

Homogenidad química de copolímeros de ácido crotonico-acetato de vinilo obtenidos por nuevo proceso y empleo en recubrimientos entéricos de formulaciones farmacéuticas sólidas

Alberto Suzarte Paz, Elieser Hernández Sarmiento, Evangelina Uribarri,* Mario Cano Peláez, Mayda Echeverría Pérez, Yunaysi Jardines Leyva y Mireye López Bigñotte.

Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana.

*Laboratorios MedSol, Quimefa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 5 de noviembre de 2003. Aceptado: 4 de diciembre de 2003.

Palabras clave: copolimerización, copolímero ácido crotonico-vinilacetato, recubrimientos entéricos.

Key words: copolymerization, poly(vinylacetate-co-crotonic acid) copolymer, enteric coatings.

RESUMEN. En este trabajo se estudia la homogenidad de copolímeros obtenidos por un nuevo proceso *batch* autoregulado en un sistema líquido bifásico en el que la reacción transcurre en una fase orgánica compuesta de disolvente, monómeros e iniciador, mientras que la otra fase (acuosa saturada de acetato de vinilo y disolvente orgánico) actúa como reservorio de uno de los comonómeros. La descripción general del referido proceso es ofrecida en el texto del trabajo. Se ha solicitado patente en Cuba de este proceso (solicitud 2003/0295). Se demuestra que los copolímeros estudiados presentan una composición cercana a la homogenidad química (la composición de las moléculas que los componen no varía en más de 2 % molar para cada comonómero). Estos copolímeros son buenos formadores de películas en recubrimiento de tabletas y permiten la entrega de los fármacos contenidos en las referidas tabletas a pH muy definidos en dependencia de la composición de los copolímeros.

ABSTRACT. The chemical homogeneity of poly(vinylacetate-co-crotonic acid) copolymers obtained via a novel batch autoregulated process based on the presence of two liquid phases, one of which, organic, is where the reaction takes place and the other, aqueous, acts during the reaction as a reservoir of one of the monomers. The basic features of the process are given in the text. A Cuban patent has been applied (appl. 2003-0295). It was demonstrated that the copolymers obtained by the mentioned process show a high degree of chemical homogeneity. The studied copolymers can be used in enteric coatings of tablets that allow the delivery of the drug at a precise value of pH of the surrounding medium in dependence of the chemical composition of the copolymers.

INTRODUCCION

Las formulaciones sólidas de carácter entérico presentan un gran interés habida cuenta de que es común en muchos fármacos de elevada eficacia la ocurrencia de efectos adversos gástricos que en ocasiones hacen imposible el tratamiento.

Existen en el mercado internacional numerosos polímeros formadores de película empleados en la

composición de recubrimientos entéricos de comprimidos que son comercializados a muy elevados precios. Estos productos son copolímeros con múltiples funciones ácidas.

Si se obtienen estos copolímeros con composición homogénea (todas sus moléculas de igual composición) se pueden obtener recubrimientos entéricos que permitan la

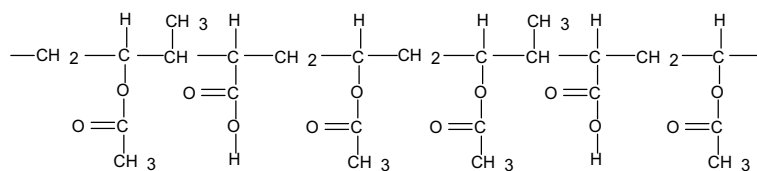
entrega de los fármacos a partir de un pH muy definido del fluido del tracto gastrointestinal. Quiere decir que, además de tener el recubrimiento la capacidad de impedir la entrega en el estómago, se puede hacer, definiendo la composición del copolímero, que el fármaco se entregue a partir de una zona escogida del intestino.

Por lo general, la obtención de copolímeros químicamente homogéneos se efectúa mediante procesos continuos que no permiten paradas, pues de suceder esto, resulta en pérdidas económicas considerables, toda vez que estos procesos demoran varias horas en alcanzar el estado estacionario en el que se forma el copolímero homogéneo.

