

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



**ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LOS PARÁMETROS
TECNOLÓGICOS Y DE FORMULACIÓN SOBRE LA
LIBERACIÓN DE TEOFILINA EN COMPRIMIDOS
MATRICIALES LIPÍDICOS**

Tesis Doctoral

M^a del Mar Puebla González

Granada, 2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María del Mar Puebla González
D.L.: GR 237-2013
ISBN: 978-84-9028-311-0

Dña. M^a Teresa Marín Boscá y Dña. M^a Victoria Margarit Bellver, Profesoras Titulares del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Granada

CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación que se presenta en esta memoria, titulado

ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LOS PARÁMETROS TECNOLÓGICOS Y DE FORMULACIÓN SOBRE LA LIBERACIÓN DE TEOFILINA EN COMPRIMIDOS MATRICIALES LIPÍDICOS

ha sido realizado en el departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica bajo nuestra dirección, por la licenciada Dña. M^a del Mar Puebla González y constituye su Tesis Doctoral.

Con esta fecha autorizamos su presentación ante la Comisión Académica del Programa de Doctorado Desarrollo de Medicamentos.

Granada a 2 de julio de 2012

Fdo.: M^a Teresa Marín Boscá

Fdo.: M^a Victoria Margarit Bellver

La Doctoranda

Fdo.: M^a del Mar Puebla González

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	
1. Formas farmacéuticas de liberación modificada	2
2. Tipos de formas de liberación modificada para de administración oral	4
2. 1. Sistemas reservorio o controlados por membrana	6
2. 2. Sistemas osmóticos	6
2. 3. Sistemas de intercambio iónico	7
2. 4. Sistemas matriciales o monolíticos	7
2. 4. 1. Comprimidos matriciales hidrófilos	8
2. 4. 2. Comprimidos matriciales inertes	11
2. 4. 3. Comprimidos matriciales lipídicos	12
• Excipientes utilizados en este tipo de matrices	14
• Procedimientos de elaboración	16
• Mecanismos de liberación del principio activo	24
II. OBJETO Y PLAN DE TRABAJO	29
III. MATERIAL Y MÉTODOS	
1. Materias primas empleados en la elaboración de los comprimidos	32
2. Formulaciones de los comprimidos elaborados	39
3. Metodología experimental	41
3.1. Caracterización física de las materias primas y de las formulaciones elaboradas	
- 3.1.1. Propiedades reológicas	42

• Volumen aparente	42
• Capacidad de flujo	45
3.1.2. Análisis térmico. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	46
3.1.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM)	47
3. 2. Elaboración de los comprimidos matriciales	47
3. 2. 1. Compresión directa	48
3. 2. 2. Tratamiento térmico post-compresión directa	48
3. 3. Ensayo de disolución	49
3. 4. Estudio cinético de los resultados de disolución	51
3. 4. 1. Modelos matemáticos	51
3. 4. 2. Parámetros modelo independientes	56
3. 5. Estudio estadístico de los resultados de disolución	57
3. 6. Ensayos de erosión y de captación de agua	57

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Caracterización física de las materias primas y de las formulaciones elaboradas	60
1. 1. Propiedades reológicas	60
Volumen aparente	60
Capacidad de flujo	68
1. 2. Estudio térmico. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	69
1. 3. Morfología de la superficie de los comprimidos	79
2. Formulaciones elaboradas para seleccionar el porcentaje más adecuado de agente matricial	80
2. 1. Resultados de los ensayos de disolución	80
2. 1. 1. Tratamiento estadístico de los resultados de disolución	82
2. 1. 2. Estudio microscópico (SEM) de la superficie y corte de los comprimidos tras seis horas de ensayo de disolución	83

2. 1. 3. Ajuste cinético de los resultados del ensayo de disolución	84
2. 2. Ensayos de erosión y de captación de agua	85
3. Formulaciones elaboradas para seleccionar los agentes promotores de la liberación	87
4. Formulaciones con kollidon 25	92
4. 1. Ensayo de disolución	92
4. 1. 1. Tratamiento estadístico de los resultados de disolución	95
4. 1. 2. Estudio microscópico (SEM) de la superficie y corte de los comprimidos tras seis horas de ensayo de disolución	98
4. 1. 3. Ajuste cinético de los resultados del ensayo de disolución	99
4. 2. Ensayo de erosión y de captación de agua	101
5. Formulaciones con Lutrol F68	104
5. 1. Ensayo de disolución	104
5. 1. 1. Tratamiento estadístico de los resultados de disolución	107
5. 1. 2. Estudio microscópico (SEM) de la superficie y corte de los comprimidos tras seis horas de ensayo de disolución	109
5. 1. 3. Ajuste cinético de los resultados del ensayo de disolución	111
5. 2. Ensayo de erosión y de captación de agua	113
V. CONCLUSIONES	117
VI. BIBLIOGRAFÍA	121

I. INTRODUCCIÓN

1. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

La búsqueda de nuevos sistemas que controlen la liberación del principio activo a partir de distintas formas farmacéuticas es un reto importante en el ámbito de la Tecnología Farmacéutica.

Además, presenta un interés creciente para la Industria Farmacéutica, dadas las limitaciones que conllevan las formas de dosificación convencionales, que no ofrecen una plena efectividad y seguridad en la terapia medicamentosa.

La investigación galénica ha ido derivando desde mediados del s. XX hacia la obtención de formas farmacéuticas que, además de desarrollar las funciones clásicamente definidas, logren que el fármaco se libere en el lugar adecuado del organismo y de tal forma que asegure la correcta absorción con el fin de obtener una curva de concentración plasmática que resulte óptima en cuanto a efecto y tolerancia [Suñé Negre JM, 2000].

En consecuencia, hoy día un fármaco ya no se caracteriza únicamente por su acción sobre el organismo, es decir, por su farmacodinámica, sino también por el efecto que ejerce a través de procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Los sistemas de liberación modificada, son aquellos en los cuales se eligen las características de la liberación en el curso del tiempo y/o en la localización para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia que no ofrecen las formas farmacéuticas convencionales. Estas últimas son las que muestran una liberación de principio activo que no es deliberadamente modificada por un método especial de diseño o fabricación. En el caso de las formas sólidas, el perfil de disolución de un fármaco depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas. Un término equivalente es: *forma farmacéutica de liberación inmediata* [European Pharmacopoeia, 2007].

Existe una gran imprecisión en el vocabulario a la hora de designar este tipo de preparados, siendo la terminología particularmente confusa en las denominaciones que se emplean en los sistemas destinados a la vía de administración oral.

De hecho, para definir estos sistemas podemos recoger la definición de la farmacopea americana, [USP34/NF29, 2011], la RFE [RFE 3ª ed., 2005] y la farmacopea europea 6ª [2007], que los denomina sistemas de liberación modificada y los define como “sistemas en los que la velocidad, el lugar o el momento de liberación de la sustancia o sustancias activas es diferente al de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía”.

La FDA (Food and Drug Administration) los denomina sistemas de liberación controlada y los define como “sistemas de liberación de fármacos en los que se modifica su velocidad de liberación y/o el lugar donde se liberan, de forma que con ellos se alcanzan objetivos terapéuticos que no pueden conseguirse con los sistemas convencionales”.

Los primeros intentos buscaban prolongar la liberación del fármaco en el organismo recurriendo a formas farmacéuticas con cubierta de disolución lenta, comprimidos elaborados con alta presión o mediante formulaciones en las que el principio activo aparece bajo la forma de suspensión o emulsión, disminuyendo así su solubilidad en los fluidos corporales, como es el caso de las inyecciones intramusculares que utilizan la formación de complejos, suspensiones acuosas y soluciones y suspensiones oleosas.

Obviamente, el concepto de liberación modificada se ha ido ampliando, pues hace referencia al uso de excipientes concretos o a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química definida para modificar su interacción con el medio en el cual será utilizada. Con ello, se busca controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción.

Actualmente, el desarrollo de formas farmacéuticas de liberación modificada (FLM) prácticamente va asociado al empleo de materiales poliméricos con especificaciones muy precisas en el campo biofarmacéutico. La técnica permite modificar y controlar la liberación de principios activos por cualquiera de las vías de administración, siendo las vías oral, transdérmica y parenteral subcutánea las que han tenido mayor éxito terapéutico.

Las nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada en el tracto gastrointestinal son las más investigadas y estudiadas por ser esta vía la de mayor aceptación.

2. Tipos de formas de liberación modificada de administración oral

Las FLM se han descrito a menudo en la bibliografía bajo la denominación de formas retardadas. Esta denominación es inapropiada, por cuanto las formas de liberación modificada no siempre están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo, sino también a prolongar su acción. En efecto, la liberación modificada de fármacos en el tracto digestivo implica, un suministro de fármaco al organismo mediante una forma farmacéutica que actúa como un dispositivo que libera al principio activo a una velocidad o en un momento determinado o que lo hace en un lugar concreto del organismo.

Así, podemos encontrar sistemas que liberan el principio activo durante un período prolongado de tiempo, de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de prolongar el tiempo en el que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica. En consecuencia, se modifica la velocidad de liberación del fármaco. O bien, sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto digestivo y/o liberar el principio activo en un área específica para obtener un efecto local o sistémico. En este caso, se modifica el lugar donde se libera el fármaco.

Existen diferentes criterios para clasificar las FLM. En la figura 1 se pueden observar los diferentes perfiles de concentración plasmática/ tiempo obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada.

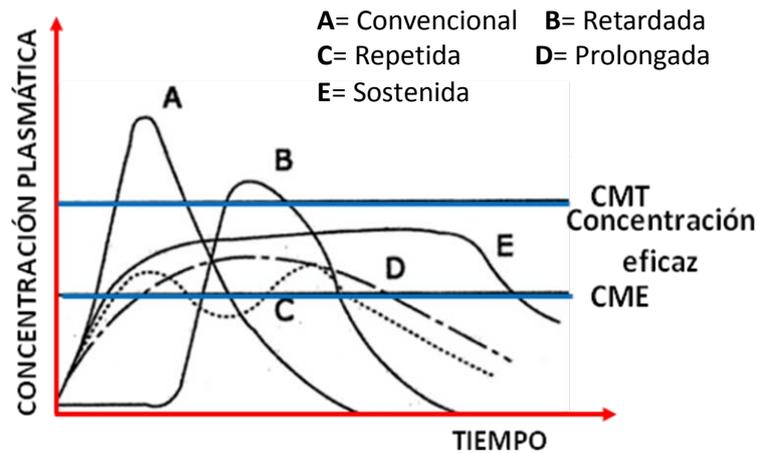


Figura I. 1. Perfiles de concentración plasmática/tiempo.

- Formas farmacéuticas de **liberación sostenida**: Liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para conseguir la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y posteriormente, en una cantidad adecuada y constante, para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado (10 a 24 horas). Un ejemplo de estos sistemas son los comprimidos osmóticos.
- Formas farmacéuticas de **liberación prolongada**: Corresponde a aquellas formulaciones en las que el fármaco se libera inicialmente en la cantidad suficiente para producir la acción terapéutica o incluso en un pequeño exceso, nunca nocivo para el organismo, para después continuar liberándolo de forma lenta pero a una velocidad que no siempre es igual a la velocidad de eliminación; en consecuencia se obtienen niveles plasmáticos que varían dentro de la zona terapéutica, describiendo una curva amplia. Un ejemplo de ello serían los comprimidos matriciales, tanto hidrófilos como lipófilos.
- Formas farmacéuticas de **liberación repetida**: Son aquellas formas farmacéuticas que inicialmente proporcionan una dosis simple de fármaco y a un tiempo posterior, liberan otra dosis similar; en el intervalo de tiempo entre la liberación de una dosis y otra, no existe liberación de principio activo. Se trata de liberar el fármaco en dos o más dosis iguales, espaciadas en el tiempo. Ejemplo de éstos, se pueden citar comprimidos de doble núcleo, cápsulas gelatinosas duras dosificadas con pellets, etc.

- Formas farmacéuticas de **liberación retardada o diferida**: Liberan el principio activo después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que no se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica se encuentre en la zona del tracto digestivo, donde se desea que se active el sistema. Ejemplos de ello lo constituyen los clásicos comprimidos gastrorresistentes y los sistemas colónicos.

Por otra parte, los principales sistemas de liberación modificada destinados a la administración por vía oral los podemos agrupar, según el proceso tecnológico utilizado, en los siguientes grandes grupos [Laza et al., 2001; Ramírez MV, 2006].

2. 1. Sistemas reservorio o controlados por membranas, en los cuales la parte del sistema que modifica la velocidad de liberación es una membrana a través de la cual el fármaco puede difundir [Berrozpe JD y Ferrer EE, 1997; Harris MR y Ghebre- Sellassie I, 1997]. Esta membrana debe volverse permeable para permitir la salida del fármaco por ejemplo, por hidratación con fluidos del tracto gastrointestinal. Cabe aclarar que las membranas poliméricas no están diseñadas para hincharse ni erosionarse.

El proceso de liberación sigue las siguientes etapas: (a) El jugo gástrico o intestinal permea a través de la cubierta hacia el interior, (b) El principio activo se disuelve y, si existe una cantidad suficiente, se alcanza la concentración de saturación, (c) El principio activo disuelto difunde a través de la cubierta hacia el exterior, (d) Mientras permanece la concentración a saturación del principio activo, su velocidad de liberación es constante; posteriormente, la velocidad de liberación decrece exponencialmente.

El espesor y el tipo de material que constituye la membrana afecta a la velocidad a la cual los fluidos biológicos son capaces de penetrar en el sistema.

Los materiales que suelen utilizarse para la elaboración de la cubierta son principalmente, polímeros como etilcelulosa, metilcelulosa, polivinilacetato, polimetilmetacrilatos, carboximetilcelulosa sódica, polietileno y diversas ceras [Chang RK y Robinson JR, 1990].

2. 2. Sistemas osmóticos: compuestos por un núcleo (generalmente un comprimido con el principio activo), rodeado de una membrana

semipermeable que tiene un orificio de diámetro definido perfectamente calibrado y realizado por medio de un rayo láser (Figura I.2).

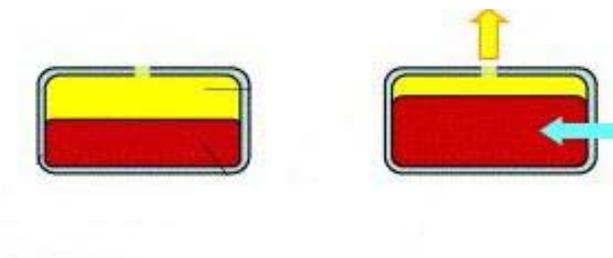


Figura I.2. Sistemas osmóticos.

El sistema opera bajo el principio de presión osmótica: Cuando se administra, la membrana semipermeable permite la entrada de agua, disolviendo o suspendiendo al fármaco que está en el interior. A medida que ingresa mayor cantidad de agua, la presión en el núcleo aumenta y ésta, fuerza o bombea la solución (suspensión) del principio activo hacia el exterior del sistema a través del orificio.

Como materiales de membrana, generalmente se utilizan alcohol polivinílico, poliuretano, acetato de celulosa, etilcelulosa, cloruro de polivinilo.

2. 3. Sistemas de intercambio iónico: Se usan para fármacos de naturaleza iónica que se unen a resinas de intercambio iónico a partir de las cuales son liberados en el tracto gastrointestinal por intercambio con los iones de los fluidos intestinales.

Las partículas de Resina-fármaco (40-150 mm) se recubren y granulan con una película de polímero insoluble (ej. etilcelulosa+plastificante) para mejorar el control de la liberación.

La liberación del principio activo se lleva a cabo por intercambio de moléculas de principio activo con iones presentes en los fluidos gastrointestinales (Na^+ , K^+ , Cl^- , OH^-).

Las resinas más utilizadas son los copolímeros de estireno/divinilbenceno.

2. 4. Sistemas matriciales o monolíticos, los describimos a continuación con más detalle, al ser los utilizados en este trabajo de investigación.

Son comprimidos en los que el principio activo se encuentra repartido a nivel molecular o particular en una matriz, generalmente polimérica, que dificulta el acceso

del medio de disolución hasta las partículas y a su vez dificulta la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución (Figura I. 3).



Figura I. 3. Fotografía representativa de una estructura matricial

El interés de estas matrices se centra en su simple y rápida tecnología, coste relativamente poco elevado e influencia mínima de las variables fisiológicas en una formulación óptimamente diseñada [Marín MT, 1987; Mozo MA, 2006].

Los sistemas matriciales se pueden encuadrar en alguno de los siguientes grupos:

2. 4. 1. Comprimidos matriciales hidrófilos

Son comprimidos que al entrar en contacto con agua forman rápidamente un gel en toda su superficie. En los más clásicos, llamados **de hinchamiento ilimitado**, este gel establece una barrera de difusión para las moléculas del principio activo que entran en estado de disolución (Figura I. 4). A medida que el excipiente polimérico que constituye la matriz se hidrata, la gelificación avanza a una determinada velocidad hacia el núcleo sólido, donde el polímero se encuentra en estado no hidratado. Puede presentarse asimismo un mecanismo de erosión de la capa gelificada externa que también contribuye al proceso de liberación del principio activo [Maderuelo C et al., 2011].

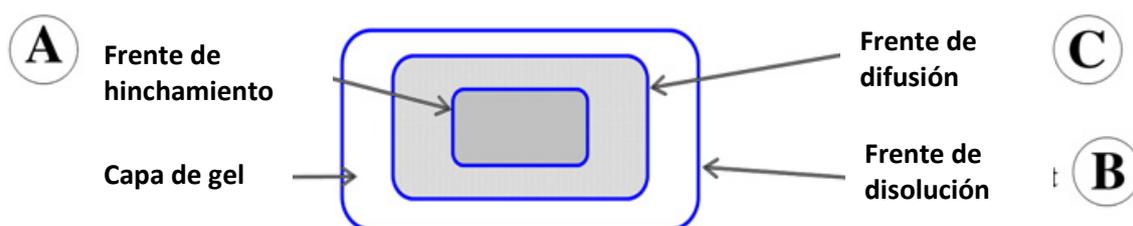


Figura I.4. Representación esquemática de la cesión del fármaco a partir de matrices hidrófilas.

En la fabricación de matrices hidrófilas de hinchamiento ilimitado se utilizan polímeros hidrófilos, principalmente derivados celulósicos, gomas, alginatos, derivados acrílicos, derivados del óxido de polietileno (Polyox®), etc. En nuestro grupo de investigación se estudió la liberación de teofilina a partir de este tipo de matrices, utilizando hidroxietilcelulosa y óxido de polietileno [Mozo MA, 2006].

Estos comprimidos de matriz hidrófila se suelen elaborar mediante compresión directa, o previa granulación por vía húmeda. Ahora bien, son muchos los factores tecnológicos y de formulación que deben tenerse en cuenta en el desarrollo de matrices hidrófilas a base de derivados celulósicos. Entre ellos, cabe destacar el tamaño y la forma final del comprimido, que pueden influir de forma significativa en el perfil de liberación debido a los cambios que se producen en el área expuesta al medio de disolución durante el proceso de liberación, especialmente si existe un mecanismo de erosión superpuesto al de difusión.

Es interesante señalar que a partir de sistemas poliméricos tipo matriz hidrófila, se estudia la posibilidad de obtener cinéticas de liberación de sustancias activas, tanto micro- como macromolecular, de orden cero o próximas a orden cero.

Un primer intento se basa en el uso de **comprimidos matriciales multicapa o parcialmente recubiertos**. Con estos sistemas se pretende modular el proceso de hidratación de una matriz hidrófila mediante la aplicación de una barrera polimérica en una o ambas caras de un comprimido matricial cilíndrico erosionable (Sistema Geomatrix®), como se representa en la figura I. 5 [Conte U et al., 1992, 1993 y 1996].

La presencia de este recubrimiento parcial modifica las velocidades de hidratación e hinchamiento de la matriz hidrófila y reduce así la superficie disponible para la cesión del principio activo.



Figura I. 5. Matrices multicapa o recubiertas.

El sistema matricial es en sí un comprimido bicapa o tricapa, según se hayan recubierto una o ambas caras de la matriz hidrófila. La barrera polimérica se hincha a la misma velocidad que la matriz hidrófila. De esta forma, el aumento de la superficie de la matriz en contacto con el medio de disolución se ve compensado por el aumento de la superficie protegida por la barrera polimérica, como se expone en la Figura I.5.

Esto conduce a una linearización del perfil de liberación de principio activo a partir del comprimido.

También se han utilizado los **comprimidos matriciales recubiertos perforados**, que consisten en una matriz hidrófila erosionable biconvexa, recubierta con una película impermeable al agua y perforada de extremo a extremo. La liberación de principio activo se efectúa a través de la perforación central. A medida que el medio de disolución penetra a través de la perforación se produce la erosión radial de la matriz desde el centro hacia los bordes. De esta forma, la superficie de la matriz en contacto con el medio de disolución aumenta, compensando así el aumento de la longitud del trayecto de difusión para las moléculas del principio activo, como puede apreciarse en la Figura I.6.

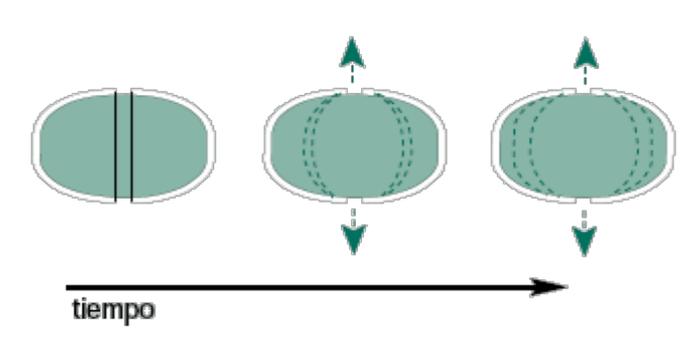


Figura I. 6. Representación del proceso de liberación en una matriz recubierta perforada.

Otros procedimientos se basan en la utilización de **comprimidos matriciales hidrófilos de hinchamiento controlado**. En este caso, la relajación molecular del polímero gobierna el proceso de difusión del principio activo a través de la capa gelificada, una vez alcanzado el estado de equilibrio. En otras palabras, es el grado de hinchamiento del polímero el que controla la liberación.

Se consigue mediante el uso de polímeros hidrófilos entrecruzados o hidrogeles de peso molecular elevado. Este tipo de matrices se caracteriza por la formación de un frente de hinchamiento, que es una interfase entre el polímero no hidratado en el

interior de la matriz y el polímero gelificado. Esta interfase avanza hacia el interior de la matriz a una velocidad que puede ser constante. El principio activo está esencialmente inmóvil en la región interna de la matriz, pero difunde rápidamente por entre las cadenas poliméricas en estado de relajación. A diferencia del tipo de matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, en este caso se obtiene con frecuencia una cinética de liberación del fármaco de orden cero. Para la elaboración de este tipo de matrices se emplean diversos polímeros no celulósicos (PVA, metacrilatos, p-HEMA, etc.), mezclados con agentes de reticulación para favorecer el cruzamiento de las estructuras poliméricas.

