

Evaluación de microcápsulas de ácido acetilsalicílico preparadas con eftalato de acetilcelulosa, etilcelulosa o sus mezclas, mediante una técnica de adición de emulsión no disolvente

Evaluation of microcapsules of acetyl salicylic acid prepared with cellulose acetate phthalate, ethycellulose or their mixtures by an emulsion non-solvent addition technique

NOKHODCHI A^{1*}., ZAKERI-MILANI P^{1.,} VALIZADEH H^{1.,} HASSAN-ZADEH D^{1.}

¹Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Tabriz Medical Sciences University, Tabriz, Irán

*Correo electrónico: nokhodchia@hotmail.com, Dirección actual: Department of Pharmacy, School of health and life Sciences, Franklin-Wilkins Building, Stamford St., London SE1 9NN, Reino Unido

RESUMEN

El ácido acetilsalicílico (AAS) se encapsuló con eftalato de acetilcelulosa (EAC), etilcelulosa (EC) o sus mezclas mediante un método de adición de emulsión no disolvente. Se evaluaron los perfiles de liberación de AAS en microcápsulas preparadas en diversas proporciones de fármaco y polímero (10:1 y 4:1) y microcápsulas en comprimidos en un pH 1,2 ó 6. Los resultados mostraron que al reducir la proporción de fármaco respecto al polímero se reducía la velocidad de liberación. Las microcápsulas preparadas con EC presentaron el índice de liberación más bajo. Los estudios de liberación *in vitro* indicaron que la velocidad de liberación del fármaco disminuía tras la preparación del comprimido, debido a la formación de una matriz no desintegrable. La liberación de AAS en un pH 6 es significativamente mayor en todas las microcápsulas, incluso si se utiliza EC, que no es hidrosoluble. Esto se debe probablemente a la mayor solubilidad del AAS en un pH 6, lo que indica la formación incompleta de la película alrededor de las partículas de AAS. Los datos de liberación se examinaron cinéticamente y se calcularon los modelos ideales para la liberación del fármaco. Los resultados mostraron que en las microcápsulas en comprimidos el coeficiente de correlación más elevado se obtuvo con la liberación de orden cero. En las microcápsulas en comprimidos que contenían EAC o una mezcla de EAC y EC, la contribución de la erosión fue mayor que en las microcápsulas que no estaban en comprimidos.

PALABRAS CLAVE: Microencapsulación. Velocidad de liberación. Cinética de liberación. Microcápsulas en comprimidos. Técnica de adición no disolvente. Eftalato de acetato de celulosa. Etilcelulosa.

ABSTRACT

Acetyl salicylic acid (ASA) was encapsulated with cellulose acetate phthalate (CAP), ethylcellulose (EC) or their mixtures by an emulsion non-solvent addition method. The release profiles of ASA from prepared microcapsules with different ratios of drug to polymer (10:1 and 4:1) and tableted microcapsules were evaluated at pH 1.2 or 6. The results showed that a reduction in the ratio of drug to polymer resulted in a reduction in release rate. The microcapsules prepared with EC showed the lowest release rate. The *in vitro* release studies showed that the drug release rate decreased after tableting, because of the formation of a non-disintegrating matrix. Release of ASA at pH 6 is significantly higher in all microcapsules, even when using EC which is not water soluble. This is probably due to higher solubility of ASA at pH 6 indicating incomplete film formation around the ASA particles. Release data were examined kinetically and the ideal

kinetic models were estimated for drug release. The results showed that for tableted microcapsules the highest correlation coefficient was achieved with the zero-order release. For tableted microcapsules containing CAP or the mixture of CAP and EC contribution of erosion was higher than that of untableted microcapsules.

KEY WORDS: Microencapsulation. Release rate. Kinetic of release. Tableted microcapsules. Non-solvent addition technique. Cellulose acetate phthalate. Ethylcellulose.

INTRODUCCIÓN

La microencapsulación se utiliza para modificar y retardar la liberación del fármaco. El método de adición no disolvente ha sido utilizado por numerosos autores (Pongpaibul y Withworth, 1986a,b, Nokhodchi y Farid, 1992). Hay numerosas publicaciones en la literatura especializada en los que se trata el uso de un solo polímero como la etilcelulosa (Lavasanifar et al., 1997, Nokhodchi et al., 1999) o el ftalato de acetilcelulosa (Nokhodchi y Farid, 1992, Merkel y Speiser, 1973, Beyger y Nairn, 1986) para la microencapsulación de fármacos, pero no hay ninguna documentación sobre el uso conjunto de dos polímeros para revestir partículas de AAS. Las microcápsulas no se utilizan con frecuencia en comprimidos debido al problema de la ruptura de las microcápsulas durante la compresión (Deasy, 1983). Aunque se han hecho públicas diversas formulaciones de liberación retenida que contienen microcápsulas, la mayoría se diseñaron para que no se desintegraran. Nixon et al. formularon comprimidos no desintegrantes de liberación sostenida y observaron que la velocidad de disolución de las microcápsulas en comprimidos dependía de la presión de compresión y del tamaño de microcápsula empleado (Nixon et al., 1978). Nixon y Hassan observaron daños en las paredes de la microcápsula durante la compresión e informaron que una mayor presión de compresión producía mayores daños y tenía como resultado una liberación más rápida (Nixon y Hassan, 1980). La finalidad de la presente investigación era: (a) preparar microcápsulas de AAS utilizando EC, EAC y una mezcla de ambos (1:1) como materiales para las paredes, utilizando el método de adición de emulsión no disolvente (ENSA, siglas en inglés de *emulsion non-solvent addition*); (b) estudiar el efecto de la mezcla binaria de materiales de revestimiento en la velocidad de liberación del fármaco; (c) comparar la velocidad de liberación de las microcápsulas con la de las microcápsulas en comprimidos y sus mezclas físicas. En este estudio también se ha examinado la cinética de la liberación de distintas formulaciones.