El acetato de vinilo (VAc) y el ácido crotonico son comonómeros que pueden ser obtenidos de forma rentable a partir de alcohol etílico y por tanto, de la caña de azúcar. Los copolímeros de estos monómeros se forman en reacciones relativamente lentas y tienen estructuras semejantes a la del esquema 1.

Los copolímeros de acetato de vinilo-ácido crotonico se han empleado como formadores de películas. Una patente Japonesa reivindica el uso de estos copolímeros como recubrimientos en granulados de pesticidas.¹

Se ha reportado el carácter entérico de recubrimientos de po-



Esquema 1.

li(acetato de vinilo-co-ácido crotónico) con una composición entre 5 y 10 % de unidades monoméricas de ácido crotónico. Se demostró que el recubrimiento de tabletas contentivas de azul de metileno con un copolímero con 5 % de unidades monoméricas de ácido crotónico retarda la entrega del colorante al organismo en cinco humanos voluntarios en 4,1 h en comparación con tabletas no recubiertas. El recubrimiento con copolímero con 10 % de unidades monoméricas de ácido crotónico provoca un retardo de 3,3 h.² Mediante el uso de rayos X se pudo determinar que tabletas con sulfato de bario y recubiertas con los copolímeros anteriormente mencionados, se desintegran entre 3 y 5 h en el yeyuno o en el íleon.³ La resistencia de los recubrimientos a elevados valores de pH resulta mayor en copolímeros con menor contenido de ácido crotónico en su composición.⁴

Los copolímeros de ácido crotónico-VAc se han empleado, particularmente, por la firma Merk, en medicamentos tales como Indocid-R (indometacina de acción sostenida entérica) y carbidopa-levodopa.⁵

Ambos comonomeros poseen diferentes reactividades. Su copolimerización en *batch*, ya sea en disolución o en suspensión, conduce a la formación de una mezcla de moléculas de copolímeros de diferente composición y propiedades.

En este trabajo se reporta la obtención de copolímeros casi homogéneos por reacción *batch* en un sistema líquido bifásico.

Para la producción de estos copolímeros existen patentes en las que se reivindica su obtención con mayor o menor grado de homogeneidad química, pero en procesos continuos o con adición repetida de uno de los comonomeros durante el proceso.⁶ No existen sin embargo referencias a un proceso *batch* autocontrolado semejante al que se hace mención con única adición inicial de ambos comonomeros.

El objetivo de este trabajo fue determinar el grado de homogeneidad química de los copolímeros obteni-

dos por el mencionado proceso y su idoneidad como formador de películas en recubrimientos entéricos que liberen a un valor definido de pH.

MATERIALES Y METODOS

Obtención de los copolímeros

Reacción en sistema monofásico. Se efectuó a 75 °C bajo atmósfera de argón, con relación de concentraciones de monómeros (VAc : ácido crotónico) 9 : 1, disolvente orgánico y peróxido de dibenzoílo como iniciador. El reactor estuvo dotado de un dispositivo de toma de muestras.

Reacción en sistema bifásico.

Se efectuó a 75 °C, bajo atmósfera de argón, en una fase orgánica compuesta de disolvente, monómeros e iniciador (peróxido de benzoílo). Conjuntamente con esta fase en el reactor existía una acuosa saturada de acetato de vinilo que contenía una cantidad importante de ácido crotónico. Mediante la agitación mecánica, las dos fases fueron mezcladas íntimamente durante la reacción, mezcla que se facilita con la acumulación del copolímero producto de la reacción, que presenta cierto carácter tensoactivo. La relación de las cantidades de monómeros aportadas al reactor se corresponden aproximadamente con la composición del copolímero deseado. El pH de la fase acuosa se regula inicialmente a fin de lograr en la orgánica la relación de concentraciones de monómeros adecuada en concordancia con las reactividades de los monómeros reflejadas en los valores r_1 y r_2 ($r_{VAc} = 0,33$ y $r_{crot.} = 0,01$).⁷ La fase acuosa actúa como reservorio de ácido crotónico, el cual se transfiere durante la reacción a la fase orgánica a fin de mantener en ella una relación de concentraciones de monómeros casi constante. El proceso desarrollado está precedido del cálculo de las proporciones y cantidades de todos los componentes presentes en la reacción para cada composición deseada del copolímero. El reactor está dotado de un dispositivo de toma de muestras. Se solicitó patente cubana para el proceso.⁸