2. 4. 2. Comprimidos matriciales inertes

Las matrices inertes, también llamadas matrices plásticas o insolubles, forman una red sólida porosa en la que el principio activo se encuentra embebido dentro de un polímero inerte e insoluble en el medio gastrointestinal.

La matriz polimérica en sí misma constituye un esqueleto poroso, indeformable e insoluble en los fluidos gastrointestinales, que ha sido comparado por muchos autores a una esponja que, una vez agotada de principio activo, se elimina intacta junto con las heces.

El fármaco disuelto difunde a través de una red capilar formada por los espacios vacíos que quedan entre las partículas del polímero, a medida que el medio de disolución penetra en la matriz. La porosidad de ésta y la tortuosidad de sus pequeños canales, juegan un papel primordial en la liberación del principio activo.

El número de excipientes que pueden utilizarse para obtener este tipo de matrices es amplio gracias al desarrollo de la química moderna, pero deben cumplir varias exigencias:

- La formación de una red porosa no desintegrable después de la compresión.
- Insolubilidad en los fluidos del tracto gastrointestinal.
- Compatibilidad con fármacos y otros componentes.
- Atoxicidad.

Entre los polímeros que se utilizan en la elaboración de matrices inertes se incluyen: cloruro de polivinilo, polietileno, copolímeros acrílicos, etilcelulosa, etc.

La velocidad de liberación del principio activo a partir de este tipo de comprimidos matriciales suele ser rápida al principio debido a la solubilización de las partículas del fármaco situadas en la superficie de la matriz, pero disminuye a medida que se va formando una red capilar por efecto de la penetración del medio y la disolución del fármaco y otros componentes hidrosolubles de la formulación (Figura 1.7).

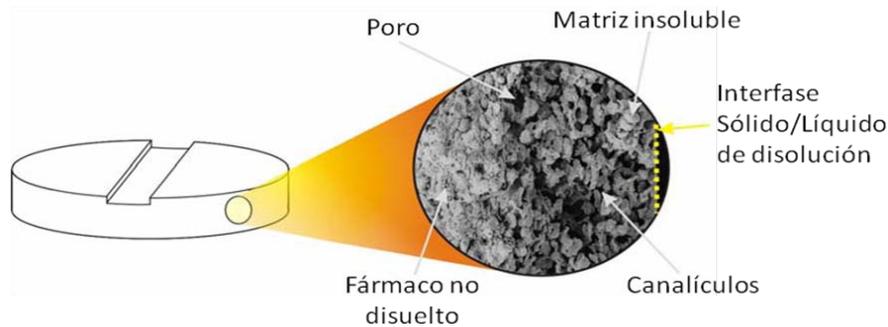


Figura 1.7. Esquema representativo del interior de una matriz inerte.

2. 4. 3Comprimidos matriciales lipídicos

Las matrices lipídicas, también llamadas ceras, hidrófobas o erosionables, están formadas por un lípido sólido que constituye el soporte matricial en el que se encuentra disperso el principio activo, generalmente en suspensión. Así, el principio activo queda atrapado o “incrustado” en dicha estructura [Ballard BE, 1978; Aïache, J M, 1987; Doelker E y Buri P, 1981; Vila JL y Delgado MB; 1992].

Entre el componente activo y la matriz hidrofóbica pueden llegar a establecerse interacciones de tipo electrostático, hidrofóbicas o enlaces de hidrógeno, con incidencia en la velocidad de liberación. Estas matrices constituyen una interesante alternativa para la obtención de niveles sostenidos en plasma de un principio activo administrado por vía oral.

El interés en las formulaciones basadas en lípidos es relativamente reciente. Empiezan a tomar auge en los últimos 10 a 15 años, dada la necesidad de desarrollar nuevos sistemas de transporte para abordar la gran mayoría de moléculas nuevas poco solubles o permeables, para mejorar el transporte de fármacos ya existentes.

Las matrices lipídicas son de gran interés al tolerarse bien por el tracto gastrointestinal, ya que la mayoría de los excipientes utilizados son de origen natural y,

además, son menos sensibles a la humedad que los hidrocoloides. Además, pueden ejercer una acción protectora frente a fármacos que producen irritación de la mucosa gastrointestinal [Aïache JM et al., 1983; Aïache JM, 1987].

El diseño satisfactorio de matrices lipídicas depende en gran medida del conocimiento de factores físico-químicos y fisiológicos que promueven o inhiben la biodisponibilidad. En consecuencia, se requiere el conocimiento, no sólo de aspectos del fármaco elegido, sino también del papel del sistema de liberación o la potencial interacción fármaco-excipientes *in vitro*, así como las condiciones *in vivo*. De esta forma, es posible modular la velocidad de liberación del fármaco creando un micro-pH que favorezca su disolución (si no es muy soluble en medio intestinal, se puede acidificar la matriz).

Dependiendo de la elección de los excipientes y de las técnicas de formulación, es posible obtener una variedad de sistemas que incluyen mezclas físicas, dispersiones sólidas y sistemas de transporte en forma de micro o nano emulsiones. Estos sistemas pueden ser incorporados directamente a cápsulas, o transformados en gránulos, pellets, y polvos para llenado de cápsulas gelatinosas duras, así como para preparar comprimidos. El último caso es posible mediante adaptaciones de los equipos convencionales, usando métodos como la granulación por fusión, adsorción en soporte sólido, enfriamiento por nebulización (spray cooling), extrusión/ esferonización por fusión.

No obstante, estas matrices lipídicas también presentan ciertos inconvenientes, entre los que destacan la posibilidad de transformaciones polimórficas del lípido con el consiguiente riesgo en la estabilidad física de la formulación, así como en la cesión del fármaco, la variabilidad inter-lotes del propio excipiente (menor en el caso de los semisintéticos).

La hidrosolubilidad del fármaco debe ser elevada para conseguir una adecuada biodisponibilidad y, además, por lo general es difícil conseguir cinéticas de liberación de orden cero, a no ser que se recurra a modificaciones geométricas o de otro tipo.

Los lípidos sólidos utilizados más frecuentemente en la elaboración de este tipo de comprimidos son ácidos grasos, sus derivados o sustancias biosintéticas funcionalmente relacionadas con los mismos [Christie WW, 1987]. Generalmente son de origen natural y además, bien tolerados fisiológicamente.

- **Excipientes utilizados en este tipo de matrices**

Los principales lípidos sólidos más utilizados en la elaboración de este tipo de comprimidos, pertenecen a alguno de los siguientes grupos:

a) Derivados de aceites vegetales

Los más importantes son los aceites vegetales hidrogenados, los glicéridos parciales, los polioxilglicéridos, los glicéridos etoxilados, los ésteres de ácidos grasos comestibles y varios alcoholes. Todos ellos comparten componentes comunes: los ácidos grasos.

La estructura de los ácidos grasos, glicéridos y los principales alcoholes que se usan para la síntesis de compuestos lipídicos, se muestran en la figura I. 8.

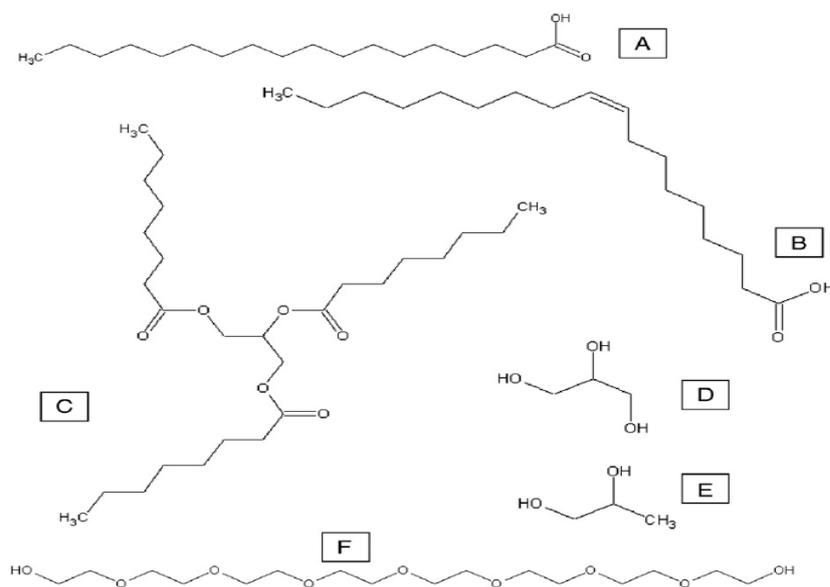


Figura I. 8. Estructura de algunos lípidos y alcoholes usados en la síntesis de derivados de base lipídica: **A-** ácido esteárico (ácido graso saturado); **B-** ácido oleico (ácido graso insaturado); **C-** tricaprilato de glicerilo (triglicéridos); **D-** glicerol; **E-** 1, 2- propanilenglicol; **F-** PEG-8 (polietilenglicoles).

Los **aceites vegetales hidrogenados** se obtienen por hidrogenación de las cadenas insaturadas con níquel. Del proceso resultan sólidos hidrófobos de aspecto céreo, adecuados para formas farmacéuticas de liberación controlada [Reitz C y Kleinebudde P, 2007; Martini LG et al; 2000]. La hidrogenación, a menudo, es una etapa en la formación de derivados de aceites vegetales anterior a otras reacciones (poliglicolisis, etoxilación, etc.) y se realiza con el fin de incrementar la estabilidad física de estos excipientes.

Ejemplos de excipientes obtenidos por este método son el aceite de semilla de algodón hidrogenado (Lubritab™, Akofine™ or Sterotex™), el aceite de palma hidrogenado (Dynasan™ P60, Softisan™ 154, Suppocire®), el aceite de semilla de soja hidrogenado (Sterotex™ HM, Hydrocote™ o Lipo™) o el aceite de ricino hidrogenado (Cutina™ HR). Con este último ya se elaboraron en nuestro grupo de investigación, comprimidos matriciales de teofilina [Cerezo A. *et al.*, 1988].

Los **glicéridos parciales** son productos de la glicerólisis, una reacción de transesterificación de los triglicéridos con glicerol. El aspecto físico, las características de fusión y el HLB de los glicéridos parciales varían dependiendo de la naturaleza del o de los ácidos grasos presentes y del grado de esterificación con el glicerol para producir mono- y diglicéridos. Su uso en la formulación de formas farmacéuticas sólidas, por lo tanto, variará dependiendo de las propiedades arriba citadas.

Aquéllos con punto de fusión bajo, que contienen cadena media o insaturada de ácidos grasos, se usan generalmente para mejorar la biodisponibilidad [Haus DJ *et al.*, 1998; Ramsay-Olocco K *et al.*, 2004; Cuine JF *et al.*, 2007; Holm R *et al.*, 2003; Grove M *et al.*, 2006; Taha El *et al.*, 2004; Cho SW *et al.*, 2004].

Los glicéridos parciales con elevado punto de fusión, que contienen ácidos grasos de cadena larga, se pueden utilizar para conseguir una liberación sostenida [Reitz C y Kleinebudde P, 2007; Hamdani J *et al.*, 2002; Hamdani J *et al.*, 2006; Jannin V *et al.*, 2006; Mirghani A *et al.*, 2000; Zhang YE y Schwartz JB, 2000] o bien, incluirse como fase oleosa en combinación con tensioactivos para el aumento de la biodisponibilidad. Excipientes conocidos comúnmente que se incluyen en esta categoría son el monocaprilcaprato de glicerilo (Capmul® MCM), el monoestearato de glicerilo (Geleol™, Imwitor® 191, Cutina™GMS or Tegin™), el diestearato de glicerilo (Precirol™ ATO 5), el monooleato de glicerilo (Peceol™), el monolinoleato de glicerilo (Maisine™ 35-1), el dibehenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO). Los monoglicéridos pueden acetilarse también en sus dos grupos hidroxilo libres (Myvacet® 9-45) [Kommuru TR *et al.*, 2001].

Los **polioxilglicéridos** (también llamados macroglicéridos por la Farmacopea Europea) son un tipo de excipientes farmacéuticos utilizados para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad [Damian F *et al.*, 2000; Barker SA *et al.*, 2003;

Chambin O et al., 2004; Chambin O y Jannin V, 2005; Chang RK y Shojaei AH, 2004; Cornaire G et al., 2004; Rama Prasad YV et al., 2003; Rama Prasad YV et al., 2004; Sha X et al., 2005; Yüksel N et al., 2003]. Se obtienen por poliglicolisis de aceites vegetales (hidrogenados o no) con polioxietilenglicoles (PEG) de cierto peso molecular (variando desde 200 a 2000 g/mol) sometidos a tratamiento térmico y en presencia de un catalizador alcalino. Cada polioxilglicérido está compuesto de una mezcla definida de mono-, di-, y triglicéridos y mono- y diésteres de PEG.

Esta composición les confiere una solubilidad rápida en agua. Dependiendo de la distribución de sus componentes, estos excipientes pueden adquirir formas físicas varias que van desde líquidos viscosos hasta sólidos a temperatura ambiente. Pueden estar compuestos por ácidos grasos insaturados de cadena larga (AGCL) como los polioxilglicéridos (Labrafil® M1944CS) y los polioxilglicéridos de linoleico (Labrafil® M2125CS), ésteres saturados de ácidos grasos de cadena media como los polioxilglicéridos de caprilocaproilo (Labrasol®), polioxilglicéridos de láurico (Gelucire® 44/14), o ácidos grasos saturados de cadena larga como los polioxilglicéridos de esteárico (Gelucire®50/13) [*Siepmann S et al., 2006; Kim MS et al., 2005; Khan N y Craig D, 2003*].

b) Ácidos y alcoholes grasos: los más usados son los ácidos esteárico y palmítico, y los alcoholes cetílico y estearílico.

c) Ceras: Principalmente ceras blanca y amarilla de abejas y cera de Carnauba [*Cheboyina S y Wyandt CM, 2008 a y b*].

- **Procedimientos de elaboración**

La preparación de estas matrices lipídicas se lleva a cabo en dos etapas: la primera es la obtención de un polvo o granulado y la segunda, es la compresión. Para obtener un polvo o un granulado se pueden usar diferentes métodos [*Ballard BE, 1978; Aiache JM, 1987; Doelker E y Buri P, 1981*]. Del estudio de cada uno de estos procedimientos, podemos decir que, excepto cuando el principio activo es termolábil, los métodos que comportan una fusión del excipiente son preferibles, ya que aseguran una dispersión más homogénea del fármaco en el seno de la matriz.

A continuación, describimos brevemente los métodos que se utilizan con más frecuencia:

- **Inclusión por fusión y congelación.** El fármaco y los excipientes se mezclan mediante agitación en el lípido fundido (la temperatura usada es cercana al punto de fusión del lípido) y luego se congelan.
La agitación se mantiene hasta el enfriamiento de la suspensión homogénea o bien, la masa fundida se va disponiendo en capas finas para que se enfríen. En ambos casos, la masa fría se fragmenta y se tamiza para comprimirla posteriormente.
- **Disolución y evaporación del disolvente.** El principio activo en polvo se incorpora a un disolvente orgánico y luego se adiciona a la sustancia lipídica fundida. Se evapora el disolvente sin dejar de agitar y la masa se trata como en el caso anterior.
- **Congelación por nebulización (*Spray congealing*).** El principio activo en forma de polvo muy fino, es suspendido en el lípido fundido y se solidifica mediante nebulización en aire frío. Este procedimiento presenta la ventaja de proporcionar directamente un polvo. Sin embargo, en algunos casos la matriz tiene muy baja cantidad de principio activo de disposición inmediata para constituir la dosis inicial, por lo que es necesario preparar con el producto, otro tipo de comprimidos (mixtos, multicapas, dobles...).
- **Desecación por nebulización (*Spray drying*).** El principio activo micronizado se disuelve en un solvente orgánico que contiene el excipiente disuelto y se nebuliza sobre una corriente de aire caliente.
- **Dispersión acuosa.** Consiste en añadir, bajo agitación controlada, a una suspensión del principio activo en el excipiente fundido, aproximadamente diez veces su peso de agua a la misma temperatura, conteniendo a veces un agente dispersante de carácter tensioactivo.
- **Granulación por vía húmeda.** Se granula la mezcla de principio activo y excipiente matricial con una solución aglutinante o con un disolvente. Otra posibilidad consiste en granular el principio activo y los coadyuvantes si los hay, con una solución orgánica del excipiente.
- **Compresión directa.** El principio activo se mezcla en seco con el excipiente lipídico pulverizado y los otros coadyuvantes. Seguidamente se comprimen a una presión por lo general poco elevada.

- **Granulación por fusión.** La granulación se produce por la adición de un agente aglutinante que es sólido a temperatura ambiente pero funde a temperaturas relativamente bajas. Normalmente se trabaja con sustancias de punto de fusión en torno a 50-80°C [Schaefer T et al., 1990], tanto de naturaleza hidrófila como lipófila.

El agente aglutinante puede añadirse ya fundido sobre la mezcla de polvos precalentada o en forma sólida junto con el resto de componentes de la mezcla, de tal forma que la granulación se desarrolla en “un sólo paso”, al fundir el aglutinante en el seno de la mezcla. En este caso, dependiendo del equipo empleado, el agente aglutinante fundirá por el calor generado por el flujo de un aire caliente (granulación en lecho fluido), por la acción de una camisa calefactora [Royce A et al., 1996], por la fricción de los componentes de la mezcla producida por un impulsor durante la fase de mezclado y amasado, o por la combinación de estas dos acciones como ocurre en el mezclador granulador de alta velocidad [Schaefer T et al., 1990]. En este último caso, puesto que el mezclado, la granulación y el enfriamiento pueden hacerse en el mismo equipo, la granulación por fusión podría suponer un ahorro, si se compara con la granulación húmeda.

En cualquier caso, tras la fusión, el agente aglutinante actúa como líquido de unión de las partículas de polvo de forma similar al líquido adicionado en la granulación vía húmeda. Dependiendo de la cantidad de aglutinante añadido, de los componentes que constituyen la mezcla y de la elección de las condiciones de trabajo, es posible obtener granulados o incluso pellets.

Las principales ventajas que presenta esta granulación por fusión son las siguientes: evita la formación de polvo, elimina la fase de evaporación del disolvente, haciendo el proceso de granulación más corto, y evita el uso de solventes y los posibles problemas que derivan de ello (hidrólisis de principio activo, empleo de equipos ignífugos, etc.). Su mayor inconveniente es que no se puede aplicar a sustancias termolábiles, a las temperaturas habituales de trabajo [Ochoa D et al., 2006].

Flanders et al. [1987] utilizaron esta técnica para preparar comprimidos de liberación sostenida de clorhidrato potásico. Para ello, mezclaron los distintos

componentes en un agitador de alta velocidad y, una vez alcanzada la temperatura deseada y manteniendo la agitación, enfriaron con agua y añadieron los excipientes extragranularmente.

Ghaly et al. [1993] usaron compresión directa y granulación por fusión para preparar formulaciones con matriz lipídica de liberación controlada. Sus resultados revelaron que, a concentraciones de cera de 30 y 50%, la liberación del fármaco desde comprimidos obtenidos mediante granulación por fusión, se produjo más lentamente que en aquellos fabricados por compresión directa.

Otros investigadores han demostrado también que el tratamiento térmico se puede utilizar para retrasar la liberación del fármaco [Ghali ES et al., 1989; Omelczuk MO y McGinity JW, 1993; Billa N et al., 1998; Sun YM et al., 1997].

Una posible explicación podría ser que, puesto que el granulado es calentado a una temperatura por encima del punto de fusión o de la temperatura de transición vítrea de la cera o polímero, éste último probablemente, penetra y se redistribuye a través del sistema matricial durante el tratamiento. El efecto resultante es la formación de una red fina y más fuerte que, por consiguiente, retrasa la liberación del fármaco.

- **Sinterización.** Es un método relativamente novedoso y sencillo. En esencia consiste en someter directamente a los comprimidos, una vez elaborados, a tratamiento térmico en estufa durante un corto período de tiempo y dejarlos enfriar a temperatura ambiente veinticuatro horas. Este tratamiento se puede englobar en el concepto conocido como sinterización y, ya que el tratamiento es fácil, cómodo y sencillo de controlar, puede ser de gran utilidad en la industria farmacéutica para la elaboración de matrices lipídicas [Zhang Y y Schwartz JB, 2003].

En la metalurgia de los polvos, la sinterización se define como la unión de la superficie de partículas adyacentes en una masa de polvo o en un comprimido, por la aplicación de calor [Klar E, 1983].

Esta sinterización consiste en el calentamiento de un comprimido a una temperatura por debajo del punto de fusión de los constituyentes sólidos, en un ambiente controlado bajo presión atmosférica. Un fenómeno similar se ha

comprobado en comprimidos almacenados a altas temperaturas, originando cambios en la dureza y en el tiempo de disgregación de los mismos.

Los cambios microestructurales que tienen lugar dentro de un comprimido durante la sinterización pueden dividirse en varias etapas, algunas de las cuáles pueden ocurrir de forma virtual simultáneamente. La figura I. 10 ilustra las cinco etapas distintas (Klar E, 1983).

1. **Unión interparticular.** El desplazamiento de moléculas en el punto de contacto de las partículas conduce a la rápida formación de enlaces físicos en la superficie de las partículas.
2. **Formación de cuello.** El desplazamiento continuo de material origina un “puente” pronunciado llamado “cuello” entre las partículas. La solidez del comprimido aumenta considerablemente durante esta etapa.
3. **Cierre del canal del poro.** El continuo ensanchamiento del cuello lleva al cierre de algunos canales porosos (espacios interparticulares) dentro del comprimido, dando lugar a poros aislados.

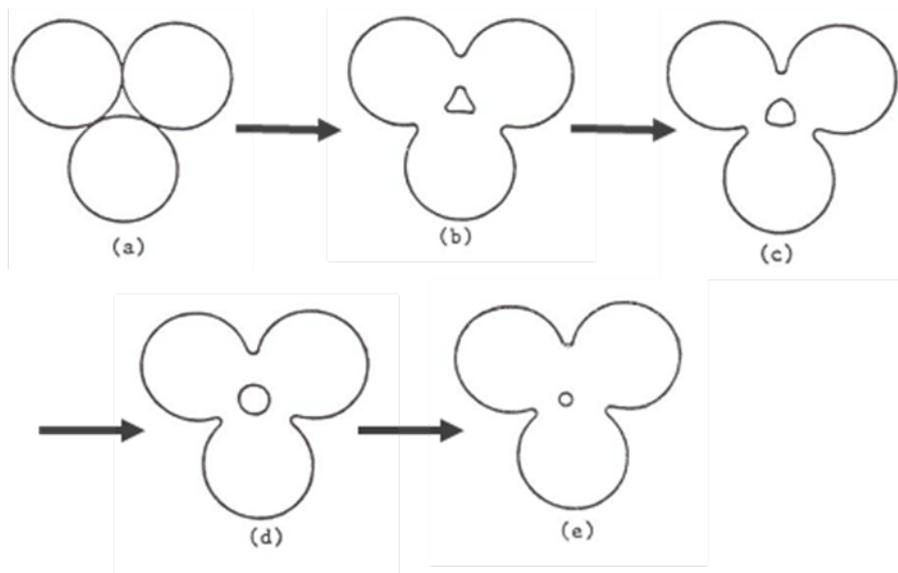


Figura I. 9. Modelo de sinterización de tres esferas (a) Puntos de contacto originales; (b) Formación de cuello; y (d) Redondeamiento de poro; (e) Contracción de poro [tomado de Klar E, 1983]

4. **Redondeamiento de poro.** A medida que el cuello va creciendo y alcanza su etapa final, el desplazamiento de material (desde las zonas mayoritarias) a

la región del cuello va suavizando la pared del poro. En esta fase, la dureza del comprimido se refuerza.