INTRODUCTION

Microencapsulation is used to modify and retard drug release. The non-solvent addition method has been used by many authors (Pongpaibul and Withworth, 1986a,b, Nokhodchi and Farid, 1992). There are a lot of papers in literature which deal with using a single polymer such as ethylcellulose (Lavasanifar et al., 1997, Nokhodchi et al., 1999) or cellulose acetate phthalate (Nokhodchi and Farid, 1992, Merkel and Speiser, 1973, Beyger and Nairn, 1986) for the microencapsulation of drugs, but there is no documentation on using two polymers together to coat ASA particles. Microcapsules have not been tableted frequently because of the problem of microcapsule rupture during compression (Deasy, 1983). Although several sustained-release formulations containing microcapsules have been reported, most were designed to be non-disintegrating. Nixon et al. formulated sustained-release non-disintegrating tablets and noted that the dissolution rate of the tableted microcapsules was dependent by the compression pressure and the microcapsule size employed (Nixon et al., 1978). Nixon and Hassan observed microcapsule wall damage during compression and reported that higher compression pressure produced more damage and resulted in faster release (Nixon and Hassan, 1980). The purpose of the present investigation was: (a) to prepare ASA microcapsules using EC, CAP and their mixture (1:1) as wall materials, using the emulsion non-solvent addition (ENSA) method; (b) to study the effect of the binary mixture of coating materials on the release rate of the drug; (c) to compare the release rate of microcapsules with tableted microcapsules and their physical mixtures. This study also examined the kinetic of release from different formulations.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Acetylsalicylic acid (ASA) with 45-500 μm , acetone, chloroform, liquid paraffin (Merck), ce-

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Se utilizó ácido acetilsalicílico (AAS) con 45-500 μm , acetona, cloroformo, parafina líquida (Merck), eftalato de acetilcelulosa (EAC) (Rohm Pharma), etilcelulosa 100 cP (EC) (Hercules Co., EE.UU.-Holanda), ciclohexano (Fluka), tampón de acetato (Merck) y HCl (Merck).

Preparación de las microcápsulas

Las microcápsulas de AAS se prepararon mediante el método de adición de emulsión no disolvente (3). Según este método, las microcápsulas de AAS se prepararon con EAC, EC o una mezcla de ambos (1:1) como agentes de revestimiento, acetona como el polímero disolvente, cloroformo o ciclohexano como no disolvente y parafina líquida como vehículo de encapsulación. Se elaboraron tres lotes de microcápsulas de AAS con cada uno de los polímeros.

Se disolvió en acetona EAC, EC o una mezcla de ambos (1 gr.). Las partículas de AAS (45-500 μm) de 4 gr. se dispersaron en 100 ml de parafina líquida a 500 rpm. La solución de polímero se añadió lentamente mediante una bureta para dispersar el fármaco durante un período de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó con un agitador de paletas (a 500 rpm) a una temperatura de 34-40 °C durante 10 minutos. A continuación, también se añadieron 50 ml. de cloroformo o ciclohexano (no disolvente) en un período de 5 minutos. Seguidamente, continuó la agitación de la parafina líquida que contenía AAS, disolución de polímero y no disolvente hasta 15 minutos. A continuación, se decantó la parafina líquida y se recogieron las microcápsulas, que se lavaron dos veces con 50 ml de cloroformo o ciclohexano para retirar completamente la fase grasa, se secó en un horno de vacío a una temperatura de 50 °C durante un período de 12 horas. Cuando se utilizó EC o una mezcla de EC y EAC como agente de revestimiento, se empleó ciclohexano como no disolvente. Las microcápsulas de AAS con proporciones de núcleo:pared de 10:1 y 4:1 se prepararon de la misma forma.

Ilulose acetate phthalate (CAP)(Rohm Pharma), ethylcellulose 100 cP (EC) (Hercules Co., USA-Holland), cyclohexan (Fluka), acetate buffer (Merck), and HCl (Merck) were used.

Preparation of Microcapsules

ASA microcapsules were prepared with the non-solvent emulsion addition method (3). In this method, ASA microcapsules were prepared with CAP, EC or their mixture (1:1) as the coating agents, acetone as the polymer solvent, chloroform or cyclohexan as the non-solvent and liquid paraffine as the encapsulation vehicle. Three batches of ASA microcapsules were produced with each polymer.

CAP, EC or their mixture (1 g) were dissolved in acetone. The ASA particles (45-500 μm) of 4g were dispersed in 100 ml liquid paraffin by stirring at 500 rpm. The polymer solution was added slowly, using a burette, to the drug dispersion for a period of 5 min. The resultant mixture was agitated with paddle agitator (speed was 500 rpm) at temperature of 35-40 °C for 10 min. Then 50 ml chloroform or cyclohexan (non-solvent) was also added over a period of 5 min. Then the agitation of liquid paraffin containing ASA, polymer solution and non-solvent was continued for up to 15 min. The liquid paraffin was then decanted off and the microcapsules were collected and washed twice with 50 ml chloroform or cyclohexan to remove any remaining oily phase, and dried in vaccum oven at temperature of 50 °C for a period of 12 h. When EC or the mixture of EC and CAP were used as the coating agent cyclohexan was used as non-solvent. ASA microcapsules with core:wall ratios of 10:1 and 4:1 were prepared in the same manner.

Drug Content Determination

To determine the total drug content in the microcapsules, 100 mg of microcapsules were ground to a fine powder and were dissolved in 1000 ml 1N HCl by stirring for 30 min. In these conditions the quantity of ASA was determined spectrophotometrically at 278 nm. Three determinations of microcapsule content from each batch were performed.

Determinación del contenido de fármaco

Para determinar el contenido total de fármaco en las microcápsulas, se molieron 100 mg de microcápsulas hasta obtener un polvo fino y se disolvieron en 1000 ml de 1N HCl removiendo durante 30 minutos. En estas condiciones, la cantidad de AAS se determinó de forma espectrofotométrica a 278 nm. Se realizaron tres determinaciones del contenido de las microcápsulas de cada lote.