Purificación de las muestras de copolímeros sintetizados

La mezcla de reacción es acidulada con HCl hasta pH entre 2 y 3. Se separan las fases en embudo separador y se desecha la acuosa. La fase orgánica se lava varias veces con agua destilada para eliminar el HCl añadido. A continuación, la fase orgánica es casi secada en un evaporador rotatorio con temperatura de baño de 66 °C y vacío progresivo. El polímero que queda de residuo se disuelve en poco etanol y se precipita en agua destilada por goteo de la disolución sobre el agua con agitación mecánica. El copolímero se separa del líquido por decantación, se lava con poca agua y se reprecipita, se lava nuevamente y finalmente, se seca en estufa de vacío a 60 °C y 2 a 3 mm de Hg hasta peso constante. Las cantidades de disolución de HCl, agua de lavado, etanol y agua destilada empleadas dependen del tamaño de la muestra a procesar.

Determinación de la composición de los copolímeros

Se determina volumétricamente valorando una disolución alcohólica de 100 mg de copolímero con disolución 0,05 mol/L de NaOH. La composición química del copolímero se expresa en términos del promedio de tres réplicas como porcentaje molar de unidades monoméricas de ácido crotónico. La tabla 1 ejemplifica esas determinaciones.

Cromatografía de capa fina

Se analizaron las muestras de copolímeros, así como fracciones de ellos por cromatografía de capa fina empleando placas de (5X20) cm de gel de sílice 254 (Merk), activadas previamente en estufa a 110 °C durante 1 h. Como fase móvil se usó el sistema de disolventes: benceno-metanol-ácido acético, en proporción 45 : 15 : 4. Las muestras se disolvieron en metanol a iguales concentraciones y se aplicaron en las placas idénticos volúmenes a iguales distancias de la base de la placa. En todos los análisis, el frente de disolvente corrió hasta una misma distancia (10 cm). Antes de efectuar la cromatografía, se secaron las aplicaciones de las muestras con aire caliente. Previo al revelado, la placa se colocó en la estufa a 100 °C durante 30 min para el secado y eliminación de la fase móvil. Como revelador se empleó una disolución de ácido fosfomolibdico (5 %) en etanol.

Determinación aproximada de las masas moleculares promedio por cromatografía de permeación por gel (SEC)

La determinación de las masas moleculares por medio de la cromatografía de permeación por gel presupone el conocimiento de las constantes de Mark Houwink para el polímero patrón (poliestireno monodisperso) y para los diferentes copolímeros a analizar. Las constantes de estos últimos, sin embargo, no han sido reportadas.

Valores orientativos de la masa molecular de los copolímeros obtenidos, se determinan por cromatografía de permeación por gel, asumiendo que las constantes de Mark Houwink sean las mismas que las del patrón.

Se prepararon disoluciones de patrones de poliestireno monodisperso de diferentes masas moleculares usando tetrahidrofurano como disolvente (seis patrones de masa molecular entre 580 y 4 000 000 dalton). De esta forma, se obtuvo una curva de calibración que relaciona los volúmenes de elución con la masa molecular del patrón (coeficiente de correlación lineal 0,995). Las muestras de copolímeros fueron igualmente disueltas en tetrahidrofurano. Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes: columnas: cinco Plgel (Knauer) para separación de masas moleculares en el intervalo de 10^2 a 10^6 dalton, flujo 1 mL/min, fase móvil tetrahidrofurano, detector índice de refracción.

A partir de los volúmenes de elución al inicio, en el máximo y en el fin del pico cromatográfico de las muestras de copolímero, se calculó la masa molecular promedio en peso (M_w), la masa molecular pro-

medio numérico (M_n) y la inhomogeneidad ($U = [(M_w/M_n) - 1]$) de las referidas muestras. Para ello, se utilizó el programa de cómputo desarrollado por el Dr. Gerardo Iglesias (Centro Nacional de Investigaciones Científicas) para el cálculo de estos los parámetros.