5. **Contracción de poro.** Avanzando en la sinterización, los poros del comprimido empiezan a disminuir en tamaño y en número. Esto facilita una mayor densificación, debido al desplazamiento del material y a la eliminación de espacios libres en el comprimido.

Li JH [1990] estudió el efecto de la sinterización en los cambios microestructurales en comprimidos de ibuprofeno que se prepararon a una presión de compresión de 21 MPa y se calentaron a 70°C durante 24 horas. Los estudios de microscopía electrónica de barrido (SEM) comprobaron que tras el tratamiento térmico los poros del comprimido se redondean y se contraen. Este efecto es más perceptible en la sección transversal del comprimido que en la superficie.

Otros investigadores han evaluado por porosimetría de adsorción de nitrógeno y de intrusión de mercurio, los cambios en el volumen del poro y en la distribución del tamaño de poro de comprimidos tratados térmicamente [Ando T et al, 1985; Rowe RC et al., 1973; Carli F y Simioni L, 1981]. En contra de lo esperado, observaron en muchos casos que la porosidad total y el radio medio del poro de los comprimidos se veían incrementados tras la sinterización. Esto lo atribuyeron a la expansión axial de los comprimidos, ya que las partículas de polímero deformadas por la compresión, recobran su forma original a consecuencia de su recuperación elástica.

También se ha estudiado el efecto de la sinterización sobre la resistencia mecánica, el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución [Pilpel N y Esezobo S, 1977; Ando T et al., 1985; Danjo K y Otsuka A, 1988; Laakso T et al., 1988]. En todos los casos, los comprimidos sometidos a un tratamiento térmico mostraron una mayor resistencia a la rotura, un mayor tiempo de disgregación y una menor velocidad de disolución.

En concreto, ya en el caso de la elaboración de sistemas matriciales de liberación modificada, la investigación se ha centrado en la influencia de la sinterización sobre los cambios microestructurales en una matriz polimérica y en

la liberación de un ingrediente activo desde la matriz. En este sentido se han realizado estudios en matrices inertes fundamentalmente.

Los primeros en emplear un proceso de sinterización fueron Farhadieh B et al. [1971] con la intención de mejorar las propiedades mecánicas de comprimidos (evitar roturas) formados por una matriz compuesta por un copolímero de metil acrilato-metilmecrilato, observando una mejora de la velocidad de liberación del fármaco después de la sinterización. Rowe RC et al. [1973] estudiaron el efecto de este proceso en la liberación de cloruro potásico desde un comprimido matricial preparado con un copolímero de acetato de vinilo- cloruro de vinilo. La matriz mostraba un incremento pronunciado en la velocidad de liberación inicial del cloruro potásico, seguido de un descenso gradual; la velocidad de liberación final aún era mayor en el caso del comprimido no tratado térmicamente. Los datos de porosidad y la alteración de la microestructura de la matriz se hacían evidentes por fotomicrografías de microscopía electrónica de barrido (SEM), que demostraban que la sinterización causaba la expansión axial de los comprimidos a causa de una recuperación elástica de las partículas de polímero, que provoca un incremento en la porosidad de la matriz así como en la velocidad de liberación del fármaco.

Usando el ácido acetil salicílico (AAS) como fármaco modelo, Carli F y Simioni L [1981] investigaron el efecto de la sinterización en la velocidad de liberación a partir de comprimidos del copolímero de cloruro de vinilo y acetato de vinilo (CPVC) así como de comprimidos a base de excipientes acrílicos. Encontraron que inicialmente el tratamiento térmico mejoraba la liberación del AAS desde los comprimidos de CPVC, pero un calentamiento prolongado la reducía. Sin embargo, en el caso de comprimidos de excipientes acrílicos, la velocidad de liberación del AAS disminuía de forma espectacular después de la sinterización, lo que fue atribuido a la alteración de las interconexiones capilares dentro de la matriz como consecuencia de la sinterización.

Posteriormente se utilizó una temperatura baja en la técnica de sinterización (37°C) para preparar matrices del copolímero etilen-vinil-acetato que contenían macromoléculas, ASB (Albúmina Sérica Bovina) y tirosina [Cohen J et al., 1984].

La sinterización se usó también para la preparación de comprimidos que contenían sustancias activas microencapsuladas [Eaves T et al., 1981]; se incorporó PEG 6000 (en una proporción del 2 al 20%) en una formulación de comprimidos que contenían microcápsulas de cloruro potásico. Con el objetivo de evitar una ruptura excesiva del recubrimiento de la microcápsula, se usó una presión de compresión baja. La fuerza mecánica de los comprimidos mejoró como consecuencia, sinterizando la matriz 10°C por encima del punto de fusión del PEG 6000.

También se ha usado la sinterización de etilcelulosa para preparar un comprimido para la liberación controlada de sulfato de hierro [Nesic M, 1987], confirmando que la velocidad de liberación del fármaco desde los comprimidos disminuye al aumentar la temperatura de sinterización.

Nashiru B et al. [1998] estudiaron la liberación del diclofenaco sódico a partir de matrices formadas por Eudragit® NE40D. Elaboran comprimidos a base de un granulado previo o de la mezcla de los componentes. El tratamiento térmico de los granulados/ comprimidos a 60°C disminuye la liberación del principio activo, lo que atribuyen al movimiento de las cadenas poliméricas y, por consiguiente, a una difusión hacia el interior de la matriz del comprimido de las cadenas poliméricas de Eudragit®. Además, el tratamiento térmico de los granulados, previo a la compactación, reduce el tiempo de tratamiento posterior de los comprimidos.

Por último, Azarmi S et al. [2002], observaron que un aumento en el tiempo de exposición al tratamiento térmico disminuye la liberación de indometacina a partir de matrices de Eudragit® RS. Sin embargo, los perfiles de liberación del fármaco a partir de matrices tratadas 48 y 72 horas eran superponibles, por lo que un tratamiento térmico de más de 24 horas de duración no parece retardar más la liberación del fármaco.

Finalmente, destaquemos que la técnica de sinterización, en contraste con los métodos de fusión de diluyente, presenta las siguientes ventajas:

- no hay necesidad de eliminar el disolvente
- se reduce el tiempo de elaboración y
- no tiene efectos negativos sobre las macromoléculas provocados por la exposición al disolvente.

- **Mecanismos de liberación del principio activo**

La liberación de principios activos a partir de matrices lipídicas está controlada por dos mecanismos combinados: difusión y erosión. Prevalece uno sobre otro según las características del principio activo y del propio excipiente lipídico, es decir, de su sensibilidad a la lipólisis [Aïache JM et al., 1983; Doelker E y Buri P, 1981; Vila JL y Delgado MB, 1992].

Difusión: las matrices lipídicas presentan cierto grado de porosidad (ϵ) debido a los canalículos de aire en la matriz (ϵ_{aire}), por un lado, y por otro, a la formación de canales en el esqueleto lipídico como consecuencia de la disolución del principio activo (ϵ_{PA}) y de los componentes hidrosolubles del sistema matricial por el medio de disolución que, previamente ha penetrado en la matriz. Los poros, más o menos numerosos al inicio del proceso, van aumentando a medida que el principio activo se va disolviendo. La porosidad de la matriz (ϵ_T) será: $\epsilon_T = \epsilon_{\text{aire}} + \epsilon_{\text{PA}}$

Este mecanismo es el predominante en el caso de las formulaciones elaboradas con alcoholes grasos, ceras y ésteres de polioles no hidrolizables y también con glicéridos y ácidos grasos en medio gástrico. Si el lípido no es digerible, la matriz no se destruirá durante el tránsito intestinal y la liberación del principio activo podrá ser descrita de acuerdo a la ecuación propuesta por Higuchi T [1963]. A diferencia de otros tipos de matrices, en este caso, la difusión a través del soporte lipídico es prácticamente despreciable, a no ser que la liposolubilidad del fármaco sea elevada.

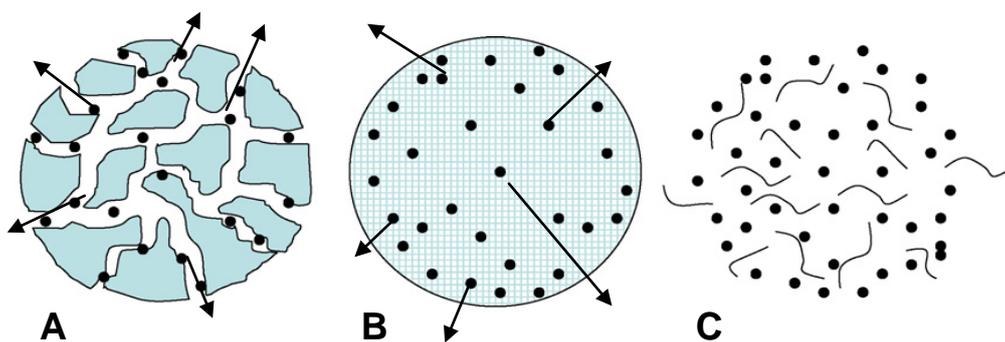


Figura I. 10. Mecanismos de liberación: (A) difusión a través de los poros llenos de agua, (B) difusión a través del polímero y (C) erosión [Fredenberg S et al., 2011].

Erosión: Paralelamente, se producirá una gradual erosión superficial de la matriz por lipólisis enzimática, simple hidrólisis o solubilización por ionización.

Después de la ingestión, si el lípido es digerible, el esqueleto será destruido poco a poco por erosión lenta acompañado de la hidrólisis enzimática de los componentes grasos. En este caso la liberación del principio activo es controlada fundamentalmente por la hidrólisis grasa, por lo que es proporcional a la cantidad de excipiente hidrolizado y el pH y el equipamiento enzimático pueden tener una gran influencia sobre la facultad de hidrolizar dependiendo del tipo de cuerpo graso.

La liberación de fármaco por el mecanismo de erosión obedece otras leyes. La fracción liberada es proporcional a la cantidad de excipiente hidrolizado; generalmente se observa una liberación de acuerdo a cinética de primer orden [Aïache JM et al., 1983, Doelker E y Buri P, 1981]. Sin embargo, si la geometría de la matriz está diseñada para que el área de la superficie de erosión se mantenga constante en el tiempo y si la hidrólisis del lípido es una función lineal del área superficial, pueden observarse cinéticas de liberación de orden cero [Vial Bernasconi AC et al., 1988; Cerezo A et al., 1988].

En la práctica, la erosión no es un fenómeno constante sino que ocurre en forma gradual y la difusión de fármaco que sigue a esta erosión es significativa [Vial Bernasconi AC et al., 1988]. Así, debido a la pequeña superficie en contacto con los fluidos biológicos y a la intensidad relativa de la hidrólisis enzimática, la liberación dependería esencialmente de la difusión [Vergnaud, JM, 1993].

Además, como para los otros tipos de matrices, los comprimidos contienen una cierta cantidad de fármaco localizada en la superficie del comprimido y que puede liberarse como dosis inicial. Es muy difícil cuantificar la cantidad de fármaco liberado de esta manera, y a veces es necesario tener otra capa de fármaco libre que actúe como dosis inicial, preparando comprimidos multicapas.

Si la capa de liberación prolongada es cilíndrica, con un diámetro muy grande en relación a su altura, la superficie expuesta a la erosión o a la disolución quedará sensiblemente constante, de tal manera que la liberación se hará a velocidad constante, situación deseable y que corresponde a la definición de las formas de liberación sostenida ideales.

Generalmente, si el excipiente lipídico se encuentra a una alta concentración, la constante de liberación disminuye debido a la disminución de la superficie de contacto entre el principio activo y el medio de disolución acuoso. Por otra parte, al incorporar en la formulación sustancias hidrófilas la constante de liberación aumenta.

Son varios los factores que pueden influir en la liberación de principio activo a partir de este tipo de matriz. Entre ellos, podemos destacar:

a) La técnica de granulación posee una influencia sobre la estructura de la matriz, así como sobre la liberación. Si el principio activo está en suspensión a alta concentración en el excipiente fundido (aproximadamente en relación 3:5), se granula y después se procede a su enfriamiento por una técnica clásica, la matriz posee suficiente principio activo en superficie para disolverse rápidamente y producir el efecto inicial. Pero si la proporción de principio activo es pequeña en relación a la cantidad de materia grasa, es necesario adicionar a la matriz una cierta cantidad de fármaco libre para que actúe eficazmente como dosis inicial.

Si el granulado se obtiene por la técnica de congelación por atomización (spray congealing), la matriz no libera una dosis inicial suficiente; la matriz grasa va entonces a constituir el núcleo de un comprimido recubierto, la capa externa está formada por principio activo en un excipiente que se desintegra rápidamente y asegura la liberación rápida de una dosis inicial de fármaco.

b) La adición de sustancias auxiliares hidrófilas como la goma de tragacanto favorece la velocidad de liberación del principio activo, pero puede tener efectos desfavorables como la disminución de la cohesión entre el núcleo y la cubierta y además puede provocar la expansión del núcleo.

c) El grado de pulverización del principio activo influirá aún más en la velocidad de liberación que la granulometría del granulado en sí. Si los cristales del principio activo son de gran tamaño y, sobre todo, si son de forma acicular, hay riesgo de fraccionar la estructura matricial, disminuyendo el tiempo en el que se prolonga la acción.

d) La fuerza de compresión y la proporción de principio activo en relación con la cantidad de materia grasa van a jugar un papel importante en la velocidad y en el mecanismo de liberación. Si la presión es alta y la cantidad de fármaco es pequeña, la porosidad de la matriz será pequeña o nula y la liberación no se efectuará más que por erosión. Por el contrario, en el caso de fuerzas de compresión muy bajas y

Introducción

proporciones elevadas de principio activo, éste se liberará por difusión a través de los canalículos formados, como en las matrices inertes.

En resumen y como resultado de todo lo anterior, la liberación a partir de las matrices hidrófobas estará controlada por la naturaleza y el porcentaje del excipiente graso, el tamaño y cantidad de granulado, la granulometría y la solubilidad del principio activo, así como por la fuerza de compresión ejercida. Además estará fuertemente influenciada por el pH del tracto gastrointestinal y el equipamiento enzimático por lo que será susceptible de variaciones interindividuales, ya que la actividad de la lipasa varía de un individuo a otro [*Dandelot MP et al., 1992; Aiache JM et al., 1983*].

II. OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

La puesta a punto de nuevas formulaciones o procedimientos tecnológicos que permitan mejorar a las ya existentes en el mercado farmacéutico, constituye una de las inquietudes más interesantes en el desarrollo e investigación de las formas farmacéuticas. Por ello, al plantear el presente trabajo de investigación, nuestro propósito fue diseñar una forma farmacéutica de liberación modificada para un principio activo que se sigue considerando hoy día como un agente de primera línea para el control de los signos y síntomas del asma aguda y crónica en periodos intercrisis, la teofilina. Entre los problemas que plantea este fármaco podemos destacar el hecho de que su ventana terapéutica (margen terapéutico) es estrecha y también, que su absorción está influenciada por la interacción con las comidas. En consecuencia, el ajuste de su dosificación resulta bastante complicado.

En los comprimidos de liberación modificada existentes en el mercado farmacéutico, es difícil controlar su velocidad de liberación y además, se obtienen mediante procesos de fabricación bastante complejos (sofisticados), por lo que la velocidad de liberación del fármaco tiende a variar entre lotes y se requiere de una tecnología avanzada para asegurar una calidad aceptable [Hayashi T et al., 2005].

En otras palabras, se puede decir que aún no se ha conseguido la forma farmacéutica óptima, por lo que es frecuente utilizarla como molécula modelo para estudios de formas de liberación modificada.

En consecuencia, la presente tesis doctoral tiene como objetivo principal el diseño de comprimidos matriciales lipídicos a base de Compritol® 888 ATO, estudiando la influencia que pueden tener sobre la liberación, la presencia de distintos agentes de canalización (promotores de liberación) y dos procedimientos de elaboración. Fundamentalmente, pretendemos conseguir cinéticas de liberación cercanas al orden cero.

Para llevar a cabo este objetivo, en este trabajo de investigación se hicieron los siguientes planteamientos:

1. Preparación de comprimidos matriciales con diferentes porcentajes de Compritol® 888 ATO, para seleccionar cuál es el más adecuado.

Se utilizan dos procedimientos de elaboración: compresión directa y compresión directa seguida de un tratamiento térmico (sinterización).

2. Caracterización física de los materiales empleados, estudiando las propiedades que tienen más implicaciones en el diseño de la forma farmacéutica comprimido. En concreto, se estudian sus propiedades reológicas y análisis térmico diferencial.

3. Estudio de la cinética de disolución "in vitro", de los comprimidos con los promotores de liberación seleccionados, determinando cuál es el modelo matemático que mejor describe su comportamiento de disolución.

4. Estudio de la morfología superficial de los comprimidos por microscopía electrónica de barrido (SEM) y de la superficie y corte transversal de los mismos tras el ensayo de disolución.

5. Estudio de erosión y de capacidad de captación de agua de los comprimidos, para complementar los resultados del estudio cinético de los ensayos de disolución.

6. Estudio estadístico que nos permita comprobar la influencia de los parámetros de formulación y tecnológicos, sobre la liberación del fármaco.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. 1. MATERIAS PRIMAS EMPLEADAS EN LA ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Teofilina anhidra

Se ha seleccionado como principio activo modelo por ser una sustancia muy estudiada, frecuentemente utilizada en las formas de liberación prolongada y por su fácil determinación espectrofotométrica.

Aunque hoy día la teofilina se utiliza menos, hay razones para creer que pueda volver a revalorizarse para el tratamiento del asma crónico debido a su posible efecto antiinflamatorio e inmunomodulador administrada a bajas dosis (concentración en plasma, 5-10 mg/l), con lo cual se disminuyen los efectos secundarios, así como las interacciones. Puede ser útil en combinación con dosis bajas de esteroides inhalados [*Morfín-Maciel BM y Castillo-Morfín BM, 2010*].

En los enfermos con EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica), pequeñas dosis de teofilina han demostrado claros efectos antiinflamatorios y puede incluso tener un papel importante evitando la progresión de la enfermedad [*Barnes PJ, 2003*].

Compritol® 888 ATO (COM)

Los glicéridos son una familia de moléculas usadas en el campo de la tecnología farmacéutica como excipiente, principalmente, para formas de dosificación sólidas. De entre ellos hemos empleado como agente matricial el Compritol® 888 ATO (behenato de glicerol).

Se presenta como polvo blanco muy fino que está constituido por una mezcla atomizada de mono-, di- y tribehenato de glicerol (18%, 52% y 28% en peso, respectivamente, Figura III.1) que presenta un punto de fusión entre los 69°C - 74°C y un valor de balance hidrófilo-lipófilo de 2 (medida de la polaridad de la superficie activa de la molécula) [*Rowe RC et al., 2003*].

El Compritol 888 ATO fue introducido inicialmente en el mercado farmacéutico como lubricante en fase sólida para formulaciones de comprimidos [*Jannin V et al., 2003; N'Diaye A. et al., 2003*]. Recientemente, esta mezcla de glicéridos se ha utilizado para la liberación

prolongada de fármacos. Concretamente, el behenato de glicerol se ha usado para liberación controlada por compresión directa, bien como producto matricial para formas de dosificación orales, bien como retardador de la liberación. También se ha utilizado para recubrimiento por fusión (hot-melt coating) [Barthélémy P et al., 1999; Faham A et al., 2000a, b], granulación y pelletización por fusión [Hamdani J et al., 2002; Zhang YE, Schwartz JB, 2003] y para la formación de nanopartículas lipídicas sólidas [Freitas C y Muller RH, 1999].

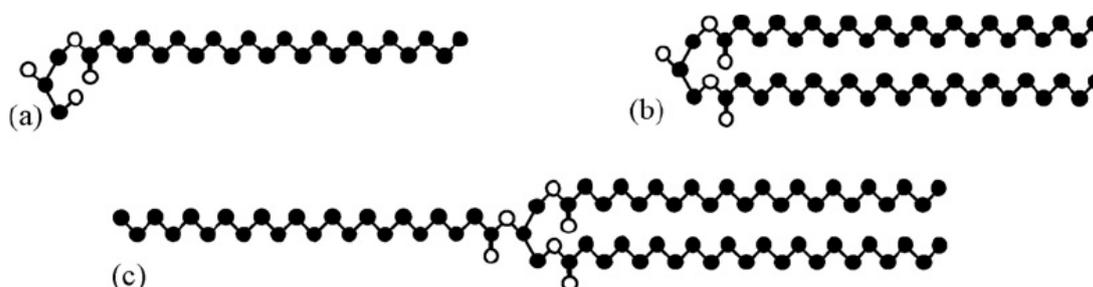


Figura III. 1. Monobehenato (a), dibehenato (b) y tribehenato (c) de glicerol, los átomos de carbono y oxígeno están representados en blanco y negro, respectivamente. Para mayor claridad, los átomos de hidrógeno no están representados [Obtenido de Brubach JB et al, 2007].

Esta mezcla glicérica presenta un polimorfismo complejo dependiendo de parámetros como velocidad de cristalización o la temperatura de almacenamiento [Hamdani J et al., 2003]. Este polimorfismo puede influir en la liberación del fármaco dependiendo de la estabilidad de las estructuras cristalinas que se forman; por ello es fundamental conocer cualquier posible evolución estructural del excipiente. Brubach JB et al. [2007] han descrito las diferentes estructuras formadas en función del tiempo y cambios de la temperatura, utilizando la técnica de difracción de R-X acoplada a la calorimetría diferencial de barrido.

A temperatura ambiente adopta una conformación pseudo-hexagonal denominada sub α y después de la fusión adquiere un empaquetamiento hexagonal indicado como α . Durante la cristalización, tras el tratamiento térmico, el Compritol® ATO 888 muestra una compleja evolución estructural pasando desde la variedad α a la β' y finalmente a la sub α .

Vale la pena recordar que los mono, di- y triglicéridos presentes en los organismos vivos, resultan de la acción de la lipasa. Son moléculas de gran importancia biológica, ya que los organismos vivos los utilizan para el almacenamiento de energía así como para la creación de otras moléculas. Por todo ello, las mezclas sólidas obtenidas con el ácido graso de cadena larga son buenas candidatas y de especial interés para la liberación controlada de fármacos.

