0,0198375	1	0,0120125	5,15	0,0305
	B:CaCO <sub>3</sub>	0,0045375	1	0,0045375	1,18	0,2862
	AB	0,00015625	1	0,00015625	0,04	0,8417
$n$ 10 días	A:POVIAC	0,01215	1	0,01215	7,09	0,0124
	B:CaCO <sub>3</sub>	0,00150417	1	0,00150417	0,88	0,3564
	AB	0,00050625	1	0,00050625	0,30	0,5909

#### 4. DISCUSIÓN

Los resultados observados en la Tabla 2 evidencian que en las formulaciones pertenecientes al primer grupo, la velocidad de liberación de cefalexina comienza a disminuir considerablemente a partir del tercer día, mientras que en el caso de las formulaciones pertenecientes al segundo grupo, esto sucede a partir del día 21.

En todos los casos a medida que aumenta el contenido de  $\text{CaCO}_3$  en las formulaciones con igual contenido de POVIAC se produce una disminución del contenido de cefalexina liberada para iguales instantes de tiempo (Figura 1), esto corresponde con lo reportado en la literatura en un estudio preliminar de liberación de ASA desde un biomaterial compuesto por HAP-200,  $\text{CaCO}_3$  y POVIAC (13). Este resultado indica que el  $\text{CaCO}_3$  actúa como agente retardador en el proceso de liberación de cefalexina.

Según el coeficiente de correlación obtenido ( $r$ ) después de ajustar todos los modelos matemáticos, podemos afirmar que el modelo de *orden cero* no es el más apropiado para describir la liberación de cefalexina en estas formulaciones. Es importante señalar que este modelo fue propuesto para describir sistemas de liberación controlados solamente por la relajación de las cadenas poliméricas. Por lo que este resultado nos permite asegurar no solo que la velocidad de liberación de cefalexina no es constante en el tiempo, sino también que el proceso de liberación no es controlado por la relajación de las cadenas poliméricas.

Aunque los modelos propuestos por *Higuchi* en 1963, *Korsmeyer* en 1983 y *Peppas* en 1985 presentan buenos ajustes, en ellos hay que tener en cuenta una serie de limitaciones establecidas por los autores para validar su aplicación. *Higuchi* planteó, que la liberación del medicamento sólo ocurrirá desde una de las caras del sistema de liberación, mientras que *Peppas* y *Korsmeyer* consideran, que  $n$  es independiente de la concentración del medicamento, señalando que la ecuación fue propuesta sólo para su uso en sistemas donde la difusión del medicamento tiene lugar a través de una matriz polimérica. Estos autores establecieron que en dicha matriz no debe ocurrir el fenómeno de hinchamiento o contracción. En este caso se supone que en el sistema de liberación compuesto debe ocurrir el fenómeno de hinchamiento, debido a la presencia del POVIAC y la liberación de cefalexina tiene lugar a través de un sistema de liberación compuesto, formado por una matriz polimérica y dos materiales que actúan como relleno inorgánico. Además, en este caso no se puede considerar que la liberación de cefalexina tiene lugar solamente desde una de las caras de la formulación pues la altura de estas no se puede despreciar (6 mm).

Según la Tabla 3, los modelos propuestos por «*Ritger y Peppas*» y «*Lindner y Lippold*» mostraron buenos ajustes a los perfiles de liberación obtenidos. En ellos se destaca la preponderancia de la constante  $K_1$  (contribución del mecanismo Fickian) frente al valor de la constante  $K_2$  (contribución del mecanismo de relajación de las cadenas poliméricas), según la ecuación propuesta por *Ritger y Peppas* (Tabla 5). Este resultado demuestra que el mecanismo de liberación que predomina, es un mecanismo de difusión de tipo Fickian y no depende de la relajación de las cadenas polimérica, aunque es necesario tener en cuenta ambos fenómenos para alcanzar un buen ajuste.

Por otro lado, la ecuación propuesta por *Lindner y Lippold* evidencia que la cantidad de cefalexina presente en la superficie de las formulaciones es despreciable, ya que el término encargado de expresar el efecto *burst*, presenta valores pequeños y negativos (Tabla 5).