Preparación de los comprimidos

Los comprimidos se produjeron mediante compresión directa de las microcápsulas sin ningún excipiente adicional en un cortador con macho y matriz de 10 mm mediante una máquina de un solo corte (Erweka-Korch, Alemania) con una presión de compresión de 10 MPa. La proporción núcleo:pared (AAS:EC; AAS:EAC o AAS:(EC:EAC)) en todas las microcápsulas en comprimido era de 4:1. Las mezclas físicas de AAS y polímeros también se comprimieron con la misma proporción de presión de compresión (núcleo:pared, 4:1) para los estudios de liberación. En todas las formulaciones se produjeron comprimidos sin laminación ni cobertura, y la dureza de los comprimidos elaborados era superior a 8 kg (entre 8 y 10 kg).

Estudios de disolución

En todos los estudios de disolución se utilizó el método de cesta de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Como medio de disolución se utilizó una simulación de fluido gástrico, es decir, agua destilada que contenía HCl (pH 1,2), o fluido intestinal simulado, es decir, agua destilada que contenía tampón de acetato (pH 6) sin enzimas. Se removi6 a una velocidad de 50 rpm. Se coloc6 una cantidad de 100 mg de microcápsulas en 900 ml de fluido de disolución (pH 1,2) y se mantuvo a $37 \pm 0,2$ °C. A intervalos adecuados (15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 y 420 minutos), se tomaron 5 ml de la muestra y se filtraron a través de un filtro Millipore de 0,45 µm. Seguidamente, se sustituy6 el medio de disolución por 5 ml de cada fluido de disolución fresco para mantener un volumen constan-

Preparation of Tablets

Tablets were produced by direct compression of microcapsules without any additional excipients on a 10-mm punch and die using a single-punch machine (Erweka-Korch, Germany) with a compression pressure of 10 MPa. The ratio of core:wall (ASA:EC; ASA:CAP or ASA: (EC:CAP) for all tableted microcapsules was 4:1. The physical mixtures of ASA and polymers were also compressed with the same ratio (core:wall ,4:1) compression pressure for release studies. All the formulations produced tablets with no capping or lamination and the hardness of the tablets produced was over 8 kg (between 8-10 kg).

Dissolution Studies

The USP basket method was used for all the in vitro dissolution studies. Simulated gastric fluid i.e., distilled water containing HCl (pH 1.2) or simulated intestinal fluid i.e., distilled water containing acetate buffer (pH 6) without enzyme, were used as dissolution media. The rate of stirring was 50 rpm. A quantity of 100 mg of microcapsules was placed in 900 ml of dissolution fluid (pH 1.2) and maintained at 37 ± 0.2 °C. At appropriate intervals (15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 and 420 min), 5 ml of the sample was taken and filtered through 0.45 µm Millipore. The dissolution media was then replaced by 5 ml of each fresh dissolution fluid to maintain a constant volume. After two hours the pH of dissolution medium was changed from 1.2 to 6 by adding 5 ml concentrated citrate buffer (the amount of sodium acetate trihydrate and glacial acetic acid which should be dissolved in water in order to increase the pH of the dissolution medium from 1.2 to 6 was calculated). The samples were then analysed at 278 and 240 nm by UV/visible spectrophotometer (Shimadzu, Japan) at pH 1.2 and 6 respectively. The mean of three determinations was used to calculate the drug release from each of the formulations. The regression equations used to calculate the concentration of samples at pH 1.2 or 6 were listed as follows:

te. Transcurridas dos horas se modificó el pH del medio de disolución de 1,2 a 6 mediante la adición de 5 ml de tampón de citrato concentrado (se calculó la cantidad de trihidrato de acetato sódico y ácido acético glacial que se debería disolver en agua para aumentar el pH del medio de disolución de 1,2 a 6). Posteriormente se analizaron las muestras a 278 y 240 nm mediante un espectrofotómetro de UV/visible (Shimadzu, Japón) con pH 1,2 y 6 respectivamente. Para calcular la liberación del fármaco en cada una de las formulaciones se utilizó la media de tres determinaciones. Las ecuaciones de regresión empleadas para calcular la concentración de las muestras con pH 1,2 ó 6 fueron las siguientes:

$$\begin{aligned} A &= 0.001 + 0.0078 C & r &= 0.998 & (\text{pH } 1,2) \\ A &= -0.001 + 0.017 C & r &= 0.999 & (\text{pH } 6) \end{aligned}$$

donde A y C reflejan la absorbencia y concentración ($\mu\text{g/ml}$) de las muestras.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El contenido en fármaco de las microcápsulas que contenían distintos polímeros se indica en la Tabla 1. Los resultados mostraron que no había diferencia significativa ($P > 0.05$) en el contenido en fármaco de las microcápsulas hechas de distintos polímeros. La Tabla 1 también muestra que la eficacia de carga de las microcápsulas es inferior al valor teórico, lo que indica que algunas de las partículas del fármaco se disuelven en el polímero disolvente o no disolvente. La micrografía electrónica de barrido de las microcápsulas obtenidas se muestra en la Figura 1. Los resultados de la micrografía electrónica de barrido (SEM) mostraron que se obtenían microcápsulas libres con forma esférica con diversos polímeros y no se observó ninguna aglomeración durante el proceso de microencapsulación. Como ejemplo se muestra en la Figura 1 una micrografía electrónica de barrido de microcápsulas que contenían EAC. Los distintos polímeros produjeron en apariencia la misma forma. La Figura 2 muestra los perfiles de liberación de microcápsulas de AAS preparadas con distintos agentes de revestimiento. El EC no es soluble en un pH 1,2 ó 6, mientras que la solubilidad del EAC sí depende del pH, es decir, se disuelve en un pH superior a 5. Las microcápsulas de AAS

$$\begin{aligned} A &= 0.001 + 0.0078 C & r &= 0.998 & (\text{pH } 1,2) \\ A &= -0.001 + 0.017 C & r &= 0.999 & (\text{pH } 6) \end{aligned}$$

Where A and C denote absorbency and concentration ($\mu\text{g/ml}$) of the samples.