Un aspecto a considerar en estas mezclas, generalmente reconocidas como seguras (GRAS= Generally Recognized As Safe), para obtener la liberación deseada, es ajustar la cantidad de monoglicéridos por ser moléculas liotrópicas.

Para la formulación de comprimidos y cápsulas, se usa a concentraciones del 1% al 3%, resolviendo eficazmente casos de incompatibilidad química. Además tiene propiedades aglutinantes, no afecta a la dureza del comprimido y no se altera por parámetros de mezclado y/o producción.

Como agente matricial en comprimidos, se usa a concentraciones del 10- 20%, o algo superiores, formando una matriz lipídica que, *in vivo*, libera lentamente el principio activo mediante un mecanismo combinado de erosión/ difusión.

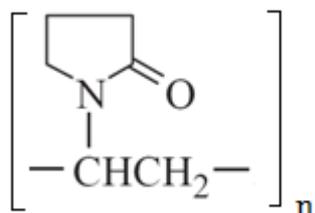
En proporciones del 2- 20% se usa en procesos de recubrimiento, tales como recubrimiento por fusión en caliente (proceso Gattecoat®). Las moléculas de fármaco recubiertas pueden formularse con otros ingredientes y ser entonces comprimidas de manera que se obtienen comprimidos con propiedades de liberación prolongada.

Por todas estas características y, fundamentalmente debido a su temperatura de fusión 70° C y la pequeña variación polimórfica potencial que sufre [Barthelemy P et al., 1999], nos decantamos por el Compritol® 888 ATO como material lipídico para formular los comprimidos matriciales objeto de estudio de esta memoria.

Kollidon® 25 (K25)

Se trata de un homopolímero vinílico conocido como polivinilpirrolidona (PVP), denominada también povidona, crosopovidona, polividona, poli (1-vinil-2-pirrolidona). Según la casa comercial tiene diferentes nombres: Luviskol®, Kollidon®, Divergan®, Plasdone®, Biodone®, Polyclar®, Albigen®, Peregál®, etc.

En nuestro estudio utilizamos Kollidon®25 (PM 30.000) suministrado por BASF S.A. Es un sólido con excelentes propiedades de flujo, libremente soluble en agua y disolventes orgánicos e insoluble en aceites minerales. Su estructura molecular es la siguiente:



Debido a su solubilidad en agua y en muchos disolventes orgánicos, su elevado poder aglutinante y su capacidad para formar complejos, la polivinilpirrolidona soluble ocupa una posición especial entre los coloides sintéticos para la formulación farmacéutica [Ko JH, 1999].

Con el kolidon 25 (K25) se obtienen gránulos duros, con buenas propiedades reológicas, útiles para preparar comprimidos, con una proporción baja de finos y una fuerza aglutinante alta. Esta PVP es adecuada también para compresión directa.

En este trabajo lo utilizamos como agente hidrófilo modulador, nos centraremos en su uso como excipiente de liberación acelerador de la disolución; dicho de otra manera, como incrementador de la biodisponibilidad.

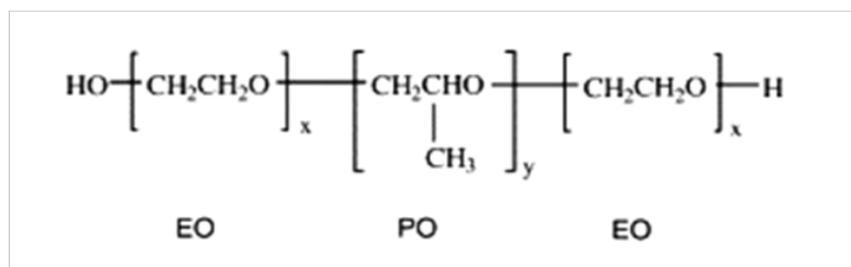
Lutrol® F68 (F68)

En los ensayos de preformulación se han utilizado el lutrol F68 y F127 seleccionando, después de los estudios previos, el lutrol F68 para el desarrollo de este trabajo

Es una mezcla de polietilenglicol (81%) y propilenglicol (19%) con un peso molecular medio de 8600. Se presenta como un sólido céreo, inodoro e insípido, con excelentes propiedades de flujo. Libremente soluble en agua y etanol y punto de fusión entre 52 y 57 °C. El segmento de polioxietileno es hidrófilo y el segmento de polioxipropileno es hidrofóbico por ello su valor de HLB es de 29 [Rowe RC et al, 2003].

En la farmacopea americana y británica se conoce como Poloxamer 188 y la casa comercial BASF S. A., la cual nos lo proporcionó para nuestro trabajo, lo comercializa con el nombre de Lutrol® F68.

Estos copolímeros, también conocidos como Pluronic consisten en bloques de óxido de etileno (OE) y óxido de propileno (OP) organizados en una estructura básica A-B-A: OE-OP-OE_x. Esta organización da como resultado un copolímero anfipático, en el cual el número de unidades hidrofílicas OE (x) e hidrofóbicas (y) puede alterarse. La fórmula estructural de los Pluronic se muestra en la Figura III.2.



Pluronic F68	Pm= 8400	EO ₇₆ -PO ₂₈ -EO ₇₆	HLB= 29	↓ Aumento Hidrofobicidad (Disminución HLB)
Pluronic F127	Pm= 12600	EO ₁₀₀ -PO ₆₅ -EO ₁₀₀	HLB= 22	

Figura III.2. Copolímeros de Pluronic, con dos bloques de OE hidrofílicos y un bloque hidrofóbico de OP [Modificado de Kabanov AV et al., 2002].

Se usa como emulsificante y solubilizante aunque su efecto solubilizante no depende de la formación de micelas. El Lutrol® F68 también se usa como dispersante y agente humectante [Frömming KH y Ghaly GM, 1981; Lin SY y Kawashima Y, 1985 a y b], para preparar dispersiones sólidas y mejorar la solubilidad, absorción y biodisponibilidad de productos activos poco solubles en formas de dosificación orales [Geneidi AS y Hamacher H, 1980]. Se suelen emplear en técnicas de granulación por fusión y granulación por atomización [Heyer K y Frömming KH, 1983; Györgyné-Vágó M et al., 1984].

Por su baja toxicidad, también se puede usar en preparaciones parenterales [D'Amico KM et al., 1981; Leu D et al., 1984; Lin SY, 1987]. Además, el Lutrol F68 puede actuar también como un co-emulsificante en cremas y emulsiones y como un estabilizante de suspensiones y lubricante de comprimidos.

Por otra parte, también se ha comprobado que estos copolímeros incrementan la biodisponibilidad oral de fármacos. El mecanismo de acción propuesto se basa en que las células epiteliales intestinales se caracterizan por expresar una glicoproteína P (Pgp) potencialmente activa así como varias isoformas de MRP, ambos transportadores [Hirohashi T et al., 2000]. Por inhibición de la función de estos sistemas de salida de fármaco, es posible aumentar la eficiencia del transporte de estos fármacos a través de la vía oral [Nerurkar MM et al., 1996 y 1997].

También se estudiaron los efectos de los copolímeros de Pluronic en la absorción de fármacos y en la permeabilidad en monocapas de células Caco-2 [Jeon ES et al., 2003], [Batrakova EV et al., 1998].

Esto daba indicios de que estos copolímeros pueden ser útiles para incrementar la biodisponibilidad oral de las sustancias activas a las que acompañe, lo cual ha sido confirmado posteriormente por Alakhov V et al. [2001] en un estudio *in vivo* en el que se administró, vía oral, rhodamina 123 a ratones C57 Bl/6. Cuando el compuesto se formulaba con un copolímero de Pluronic su velocidad de absorción oral se incrementaba en más de tres veces.

Adicionalmente, los estudios de Johnson et al. [Johnson BM et al., 2002] usando tejido de yeyuno de rata como modelo, demostraron que el P85 no sólo aumenta la tolerancia intestinal

de digoxina y verapamilo por inhibición de salida de Pgp, sino que también inhibe el metabolismo de la isoforma 3A del citocromo P450 (CYP3A) en intestino extirpado de rata.

Todos estos estudios proporcionan pruebas sustanciales de que los copolímeros de Pluronic pueden ser útiles en el incremento de la absorción oral de los fármacos seleccionados en cada estudio.

Lactosa monohidrato (Ph. Eur)

Excipiente habitual en la tecnología de formas farmacéuticas como comprimidos, cápsulas, inhaladores de polvo seco o liofilizados. En comprimidos se utiliza normalmente en proporción de 65-85% m/m fundamentalmente como diluyente, excipiente destinado a aumentar el volumen de los polvos a comprimir y, por tanto, el tamaño del comprimido.

Es un polvo cristalino blanco, inodoro, de sabor agradable, no higroscópico ni reactivo, con buenas propiedades para la compresión. Es hidrosoluble pero de disolución lenta en agua, prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo y éter. Es incompatible con compuestos que posean un grupo amino terminal y compuestos alcalinos como algunos lubricantes [Rowe RC *et al.*, 2003].

En el mercado existen diferentes variedades de lactosa siendo las más comunes la forma cristalina y la forma amorfa. Dentro de la forma cristalina existen 3 tipos: α -lactosa anhidra, forma inestable de la lactosa que absorbe una molécula de agua y se transforma en el segundo tipo, la α -lactosa monohidrato, forma más estable y con buenas características de compresión. El tercer tipo de lactosa cristalina, la β -lactosa, es la menos extendida y podemos encontrarla en forma anhidra estable y como forma vítrea que se caracteriza por ser estable a temperaturas relativamente bajas pero bastante higroscópica a altas temperaturas (Rowe *et al.*, 2003).

En nuestro estudio de diseño de formulaciones con COM como soporte matricial utilizamos la lactosa como diluyente, lo que permite modificar la proporción de COM empleada en los comprimidos manteniendo la masa/comprimido.

Estearato de polioxietilenglicol 40 (Myrj® 52)

Se trata de un derivado polietoxilado del ácido esteárico. El número 40 se refiere a la longitud aproximada del polímero en unidades de oxietileno, siendo su fórmula empírica $C_{98}H_{196}O_{42}$, peso molecular 2046,61 y temperatura de fusión de aproximadamente 38°C. Es un

tensioactivo no iónico con un valor de HLB de 16,9. Soluble en agua y etanol e insoluble en aceites minerales.

Se usa como agente emulsificante en emulsiones O/A intravenosas, solubilizante, humectante. También como lubricante en comprimidos y excipiente de supositorios [Rowe RC et al., 2003].

En nuestro trabajo se ha elegido el Myrj 52, en los estudios previos, por su carácter tensioactivo e hidrosolubilidad que favorece la mojabilidad del comprimido lipídico y formación de poros.

Polietilenglicol (PEG 1500 y PEG 8000)

El polietilenglicol se produce por la interacción de óxido de etileno con agua, etilenglicol u oligómeros de etilenglicol. El número que acompaña al nombre (PEG) hace referencia al peso molecular medio del polímero. Los PEG cuyo número es mayor de 1500 son sólidos con temperatura de fusión superior a 45°C. Son solubles en agua y disolventes orgánicos e insolubles en grasas y aceites.

En tecnología farmacéutica se emplea para incrementar la solubilidad de fármacos poco solubles, como excipiente de supositorios y pomadas y lubricante en comprimidos y cápsulas.

Por su carácter hidrosoluble y propiedades solubilizantes se ha utilizado en este trabajo como posible promotor de la liberación de la teofilina por formación de canalículos en el seno de la matriz lipídica originada por el COM.

Estearato magnésico

Su principal aplicación en tecnología farmacéutica es como lubricante en formas farmacéuticas sólidas orales. En proporciones de 0,25-0,5% m/m, cumple funciones como asegurar una mejor transmisión de las fuerzas de compresión, mejorar el flujo de las partículas, reducir la fricción durante la compresión, evitar la adhesión de los comprimidos a los punzones de compresión y aportar brillo superficial al comprimido.

La USP34-NF29 [2011] lo define como: *“una mezcla de ácidos orgánicos sólidos que consta de proporciones variables de estearato de magnesio y palmitato de magnesio”*. Es un polvo fino, blanco, de baja densidad, con olor desagradable fácilmente perceptible por el ácido esteárico y sabor característico. Es prácticamente insoluble en etanol, éter y agua, poco soluble en benceno y etanol (95%). El polvo se adhiere rápidamente a la piel.

Es una sustancia aerófila, por lo que puede interferir en la disgregación de comprimidos y en la liberación de principios activos desde formas farmacéuticas sólidas, por esta razón es de gran importancia añadir las menores proporciones que le hagan cumplir su misión tecnológica.

Las propiedades de este compuesto pueden variar incluso dentro de un mismo lote de un proveedor debido a la influencia de múltiples variables en el proceso de elaboración y a la variabilidad admitida en el porcentaje de ácidos en su composición [Miller TA, York P, 1985].

Talco

Es el silicato de magnesio, $Mg_3SiO_{10}(OH)_2$, empleado como antiadherente, ya que en virtud del bajo potencial adhesivo que le caracteriza, reduce la fricción interparticular, de forma que se evita cualquier posible deficiencia en las propiedades de flujo que pudiesen presentar las mezclas pulverulentas en la cámara de compresión o durante las etapas iniciales de la compresión.

Estos dos lubricantes, frecuentemente utilizados en la elaboración de comprimidos son ampliamente conocidos y por ello no vamos a detenernos en una descripción más pormenorizada.

Todos los materiales, a excepción del Compritol® 888 ATO, suministrado por Gatefossé S. A. y Kollidon® 25 y Lutrol® F68, proporcionados por BASF S. A., han sido adquiridos a través de Guinama S. A.

2. FORMULACIONES DE LOS COMPRIMIDOS ELABORADOS

Del estudio previo de varias formulaciones modificadas cuali y cuantitativamente respecto a la cantidad de producto matricial, tipo y contenido de promotor de la liberación hemos seleccionado las formulaciones consideradas como definitivas de este estudio.

El criterio de elección ha sido el ensayo de disolución, por ser la prueba más representativa de la cesión del principio activo.

Las formulaciones se diseñaron manteniendo constante la masa del comprimido (500 mg), la dosis (250 mg) y el lubricante (talco y estearato magnésico). En los comprimidos se varió el contenido en producto matricial (COM), tipo y promotor de la liberación kollidon 25 (K25) y lutrol F68 (F68) y la cantidad de lactosa empleada para mantener constante la masa del comprimido.

Las fórmulas base definitivas quedaron con la composición que se detalla en la tabla III.1, con un contenido creciente en material lipídico, Compritol® 888 ATO (4, 8 y 12%).

Las formulaciones que contienen una T en su nomenclatura han sido sometidas a tratamiento térmico una vez comprimidas siguiendo el método que se describirá más adelante.

Las tablas III.1., III.2. y III.3. recogen las formulaciones de los comprimidos elaborados, indicando además las abreviaturas con las que serán identificadas las distintas formulaciones de comprimidos a lo largo del trabajo (2 y 3= fórmula base, K25 y F68 corresponden al tipo de promotor de la liberación y el número indica el porcentaje en dicho promotor, T se refiere a fórmulas sometidas a tratamiento térmico).

Tabla III.1. Composición (%) de las fórmulas base.

MATERIALES	FÓRMULAS					
	1	1T	2	2T	3	3T
Teofilina	50	50	50	50	50	50
Compritol®	4	4	8	8	12	12
Lactosa	40	40	36	36	32	32
Talco	4	4	4	4	4	4
Est. Mg	2	2	2	2	2	2

Tabla III.2. Composición (%) de Fórmulas con Kollidon® 25.

FÓRMULAS Kollidon® 25								
MATERIALES	2K10	2K10T	2K30	2K30T	3K10	3K10T	3K30	3K30T
Teofilina	50	50	50	50	50	50	50	50
Compritol®	8	8	8	8	12	12	12	12
Kollidon® 25	10	10	30	30	10	10	30	30
Lactosa	26	26	6	6	22	22	2	2
Talco	4	4	4	4	4	4	4	4
Est. Mg	2	2	2	2	2	2	2	2

Tabla III.3. Composición (%) de fórmulas con Lutrol® F68.

FÓRMULAS Lutrol® F68								
MATERIALES	2L10	2L10T	2L30	2L30T	3L10	3L10T	3L30	3L30T
Teofilina	50	50	50	50	50	50	50	50
Compritol®	8	8	8	8	12	12	12	12
Lutrol® F68	10	10	30	30	10	10	30	30
Lactosa	26	26	6	6	22	22	2	2
Talco	4	4	4	4	4	4	4	4
Est. Mg	2	2	2	2	2	2	2	2

3. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

3. 1. CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LAS MATERIAS PRIMAS Y DE LAS FORMULACIONES ELABORADAS

Se han llevado a cabo estudios reológicos, térmicos, y microscópicos para la caracterización física de los materiales empleados, así como de los comprimidos elaborados.

3. 1. 1. Propiedades reológicas

Las propiedades de flujo de un sólido pulverulento son el resultado de la interacción entre las fuerzas que impiden el flujo y las que lo promueven. La fuerza de gravedad y las fuerzas mecánicas externas favorecen el flujo de las partículas. Las fuerzas que dificultan el flujo están relacionadas con el tamaño de las partículas (fuerzas de Van der Waals), forma de las partículas (fuerzas de fricción) e higroscopicidad del producto (fuerzas capilares).

Humedad, higroscopicidad y tamaño de las partículas son factores que influyen negativamente en las propiedades de flujo de los materiales. En nuestro estudio, para controlar los dos primeros factores, se han conservado en frascos opacos, bien cerrados y dentro de un desecador en presencia de absorbentes (silicagel). El tercer factor es el tamaño de partícula, por lo que para nuestro estudio, todos los materiales se han pulverizado manualmente y tamizado (tamiz de luz de malla 0,5 mm).

Para cualificar las propiedades reológicas de un material es habitual utilizar diferentes procedimientos. En este trabajo, hemos aplicado los métodos de determinación de volumen aparente y de capacidad de flujo.

- **Volumen aparente**

En los sólidos pulverulentos el volumen viene dado por la suma del volumen verdadero de las partículas de polvo y el espacio “intra” e “interparticular” que encierra, recibiendo la denominación de “volumen aparente”.

La RFE 3ª ed. y USP 34/NF 29 describen el dispositivo de determinación del volumen aparente así como su modo de empleo. Utiliza una probeta de 250 ml graduada en intervalos de 2 ml. La probeta se sujeta sobre un soporte que, a su vez, se apoya sobre una rueda excéntrica que, al girar, imprime a la probeta unos golpes suaves, con el objetivo de disminuir el espacio interparticular. Para el ensayo se ha utilizado el aparato Test de Densidad, Pharma test, modelo PT-TD 1 (Figura III. 3) que cumple con las especificaciones de las principales farmacopeas.



Figura III.3. Pharma test., modelo PT-TD1

El ensayo se ha conducido siguiendo las directrices de la RFE 3ª ed. Se utilizaron aproximadamente 60 g de material pulverulento, que ocupaban un volumen en la probeta, dentro de los límites permitidos por la farmacopea (entre 50- 250 ml) para la realización del ensayo. El polvo se vierte en la probeta y se lee el *volumen aparente antes de sedimentar* o *volumen bruto* (V_0 ml). A continuación se le imprimen a la probeta 10, 500 y 1250 golpes y se leen los correspondientes *volúmenes aparentes sedimentados* V_{10} , V_{500} y V_{1250} , también llamado *volumen después de la compactación* o *volumen reducido*.

Si la diferencia entre los volúmenes V_{500} y V_{1250} es mayor de 2 ml se vuelve a someter al polvo a otros 1250 golpes. Se concluye el ensayo cuando la diferencia entre los dos volúmenes consecutivos es menor o igual a 2 ml y éste se *considera el volumen final de la muestra* (V_v).

A partir de los volúmenes aparentes leídos en el ensayo, se calculan los siguientes parámetros:

- **Capacidad de sedimentación o capacidad de compactación (CC):** diferencia entre $V_{10} - V_{500}$ Ec. 1

- **Densidad aparente antes de sedimentar o densidad del producto bruto** (Densidad de llenado)

$$P_0 = \frac{m}{V_0} \quad (\text{g/ml}) \quad \text{Ec. 2}$$

- **Densidad aparente después de sedimentar o densidad del producto compactado**
(Densidad golpeada)

$$\rho_v = \frac{m}{V_{1250} \text{ o } V_{2500}} \quad (\text{g/ml}) \quad \text{Ec. 3}$$

Teniendo en cuenta que la densidad aparente de un polvo es dependiente del asentamiento de las partículas, la forma con la cual un polvo se empaqueta puede usarse como un método indirecto de la cuantificación del flujo de polvo. Es decir, el volumen ocupado por el sólido nos indica el grado de empaquetamiento que pueden adoptar las partículas y, por ello, constituye una medida de la compresibilidad del sólido. Para predecir las características de flujo se puede utilizar el índice de compresibilidad (IC) que se calcula a través de los volúmenes aparentes leídos en la probeta o de las densidades aparentes:

$$\text{Compresibilidad (\%)} = \left[\frac{p_v - p_0}{p_v} \right] \times 100 \quad \text{Ec. 4}$$

$$\text{Compresibilidad (\%)} = \left[\frac{V_0 - V_v}{V_0} \right] \times 100 \quad \text{Ec. 5}$$

El volumen aparente es uno de los parámetros que puede ser utilizado para evaluar la capacidad de compresibilidad de un polvo y/ o un granulado. En la literatura se encuentran varios índices que permiten predecir, en mayor o menor grado, la facilidad de compresión de un polvo. En el valor de este índice pueden influir factores tales como densidad aparente, forma, tamaño y humedad de los materiales. Carr propone este índice como un método indirecto de cualificar las características de flujo. La Tabla III. 4. recoge las propiedades de flujo que se atribuyen a los polvos según el valor de este índice y del índice de Hausner (IH), este último también se calcula utilizando los volúmenes aparentes antes (V_0) y después (V_i) de sedimentar y las densidades antes (ρ_0) y después (ρ_v) de sedimentar. Sus ecuaciones:

- **Índice de Hausner (IH):** $IH = \frac{MV_{500}}{MV_{10}}$ Ec. 6

Un IC menor que 15% y un H menor que 1,25 indican una buena capacidad de compresión.

Tabla III.4. Propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos en función del valor de compresibilidad USP 34/NF 29.

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
< 10	Excelentes	1,00-1,11
11-15	Buenas	1,12-1,18
16-20	Adecuadas	1,19-1,25
21-25	Aceptables	1,26-1,34
26-31	Pobres	1,35-1,45
32-37	Muy pobres	1,46-1,59
>38	Extremadamente pobres	>1,60

• Capacidad de flujo

Este ensayo permite determinar la masa de polvo que fluye a través de un orificio por unidad de tiempo. Esta característica no es una propiedad intrínseca del polvo ya que es dependiente en gran medida del método de determinación utilizado. El diámetro del orificio, la naturaleza del material que constituye el recipiente (metal, vidrio, plástico) y otros factores pueden afectar a los resultados obtenidos.