Tabla 5. Ajuste de los perfiles de liberación de cefalexina a las ecuaciones propuestas por «*Ritger y Peppas*» y «*Lindner y Lippold*» al término de 10 días

Modelo	<i>Ritger y Peppas</i>			<i>Lindner y Lippold</i>			
	$K_1 \cdot 10^{-2}$	$K_2 \cdot 10^{-3}$	$r$	$K_1$	$n$	$b$	$r$
P15-Ca5	8,0 ± 0,1	-2,9 ± 0,1	0,99653	0,15 ± 0,04	0,27 ± 0,04	-0,08 ± 0,04	0,98399
P17,5-Ca5	6,9 ± 0,2	-2,3 ± 0,1	0,99829	0,12 ± 0,01	0,29 ± 0,02	-0,03 ± 0,02	0,99679
P20-Ca5	7,5 ± 0,8	-2,9 ± 0,1	0,99587	0,15 ± 0,03	0,25 ± 0,03	-0,06 ± 0,04	0,98237
P17,5-Ca10	4,6 ± 0,1	-1,2 ± 0,1	0,99716	0,08 ± 0,06	0,33 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	0,99907
P15-Ca10	8,8 ± 0,1	-3,5 ± 0,1	0,99817	0,17 ± 0,04	0,25 ± 0,03	-0,08 ± 0,05	0,97882
P20-Ca10	4,03 ± 0,06	-0,91 ± 0,04	0,99939	0,064 ± 0,005	0,35 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	0,99901
P15-Ca15	7,1 ± 0,1	-2,80 ± 0,08	0,99833	0,14 ± 0,03	0,25 ± 0,03	-0,06 ± 0,04	0,98212
P17,5-Ca15	3,65 ± 0,07	-0,84 ± 0,05	0,99870	0,057 ± 0,004	0,34 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	0,99909
P20-Ca15	3,40 ± 0,07	-0,73 ± 0,06	0,99893	0,052 ± 0,003	0,36 ± 0,01	-0,015 ± 0,004	0,99943

De todos los modelos estudiados, la ecuación propuesta por *Peppas* y *Sahlin* fue la que mejor ajuste matemático brindó al perfil de liberación de cefalexina de todas las formulaciones (Tabla 6). Apreciándose la preponderancia de la contribución del mecanismo de difusión de tipo Fickian ( $K_1$ ) sobre la contribución del mecanismo de relajación de las cadenas poliméricas ( $K_2$ ). De esta forma, se demuestra que el

mecanismo de difusión de tipo Fickian es el que predomina y no el de relajación de las cadenas poliméricas, lo que corrobora los resultados obtenidos anteriormente en la ecuación de *Ritger y Peppas*.

Tabla 6. Ajuste de los perfiles de liberación de cefalexina a la ecuación propuesta por *Peppas y Sahlin* al término de 10 días

Formulación	$K_1$	$K_2$	$n$	$r$
<b>P15-Ca5</b>	0,069 ± 0,002	-0,0022 ± 0,0002	0,55 ± 0,01	0,99954
<b>P17,5-Ca5</b>	0,088 ± 0,001	-0,0035 ± 0,0001	0,42 ± 0,01	0,99974
<b>P20-Ca5</b>	0,087 ± 0,004	-0,0040 ± 0,0004	0,45 ± 0,01	0,99965
<b>P15-Ca10</b>	0,094 ± 0,003	-0,0041 ± 0,0003	0,48 ± 0,01	0,99976
<b>P17,5-Ca10</b>	0,059 ± 0,001	-0,0014 ± 0,0001	0,41 ± 0,01	0,99989
<b>P20-Ca10</b>	0,045 ± 0,001	-0,0010 ± 0,0001	0,46 ± 0,01	0,99955
<b>P15-Ca15</b>	0,077 ± 0,002	-0,0033 ± 0,0002	0,47 ± 0,01	0,99949
<b>P17,5-Ca15</b>	0,041 ± 0,001	-0,0009 ± 0,0001	0,44 ± 0,01	0,99947
<b>P20-Ca15</b>	0,040 ± 0,001	-0,0006 ± 0,0001	0,43 ± 0,01	0,99983

En todas las formulaciones, el valor del exponente  $n$  osciló entre 0,41 y 0,55, confirmando que el proceso de difusión de cefalexina al cabo de los 10 días es de tipo Fickian y la presencia de poros dentro de las formulaciones provoca valores de  $n$  inferiores a 0,5, debido a un proceso de difusión parcial a través de la matriz polimérica hinchada y a través de los poros formados en el biomaterial (13, 14).