RESULTS AND DISCUSSION

The drug content of microcapsules containing different polymers is listed in Table 1. The results showed that there was no significant difference ($P > 0.05$) in drug content of the microcapsules made from various polymers. Table 1 also shows that the loading efficiency of microcapsules is less than the theoretical value indicating that some of the drug particle is dissolved by the polymer solvent or non-solvent. The scanning electron micrograph of the microcapsules obtained is shown in Figure 1. The results of SEM showed free microcapsules with spherical shape are obtained with various polymers and no agglomeration is observed during the microencapsulation process. For example electron micrograph of microcapsules containing CAP is shown in Figure 1. Various polymers produced the same shape in appearance. Figure 2 shows the release profiles of ASA microcapsules prepared by different coating agents. EC is insoluble at pH 1.2 or 6 whereas the solubility of CAP is pH dependent i.e., it dissolves at a higher pH than 5. The ASA microcapsules containing EC showed a slow release rate in comparison with the other microcapsules (Figure 2), when the ratio of drug to polymer was 10:1. This is due to the low permeability of EC film to water. Comparison of the dissolution rate of all formulations indicated a sustained effect due to the encapsulation of the drug. This effect is dependent on the drug to polymer ratio. Increasing the drug to polymer ratio resulted in a decrease in dissolution rate as a result of an increase in the thickness of the coat surrounding the drug particles, thereby increasing the distance travelled by the drug through the coat (Figure 3). The differences in the percentage of drug released between microcapsules coated with various polymers at pH 1.2 was reduced, as the concentration of polymer(s) in the microcapsules was increased. The difference in initial release fraction between different microcapsules is due to different wall permeability of microcapsules to water (Palomo

que contenían EC presentaban una velocidad de liberación lenta en comparación con las otras microcápsulas (Figura 2) cuando la proporción de fármaco y polímero era de 10:1. Esto se debe a la baja permeabilidad al agua de la película de EC. La comparación de la velocidad de disolución de todas las formulaciones indicaba un efecto sostenido debido a la encapsulación del fármaco. Este efecto depende de la proporción de fármaco y polímero. Al aumentar la proporción de fármaco-polímero el resultado fue una disminución en la velocidad de disolución, debido a un aumento en el grosor del revestimiento que rodea a las partículas del fármaco, incrementando por tanto la distancia recorrida por el fármaco a través del revestimiento. Las diferencias en el porcentaje de fármaco liberado entre microcápsulas revestidas con diversos polímeros en un pH 1,2 se redujo a medida que aumentó la concentración de polímeros en las microcápsulas. La diferencia en la fracción de liberación inicial entre distintas microcápsulas se debe a la distinta permeabilidad al agua de la pared de las microcápsulas (Palomo et al., 1996). La liberación de AAS en un pH 6 es significativamente mayor en todas las microcápsulas, incluso si se utiliza EC, que no es soluble en agua. Esto probablemente se deba a una mayor solubilidad del AAS en un pH 6 o a la formación incompleta de la película alrededor de las partículas de AAS. Esto

et al., 1996). Release of ASA at pH 6 is significantly higher in all microcapsules, even when using EC which is not water soluble. This is probably due to higher solubility of ASA at pH 6 or incomplete film formation around the ASA particles. This indicates that the release rate of the drug from both EC and CAP is pH dependent.

TABLA I. La eficacia de carga de las microcápsulas (1190-1410 μm) preparadas con los diversos polímeros (la proporción de fármaco - polímero es de 4:1; n=3).

Polímero	Rendimiento del AAS microencapsulado (%)	Eficacia de carga (%)	
		Teórico	Experimental
EC	92	80	71.31 $\pm$ 1.80
EAC	94	80	71.69 $\pm$ 0.95
EC + EAC (1:1)	91	80	69.69 $\pm$ 0.74

TABLE I. The loading efficiency of microcapsules (1190-1410 μm) prepared by the various polymers (ratio of drug to polymer is 4:1; n=3).

Polymer	Yield of microencapsulated ASA (%)	Loading efficiency (%)	
		Theoretical	Experimental
EC	92	80	71.31 $\pm$ 1.80
CAP	94	80	71.69 $\pm$ 0.95
EC + CAP (1:1)	91	80	69.69 $\pm$ 0.74

FIGURA I. Micrograffías electrónicas de barrido de microesferas preparadas con diversos polímeros: (a) EAC; (b) EC; (c) mezclas de EAC - EC (el aumento era de 50).

FIGURE I. Scanning electron micrographs of microsphere prepared with various polymers: (a) CAP; (b) EC; (c) mixtures of CAP-EC (magnification was 50).