Este método permite monitorizar la velocidad con la que fluye un material pulverulento (fármacos y excipientes y formulaciones) a través de su paso por un orificio.

Se ha utilizado el aparato automatizado Pharma test modelo PTG-S3 (Figura III.4.) para medir el comportamiento de flujo de polvos y granulados, que cumple con las monografías de la USP 34/NF 29 y la RFE 3ªed. y consta de:

- Un embudo de acero inoxidable (300 ml) al que se le acoplan boquillas con diámetros de 10, 15 y 25 mm para determinar la fluencia y boquillas de 6 a 10 mm para la determinación del ángulo en reposo.

- Una balanza analítica (Sartorius) con un plato para la recolección y detección (peso) del producto.

- Un agitador de la muestra con opción de uso para productos que fluyan con dificultad.

- Dos sensores de infrarrojos para detectar el paso del polvo desde el embudo.

Este equipo es de gran versatilidad ya que puede determinar: tiempo de flujo, índice de fluidez, ángulo en reposo, volumen y densidad de los polvos.



Figura III.4. Pharmatest Modelo PTG-S3.

El ensayo utiliza 60 gramos de polvo y se realiza fijando el tiempo de flujo en 30 segundos. La teofilina y cada uno de los componentes de las formulaciones así como las formulaciones elaboradas se colocan en el embudo de forma independiente. El ensayo comienza con la apertura del embudo, los dos sensores infrarrojos detectan el paso del polvo y el cronómetro mide el tiempo de flujo. El producto se colecta a un vaso depositado sobre la balanza. El dispositivo determina la masa de muestra y el tiempo de flujo. A partir de estos valores se calcula la velocidad de flujo en g/s.

3. 1. 2. Análisis térmico. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Los estudios térmicos son usados para monitorizar procesos endotérmicos (fusión, ebullición, sublimación, vaporización, desolvatación, transiciones de fases sólidas- sólidas y degradación química) y procesos exotérmicos (cristalización y descomposición oxidativa). Son de gran utilidad en los estudios de preformulación, ya que permiten detectar la existencia de posibles interacciones entre los excipientes de la formulación y el fármaco [Brittain HG et al., 1991].

En nuestro estudio hemos aplicado este método para evaluar la compatibilidad entre los componentes de las formulaciones, así como para detectar el posible efecto y/o alteraciones de las materias primas tras someter a los comprimidos matriciales a tratamiento térmico.

Los ensayos se realizaron en un dispositivo Mettler provisto de una unidad central de proceso FP80, horno modelo FP85 y una unidad de cálculo por ordenador, con el programa Mettler FP89 versión 1.0.

La unidad central de proceso está equipada con un sensor de Pt 100 para determinar los cambios de temperatura. Permite trabajar en un intervalo de temperaturas comprendido entre temperatura ambiente y 400°C, con una precisión de alrededor de 0,1°C y a velocidades de calentamiento variables entre 0- 20°C/min. El manejo por ordenador facilita la realización de cualquier programa de temperatura dinámico, isotérmico o combinado. También permite el registro, procesamiento y evaluación de los datos suministrados por el dispositivo.

Para realizar el estudio térmico, la teofilina, excipientes y formulaciones, se preparan en cápsulas de aluminio especiales para DSC con 5–7 mg de producto y se someten a tratamiento térmico en el intervalo de temperaturas de 30 a 290°C a una velocidad de calentamiento de 5°C/min. Se obtienen las curvas de DSC en las que determinamos la temperatura de fusión, medida en el pico de la curva, y el calor de fusión. Los resultados que se tabulan son la media de dos determinaciones.

3. 1. 3. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

El estudio de la morfología de las distintas muestras se realizó mediante un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo (field emission) modelo Jeol® JSM 6335F.

Las muestras se fijan al portamuestras, sometiéndose a continuación, a un proceso de recubrimiento con una capa de oro de aproximadamente 15 nm que permitirá su observación por SEM. Las condiciones de trabajo han sido de 5 kV de tensión y a una distancia de 39 mm. Para evaluar los cambios superficiales que se originan en los comprimidos durante el ensayo de disolución se ha utilizado esta técnica para visualizar los comprimidos antes del ensayo de liberación y de los comprimidos una vez han estado en contacto con el medio de disolución (tampón pH 6,8) durante 6 horas, también se ha analizado la sección transversal de los comprimidos tratados térmicamente y no tratados antes y después del ensayo de disolución.

3. 2. ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS MATRICIALES

Las materias primas se someten por separado, a pulverización en mortero de vidrio y tamizado con tamiz de 0.5 mm de luz de malla.

Posteriormente se pesan en balanza de precisión de forma individualizada y se llevan a un recipiente para el mezclado y homogeneizado de la mezcla, añadiendo cada componente siguiendo la regla de las diluciones seriadas y manteniendo el mezclado durante 10 minutos. De cada formulación se prepara mezcla para sesenta comprimidos, de la cual se van pesando

fracciones de 500 mg para elaborar cada comprimido, como se muestra en el esquema de la Figura III.5.

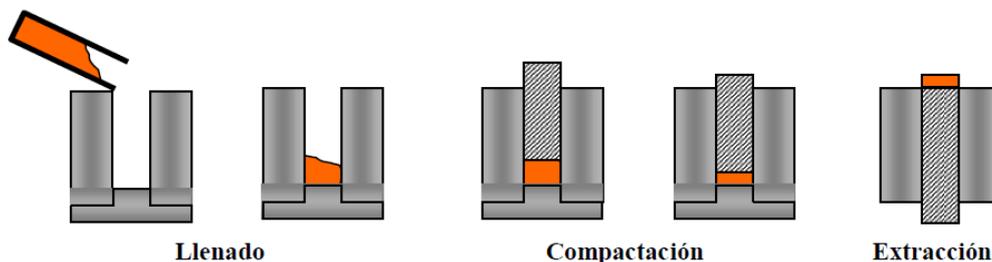


Figura III.5. Esquema de las etapas del proceso de compresión directa



Punzones: Cilíndricos y planos.

13 mm diámetro

Presión: 7 tons/3 min

Figura III.6. Prensa Specac.

3. 2. 1. Compresión directa

Los 500 mg de mezcla se llevan a una prensa hidráulica manual Specac (Figura III.6), utilizando unos punzones cilíndricos, planos y de 13 mm de diámetro.

Después de ensayar varias presiones y distintos intervalos de tiempo, se decidió someter a todas nuestras mezclas pulverulentas a una presión de 7 tons durante 3 minutos.

3. 2. 2. Tratamiento térmico postcompresión directa

El tratamiento térmico se ha usado para realizar la sinterización en los comprimidos elaborados como método para retrasar la liberación de fármaco [Sutanata W et al., 1995]. Consiste en someter los comprimidos a una temperatura por encima del punto de fusión o temperatura de transición vítrea de la cera o polímero.

En nuestro estudio se introdujeron en una estufa P-Selecta manteniendo la temperatura a 80°C. Transcurridos 30 minutos, se sacan los comprimidos y se dejan enfriar a temperatura ambiente.

Investigaciones realizadas por Zhang YE y Schwartz JB [2000] muestran que los diluyentes tienen distintos efectos sobre la integridad del comprimido durante el tratamiento térmico, y como consecuencia, sobre la liberación del principio activo). El empleo de fosfato dibásico cálcico dihidrato provocó un defecto del comprimido durante el tratamiento térmico: la celulosa microcristalina (CMC), la lactosa y el fosfato dibásico cálcico anhidro mantuvieron los comprimidos intactos durante el tratamiento térmico. Tras la disolución, los comprimidos de CMC se resquebrajaron, los de lactosa se erosionaron, los de fosfato dibásico cálcico anhidro se desintegraron y los comprimidos de fosfato dibásico cálcico dihidrato permanecieron intactos. En conclusión, estos estudios demostraron que el diluyente causaba estos efectos indeseables en las características del comprimido y aceleraba la liberación del fármaco.

Los ensayos de disolución de estos comprimidos tratados tendrán lugar al menos 24 horas después del tratamiento térmico [Zhang YE y Schwartz JB, 2003], para evitar problemas derivados de posibles transformaciones polimórficas.

El tratamiento térmico, a diferencia, por ejemplo, de la granulación por fusión, es un método bastante novedoso en el campo de la formulación farmacéutica. Varios investigadores han mostrado que este tratamiento retrasa la liberación del fármaco [Barthelemy P et al., 1999; Flanders P et al., 1987; Pérez MA et al., 1993]. El tratamiento es sencillo, fácil y cómodo de usar. Además es una técnica fácilmente controlable por lo que podría ser bien aceptada por la industria farmacéutica.

3. 3. ENSAYO DE DISOLUCIÓN

En la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos los ensayos de disolución son de gran importancia para seleccionar las formulaciones óptimas, ya que proporcionan información sobre características del principio activo, idoneidad de la formulación y del proceso tecnológico llevado a cabo en la fabricación de la forma de dosificación. Además, es necesario para garantizar que la disolución del fármaco ocurra de manera apropiada.

Por estos motivos, este ensayo constituye la base de nuestros estudios previos.

El perfil de disolución/liberación de cada formulación permite la caracterización de su cinética y, mediante estudios comparativos de los perfiles de liberación, aportan bastante información para la toma de decisiones en la modificación de las formulaciones. En muchos casos, son fundamentales para predecir la biodisponibilidad y el comportamiento *in vivo* de las formas de administración.

En las formas farmacéuticas de liberación controlada la disolución del fármaco es previa a la liberación. Por ello, trabajando en condiciones sink la liberación constituye el factor

limitante de la absorción. En matrices poliméricas insolubles la liberación está influida por la solubilidad de fármaco y por la distancia o recorrido de difusión del fármaco disuelto al medio de disolución.

El dispositivo utilizado para los ensayos de disolución es el aparato II de paletas de la USP (Sotax AT7 Smart) mostrado en la Figura III.7. Consta de un baño termostaticado en el que se encuentran 6 vasos de disolución con capacidad para 1000 ml cada uno con su correspondiente paleta con posición fija y centrada en el vaso. El vástago del agitador posee un prefiltro (rejilla de acero inoxidable) para la toma automática de muestras en lugar fijo (zona intermedia del vaso) y un filtro (fibra de vidrio) en el cabezal de salida superior que origina la filtración fina de la muestra.

El equipo dispone de una tapa que cierra el baño termostático y los vasos, evitando la pérdida de volumen de medio de disolución por evaporación.

La bomba de pistón Sotax CY-7-50, por su elevada capacidad de succión, garantiza la toma de muestras, de forma constante y reproducible (volumen previamente fijado).

Todas las formulaciones se analizan por sextuplicado.



Figura III.7. Sotax AT7 Smart.

El medio de disolución utilizado es el jugo intestinal según la monografía de la USP 34/NF 29, que en esencia se trata de agua desionizada tamponada a un $\text{pH } 6.8 \pm 0,05$ medido en un pH-metro Crison micropH 2001.

El protocolo de experimentación seguido ha sido el siguiente: Se ajusta el baño termostaticado a $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y llenamos cada uno de los vasos con 1000 ml de jugo intestinal. Cuando el medio de disolución se encuentra a la temperatura seleccionada, se añade un comprimido en cada vaso manteniendo una velocidad de agitación de 100 rpm durante 8 horas.

Cada muestra se filtra, a su vez, con un filtro de tamaño de poro 1.0 μm (Teknokroma) para eliminar las posibles partículas extraídas. El intervalo de muestreo se selecciona previamente. Las muestras se diluyen al 10% o 20% para medir su absorbancia en un espectrofotómetro UV-Visible (Perkin-Elmer lambda 2), utilizando para ello cubetas de cuarzo de un centímetro de paso de luz.

Para transformar los datos de absorbancia obtenidos en los ensayos de disolución en concentraciones de teofilina, primero se hace un barrido de escala con una disolución de teofilina en tampón de fosfato para conocer la longitud de onda de máxima absorción del principio activo, que es 271 nm. Posteriormente se construye una recta de calibrado utilizando una batería de nueve soluciones en teofilina entre 0.05 a 0.001 g/l, preparadas cada una de ellas por triplicado. Se midió su absorbancia (A) y se calculó por regresión lineal simple la ecuación de la recta, que relaciona ambos parámetros:

$$C = -0.000223255 + 0.0181803 \cdot A \quad \text{Ec. 7}$$

$$r^2 = 0,997 \quad (p \leq 0,05)$$

Donde:

C = concentración en g / l

A = Absorbancia a 271 nm

3. 4. ESTUDIO CINÉTICO DE LOS RESULTADOS DE DISOLUCIÓN

La liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación que lo contiene es un proceso secuencial, disolución/liberación del fármaco y acumulación en el medio de disolución en función del tiempo. Los resultados se representan gráficamente como % fármaco liberado/tiempo, resultando las curvas de velocidad de disolución/liberación.

Según el modelo al que mejor se ajusten podemos distinguir distintas formas de liberación del principio activo desde los comprimidos matriciales. Su caracterización puede llevarse a cabo mediante modelos matemáticos y/o parámetros modelo independiente.

3. 4. 1. Modelos matemáticos

El tratamiento de la cinética de liberación del fármaco es muy diverso, siendo numerosos los modelos matemáticos utilizados [Siepmann J y Peppas NA, 2011; Lao LL et al., 2011; Sackett CK y Narasimhan B, 2011; Siepmann J y Siepmann F, 2008 y 2011]. Sin embargo, realmente no hay uno que sea utilizable para todos los mecanismos implicados ni para todos los sistemas.

El “padre” de los modelos matemáticos para el estudio de la liberación del fármaco desde diversas formas farmacéuticas es el profesor Takeru Higuchi, que en 1961 publicó su conocida ecuación de raíz cuadrada. Con ella consiguió describir de una forma muy sencilla la liberación del fármaco a partir de bases de formas semisólidas y supuso el comienzo del tratamiento cuantitativo de la liberación del fármaco desde distintas formas farmacéuticas.

Desde entonces, se han propuesto numerosos modelos tanto realistas- mecanicistas como empíricos y semi-empíricos.

Los primeros se basan en fenómenos reales tales como difusión, disolución, hinchamiento, erosión, precipitación y/o degradación y permiten determinar parámetros específicos del sistema que pueden ofrecer una mejor comprensión de los mecanismos esenciales de la liberación. Así, se puede apreciar la importancia relativa de varios procesos que estén implicados (por ej., difusión del fármaco e hinchamiento del polímero). La forma farmacéutica no se trata de una entidad desconocida, sino de un sistema real de liberación cuyo mecanismo se puede comprender. En el desarrollo de un producto, estos modelos permiten una predicción cuantitativa de los efectos de la formulación y de los parámetros del proceso (por ej. la altura y diámetro iniciales del comprimido) sobre la cinética de liberación resultante.

Entre estas teorías, se encuentran la famosa ecuación de Higuchi, [Higuchi T, 1961 a y b] basada en la ley de difusión de Fick y la propuesta por Korsmeyer y colaboradores [Korsmeyer RW et al., 1986 a y b], que consideran el hinchamiento del polímero o las propuestas por Göpferich A y Langer R [1995 a y b] entre otros, que consideran la erosión/degradación del polímero [Göpferich A et al., 1995; Göpferich A, 1996 a y b; Göpferich A, 1997 a, b y c].

Por el contrario, en los modelos empíricos y semi-empíricos, el tratamiento matemático es, al menos parcialmente, puramente descriptivo y no se basan en fenómenos reales físicos, químicos y/o biológicos. En consecuencia, se puede decir que revelan poco o nada sobre los mecanismos esenciales de liberación del fármaco. Estas teorías son útiles por ejemplo si se comparan varios perfiles de liberación de fármacos utilizando un parámetro específico (una constante de velocidad de liberación en análisis de diseño de experimentos). Pero hay que tener mucha precaución si se extraen conclusiones mecanicistas o se hacen predicciones cuantitativas, ya que son modelos poco predictivos, a excepción de los modelos basados en redes neuronales artificiales (artificial neural networks ANNs).

Entre los modelos matemáticos empíricos y semi-empíricos, podemos citar el de Hopfenberg HB [1976] y el propuesto por Cooney DO [1972], las redes neuronales artificiales [Takahara J et al.; 1997; Chen Y et al., 1999; Takayama K et al., 1999 a y b; Wu T et al., 2000). y

la también muy utilizada y más sencilla de aplicar, la llamada ecuación de Peppas [Peppas NA, 1985; Peppas NA y Sahlin JJ, 1989].

Una información más detallada sobre este tema se puede encontrar en una edición especial de la revista *International Journal of Pharmaceutics* dedicado al 50º aniversario de la clásica ecuación de Higuchi (nº 1 del volumen 418).

De todos estos modelos matemáticos, en nuestro estudio, los resultados obtenidos en los ensayos de disolución se analizan aplicando los siguientes:

Cinética de orden cero

Este modelo cinético se ajusta a sistemas en los que la liberación del principio activo no se ve afectada por su concentración en la matriz, sino que depende de otras propiedades tales como la solubilidad, produciendo una liberación con un ritmo constante.

La cinética de orden cero se da fundamentalmente en sistemas erosionables con un área superficial constante y se corresponde con una liberación de “orden cero” o mecanismo “Caso II”. Se rige por la ecuación:

$$C(\%) = k_0 \cdot t \quad \text{Ec. 8}$$

Donde:

$C(\%)$ es el porcentaje de fármaco liberado en el tiempo t

k_0 ($\% \cdot h^{-1}$) la constante cinética

Cinética de primer orden

La velocidad del proceso es directamente proporcional a la concentración del fármaco remanente en la forma farmacéutica. La forma más sencilla de definir la velocidad de disolución es:

$$\ln C_t = \ln C_0 + k_1 \cdot t \quad \text{Ec. 9}$$

Siendo:

C_t concentración en el momento t

C_0 concentración inicial

k_1 constante de velocidad de orden uno (h^{-1})

Cinética de Higuchi

Se trata de un modelo cinético que se ajusta bien a una liberación controlada por difusión a partir de matrices homogéneas y granulares. Esta cinética suele dar buenos ajustes de los datos experimentales en procesos de disolución de fármacos formulados como sistemas de liberación modificada.

Este es el modelo más frecuentemente utilizado, también conocido como “Fickiano” o mecanismo “Caso I”. Para sistemas de liberación modificada toma la siguiente expresión:

$$C(\%) = k_H \cdot t^{1/2} \quad \text{Ec. 10}$$

Donde:

C(%) es el porcentaje de fármaco liberado en el tiempo **t**

k_H (% h^{-1/2}) sería la constante de Higuchi

t es el tiempo

Cinética mixta Higuchi-Orden cero

Se trata de un mecanismo para sistemas donde la liberación del fármaco depende simultáneamente de la difusión y de la erosión. Se ha descrito como un transporte “no Fickiano” o anómalo. La velocidad de liberación se puede describir como una combinación de las cinéticas $t^{1/2}$ y orden cero:

$$C(\%) = k_0 \cdot t + k_H \cdot t^{1/2} \quad \text{Ec. 11}$$

Los valores de k_0 y k_H se determinan ajustando los datos experimentales de C(%) utilizando como variables independientes $t^{1/2}$ y t .

La comparación de estas dos constantes nos permite deducir si predomina la difusión ($k_H > k_0$) o la erosión ($k_H < k_0$) en la liberación de sustancia activa.

Cinética de Peppas-Ritger

Este modelo explica la liberación de solutos desde sistemas de liberación modificada de naturaleza polimérica. Se obtuvo a partir de las soluciones matemáticas de la segunda ley de Fick, bajo condiciones límites simples, empleadas frecuentemente en experimentos de liberación en agua o fluidos biológicos, y para polímeros con formas geométricas sencillas como cilindros y esferas (Cranck, 1975) y para períodos de tiempo cortos (Peppas et al., 2000). Para caracterizar la cinética de liberación se utiliza la siguiente ecuación general:

$$C(\%) = k_p \cdot t^n$$

Ec. 12

Donde:

C (%) es la fracción de principio activo liberado en el tiempo

K_p (%·h⁻¹) es la constante cinética

t es el tiempo

n es el exponente de liberación

Los valores de **n** y **k** se determinan a partir de la pendiente e intersección de la recta obtenida por representación de **C (%)** en función del tiempo, ajustando los datos experimentales a una regresión lineal.

El exponente de liberación “**n**” es dependiente de la geometría del sistema y su valor puede orientar acerca del mecanismo de liberación:

- ✓ Si **n ≤ 0,45** tendría lugar una liberación por **difusión fickiana**, también denominada **caso I**. Se presenta en las matrices inertes en las que el fármaco hidrosoluble está disperso en una matriz insoluble. La velocidad de liberación disminuye en función del tiempo. La cantidad de fármaco disuelta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido hasta alcanzar una liberación de aproximadamente el 60% de la dosis vehiculizada.
- ✓ Si **0,45 < n < 0,89** tendría lugar una **difusión no fickiana o anómala**. En este caso la liberación del principio activo depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz.
- ✓ Si **n ≈ 1** sería una cinética cercana al orden 0. Es un caso especial del anterior conocido como **caso II**. Este mecanismo se presenta cuando la liberación del principio activo es controlada por el hinchamiento de la matriz o comprimido matricial.
- ✓ Si **n > 1** tendría lugar un transporte por **supercaso II**. El comprimido presenta, en el medio de disolución, una capa superficial totalmente hidratada que sufre erosión continua durante el proceso de liberación.

Si la constante cinética **k** tiene valores elevados suele indicar una liberación brusca de fármaco, alta en los primeros momentos del ensayo.

3. 4. 2. Parámetros modelo independientes

Otros parámetros de disolución se utilizan para caracterizar los perfiles de disolución/liberación: tiempo de disolución ($t_{x\%}$), tiempo de ensayo (t_{\min}), eficacia de disolución (ED), tiempo medio de disolución, factor de diferencia (f_1), factor de similitud (f_2).

- $t_{x\%}$: Parámetro correspondiente al tiempo necesario para la liberación de un determinado porcentaje de fármaco (ejemplo $t_{50\%}$, $t_{80\%}$). Las farmacopeas usan este parámetro como un límite de aceptación del test de disolución.
- **Área bajo la curva de disolución ($ABC_{\text{in vitro}}$)**: Calculada por el método trapezoidal. Útil para calcular otros parámetros amodelísticos y para estudios de correlación.
- **Eficacia de disolución (ED)**: Aporta una buena información sobre el comportamiento en disolución, ya que relaciona el área bajo la curva in vitro con la cantidad máxima disuelta y el tiempo requerido para que se disuelva esta cantidad máxima. Se calcula a partir de las curvas acumulativas de fármaco disuelto, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$ED (\%) = \left[\frac{ABC_{\text{in vitro}}}{C_{100\%} \cdot t} \right] \cdot 100 \quad \text{Ec. 13}$$

Siendo:

$ABC_{\text{in vitro}}$: valor del área bajo la curva acumulativa de disolución, desde tiempo cero hasta el último tiempo experimental (t), en nuestro caso ocho horas, calculada por método de los trapecios.