En la Tabla 7 se reportan los valores del coeficiente de difusión ( $n$ ) calculados en la ecuación utilizada (*Peppas y Sahlin*) a los 3, 10 y 21 días. Como se puede apreciar, en todos los casos el valor de  $n$  disminuye en el tiempo, lo que evidencia que la liberación de cefalexina en los primeros 3 días depende de un proceso de difusión a través de la matriz polimérica hinchada, obteniéndose en casi todos los casos valores de  $n$  entre 0,44 y 0,6, que corresponde a la fracción de cefalexina que está ocluida en el material, pero muy próxima de la superficie. A partir del décimo día y hasta el día 21, los valores de  $n$  disminuyen hasta un intervalo de  $0,41 \leq n \leq 0,45$ , lo que evidencia que entre los días 10 y 21, la liberación de cefalexina va a depender básicamente de lo que pueda avanzar el frente de hinchamiento y el proceso de difusión se hace más lento, debido a que la cefalexina

debe recorrer un mayor camino para llegar al exterior. Cuando el medio externo penetra en el composite, el polímero que inicialmente presenta un estado vítreo, se hincha y su temperatura de transición vítrea puede alcanzar valores inferiores a la temperatura del medio que lo rodea, pasando a un estado tipo elastomérico. En estas condiciones, el soluto difunde desde las regiones hinchadas al medio externo y su liberación está controlada por la velocidad de desplazamiento y posición de la interfase vítrea/elástica.

Tabla 7. Coeficiente de difusión ( $n$ ) obtenido de la ecuación de Peppas y Sahlin en diferentes instantes de tiempo

Formulación	3 días	10 días	21 días
<b>P15-Ca5</b>	0,60 ± 0,01	0,55 ± 0,01	—
<b>P17,5-Ca5</b>	0,44 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,410 ± 0,003
<b>P20-Ca5</b>	0,55 ± 0,01	0,45 ± 0,01	—
<b>P15-Ca10</b>	0,6 ± 0,1	0,48 ± 0,01	—
<b>P17,5-Ca10</b>	0,47 ± 0,01	0,41 ± 0,01	0,43 ± 0,01
<b>P20-Ca10</b>	0,50 ± 0,02	0,46 ± 0,01	0,45 ± 0,01
<b>P15-Ca15</b>	0,54 ± 0,01	0,47 ± 0,01	—
<b>P17,5-Ca15</b>	0,50 ± 0,01	0,44 ± 0,01	0,42 ± 0,01
<b>P20-Ca15</b>	0,48 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,42 ± 0,01

El análisis de varianza realizado mediante la tabla de ANOVA (Tabla 4) demostró que la variable «contenido de POVIAC» es la única que ejerce un efecto significativo ( $p$ -valor < 0,05) sobre  $n$  a los 3 y 10 días, confirmándose de esta forma que la matriz polimérica (POVIAC) es la encargada de controlar el proceso de liberación hasta el décimo día, ya que la cefalexina liberada sigue un mecanismo de difusión Fickian a través de la matriz polimérica.