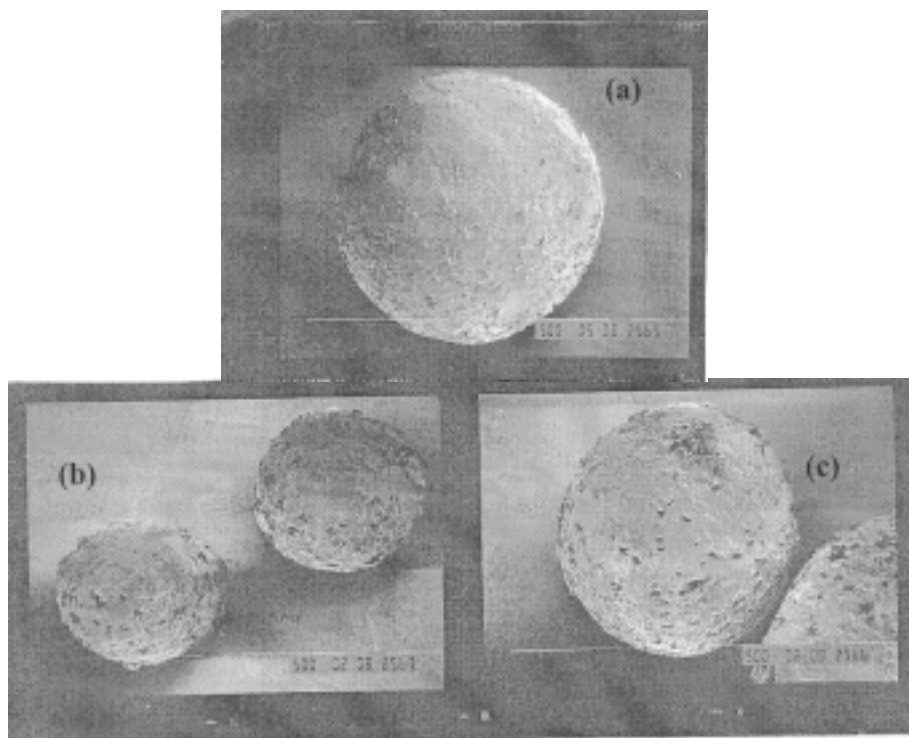
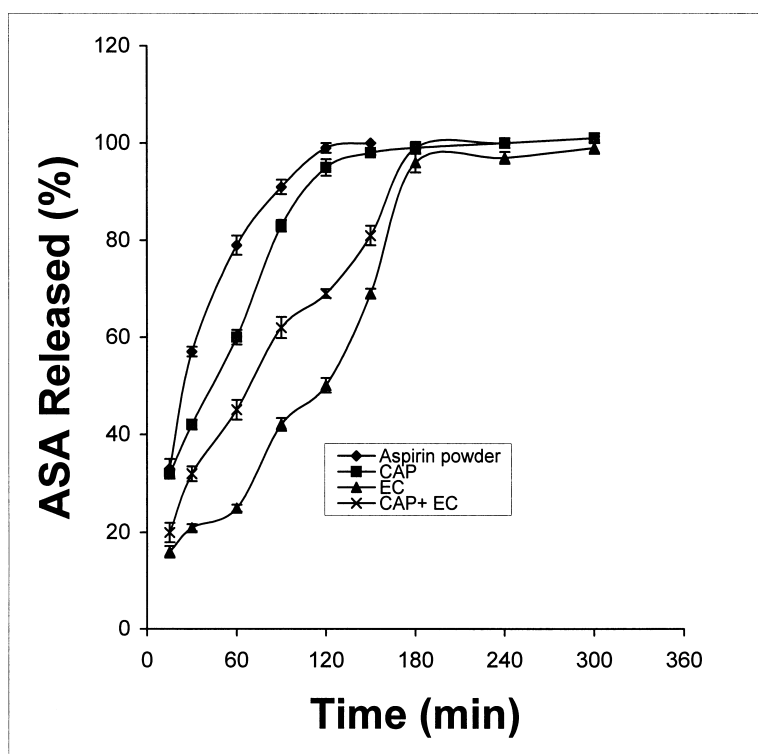


FIGURA II. Efecto de los agentes de revestimiento en la velocidad de liberación de AAS en microcápsulas (fármaco:polímero, 10:1).

FIGURE II. Effect of coating agents on the release rate of ASA from microcapsules (drug:polymer, 10:1).



indica que la velocidad de liberación del fármaco, tanto de EC como de EAC, depende del pH.

Las microcápsulas de AAS están formadas por partículas de fármaco independientes (de núcleo simple) o agregadas (de varios núcleos), por lo que se esperaba que la liberación de polímero tendría como resultado una liberación controlada por difusión. El medio de disolución disolvió el fármaco tras penetrar la pared de las microcápsulas, permitiendo que se difundiera el fármaco disuelto, lo que se debe al gradiente de concentración que se establece entre el interior de las microcápsulas y el medio de disolución. En estas microesferas el AAS está en contacto con el medio de disolución desde el principio del ensayo. Las microcápsulas de EC no se desintegran durante los experimentos de disolución, por lo que el responsable de la liberación de AAS es un proceso de difusión controlada. Esta difusión depende de las características de permeabilidad de la pared (grosor, dureza, estructura de la capa, porosidad).

La Figura 4 muestra los resultados de disolución de las microcápsulas en comprimidos preparadas con una proporción fármaco - polímero de 4:1. La liberación de fármaco de estas formas de dosificación finalizó al cabo de 10 horas. La comparación de la velocidad de liberación *in vitro* de microcápsulas en comprimidos (Figura 4) y sin comprimir (Figura 3) que contenían AAS indicaba que la velocidad de liberación del fármaco disminuía tras formar los comprimidos, probablemente debido a la formación de una matriz no desintegrante o a un aumento en la tortuosidad.

La Figura 5 muestra los perfiles de liberación del AAS en los comprimidos realizados a base de mezclas simples de AAS y diversos polímeros (en una proporción 4:1). Estos perfiles se compararon con los perfiles de liberación de las microcápsulas en comprimidos (Figura 4). Se puede observar en la Figura 5 que, a medida que aumenta el pH de la disolución de 1,2 a 6, la velocidad de liberación aumentó considerablemente, especialmente en los comprimidos que contenían EAC o mezcla de EAC-EC, mientras que en las microcápsulas en comprimidos el pH apenas tenía efecto en la liberación del fármaco (Figura 4). Esto se debe a la desintegración de los comprimidos que contienen mezclas físicas de AAS y EAC en pH 6, produciendo una gran área de superficie y, por tanto, como resultado,

ASA microcapsules are formed by individual (single core) or aggregated drug (multiple core) drug particles, so it was expected that the release from polymer would result in diffusion-controlled release. The dissolution medium dissolved the drug after penetrating the microcapsules wall, allowing the dissolved drug to diffuse out, which is due to a concentration gradient established between the interior of the microcapsules and the dissolution medium. In these microspheres ASA is in contact with the dissolution medium from beginning of the assay. EC-microcapsules do not disintegrate during dissolution experiments, so a diffusion-controlled process is responsible for ASA release. This diffusion depends on wall permeability characteristics (thickness, hardness, layer structure, porosity).

Figure 4 shows the dissolution results of tableted microcapsules prepared with 4:1 ratio of drug: polymer. Drug release from these dosage forms was completed after 10 hrs. Comparison of the *in vitro* release rate of tableted (Figure 4) and untableted (Figure 3) microcapsules containing ASA, showed that the drug release rate decreased after tableting, probably due to the formation of a non-disintegrating matrix or an increase the tortousity.

Figure 5 shows the release profiles of ASA from the tablets made from the simple mixtures of ASA and different polymers (4:1 ratio). These profiles were compared with the release profiles of tableted microcapsules (Figure 4). It can be seen in Figure 5 that as the pH of the dissolution media increased from 1.2 to 6, the release rate considerably increased, particularly for the tablets containing CAP or the mixture of CAP-EC, whereas for tableted microcapsules, pH had little effect on the release rate of the drug (Figure 4). This is due to disintegration of the tablets containing physical mixtures of ASA and CAP at pH 6, producing a large surface area, and thus resulting in a faster dissolution rate. Therefore, compressing the microcapsules into tablets results in a continuous and uniform release, as the pH of dissolution media changes. This indicates that microencapsulation of ASA leads to the production of tablets whose release rate is little pH dependant.