Obtención de tabletas entéricas ácido acetilsalicílico con recubrimiento contentivo de copolímero de acetato de vinilo-ácido crotonico

Los núcleos se obtuvieron a partir de granulados que contenían ácido acetilsalicílico, polímero POVIAC y almidón de maíz, con un contenido del primero de 500 mg por tableta. Los núcleos obtenidos en un único lote fueron utilizados para ser provistos de recubrimientos contentivos de distintos copolímeros de acetato de vinilo-ácido crotonico. El recubrimiento se efectuó en un equipo Pellegrine HT-10, empleando dos tipos de formulaciones similares que contenían copolímeros de acetato de vinilo-ácido crotonico obtenidos por reacción en sistema bifásico con una composición de 8,4 y 19,6 % molar de unidades monoméricas de ácido crotonico en cada caso. Los lotes tenían una masa de núcleos de 8 kg de peso. El revestimiento se efectuó con la composición siguiente:

Copolímero 216,0 g .
Acetona 1 400 mL .
Talco 194,0 g .
 TiO_2 53,80 g .
Colorante 8,96 g (amarillo No. 6).

Las condiciones del recubrimiento fueron las siguientes:

Temperatura del aire de entrada 33 a 35 °C .

Temperatura de los núcleos 30 °C .

Revoluciones 12 r/min .

Flujo 30,2 mL/min .

Aire de entrada 1 bar .

Presión de atomización 1 bar .

Ensayos de liberación *in vitro* de las tabletas

Las tabletas fueron pesadas y añadidas en cestas a los vasos de un disolutor Pharma Test PTW II. En cada uno se adicionaron 900 mL de la disolución correspondiente (disolución de HCl o *buffer* de diferente pH). La temperatura se ajustó a 37 °C . El ensayo de disolución con cada medio se ejecutó usando tres vasos, o sea, por triplicado.

A intervalos de 1 h se tomó una muestra de 1 mL de la disolución contenida en cada vaso y se trasvasó a un frasco volumétrico de 10 mL . Se enrasó con disolución de hidróxido de sodio 0,2 mol/L . Se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 min como mínimo, para lograr la hidrólisis total del ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico formado se determinó por espectrofotometría UV, midiendo la absorbancia (M_t) en el máximo del espectro a 298 nm .

Al término del ensayo de disolución, se calentaron los vasos a temperatura de 90 °C . Los remanentes de las tabletas fueron triturados dentro de la disolución para facilitar la extracción de todo el ácido acetilsalicílico no disuelto. Los vasos fueron enfriados a temperatura ambiente y se tomó de ellos 1 mL de muestra. Se realizó con ella el mismo tratamiento que a las muestras tomadas a diferentes tiempos de disolución. La absorbancia medida para esas muestras corresponde a la disolución total de la muestra (M_{inf}).

Tabla 1. Determinación del contenido de unidades monoméricas (UM) de ácido crotonico en muestras de copolímero obtenido en reacción en sistema *batch* bifásico.

Tiempo de reacción (h)	Muestras tomadas				Desviación estándar (%)
	Composición				
	(% UM de ácido crotónico)				
	Determinación			Valor promedio	
A	B	C			
2	12,5	12,45	12,416 67	12,416 67	0,8
4	12,57	–	12,64	12,64	0,78
5	12,93	12,84	12,85	12,85	0,59
6	12,65	12,69	12,72	12,72	0,7
8	12,68	12,58	12,656 67	12,656 67	0,53
10	12,92	13,04	12,99	12,99	0,48
24	14,05	13,82	13,916 67	13,916 67	0,85

El grado de disolución alcanzado en cada instante, se expresa por la relación (Mt/Minf.), o sea como fracción disuelta.

RESULTADOS Y DISCUSION

Con la finalidad de comparar los resultados de la copolimerización en disolución y del proceso bifásico desarrollado, se efectuaron reacciones con adición inicial de iguales cantidades de comonómeros (relación de ambos : 90-10). En ambas reacciones se empleó el mismo disolvente orgánico (Fig. 1).