## 5. CONCLUSIONES

Después de haber evaluado seis modelos matemáticos, se pudo comprobar que cinco de ellos presentaron buenos ajustes a los per-

files de liberación, aunque no todos fueron capaces de explicar la cinética de liberación de las nueve formulaciones estudiadas del sistema de liberación compuesto. Esto es debido a que habían sido propuestos para sistemas con características específicas y donde se tienen en cuenta diversos factores que fueron descartados en el *composite* estudiado. El modelo que mejor ajuste presentó fue el propuesto por *Peppas y Sahlin*, ya que tiene en cuenta el fenómeno de relajación de las cadenas poliméricas así como el fenómeno de difusión tipo Fickian, demostrando que la liberación de cefalexina ocurre mediante este último. El fenómeno de relajación de las cadenas poliméricas no presenta una fuerte contribución, pero su inclusión en la ecuación permite un adecuado ajuste matemático. Además, se pudo observar que casi todo el medicamento se encontraba ocluido dentro de las formulaciones estudiadas y no en la superficie de éstas, por lo que se descartó el efecto *burst* en todos los casos. Al mismo tiempo, se pudo comprobar que el POVIAC es el encargado de controlar el proceso de liberación de cefalexina dentro del sistema de liberación compuesto estudiado.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Sáez, V., Hernández, E., Ángulo, L. & Katime, I. (2004) Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles. *Rev. Iberoam. Polim.* 5(2): 87.
2. Grenier, L. & González, R. (1994) Sistema biomaterial-droga para la liberación controlada de antibióticos. *Biomédica.* 14: 30-38.
3. Katime, I., Katime, O. & Katime, D. (2004) *Los materiales inteligentes de este Milenio: los hidrogeles polímeros.* Ed. Universidad del País Vasco. Bilbao.
4. Higuchi, T. (1963) Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drug dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 52(12): 1145-1149.
5. Korsmeyer, R. W. & Peppas, N. A. (1983) Swelling-Controlled delivery systems for pharmaceutical application: macromolecular and modeling consideration. *Controlled Release Delivery Systems* (T. J. Roseman y S. Z. Mansdorf ed.). Marcel Dekker. New York.
6. Doadrio Villarejo, A. & Vallet Regí, M. (2006) Liberación de fármacos en matrices biocerámicas. *Monografía XIX. Avances y perspectivas. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia.* Retrieved Marzo 10, 2009 from <http://www.ranf.com/publi/mono/mesoporoso.pdf>.
7. Ravelli, V. & Rossi, R. (1995) Prolonged release formulation technology. *Pharm. Manufact. Int.* 171-172.

8. Ritger, P. & Peppas, N. (1987) A simple equation for description of solute release I. *Fickian* and non-Fickian release from non-swelling device in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Controlled Release*. 5(1): 23-26.
9. Lindner, W. & Lippold, B. (1995) Drug release from hydrocolloid embedding with high or low susceptibility to hydrodynamic stress. *Pharm. Res.* 12: 1781-1785.
10. Pillay, V. & Fassihi, R. (2000) A novel approach for constant rate delivery of highly soluble bioactives from a simple monolithic system. *Control. Rel.* 67(1): 67-78.
11. Ruiz, A. (2005) *Evaluación de la liberación in vitro-in vivo de teofilina a partir de comprimidos matriciales elaborados con copolímeros de metacrilato de metilo y derivados almidonados*. Unpublished Doctor en Ciencias, Universidad de Sevilla, España.
12. Aragón, J. (2008) *Desarrollo y caracterización de un biomaterial capaz de sustituir el tejido óseo y liberar cefalexina simultáneamente*. Unpublished Máster en Ciencias, Universidad de la Habana, Cuba.
13. Aragón, J., Brizuela, N. & González, R. (2006) Perfil de liberación controlada de ASA en biomateriales compuestos de hidroxiapatita-POVIAC. *Revista CENIC*. 37(3): 197-181.
14. Aragón, J. (2008) Desarrollo y caracterización de un biomaterial capaz de sustituir el tejido óseo y liberar cefalexina simultáneamente. *Revista CENIC*. 39(2): 94-95.

**\* Información de contacto:**

MSc. Javier Aragón Fernández.

Laboratorio de Biomateriales. Departamento de Investigación-Desarrollo, Dirección de Química.

Centro Nacional de Investigaciones Científicas.

Avda. 25, Playa. Apartado Postal 6414.

Ciudad de La Habana. Cuba.

Email: [javier.aragon@cnic.edu.cu](mailto:javier.aragon@cnic.edu.cu)