$C_{100\%} \cdot t$: área del rectángulo delimitado por el porcentaje máximo de fármaco disuelto ($C_{100\%}$) y el tiempo t correspondiente al último tiempo experimental (ocho horas).

La ED aporta información sobre la formulación que disuelve con mayor o menor eficacia, siendo más eficaz cuanto más se aproxime a 100. La eficacia de disolución tiene dos limitaciones: debe disolverse como mínimo el 90% de la dosis, y el último punto experimental tiene carácter arbitrario.

• **Tiempo medio de disolución (TMD):** Este valor puede expresarse como la relación entre el área sobre la curva acumulativa de disolución $(C_{100\%} \cdot t) - (ABC_{in vitro})$, y la cantidad máxima de fármaco disuelto $(C_{100\%})$. Su expresión matemática:

$$TMD = \frac{(C_{100\% \cdot t}) - (ABC_{in vitro})}{C_{100\%}} \quad \text{Ec. 14}$$

En nuestro trabajo, se ha utilizado el ABC para calcular la ED (%), aplicada en los estudios estadísticos.

3. 5. ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS DE DISOLUCIÓN

La cinética del proceso de liberación se ha determinado utilizando las ecuaciones cinéticas descritas anteriormente, aplicando un análisis de regresión simple ($p < 0.05$) a los datos de concentración (%)- tiempo (h).

Para valorar las diferencias significativas entre los resultados obtenidos con las distintas formulaciones y métodos de trabajo se lleva a cabo un análisis estadístico ANOVA (simple o factorial según las variables de estudio) comprobando la significación de los mismos según el p valor para un nivel de significación $\alpha=0,05$. Para ello hemos utilizado el Statgraphics® Centurión versión XVI. I.

3. 6. ENSAYO DE EROSIÓN Y DE CAPTACIÓN DE AGUA

Se basa en la determinación de la diferencia de la masa del comprimido antes y después del ensayo de disolución tras su desecación. Con ello se pretende evaluar la pérdida de masa del comprimido durante el ensayo de disolución.

El dispositivo utilizado es el mismo aparato II de la USP (de paletas), en el que se realizan los ensayos de disolución. También se utiliza una estufa termostaticada (P>Selecta) a 60° C para favorecer la pérdida de humedad de los comprimidos.

El procedimiento seguido es, esencialmente, igual que el de un ensayo de disolución. Se diferencia de éste en la ausencia de la toma de muestra.

Consiste en mantener los comprimidos en el medio de disolución con unas condiciones de agitación y temperatura similares a las del ensayo de disolución y durante un tiempo determinado que en nuestro caso fue: 1, 2, 4, 6 y 8 horas. Una vez transcurrido el intervalo de tiempo programado, los comprimidos se recogen, desecan y pesan. Cada formulación se analiza por triplicado.

El protocolo seguido fue el siguiente:

Masa del comprimido antes del ensayo: Masa inicial (P_0)

Al terminar el ensayo, se extrae el comprimido y se deja sobre un papel de filtro para eliminar el exceso de humedad.

Masa del comprimido después del ensayo. Masa final (P_F); para ello se coloca en la estufa a 60° C y se pesa periódicamente, anotando la masa hasta alcanzar un valor constante, lo que indicará que el comprimido se encuentra completamente seco.

- **El grado de erosión**

Indica el porcentaje de masa que ha perdido el comprimido tras el ensayo.

Con este parámetro podemos estudiar de la influencia de la erosión en la liberación del principio activo desde la matriz, mediante el empleo de curvas en las que representamos el porcentaje de erosión en función del tiempo.

$$E(\%) = \left(\frac{P_0 - P_F}{P_0} \right) \cdot 100 \quad \text{Ec. 15}$$

- **Captación de agua**

El efecto de la captación de agua (%) se analiza por gravimetría, por triplicado, utilizando la Ecuación 16 [Jannin V et al., 2006].

$$H(\%) = \left(\frac{P_H - P_S}{P_S} \right) \cdot 100 \quad \text{Ec. 16}$$

Siendo:

H(%): Porcentaje de captación de agua

P_H : Masa del comprimido húmedo

P_S : Masa del comprimido seco (tras secado en estufa a 60 °C y conseguido peso constante)

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LAS MATERIAS PRIMAS Y DE LAS FORMULACIONES ELABORADAS

1. 1. PROPIEDADES REOLÓGICAS

Las propiedades de flujo de los productos base de cualquier formulación son de gran utilidad en los estudios de desarrollo de formulaciones dosificadas en volumen. Condicionan dos parámetros implicados en la calidad del medicamento como son la uniformidad de masa y la uniformidad de contenido (dosis). Nos orientan también sobre la necesidad de incorporar a la formulación un lubricante, incluso la cantidad óptima. Estas propiedades son particularmente importantes en nuestro caso, ya que los comprimidos se elaboran por compresión directa de todos sus componentes.

La capacidad de fluencia de los componentes de los comprimidos y de las propias fórmulas se ha determinado a partir de dos ensayos diferentes, así como complementarios: volumen aparente y capacidad de flujo.

VOLUMEN APARENTE

Las partículas de los sólidos pulverulentos, generalmente son irregulares y de distintos tamaños, por lo que el volumen ocupado por el sólido será difícil de predecir y dependerá del tipo de empaquetamiento que puedan adoptar las partículas y/o de la facilidad con la que el polvo se empaquete. En consecuencia, puede utilizarse como un método indirecto de la cualificación del flujo.

La tabla IV.1 recoge los volúmenes iniciales o de vertido (V_0) y los de sedimentación según el número de golpes efectuados con el dispositivo estándar. Para una mejor

comprensión del fenómeno de compactación, estos resultados se transforman en perfiles de reducción de volumen, representándolos de la siguiente forma: productos puros (fig. IV. 1), formulaciones base y aquéllas que incluyen Kollidon® 25 en su composición (fig. IV. 2) y las fórmulas base junto con las que contienen Lutrol® F68 (fig. IV. 3).

El valor V_{10} - V_{500} , es un parámetro determinante en las variaciones de volumen y puede-influir en la dosificación y en la dotación de la forma farmacéutica.

Para relacionar los volúmenes aparentes leídos en el ensayo con el grado de empaquetamiento de las partículas de sólido, se ha calculado el índice de compresibilidad para los productos puros y para las formulaciones.

A partir de la tabla de cualificación de las características de flujo propuesta por Carr (véase tabla IV.1), hemos asignado a nuestros materiales, las propiedades de flujo indicadas en la última fila de las tablas IV. 2 y IV. 3.

Tabla IV.1. Volúmenes aparentes de los productos puros y de las formulaciones

	V_0 (ml)	V_{10} (ml)	V_{500} (ml)	V_{1250} (ml)	V_{2500} (ml)	Peso muestra (g)
Teofilina	154	150	110	106	105	58,45
Compritol	132	126	102	101	-	57,99
Lactosa	94	87	66	52	51	59,12
Kollidon	114	105	90	87	87	49,80
Lutrol	118	112	100	98	-	58,42
1	116	108	87	84	83	59,72
2	108	100	84	82	-	59,68
3	118	110	91	90	-	59,75
2K10	104	100	83	82	-	58,98
2K30	115	109	92	91	-	59,04
3K10	112	105	86	85	-	59,05
3K30	116	110	94	93	-	59,00
2L10	105	100	82	82	-	59,18
2L30	110	104	90	89	-	59,41
3L10	114	107	88	87	-	59,18
3L30	100	97	89	89	-	59,30

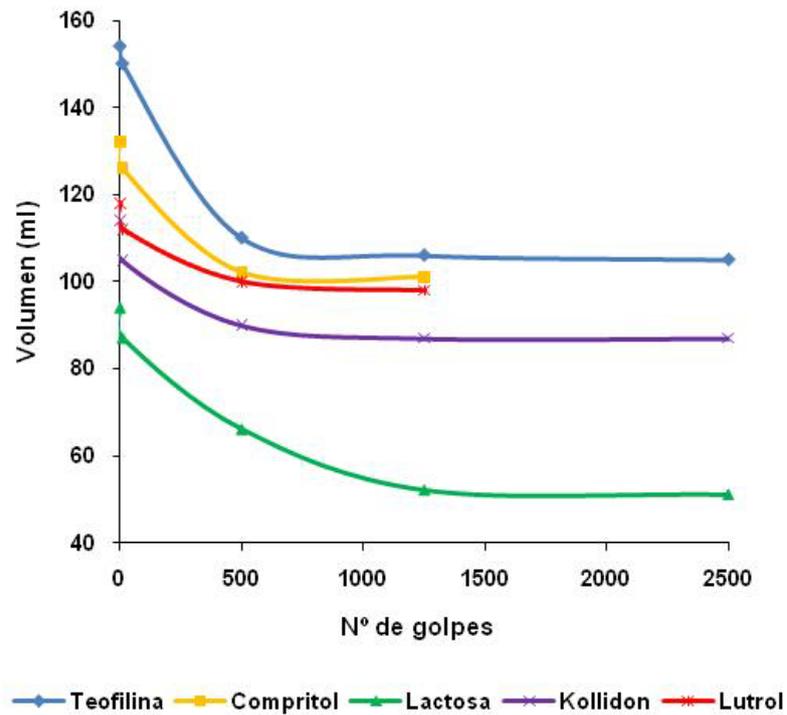


Figura IV.1. Volumen aparente en función del número de golpes para los componentes puros.

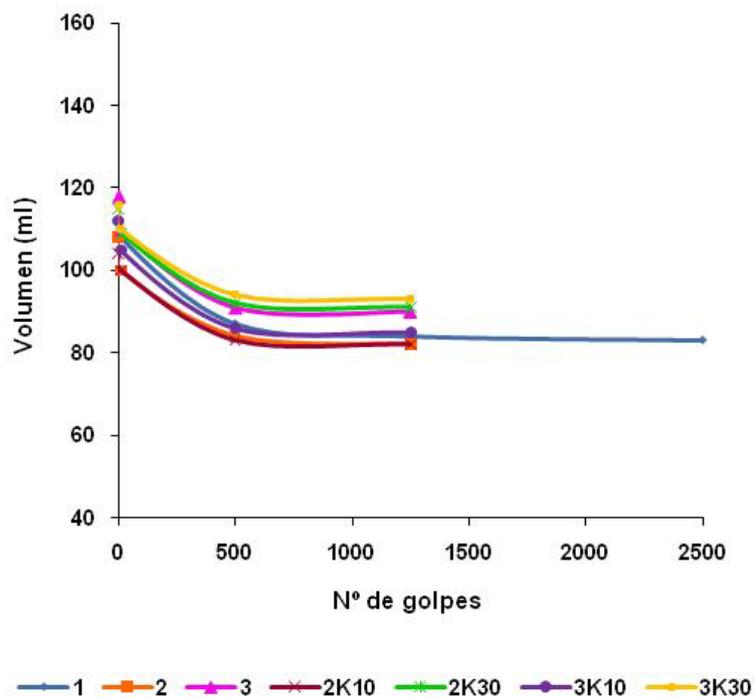


Figura IV.2. Volumen aparente en función del número de golpes para las formulaciones base y las que contienen Kollidon® 25.

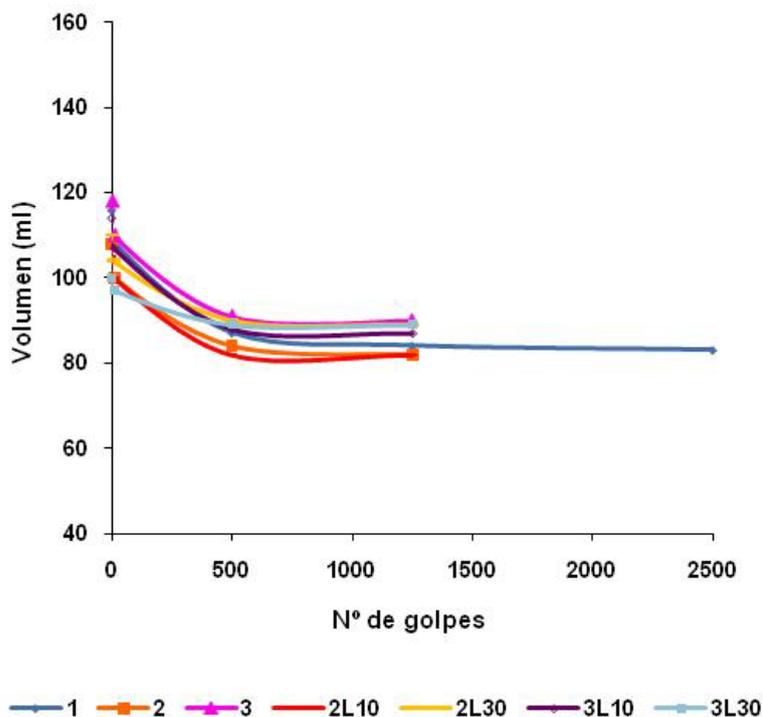


Figura IV.3. Volumen aparente en función del número de golpes para las formulaciones base y las que contienen Lutrol® F68.

Para facilitar el estudio de las curvas, se han dividido en dos fases; la primera, de V_0 - V_{500} , refleja una mayor reducción del volumen ocupado por las partículas del sólido pulverulento y la segunda muestra una reducción de volumen más suave, hasta ser prácticamente nula. Hemos de pensar que la fuerza mecánica aplicada sobre el lecho de polvos, moviliza las partículas y produce una reordenación de las mismas, pasando de un empaquetamiento laxo a otro más compacto y constante.

Los productos puros y formulaciones sometidos a ensayo, alcanzan a los 500 golpes (V_{500}), prácticamente su empaquetamiento máximo en las condiciones de la experiencia, demostrando pocas variaciones de volumen aparente por estrés mecánico.

Este declive en las curvas (V_{10} - V_{500}) viene expresado en la RFE 3ª ed. como *capacidad de sedimentación*. Algunos autores [Guyot J. C. y Brossard C., 1985; Guyot J. C., 1978; Muñoz A. y cols., 1993] consideran que un valor de este parámetro inferior a

20 ml se puede interpretar como que el polvo presenta cualidades para fluir con facilidad.

En este sentido K25 y F68 (tabla IV.2), con un valor de capacidad de sedimentación menor de 20 ml, fluirán con facilidad y presentarán menores variaciones de volumen aparente en sus manipulaciones tecnológicas.

Tabla IV.2. Capacidad de flujo en función de las densidades aparentes para los componentes puros

	Teofilina	Compritol	Lactosa	Kollidon	Lutrol
Densidad aparente sin compactación (ρ) (g/ml)	0,38	0,44	0,63	0,44	0,50
Densidad aparente con compactación (ρ_c) (g/ml)	0,56	0,57	1,16	0,57	0,60
Capacidad de sedimentación (ml)	40,00	24,00	21,00	15,00	12,00
Índice de compresibilidad (%)	31,82	23,48	45,74	23,68	16,95
Capacidad de flujo	Pobres	Aceptables	Extremadamente pobres	Aceptables	Adecuadas

La teofilina y la lactosa tienen mayor reducción de volumen aparente y según su índice de compresibilidad (tabla IV.2) se califica a estos materiales con capacidad de flujo pobre y extremadamente pobre respectivamente. El índice de compresibilidad del COM, aún teniendo una capacidad de sedimentación mayor de 20 ml, indica que posee una capacidad de flujo aceptable, lo que puede atribuirse a la pequeña variación de densidad aparente del lecho de polvos con los golpes aplicados.

Resultados y discusión

De las fórmulas base (1, 2, 3,), que contienen cantidad creciente de COM (2, 8, y 12%), la fórmula 1 es la que presenta mayor capacidad de sedimentación debido al menor contenido en COM y mayor cantidad de lactosa, con pobres características de flujo. Éste fue uno de los motivos que nos hizo descartar esta fórmula base para las posteriores formulaciones que incluyen un promotor de la liberación. Aquellas con un porcentaje en COM mayor del 10% presentan aceptables propiedades de flujo.

La sustitución parcial de la lactosa monohidrato en las fórmulas base (2 y 3) por el K25, disminuye el índice de compresibilidad (tabla IV. 3). Sin embargo, su comportamiento de flujo sigue siendo aceptable. Es destacable la fórmula 3K30, en la que se modifica significativamente su fluidez pasando a ser mejor que las anteriores (capacidad de flujo adecuada).

Tabla IV.2. Capacidad de flujo en función de las densidades aparentes para los componentes puros

	Teofilina	Compritol	Lactosa	Kollidon	Lutrol
Densidad aparente sin compactación (ρ) (g/ml)	0,38	0,44	0,63	0,44	0,50
Densidad aparente con compactación (ρ_v) (g/ml)	0,56	0,57	1,16	0,57	0,60
Capacidad de sedimentación (ml)	40,00	24,00	21,00	15,00	12,00
Índice de compresibilidad (%)	31,82	23,48	45,74	23,68	16,95
Capacidad de flujo	Pobres	Aceptables	Extremadamente pobres	Aceptables	Adecuadas

La adición de F68 favorece la capacidad de flujo de las fórmulas por disminución del contenido en el componente con flujo extremadamente pobre (lactosa). La fórmula 3L30 (capacidad de flujo buena), es la que presenta mejores características de flujo de todas las formulaciones estudiadas.

Las fórmulas con promotores de la liberación (K25 y F68), independientemente de la cantidad utilizada, presentan una capacidad de sedimentación inferior a 20 ml y un valor de índice de compresibilidad menor de 24% (tabla IV. 3.), calificando a las formulaciones con aceptable capacidad de flujo. De todas ellas, la fórmula con un 30% de F68 es la que muestra mejor capacidad de flujo.

Tabla IV.3. Capacidad de flujo en función de las densidades aparentes para las formulaciones ensayadas

	Formulaciones										
	1	2	3	2K10	2K30	3K10	3K30	2L10	2L30	3L10	3L30
Densidad aparente sin compactación (ρ_0) (g/ml)	0,51	0,55	0,51	0,57	0,51	0,53	0,51	0,56	0,54	0,52	0,59
Densidad aparente con compactación (ρ_v) (g/ml)	0,72	0,73	0,66	0,72	0,65	0,69	0,63	0,72	0,67	0,68	0,67
Capacidad de sedimentación (ml)	21,00	16,00	19,00	17,00	17,00	13,00	16,00	18,00	14,00	19,00	8,00
Índice de compresibilidad (%)	28,45	24,07	23,73	21,15	20,87	24,11	19,83	21,90	19,09	23,68	11,00
Capacidad de flujo	Pobres	Aceptables	Aceptables	Aceptables	Aceptables	Aceptables	Adecuadas	Aceptables	Adecuadas	Aceptables	Buenas

IV.1.2. CAPACIDAD DE FLUJO

El flujo de polvo a través de orificios depende de muchos factores, algunos relacionados con las propiedades de las partículas y otros con las características del dispositivo. Los factores relacionados con el dispositivo son: el diámetro del orificio y la configuración de la tolva.

El diámetro del orificio a través del cual fluye el polvo, se considera como una medida directa de la cohesividad del polvo. Por ello, en primer término, seleccionamos para cada producto la boquilla más adecuada de las tres que recomienda el equipo de ensayo estandarizado (RFE 3ª ed.). Se han realizado los ensayos usando las boquillas número 2 y número 3, de 15 y 25 mm de diámetro de orificio abierto respectivamente. En algunos casos, la boquilla 2 no era la idónea y se optó por seleccionar la boquilla de 25 mm de diámetro (número 3) para normalizar el flujo de todos los productos.

También hemos elegido la velocidad de agitación de 25 rpm para agitar el producto en la tolva debido a que los polvos en estudio no presentaban flujo libre.

Tablas IV. 4. Velocidad de fluencia de las materias primas (a) y fórmulas (b)

a) Boquilla 3 [25 mm diámetro (d) orificio abierto]	
Materias primas	Vel. de flujo (g/s)
Teofilina	0,2
Compritol®	12,8
Kollidon® 25	40
Lutrol® F68	38
Lactosa	17,4

b) Boquilla 3 [25 mm diámetro (d) orificio abierto]	
Fórmulas	Vel. de flujo (g/s)
1	17,80
2	16,46
3	15,45
2K10	19,98
2K30	21,43
2L10	21,67
2L30	24,96
3K10	25,01
3K30	25,11
3L10	14,25
3L30	26,65

El equipo mide el tiempo que el producto tarda en fluir a través de la boquilla de 25 mm. A partir de estos valores, se ha calculado la velocidad de flujo en g/s (tabla

IV.4.). El K25 adicionado a las fórmulas base (2 y 3) mejora significativamente el flujo (tabla IV. 4. b), pudiendo ordenar la velocidad de flujo de las fórmulas como sigue:

$$3K30 > 3K10 > 2K30 > 2K10$$

Observamos que las fórmulas con igual proporción de COM (12%) tienen capacidad de flujo similar, independientemente de la cantidad de K25 que contenga la fórmula.

En la fórmula 2K30 (con 8% de COM y 30% de K25), la proporción de lactosa parece no influir significativamente en la capacidad de flujo.

El promotor de la liberación F68 también incrementa la velocidad de flujo, siendo en las fórmulas con un 30% de F68 y menor proporción de lactosa (3L30 y 2L30), las que mejor fluyen.

Según la capacidad de flujo, las fórmulas se ordenan de la siguiente forma:

$$3L30 > 2L30 > 2L10 \geq 3L10$$

Observamos que el incremento de lactosa en la fórmula, afecta a la capacidad de flujo, comportándose las fórmulas 2L10 y 3L10 de manera análoga.

De todas las fórmulas estudiadas, las que contienen un 30% de promotor de la liberación, 3K30 y 3L30, son las que mejor fluyen, siendo la velocidad de flujo de la segunda (26,65 g/s) mayor que la de la primera (25,11 g/s).

1. 2. ESTUDIO TÉRMICO. CALORÍMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido es una técnica que permite, desde un punto de vista termoanalítico, la caracterización de diversas sustancias, la determinación de la pureza de productos sólidos y de factores que afectan a su estabilidad [Day M et al., 1998].

En esta memoria, se evaluará la posible interacción entre los elementos que componen cada formulación, así como cambios estructurales que se hayan podido

producir durante el tratamiento térmico de los comprimidos (fusión-solidificación de algunos de los componentes).

Para ello se van a comparar las formulaciones tratadas térmicamente con aquéllas que no lo han sido, a fin de detectar las posibles diferencias.

Se han analizado los productos puros y los polvos correspondientes a la pulverización de cada uno de los comprimidos. A todas las muestras se les determinó la entalpía de fusión y las temperaturas de fusión, realizando los análisis por duplicado.

Los valores que se recogen en las Tablas IV.5 y IV. 6, son la media aritmética de los dos análisis.