Se observó para la reacción en sistema monofásico (Fig. 1) que inicialmente se obtienen valores de composición en UM de ácido crotonico muy superiores a la fracción molar del ácido crotonico que corresponde a la adición inicial de monómeros. Luego, la composición promedio en UM de ácido crotonico del copolímero que se acumula decrece en la medida que se agota el ácido crotonico monómero, correspondiendo la composición del copolímero formado en las últimas etapas de reacción a valores de UM de ácido crotonico muy inferiores a la relación añadida inicialmente de monómeros. Al término de la reacción, la composición promedio del copolímero formado debe corresponderse con la relación inicial de concentraciones de los monómeros, pero el producto es muy polidisperso en su composición química. La composición promedio varía desde valores cercanos a 19 hasta 11,2 % [curva (B)]. Para una conversión total de los monómeros se puede esperar la existencia de moléculas de copolímero que contengan entre 0 y 20 % molar de unidades monoméricas de ácido crotonico.

En el caso de la reacción en sistema *batch* bifásico autocontrolado, se observó que existe una dependencia lineal con muy pequeño valor de la pendiente y una variación en los valores de composición promedio de las muestras menor que 1,4 % [curva (A)].

La figura 2 muestra la variación del rendimiento de la reacción y de la composición acumulativa del copolímero para una reacción con relación inicial de monómeros VAc-ácido crotonico de 85:15 % molar.

Cromatografía de capa delgada

Se analizaron muestras de copolímeros de diferente composición química obtenidos en diferentes reacciones en el sistema bifásico desarrollado por cromatografía de capa

delgada, según se describe en *Materiales y Métodos*. Interesa establecer el grado de la dependencia entre los Rf de las muestras ensayadas y la composición de los copolímeros (Tabla 2).

Según se reporta en la cromatografía de partición con solventes polares de muestras de copolímeros polares la separación se realiza fundamentalmente con base a diferencias en composición y de las masas moleculares.⁹ Cambios en la composición de los copolímeros determinan pues cambios evidentes en la retención cromatográfica.¹⁰ En las muestras cromatografiadas se observa, que a medida que aumenta la composición de los copolímeros disminuyen como es de esperar los valores de Rf.

El fraccionamiento a una solución alcohólica de un copolímero de composición 8,4 % de unidades monoméricas (UM) de ácido crotonico, realizado con la adición progresiva de agua de la forma descrita en *Materiales y Métodos*, rindió cinco fracciones de polímero. El análisis por cromatografía de capa fina de estas fracciones realizado tal y como se describe en *Materiales y Métodos* y de forma idéntica a la de los experimentos de la tabla 2, dio lugar a cromatogramas con una sola mancha por fracción (Tabla 3). Se aprecia que los valores de Rf de las distintas fracciones son prácticamente iguales por lo que se puede inferir que su composición química debe ser similar. Las referidas frac-

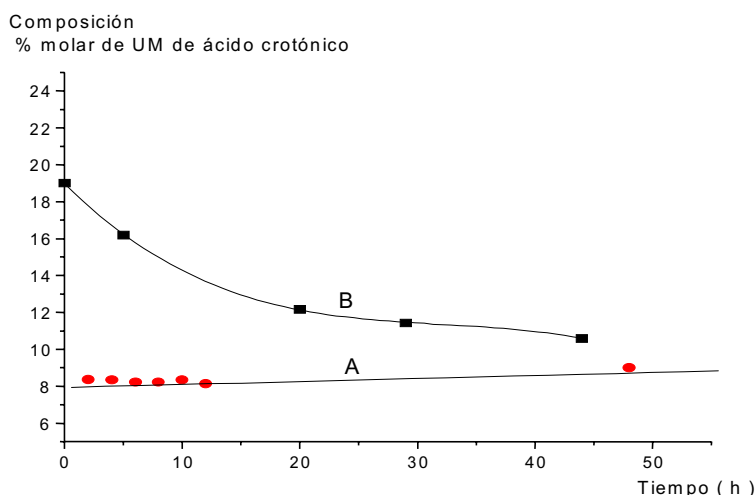


Fig. 1. Composición acumulativa del copolímero en el transcurso de la reacción, expresada como porcentaje molar de unidades monoméricas de ácido crotonico. Relación inicial de comonómeros (VAc-ácido crotonico) 90 : 10.

Curva A Reacción en sistema bifásico. Curva B Reacción en sistema monofásico.