In order to investigate the mode of release from microcapsules or tableted microcapsules, the release data were analysed with the following mathematical models: zero-order kinetic

FIGURA III. Efecto de los agentes de revestimiento en la velocidad de liberación de AAS en microcápsulas (fármaco:polímero, 4:1).

FIGURE III. Effect of coating agents on the release rate of ASA from microcapsules (drug:polymer, 4:1).

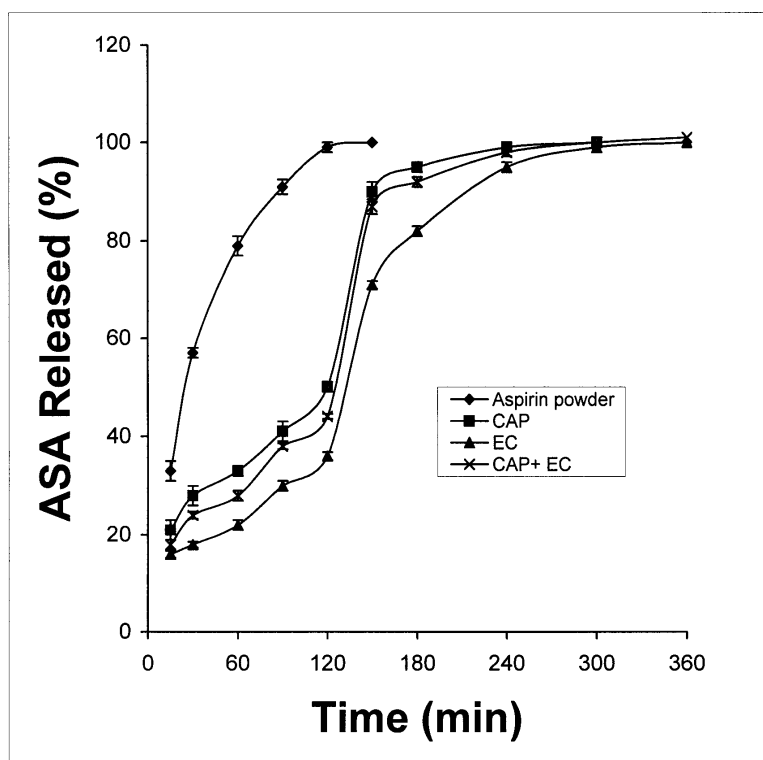


FIGURA IV. Perfiles de disolución de microcápsulas en comprimidos (fármaco:polímero, 4:1).

FIGURE IV. Dissolution profiles of tableted microcapsules (drug:polymer, 4:1).

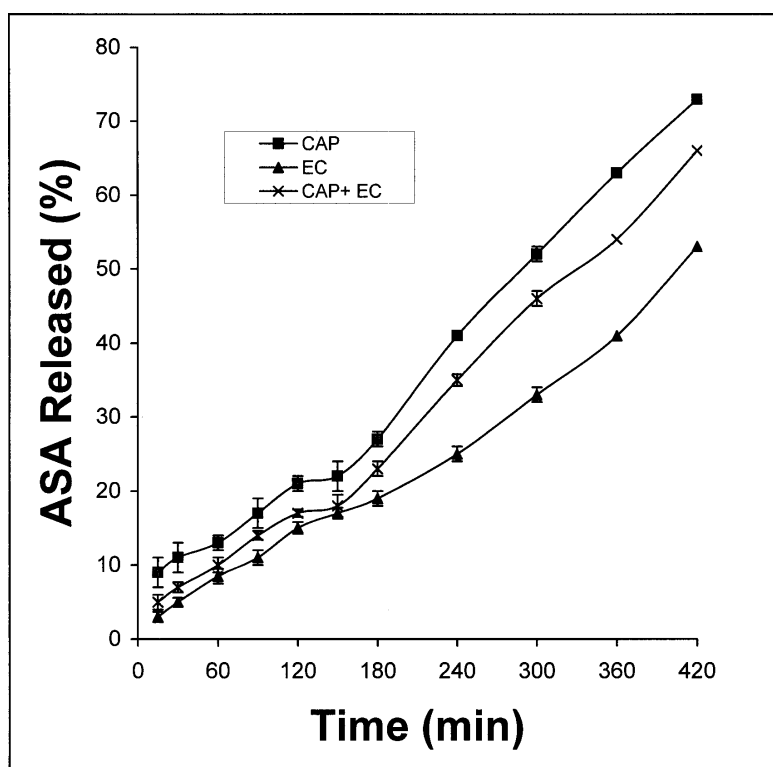
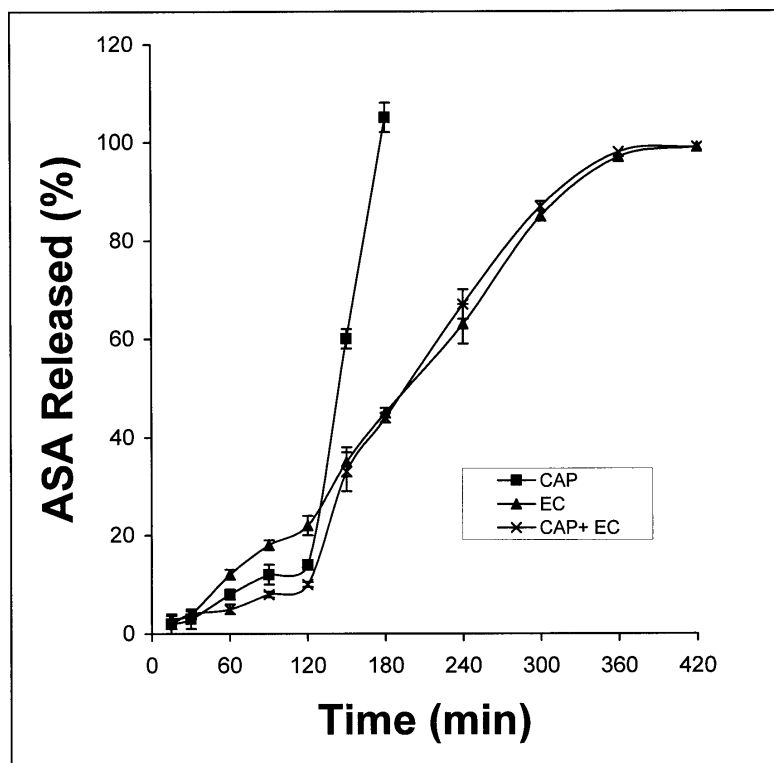


FIGURA V. Perfiles de disolución de comprimidos de AAS que contienen mezclas simples de fármaco y polímeros (fármaco:polímero, 4:1).