Los resultados del estudio de DSC de los componentes puros de las formulaciones (Tabla IV. 5), son los siguientes:

- **Teofilina anhidra.** Su perfil térmico muestra un único pico agudo y estrecho a los 272,15 °C correspondiente a la fusión del fármaco. Similares resultados fueron obtenidos por Dănilă G et al. [2000]; Asada M et al. [2004]; encontrando el punto de fusión de la teofilina a los 274°C.
- **Compritol® 888 ATO (COM).** Es el behenato de glicerol. Su curva de DSC muestra una única endoterma de fusión a 73,7°C. Resultados aportados por otros investigadores como Brubach JB et al. [2007] y Souto EB et al. [2006], describen una marcada endoterma de fusión principal a 70°C aproximadamente, así como una amplia endoterma que se extiende entre 35 y 60°C, que confirman nuestros resultados.
- **Lutrol® F68 (F68).** Es un polímero hidrófilo cristalino cuya curva de DSC presenta una intensa endoterma de fusión característica a 53,4°C y un amplio exotérmico, que se inicia aproximadamente a 150°C y que se atribuye a la descomposición/despolimerización del F68.

Estos datos concuerdan con la bibliografía consultada que recoge que el punto de fusión está entre 53°C y 54,92°C [Gamisans F et al., 1999; Jannin V et al., 2005 y Bukovec P, 2009].

- **Kollidon® 25 (K25).** El termograma ofrecido por la polivinilpirrolidona (PVP) no muestra ningún pico. Sin embargo, sí aparece una curva amplia que modifica la línea base del termograma. Esta larga endoterma es característica de la mayoría de las PVP. Normalmente aparece entre los 110-120°C [Turner et al., 1985] o bien entre 70-130°C [Zhang X et al., 2008] y se corresponde con la pérdida del agua que se encuentra retenida en la estructura polimérica. Nuestros resultados concuerdan con estos últimos, presentando la endoterma desde aproximadamente 70°C hasta 130°C.
- **α -Lactosa monohidrato.** Este diluyente muestra dos picos endotérmicos relevantes en su representación calorimétrica. El primero, se atribuye a la pérdida de agua por deshidratación a los 145,25 °C con una ΔH de 124 J/g. El segundo evento a 216,90°C, se debe a su punto de fusión.

La bibliografía utilizada apoya los resultados obtenidos, describiendo un pico endotérmico a los 144-148°C correspondiente a la pérdida de agua; un pico exotérmico a los 176°C, como resultado de una transición cristalina que no hemos detectado en nuestra curva de DSC y un último pico a los 217°C-223°C, que caracteriza la temperatura de fusión de este disacárido [Ford JL et al., 1989; Grangeiro S Jr et al., 2006 y Szepes A et al., 2007].

- **Estearato magnésico.** La bibliografía sobre los puntos de fusión de este lubricante es muy diversa, debido en parte a la variabilidad que puede presentar en su composición. Nuestro termograma muestra dos endotermas, a los 72,7°C y 108°C; la primera atribuible a la pérdida de agua y la última, a la fusión del producto [Ford JL et al., 1989]. El último evento térmico es de tipo exotérmico (166,5°C); la interpretación de este pico puede realizarse en base a las investigaciones de Yasutaka y Takashi [1992]. Estos autores encontraron un pico de fusión a 174 °C, que atribuyeron a la presencia de impurezas de carbonato cálcico, ya que el pico aumentaba conforme se incrementaba la

cantidad de este compuesto. Otros investigadores, encuentran los picos endotérmicos a 81°C y a 110°C [Grangeiro S Jr et al., 2006].

- **Termogramas de las formulaciones.** En las Figuras IV.4 y IV.5 y Tablas IV.5 y IV.6 recogemos el estudio térmico (temperaturas en el pico y entalpías de fusión) de las formulaciones, agrupadas según el promotor de la disolución que contienen (Kollidon® 25 o Lutrol® F68). Incluyen los correspondientes productos puros tomados como referencia (teofilina, Compritol® 888 ATO, lactosa monohidrato y estearato magnésico). En todos los casos el intervalo de temperaturas analizado fue de 30 a 290°C.

Formulaciones base

La representación del comportamiento térmico de las formulaciones que no contienen promotor de la liberación se recogen en la Figura IV.4, IV.5 y Tabla IV.5.

Las fórmulas base 2 y 3, con un 8% y 12% de COM respectivamente y sin promotores de la liberación (K25 o F68), muestran en las curvas de DSC cuatro picos endotérmicos; el primero se atribuye a la fusión del COM, cuya intensidad crece al incrementar su concentración en la fórmula. El área del pico pasa de un valor de 8,89 J/g (fórmula 2) a uno de 12,9 J/g (fórmula 3).

El segundo y tercer pico se deben a la deshidratación y fusión de la lactosa. La endoterma de fusión de la teofilina (cuarto pico) aparece poco definido y desplazado hacia temperaturas más bajas debido a la presencia de otros componentes en la mezcla y a la descomposición del COM a altas temperaturas.

Las fórmulas 2T y 3T muestran un perfil de las curvas de DSC similar a sus homólogas (2 y 3) por lo que suponemos que el proceso de sinterización aplicado no afecta a la estabilidad de los comprimidos.

Formulaciones con Kollidon® 25

Las curvas de DSC de las formulaciones con K25 se han agrupado en la Figura IV.4 y los parámetros se han tabulado en la Tabla IV.5.

Las formulaciones 2K10 y 3K10, contienen un 10% del promotor de la liberación y muestran un perfil del termograma de DSC similar a sus respectivas fórmulas base (Figura IV.4). Se observan cuatro eventos térmicos característicos; el primer pico se corresponde con el del polímero, mientras que los dos siguientes endotérmicos se atribuyen a la pérdida de agua y fusión de la lactosa. Aproximadamente a 258°C y 260°C podemos apreciar el pico de fusión del fármaco.

El incremento de K25 en la fórmula 2K30 disminuye significativamente la intensidad de los picos endotérmicos debidos a la lactosa, con un calor de fusión de 3,63 y 2,33 J/g, por disminución de este componente en la mezcla hasta un 6%. El pico correspondiente a la teofilina es difícil de identificar debido al carácter amorfo del K25 y a la degradación del COM.

La fórmula 3K30, con la mayor cantidad de componente matricial (12%), de polímero promotor de la liberación (30%) de carácter amorfo y más baja proporción de lactosa (2%), hace que los únicos picos perceptibles se deban al polímero matricial (COM), siendo el evento de fusión de la teofilina enmascarado por la degradación del Compritol® 888 ATO a elevadas temperaturas.

Las fórmulas sometidas a tratamiento térmico (2K10T, 2K30T, 3K10T y 3K30T) muestran curvas de DSC similares a sus homólogas sin tratar (Figura IV.4), destacando la escasa influencia de la temperatura aplicada a los comprimidos en la estabilidad de la forma farmacéutica y la no existencia de interacción entre los componentes de la formulación.

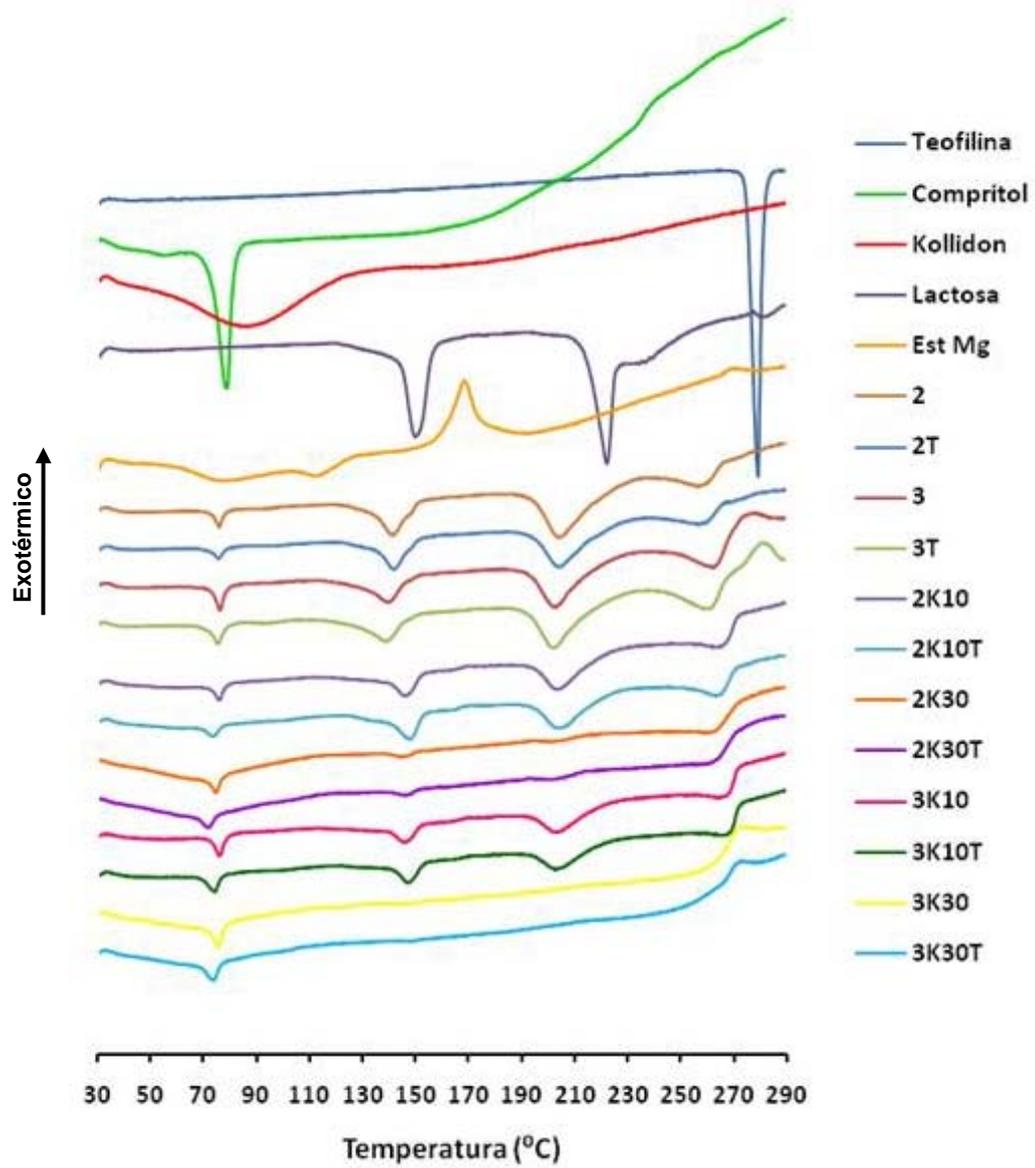


Figura IV.4. Curvas de DSC de los productos puros, formulaciones base y formulaciones con Kollidon® 25.

Tabla IV.5. Parámetros térmicos de los productos puros, formulaciones base y formulaciones con Kollidon® 25.

	Temperatura de fusión (°C)	H (J/g)	Fórmulas	Temperatura de fusión (°C)	H (J/g)
Teofilina	272,15	129	2K10	72,2	8,74
Compritol®	73,7	102,6		142,6	23,45
Kollidon®	---	---		199,8	64,55
Lactosa	145,2	124		258,6	27,75
	216,9	215	2K10T	69,8	7,62
Estearato magnésico	72,7	35,6		143,5	41,1
	108	16,9		199,6	64
	166,5 (Exo)	---		258,95	27,85
2	72,5	8,89	2K30	72,1	10,36
	137,55	61,55		141,6	3,63
	200,05	126,5		198	2,33
	253,15	43,55		256,1	18,85
2T	72,25	9,71	2K30T	69,65	8,16
	137,55	61,15		143,65	3,41
	199,85	119,5		200,9	2,9
	254,65	36,75		255,25	22
3	72,55	12,9	3K10	72	9,43
	136,05	43,55		141,8	12,7
	198,45	90,85		198,7	28,5
	258,65	61,55		260,7	17,2
3T	72,5	10,8	3K10T	70,7	10,4
	135,55	41,85		143,6	17,5
	199	90,45		199,05	35,85
	256,5	40,05		260,15	24,7
3K30			72,35	12,9	
			256,85 (Exo)	---	
3K30T			70,95	11,9	
			249,85 (Exo)	---	

Formulaciones con Lutrol® F68

En la tabla IV.6 se resumen los datos de temperaturas de fusión y entalpías aportados por el análisis térmico de las formulaciones que contienen F68 y en la Figura IV.5, el conjunto de curvas de DSC de las sustancias puras y sus mezclas.

La incorporación del F68 a las fórmulas base (2 y 3) origina en la curva de DSC la aparición del pico de fusión característico de este promotor de la liberación. Su intensidad aumenta al incrementar su concentración en la formulación (2L30 y 3L30). Similar comportamiento se observa con el producto matricial (COM); su endoterma de fusión (73,7 °C) se detecta en todas las formulaciones y su intensidad se modifica en función de la cantidad presente en las muestras.

Los eventos térmicos atribuibles a los otros componentes de la formulación (lactosa monohidrato y teofilina) son difíciles de identificar en la curva de DSC debido a la amplia exoterma del F68, que se inicia aproximadamente a 140 °C, y a la descomposición del COM a elevadas temperaturas.

El tratamiento térmico aplicado a las formulaciones con F68 (2L10T, 2L30T, 3L10T, 3L30T) no modifica sustancialmente el perfil de las curvas de DSC, observando un trazado casi superponible entre cada par de formulaciones (sin tratar y con tratamiento térmico), como muestra la Figura IV.5.

De acuerdo con los resultados, podemos decir que no existen interacciones entre los componentes de las formulaciones con F68, por la ausencia de nuevos picos.

Los resultados aportados por el análisis térmico de las formulaciones, indican la no interacción, en las condiciones de nuestro ensayo, entre la teofilina, el COM y los demás excipientes, ya que no se observan nuevos picos y sólo pequeños desplazamientos de los ya existentes.

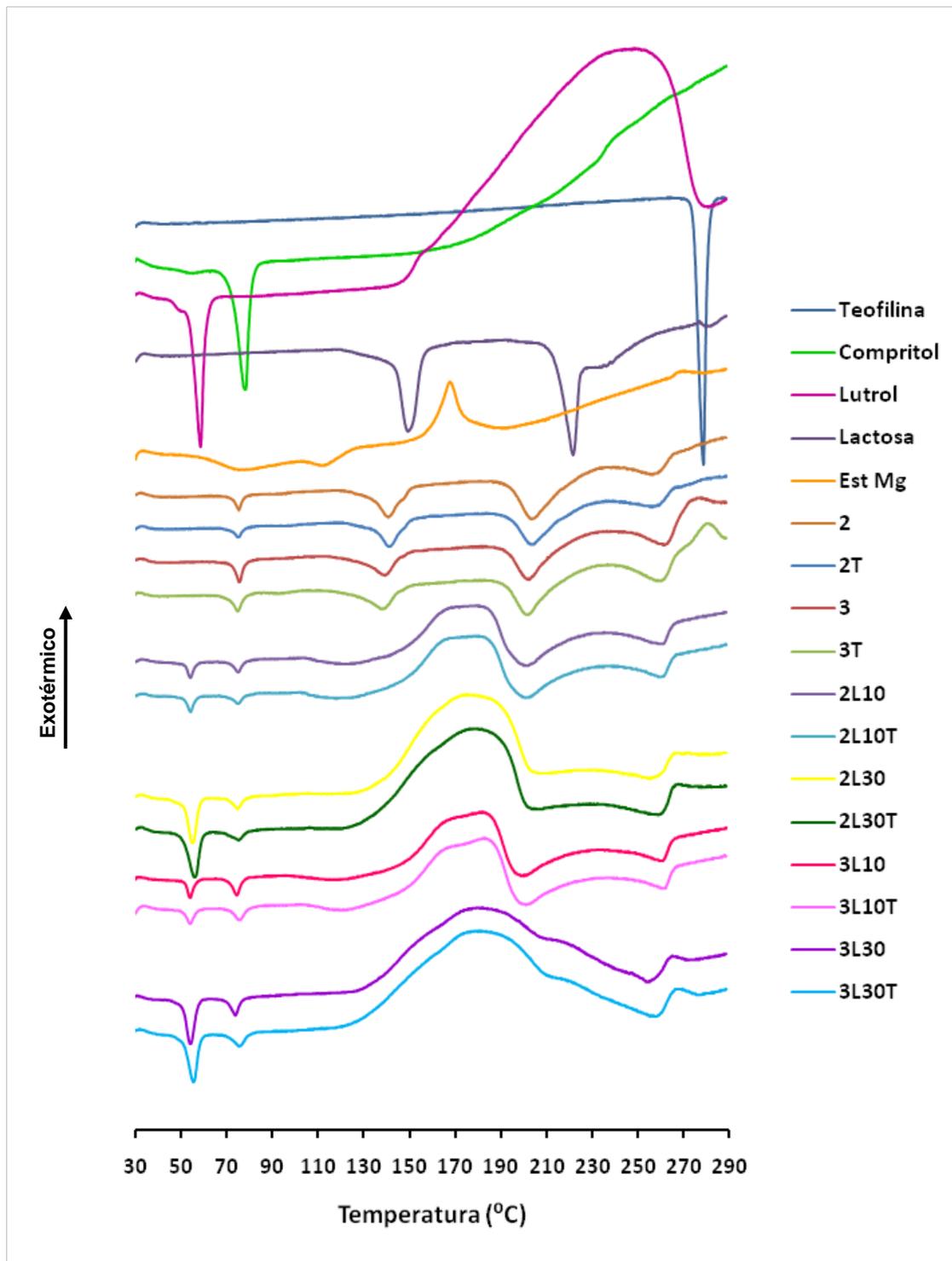


Figura IV.5. Curvas de DSC de productos puros, formulaciones base y formulaciones con Lutrol® F68.

Tabla IV.6. Parámetros térmicos de productos puros, formulaciones base y formulaciones con Lutrol® F68.

	Temperatura de fusión (°C)	H (J/g)
Teofilina	272,15	129
Compritol®	73,7	102,6
Lutrol®F68	53,4	117,5
	247,7 (Exo)	---
Lactosa	145,2	124
	216,9	215
Estearato magnésico	72,7	35,6
	108	16,9
	166,5 (Exo)	---
2	72,5	8,89
	137,55	61,55
	200,05	126,5
	253,15	43,55
2T	72,25	9,71
	137,55	61,15
	199,85	119,5
	254,65	36,75
3	72,55	12,9
	136,05	43,55
	198,45	90,85
	258,65	61,55
3T	72,5	10,8
	135,55	41,85
	199	90,45
	256,5	40,05

	Temperatura de fusión (°C)	H (J/g)
2L10	51,75	8,53
	72,4	7,39
	170,45	109,15
	254,4	36,8
2L10T	51,6	8,32
	72,4	7,39
	197,55	181
	256,25	41,9
2L30	51,1	28,6
	71,8	7,59
2L30T	52,5	35,5
	72,6	6,68
3L10	52,15	10,55
	72,4	12,2
3L10T	51,3	8,65
	72,55	9,55
3L30	52,3	31,65
	72,1	11,85
3L30T	51,8	30,9
	72,4	10,4

1. 3. Morfología de la superficie de los comprimidos

A simple vista, el aspecto de todos los comprimidos estudiados es similar, mostrando una superficie regular, lisa y homogénea. Sin embargo, al microscopio, se observan diferencias significativas entre los comprimidos que no han sido tratados térmicamente y los que sí se han sometido a dicho tratamiento.

A modo de ejemplo, en la Figura IV.6 se muestran las microfotografías correspondientes a la superficie de los comprimidos de fórmulas 3 y 3T.

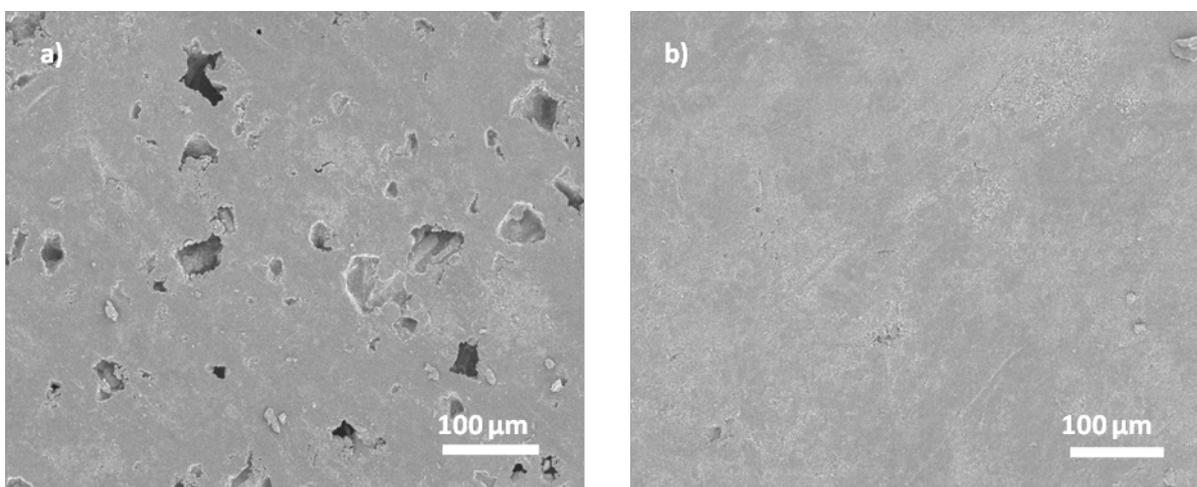


Figura IV. 6. Microfotografías de la superficie de los comprimidos (a) obtenidos por compresión directa (formulación 3) y (b) sometidos a tratamiento térmico posterior (formulación 3T).

En los comprimidos no tratados térmicamente, se observan las irregularidades superficiales y la porosidad propias de los comprimidos elaborados por compresión directa.

Por el contrario, en el caso del comprimido de la fórmula 3T, esas irregularidades son menos visibles y se observa una superficie mucho más lisa debido a la fusión y posterior solidificación del agente matricial contenido en la formulación. Como resultado, se ha producido una redistribución del material, provocando el alisado y un acabado superficial homogéneo y regular en su práctica totalidad.

Estos resultados concuerdan con los de investigaciones previas [Zhang Y, Tchao R y Schwartz JB, 2001]. Utilizando COM como agente matricial y como fármaco modelo Hidrocloruro de fenilpropanolamina, comprobaron que después del tratamiento térmico, la

estructura matricial conseguida cambia por el recubrimiento de las superficies de los comprimidos por la cera.

Igualmente, Rao M et al. [2009] observaron en las fotos de SEM de los comprimidos de COM tratados térmicamente, que se forma una estructura similar a una fina película que cubre la superficie en su totalidad. Eso indica que el tratamiento térmico ocasiona la fusión de la cera, su redistribución y el recubrimiento de las partículas de fármaco y excipientes.

2. Formulaciones elaboradas para seleccionar el porcentaje más adecuado de agente matricial.

2.1. Resultados de los ensayos de disolución

En primer lugar se desarrollan formulaciones para determinar el porcentaje de COM más adecuado para conseguir una liberación prolongada de teofilina.