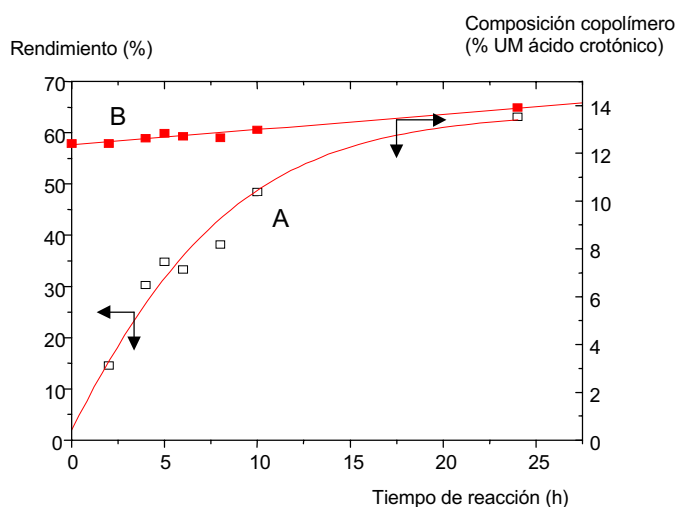


Fig. 2. Rendimiento de la reacción y composición acumulativa del copolímero formado en la copolimerización en sistema bifásico. Relación inicial de comonómeros en la reacción (VAc-ácido crotonico) 85 : 15.

Curva A Rendimiento de la reacción. Curva B Composición del copolímero.

Tabla 2. Rf correspondientes a copolímeros de diferente composición química.

Copolímero (% molar de UM de ácido crotonico)	8,4	18,7	23,8	40
Rf	0,39	0,32	0,28	0

Tabla 3. Rf correspondientes a las muestras del fraccionamiento del copolímero.

Copolímero (% molar de UM de ácido crotonico)	8,4				
Fracción	1	2	3	4	5
Rf	0,38	0,38	0,38	0,385	0,39

ciones deben por tanto diferenciarse casi solamente por sus masas moleculares.

Fraccionamiento de copolímeros y estudio por cromatografía de permeación por gel

Dos muestras diferentes fueron sometidas a fraccionamiento por cambio de disolventes. Estas fueron:

Muestra A. Copolímero obtenido en una reacción en *batch* de copolimerización en dos fases según la nueva tecnología desarrollada, con relación inicial de monómeros añadidos (acetato de vinilo-ácido crotonico) 9 : 1. La composición promedio del copolímero fue de 11,2 % molar de UM de ácido crotonico.

Muestra B. Copolímero obtenido en reacción en *batch* en disolución de acetato de etilo, con relación inicial de monómeros añadidos (acetato de vinilo-ácido crotonico) 9 : 1. La composición promedio del copolímero fue de 8,4 % molar de UM de ácido crotonico.

El fraccionamiento se ejecutó a partir de las disoluciones alcohólicas de las muestras mediante adiciones sucesivas de agua y separación de las fracciones poliméricas precipi-

tadas. Se obtuvieron tres fracciones de cada copolímero. Las distintas fracciones aisladas fueron sometidas a análisis por cromatografía de permeación por gel (GPC). Toda vez que no se dispone de los valores de las constantes de Mark-Houwink para los copolímeros de diferentes composiciones, se hicieron los cálculos de su masa molecular y polidispersidad, usando los valores de **K** y **a** del poliestireno lineal ($a = 0,720\ 06$ y $K = 0,000\ 12$). Es evidente que estos cálculos no permiten determinar el valor real y exacto de las masas moleculares. La primera utilidad de los valores calculados radica en brindar una idea, si bien grosera, de la dimensión de las masas moleculares de los copolímeros. Otra utilidad se deriva en la comparación de los referidos valores de las masas moleculares promedio calculadas de las diferentes fracciones.

Como se observa en la Tabla 4 las masas moleculares promedio calculadas para la muestra A disminuyen progresivamente al sucederse los fraccionamientos. Esto es un comportamiento esperado de un copolímero químicamente homogéneo y heterogéneo en masas moleculares.

Por el contrario para la muestra B, los valores decrecen para aumentar ligeramente a continuación, lo que es explicable para un copolímero heterogéneo químicamente, pues el fraccionamiento no está determinado solo por las diferencias de masas moleculares, sino también, por las diferencias en composición.