FIGURE V. Dissolution profiles of ASA tablets containing the simple mixtures of the drug and polymers (drug:polymer, 4:1).



una velocidad de disolución mayor. Por consiguiente, al comprimir las microcápsulas en comprimidos se obtiene como resultado una liberación continua y uniforme, a medida que cambia el pH del medio de disolución. Esto indica que la microencapsulación de AAS lleva a la producción de comprimidos cuya velocidad de liberación depende en baja medida del pH.

Para investigar el modo de liberación de las microcápsulas o de las microcápsulas en comprimidos se analizaron los datos de liberación con los modelos matemáticos siguientes: cinética de orden cero (ecuación 1); cinética de primer orden (ecuación 2); raíz cuadrada de la ecuación de tiempo (ecuación de Higuchi, ecuación 3); y ecuación de Peppas (ecuación 4).

$$Q = k_0 t \quad (1)$$

$$\ln (100-Q) = \ln Q_0 - k_1 t \quad (2)$$

$$Q = k_H t^{1/2} \quad (3)$$

$$Q = k_p t^n \quad (4)$$

(equation 1); first-order kinetic (equation 2); square-root of time equation (Higuchi equation, equation 3); and peppas equation (equation 4).

$$Q = k_0 t \quad (1)$$

$$\ln (100-Q) = \ln Q_0 - k_1 t \quad (2)$$

$$Q = k_H t^{1/2} \quad (3)$$

$$Q = k_p t^n \quad (4)$$

In equations Q the percent of drug released is at time t and k_0 , k_1 and k_H are the coefficients of the equations. K_p is constant incorporating structural and geometric characteristics of the release device, and n is the release exponent indicative of the mechanism of release. When n approaches 0.5, a Fickian /diffusion-controlled release is implied, where $0.5 < n < 1.0$ non-Fickian transport and $n=1$ for zero-order (case II transport). When the value of n approaches 1.0, phenomenologically one may conclude that the release is approaching zero-order (Korsmeyer et al., 1983)

En las ecuaciones, Q es el porcentaje de fármaco liberado, t el tiempo y k_0 , k_1 y k_H los coeficientes de las ecuaciones. K_p es la constante que incorpora las características geométricas y estructurales del dispositivo de liberación, y n es el indicativo del exponente de liberación del mecanismo de liberación. Cuando n se aproxima a 0,5 implica una liberación Fickian /controlada por difusión, donde $0,5 < n < 1,0$ transporte no Fickian y $n=1$ par orden cero (transporte caso II). Cuando el valor de n se aproxima a 1,0 se podría concluir fenomenológicamente que la liberación de orden cero (Korsmeyer et al., 1983)

En la ecuación 4 se asume que la liberación ocurre tan pronto como la matriz entra en contacto con el fluido y por tanto predice una interceptación en origen.

La Tabla 2 muestra el coeficiente de correlación de distintos modelos cinéticos para microcápsulas de AAS sin comprimir y en comprimidos que contienen diversos polímeros. La tabla muestra el mejor ajuste con el mayor coeficiente de correlación obtenido, normalmente, con liberación de orden cero (ecuación 1) o la ecuación de Korsmeyer y Peppas (ecuación 4), para todas las formulaciones estudiadas.

Equation 4 assumes that release occurs as soon as the matrix is placed in contact with fluid and thus predicts an intercepts at the origin.

Table 2 shows the correlation coefficient of the different kinetic models for untableted and tableted ASA microcapsules containing various polymers. The Table shows the best fit with the highest correlation coefficient that was achieved, generally, with the zero-order release (equation 1) or Korsmeyer and Peppas equation (equation 4), for all of the formulations studied.

TABLA II. Coeficiente de correlación (r) y constante (k) de distintos modelos cinéticos de microcápsulas de AAS y microcápsulas en comprimidos.

Fármaco: polímero		Modelos cinéticos								
		Orden cero		Primer orden		Ec. de Higuchi		Ec. de Peppas		
		r	k_0	r	k_1	R	k_H	r	k_p	n
Microcápsulas										
EC	10:1	0,975	0,418	0,878	0,012	0,954	7,94	0,965	1,90	0,711
	4:1	0,961	0,346	0,898	0,009	0,947	7,30	0,959	1,74	0,702
EAC	10:1	0,963	0,426	0,920	0,016	0,987	7,62	0,993	8,34	0,489
	4:1	0,926	0,323	0,958	0,011	0,937	6,99	0,948	3,89	0,577
EC+EAC	10:1	0,993	0,450	0,777	0,013	0,990	7,84	0,997	3,89	0,614
	4:1	0,922	0,291	0,956	0,010	0,940	6,75	0,952	2,95	0,620
Microcápsulas en comprimidos										
EC	4:1	0,974	0,156	0,720	0,003	0,922	4,33	0,984	0,195	0,927
EAC	4:1	0,997	0,167	0,807	0,004	0,965	4,75	0,966	0,794	0,731
EC + EAC	4:1	0,994	0,164	0,766	0,003	0,957	4,64	0,981	0,363	0,846

TABLE II. Correlation coefficient (r) and constant (k) of different kinetic models for ASA microcapsules and tableted microcapsules.