Estos resultados indican una mayor homogeneidad química en la muestra A.

Empleo de copolímeros obtenidos por reacción en sistema bifásico, en recubrimientos de tabletas de ácido acetilsalicílico

Los núcleos de las tabletas contenían POVIAC (polivinilacetato de adecuada masa molecular y pureza) como aglutinante y matriz retardadora. Estos núcleos (dosis 500 mg) fueron empleados en un ensayo clínico a doble ciegas en el Hospital "10 de Octubre" en pacientes con artritis reumatoide y con ellos, se logró el mismo efecto terapéutico que con la aspirina de acción rápida, pero con la mitad de los efectos adversos gástricos.

Los núcleos fueron revestidos de la forma descrita en Materiales y Métodos con dos tipos de copolí-

Tabla 4. Relación de pesos moleculares (Mw) y inhomogeneidad ($U = [(Mw/Mn) - 1]$) en las distintas fracciones de copolímeros obtenidos en una reacción de copolimerización en *batch* en dos fases (Muestra A) y en reacción *batch* en disolución (Muestra B).

Muestra		No fraccionada	Fracción		
			1	2	3
A	Mw	21 460	39 620	28 690	12 920
Sistema bifásico	Mw	23 310	38 670	29 260	13 550
	M̄w	22 385	39 145	28 975	13 235
	U	2,50	1,08	1,06	1,50
B	Mw	21 580	23 770	10 630	12 110
Polimerización en disolución	Mw	21 510	23 740	9 940	12 410
	M̄w	21 545	23 755	10 285	12 260
	U	1,67	1,00	1,50	3,02

meros obtenidos en sistema bifásico. La composición de esos copolímeros fue de 8,4 y 19,6 % molar de unidades monoméricas de ácido crotonico.

La figura 3 muestra la liberación *in vitro* de núcleos de aspirina de liberación retardada.

Las figuras 4, 5 y 6 permiten observar la liberación *in vitro* de los mismos núcleos recubiertos con dos tipos de recubrimientos entéricos.

Como se observa en las figuras 4 a 6 se puede lograr que, variando la composición del copolímero, el fármaco se libere a un pH preciso en dependencia de la referida composición. Con el uso de un copolímero con 19,6 % de unidades monoméricas de ácido crotonico en el revestimiento no se libera nada del fármaco a pH 4, pero se obtiene plena liberación a pH 6. A ese último pH no se libera nada del fármaco cuando se usa el copolímero con 8,4 % de UM de ácido crotonico, pero se obtiene plena liberación a pH 7,2.

CONCLUSIONES

Los copolímeros obtenidos por vía del nuevo proceso bifásico presentan una composición química considerablemente homogénea (no varía en más de un 2 % molar para cada comonomero).

La homogenidad de esos copolímeros es suficiente para que el uso de ellos en recubrimientos entéricos de formas farmacéuticas sólidas permita la entrega de los fármacos a un pH del medio externo muy preciso y variable en dependencia de la composición del copolímero.

BIBLIOGRAFIA

1. Vemae M., Masuco I., Nakzato Y., JP. Pat. 07258001, 09/10/1995.
2. Krahl K.P., Fromming K.H. *Pharmaceutische Industrie*, 44, 1084-1087, 1982.
3. Fromming K.H., Krahl K.P., Fischer F. *Pharmaceutische Ind.*, 45, 199-202, 1983.
4. Fromming K.H., Rakow J., Fischer F. *Pharmaceutische Ind.*, 46, 180-183, 1984.
5. United States Patent 4,983,400 Dempski, *et al.* January 8, 1991.
6. European patent No. 1810, 1981, GB.682254, 1952.
7. Chapin E.C., Ham G.E., Mills C.L. *J. Polym. Sci.*, 4, 597, 1949.
8. Alberto Suzarte Paz, Elieser Hernández Sarmiento, Evangelina Uribarri, Mario Cano Peláez, Mayda Echeverría Pérez y Yunaysi Jardines Leyva. Oficina Cubana de Protección de la Propiedad Industrial. Solicitud de Patente 0295/2003.
9. Inaki H. *Advances in Polymer Science*, Springer, Berlin, Vol. 24, 189, 1977.
10. Glöckner G., *Pure Appl. Chem.*, 55, 1553, 1983.

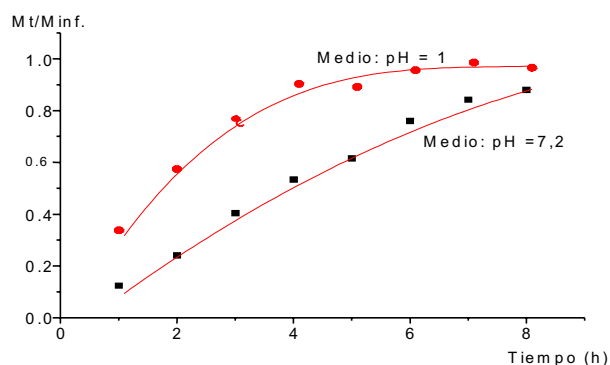


Fig. 3. Liberación de núcleos de aspirina de liberación sostenida (500 mg) en dos medios diferentes; disolución de HCl 0,1 mol/L y disolución de estabilizador fosfato de pH 7,2. Condiciones experimentales; 37 °C, 100 r/min, cesta. Absorbancia medida a 298 nm después de la hidrólisis básica del ácido acetilsalicílico contenido en las tabletas.

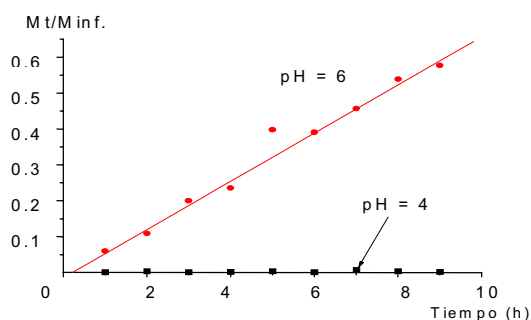


Fig. 4. Liberación *in vitro* de la aspirina recubierta con copolímero de composición 19,6 % molar de unidades monoméricas de ácido crotonico, a pH 4 y 6. Condiciones experimentales y determinación analítica similares a las de la figura 1.

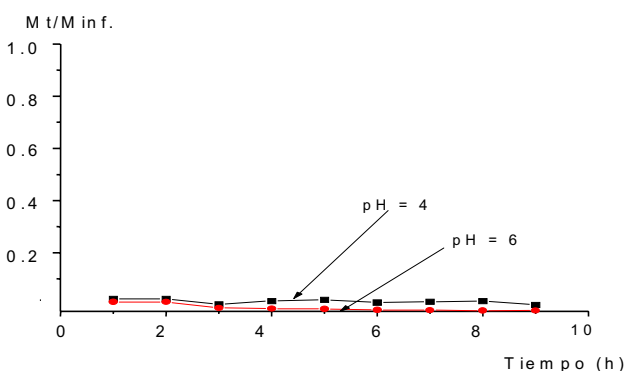


Fig. 5. Liberación de la aspirina recubierta con copolímero de composición 8,4 % molar de unidades monoméricas de ácido crotonico, a pH 4 y 6. Condiciones experimentales y determinación analítica similares a las de la figura 1.

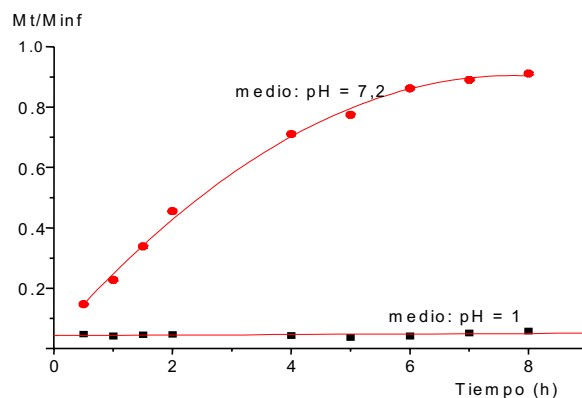


Fig. 6. Liberación de la aspirina recubierta con copolímero de composición 8,4 % molar de unidades monoméricas de ácido crotonico, a pH 1 y 7,2. Condiciones experimentales y determinación analítica idénticas a las de la figura 1.