Drug : polymer		Kinetic models								
		Zero-order		First-order		Higuchi eq.	Peppas eq.			
		r	k ₀	r	k ₁	R	k _H	r	k _p	n
Microcapsules										
EC	10:1	0.975	0.418	0.878	0.012	0.954	7.94	0.965	1.90	0.711
	4:1	0.961	0.346	0.898	0.009	0.947	7.30	0.959	1.74	0.702
CAP	10:1	0.963	0.426	0.920	0.016	0.987	7.62	0.993	8.34	0.489
	4:1	0.926	0.323	0.958	0.011	0.937	6.99	0.948	3.89	0.577
EC+CAP	10:1	0.993	0.450	0.777	0.013	0.990	7.84	0.997	3.89	0.614
	4:1	0.922	0.291	0.956	0.010	0.940	6.75	0.952	2.95	0.620
Tableted microcapsules										
EC	4:1	0.974	0.156	0.720	0.003	0.922	4.33	0.984	0.195	0.927
CAP	4:1	0.997	0.167	0.807	0.004	0.965	4.75	0.966	0.794	0.731
EC + CAP	4:1	0.994	0.164	0.766	0.003	0.957	4.64	0.981	0.363	0.846

Las microcápsulas que contenían EAC o la mezcla de EC y EAC mostraron la liberación de orden cero seguida por la ecuación 4. Los valores de n derivados de la ecuación tuvieron resultados importantes sobre el mecanismo de liberación. La tabla 2 muestra que un aumento en la proporción de fármaco - polímero de 10:1 a 4:1 no afectó significativamente a los valores de n ni al mecanismo de liberación. Cuando las microcápsulas se utilizaron en comprimidos aumentaron los valores de n, lo que indica una aproximación a una liberación de orden cero. Por ejemplo, el valor de n aumentó de 0,702 a 0,927 en las microcápsulas de EC y en las microcápsulas en comprimidos respectivamente. Resultados similares se obtuvieron con las otras microcápsulas en comprimidos. Se puede concluir que al elaborar comprimidos con microcápsulas de AAS preparadas con EC, EAC y su mezcla no sólo se retarda la liberación, sino que se produce una aproximación a la liberación de orden cero del fármaco.

CONCLUSIÓN

En conclusión, los resultados mostraron que el rendimiento de las microcápsulas de AAS se ve afectado por el tipo de polímero, la compresión y el pH del medio de disolución. Las microcápsulas de AAS que contenían etilcelulosa pre-

Tableted microcapsules containing CAP or the mixture of EC and CAP showed the zero-order release followed by the equation 4. The n values derived from the equation gave important results on the mechanism of release. Table 2 shows that an increase in the ratio of drug to polymer from 10:1 to 4:1 did not significantly affect the n values or mechanism of release. When the microcapsules were tableted, the n values were increased indicating an approach to a zero-order release. For instance, the value of n was increased from 0.702 to 0.927 for EC microcapsules and tableted microcapsules respectively. Similar results were obtained for the other tableted microcapsules. It can be concluded that tableting ASA microcapsules prepared with EC, CAP and their mixture not only retard release but also approach zero-order release of the drug.

CONCLUSION

In conclusion, the results showed that the performance of ASA microcapsules was affected by the type of polymer, compression and the pH of dissolution media. ASA microcapsules containing ethylcellulose showed the slow release rate in comparison with other microcapsules containing cellulose acetate phthalate or binary mixtures of ethylcellulose and cellulose acetate phthalate. It was found that tableting the ASA

sentaron la velocidad de liberación más lenta en comparación con otras microcápsulas que contenían eftalato de acetilcelulosa o mezclas binarias de etilcelulosa y eftalato de acetilcelulosa. Se observó que al realizar comprimidos de microcápsulas de AAS se reducía la liberación del fármaco, debido a la formación de una matriz no desintegrante o a un aumento de la tortuosidad. Los estudios cinéticos de liberación mostraron que las microcápsulas en comprimidos producían formulaciones de liberación próxima al orden cero.

REFERENCIAS / REFERENCES

- Beyger J.W., Nairn J.G. (1986) Some factors affecting the microencapsulation of pharmaceuticals with cellulose acetate phthalate J. Pharm. Sci., **75**: 573-578.
- Deasy P.B. (1984) General introduction. Microencapsulation and related drug process, edited by Deasy, P.B., Marcel Dekker, New York, pp. 1-14.
- Korsmeyer R.W., Gurney R., Doelker E., Buri P., Peppas N.A. (1983) Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. J. Pharm. Sci., **15**: 25-35.
- Lvasanifar A., Ghlandari R., Ataei Z., Zolfaghari M.E., Mortazavi S.A. (1997) Microencapsulation of theophylline using ethylcellulose: In vitro drug release and kinetic modeling J. Microencapsulation. **14**: 91-100.
- Merkel H.P., Speiser P. (1973) Preparation and in vitro evaluation of cellulose acetate phthalate J. Pharm. Sci., **62**: 1444-1448.
- Nixon J.R., Jalsenjak I., Nicolaodou C.F., Harris M. (1978) Release of drug from suspended and tableted microcapsules Drug Dev. Ind. Pharm., **16**: 1829-1842.
- Nixon J.R., Hassan M., (1980) The effect of tableting on the dissolution behaviour of thiabendazole microcapsules. J. Pharm. Pharmacol., **32**: 857-859.
- Nokhodchi A., Farid D. (1992) Effect of various factors on microencapsulation of acetyl salicylic acid by a non-solvent addition method. S.T.P. Pharma Sci., **2**: 279-283.
- Nokhodchi A., Bolourtchian N., Farid D. (1999) Effects of hydrophilic excipients and compression pressure on physical properties and release behaviour of aspirin-tableted microcapsules. Drug Dev. Ind. Pharm., **6**: 711-716.
- Palomo M.E., Ballesteros M. P., Frutos P. (1996) Solvent and plasticizer influences on ethylcellulose-microcapsules. J. Microencapsulation., **13**: 307-318.
- Pongpaibul Y., Withworth C. W. (1986) Preparation and in vitro dissolution characteristics of propranolol microcapsules. Int. J. Pharm., **33**: 243-248.
- Pongpaibul Y., Withworth C.W. (1986) Microencapsulation by emulsion non-solvent addition method Drug Dev. Ind. Pharm., **12**: 2387-2402.