La figura IV. 7 muestra los perfiles de disolución de los comprimidos con distinta proporción en material céreo. Se ha omitido la representación de los límites de la desviación estándar, ya que al ser tan estrechos (entre 0 y 1), se confunden con los propios puntos de las gráficas, son imperceptibles y en algunos casos se solaparían unos con otros, dificultando la identificación de cada perfil de disolución de forma independiente. No obstante, en la Tabla IV.8 se pueden consultar las DE de los puntos correspondientes a las 1, 2, 4, 6 y 8 horas del ensayo.

En las formulaciones que no han sido tratadas térmicamente (1, 2 y 3), al aumentar el contenido en cera, disminuye la velocidad de liberación, así como el porcentaje de fármaco liberado al final del ensayo.

Estos resultados concuerdan con los de Feng-Qian L et al. [2006], en los que se compararon los perfiles de disolución de comprimidos con diferentes porcentajes de COM obtenidos por compresión directa o por compresión de la dispersión sólida de igual proporción de agente matricial.

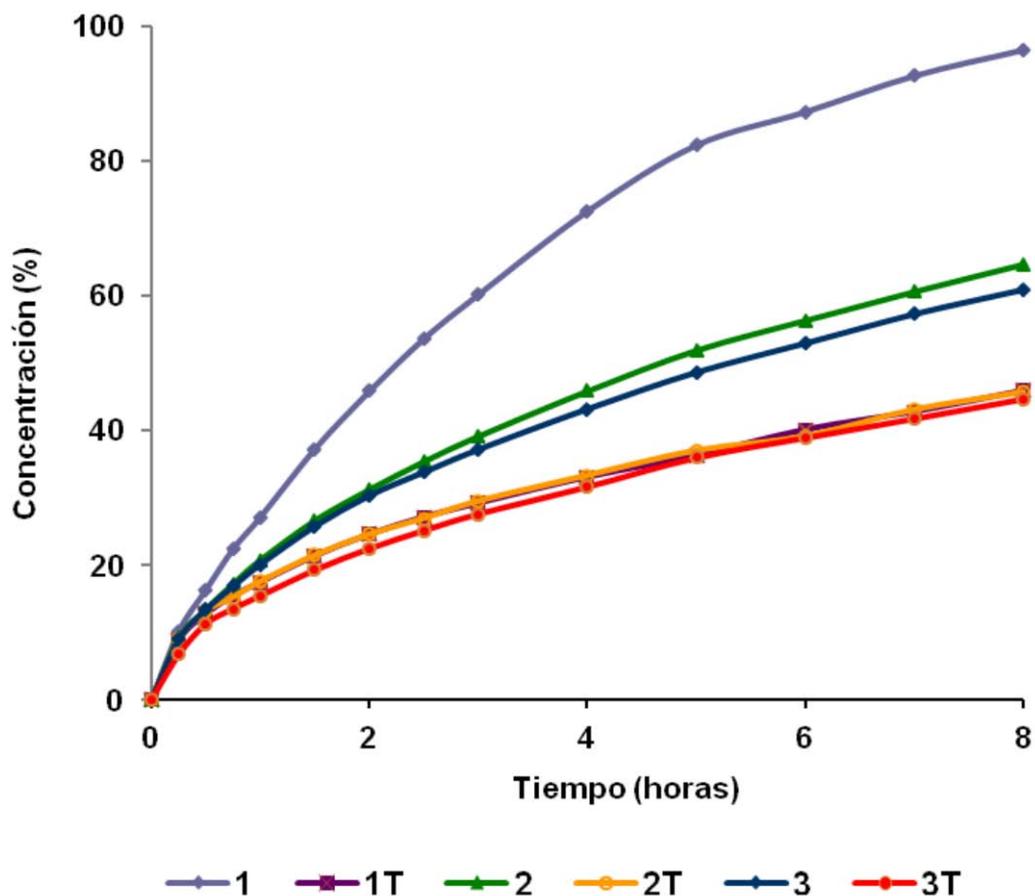


Figura IV.7. Perfiles de disolución de teofilina desde matrices lipídicas de COM.

La formulación 1, con el contenido más bajo en COM, 4%, produce una liberación demasiado rápida para ser considerada matriz de liberación prolongada, ya que el porcentaje de fármaco liberado a las cuatro horas del ensayo es de 72,58%, siendo del 96,4% al finalizar el ensayo. Las formulaciones con 8 y 12% de material céreo (2 y 3) muestran un porcentaje de fármaco liberado al final del ensayo de 64,70% y 60,89% respectivamente, más acordes con una liberación prolongada.

En las formulaciones tratadas térmicamente (1T, 2T y 3T) la cantidad de agente matricial no parece influir en la liberación de sustancia activa, ya que todas muestran unos perfiles de liberación similares, llegando a un 45% de liberación a las 8 h de ensayo.

El efecto del porcentaje de COM y del tratamiento térmico en la cesión del principio activo también se puede comprobar gráficamente, al confrontar las eficacias de disolución (ED) de las formulaciones mostradas en la Figura IV.8.

El análisis de ANOVA simple comparando las ED (%), presenta un valor de $p \leq 0,05$ entre las fórmulas con distinto porcentaje de COM no tratadas térmicamente, indicando que existen diferencias estadísticamente significativas entre ellas. El test de mínimas diferencias significativas establece que las tres formulaciones son diferentes, por lo que el porcentaje de COM en las formulaciones influye en la liberación de teofilina.

En el caso de los comprimidos que han sido sometidos a tratamiento térmico, el estudio comparativo de las ED por ANOVA simple muestra un valor de $p \geq 0,05$. Esto indica que la cantidad de material lipídico no influye significativamente en la liberación de teofilina.

Estudiando comparativamente en la misma Figura IV.8, cada formulación no tratada con su homóloga tratada térmicamente, se comprueba que dicho procedimiento muestra un efecto considerable en la disminución de la velocidad de liberación del fármaco. Tras el mismo estudio estadístico con las ED de las formulaciones tratadas térmicamente o no, se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre todas las fórmulas ($p \leq 0,05$), estableciendo el test de mínimas diferencias significativas, cuatro grupos homogéneos de fórmulas, las tres correspondientes a las formulaciones no tratadas y el cuarto grupo formado por las tres fórmulas tratadas térmicamente.

Estos resultados concuerdan con los de Zhang Y y Schwartz JB [2000, 2003] y Rao M et al. [2009] con COM. Estos últimos lo justifican explicando que el tratamiento térmico de los comprimidos por encima del punto de fusión de la cera provoca su fusión, redistribución y recubrimiento de las partículas de fármaco y excipientes. Esto origina nuevas superficies con una humectabilidad menor, responsable del retraso en la liberación del fármaco a partir de los comprimidos tratados térmicamente.

Tras estos estudios preliminares, se puede deducir que el método de elaboración parece influir más que la composición de los comprimidos en la liberación del fármaco.

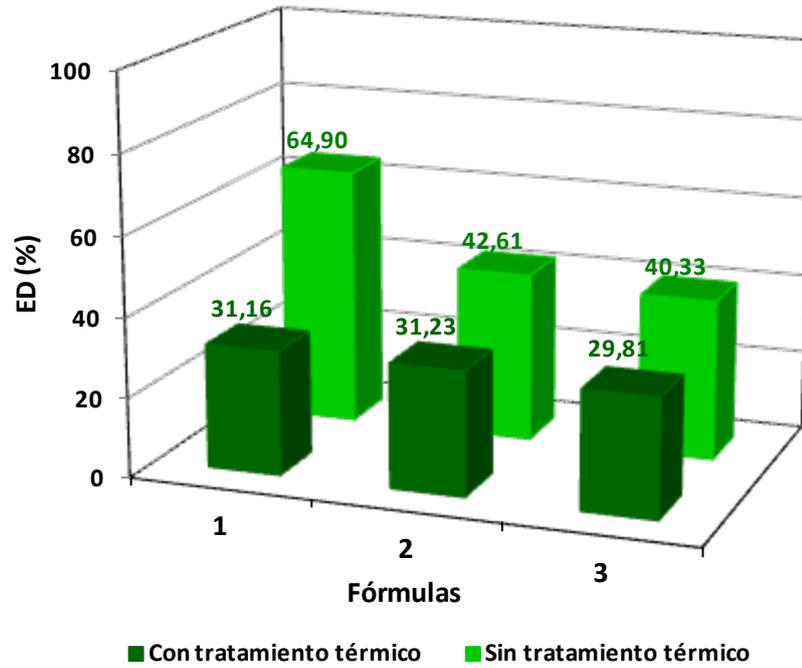
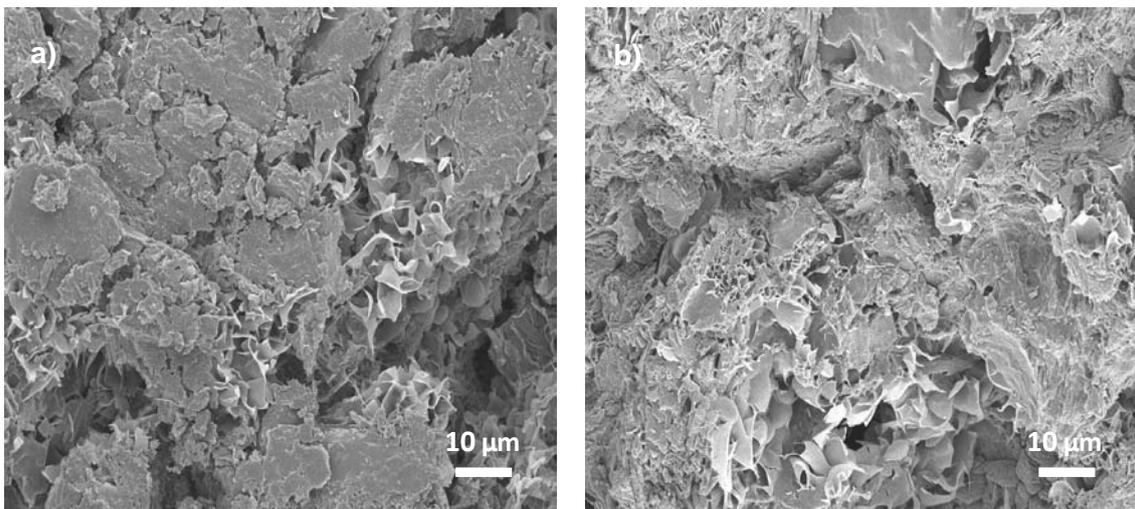


Figura IV. 8. Eficacias de disolución (ED%) de las formulaciones sin tratamiento (■) y con tratamiento térmico (■).

Con el fin de comprobar si estos resultados de los ensayos de disolución se pueden atribuir a la estructura de los comprimidos, se realizaron microfotografías de la superficie y corte transversal de los mismos a las 6 horas del ensayo de disolución. Como ejemplo representativo, en la Figura IV. 9, se muestran las microfotografías de los comprimidos con mayor cantidad de COM (formulaciones 3 y 3T).



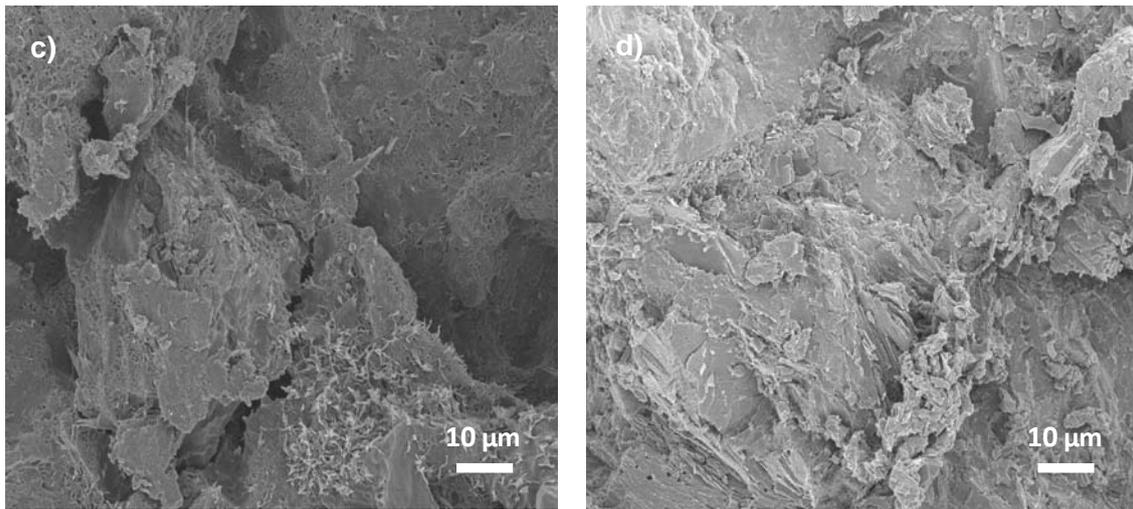


Figura IV. 9. Microfotografías de los comprimidos transcurridas seis horas de ensayo de disolución: Formulación 3 (a) superficie (b) corte transversal; Formulación 3T (c) superficie (d) corte transversal).

Por el contrario, en los comprimidos sometidos a tratamiento térmico, el aspecto, tanto de la superficie como del corte transversal (Figura IV. 9, c y d), muestra una estructura mucho más compacta a pesar de permanecer seis horas en contacto con el medio de disolución. Los canalículos son prácticamente inexistentes, ya que el COM tras su fusión, se reparte uniforme y homogéneamente formando un comprimido más compacto. Los poros y canales que la estructura pudiera presentar tras la compresión, se rellenan y desaparecen a consecuencia de la redistribución del material céreo fundido. Una vez solidificado, la estructura de la matriz dificulta más la penetración del medio acuoso al interior y como resultado, la teofilina permanece “atrapada” en el comprimido, viendo ralentizada su liberación al medio de disolución.

La Tabla IV. 7 recoge los parámetros y el ajuste de los datos de disolución de estas fórmulas a las ecuaciones cinéticas antes indicadas.

Comparando el ajuste de los datos a las ecuaciones cinéticas de orden cero, primer orden e Higuchi para todos los comprimidos, la ecuación de raíz cuadrada es la que mejor explica la liberación de teofilina, debido fundamentalmente a su difusión, una vez disuelta, a través de los poros llenos de agua de la matriz. Los valores de k_H disminuyen a medida que aumenta el porcentaje de material céreo en los comprimidos no tratados térmicamente, siendo de 38 % $h^{-1/2}$ para la fórmula 1 y de 24 y 22 % $h^{-1/2}$ para la 2 y la 3, respectivamente. Sin embargo, las formulaciones tratadas térmicamente presentan un valor de k_H menor y similar en los tres casos (aproximadamente 16 % $h^{-1/2}$).

Tabla IV. 7. Constantes cinéticas y coeficientes de correlación obtenidos para las fórmulas base.

		Fórmulas					
		1	1T	2	2T	3	3T
Orden 0	k_0 (% h ⁻¹)	11,908	4,899	7,456	4,874	6,934	4,986
	r^2	0,9324	0,9086	0,9382	0,9057	0,9334	0,9272
Primer Orden	k_1 (h ⁻¹)	-0,389	-0,068	-0,124	-0,068	-0,110	-0,068
	r^2	0,9813	0,9528	0,9382	0,9503	0,9822	0,9642
Higuchi	k_H (% h ^{-1/2})	37,940	15,884	23,790	15,823	22,190	16,012
	r^2	0,9891	0,9981	0,9982	0,9975	0,9989	0,9994
Mixta	k_0	-3,099	-0,644	-0,544	-0,723	-0,656	-0,465
	k_H	49,962	17,733	26,135	17,902	24,731	17,645
	r^2	0,9946	0,9993	0,9995	0,9990	0,9998	0,9995
Peppas	k_P (% h ⁻¹)	27,183	17,438	20,537	17,576	19,939	15,337
	n	0,667	0,466	0,570	0,461	0,553	0,526
	r^2	0,9929	0,9991	0,9987	0,9988	0,9986	0,9964

Al ajustar los datos a la ecuación propuesta por Peppas, el valor del exponente de liberación (n) en todos los casos es ligeramente superior a 0,45. Esto es indicativo de que en la cesión del principio activo pueden estar implicados fenómenos de erosión y de difusión a través de la matriz.

En efecto, en todas las fórmulas, la ecuación cinética que mejor explica la liberación es la correspondiente a la de cinética mixta, con valores de $k_0 \ll k_H$, indicando un claro predominio de la difusión sobre la erosión, como ya se ha comentado.

2.2. Ensayos de erosión y de captación de agua

La Figura IV.10 muestra el grado de erosión que presentan los comprimidos de las distintas formulaciones, transcurridas 1, 2, 4 y 6 horas de ensayo (se ha omitido el tiempo de 8 horas ya que algunos comprimidos habían perdido su estructura).

En la Tabla IV.8 se recogen los resultados de los ensayos de disolución, erosión y captación de agua, para las mismas fórmulas a las 1, 2, 4, 6 y 8 horas de ensayo. Todos los datos se acompañan de sus correspondientes desviaciones estándar (DE).

La captación de agua de los comprimidos durante el ensayo de disolución se determina con fines comparativos para estudiar cómo se modifica cuando se añaden los promotores de disolución.

Tanto en la figura como en la tabla, se observa claramente cómo en los comprimidos no tratados térmicamente, a medida que aumenta el contenido en COM, el porcentaje de comprimido erosionado disminuye; la erosión mostrada a las seis horas del ensayo de disolución por los comprimidos de la formulación 1 es la mayor de todas (93,61%). Esto representa 1,3 y 1,7 veces mayor que la de las fórmulas 2 y 3 respectivamente.

Las formulaciones tratadas térmicamente presentan un grado de erosión menor que las que no fueron tratadas. Es de destacar que se consigue un perfil de erosión muy similar en los comprimidos de menor porcentaje de COM, que han sido sometidos a tratamiento térmico (formulación 1T) que en los que llevan el mayor porcentaje de COM, sin dicho tratamiento (formulación 3).

Esto corrobora lo observado en las microfotografías: el tratamiento térmico consigue que se forme una matriz más compacta y consistente.

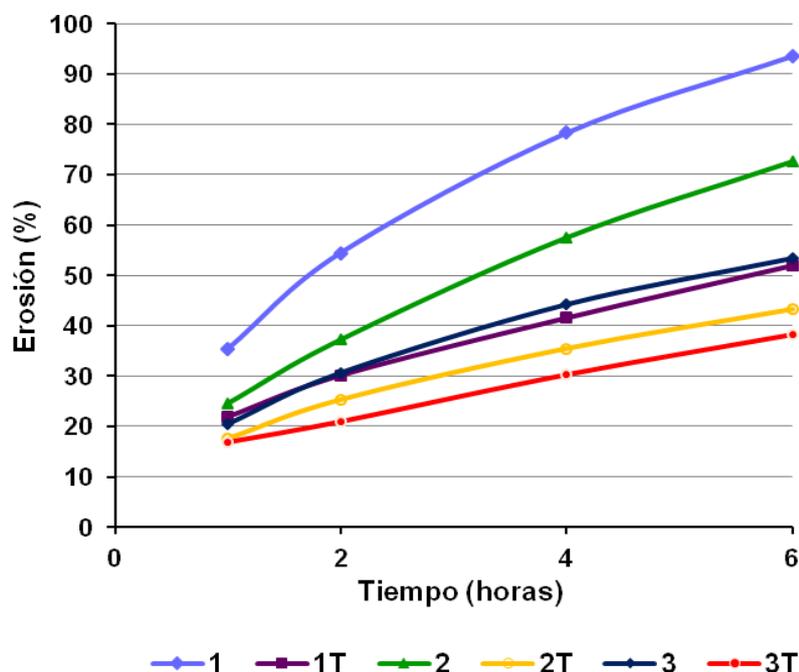


Figura IV. 12. Perfiles de erosión de fórmulas base.

Tabla IV. 8. Porcentaje de teofilina disuelto **C(%)**, porcentaje de erosión **E(%)** y porcentaje de captación de agua **H(%)** de las formulaciones base.

Fórmulas	Tiempo (horas)					
	1	2	4	6	8	
1	C(%)	27,148 ± 1,691	45,851 ± 1,384	72,582 ± 1,115	87,347 ± 1,190	96,544 ± 1,371
	E(%)	35,263 ± 1,571	54,428 ± 1,269	24,568 ± 0,166	93,608 ± 3,775	31,233 ± 1,774
	H(%)	10,493 ± 0,664	11,563 ± 0,782	14,351 ± 0,253	24,692 ± 7,031	29,222 ± 12,893
1T	C(%)	17,478 ± 0,482	24,568 ± 0,166	33,068 ± 0,614	40,081 ± 0,840	45,857 ± 0,291
	E(%)	21,945 ± 2,076	30,168 ± 0,238	41,561 ± 2,168	51,945 ± 0,531	53,773 ± 0,564
	H(%)	7,207 ± 3,510	11,756 ± 0,144	22,310 ± 1,423	28,840 ± 0,641	32,011 ± 0,552
2	C(%)	27,148 ± 1,691	31,233 ± 1,774	45,855 ± 1,488	56,362 ± 1,520	64,701 ± 1,667
	E(%)	24,525 ± 1,023	37,206 ± 0,545	57,438 ± 2,127	72,555 ± 1,796	67,803 ± 0,835
	H(%)	8,995 ± 0,962	10,590 ± 0,105	17,660 ± 0,412	19,560 ± 0,941	18,810 ± 0,581
2T	C(%)	17,573 ± 0,267	24,556 ± 0,742	33,300 ± 1,199	39,102 ± 1,265	45,640 ± 2,088
	E(%)	17,658 ± 0,523	25,376 ± 0,218	35,478 ± 0,760	43,246 ± 0,873	48,502 ± 0,652
	H(%)	8,898 ± 1,845	15,622 ± 3,893	23,308 ± 1,209	26,496 ± 0,705	33,793 ± 3,413
3	C(%)	20,116 ± 0,971	30,335 ± 0,670	43,179 ± 0,767	52,931 ± 0,813	60,896 ± 0,941
	E(%)	20,408 ± 0,976	30,622 ± 0,802	44,278 ± 0,643	53,479 ± 1,207	58,974 ± 0,419
	H(%)	9,059 ± 0,484	16,490 ± 2,608	22,644 ± 2,465	30,811 ± 1,150	23,481 ± 0,422
3T	C(%)	15,460 ± 1,082	22,464 ± 1,326	31,637 ± 1,521	38,918 ± 1,566	44,672 ± 1,975
	E(%)	16,756 ± 0,117	20,908 ± 0,962	30,299 ± 1,395	38,324 ± 0,601	44,374 ± 1,918
	H(%)	3,026 ± 3,941	10,840 ± 1,118	19,044 ± 1,438	21,314 ± 2,894	29,138 ± 0,919

Por último, respecto al porcentaje de captación de agua (Tabla IV. 8), los comprimidos toman un porcentaje de medio de disolución de 18 a 33%, a consecuencia principalmente de la hidrofilia de la lactosa. Estos resultados, se recogen a título comparativo con los de las formulaciones a las que se les adicionan los agentes promotores de disolución.

Estos estudios de disolución, junto con los estudios reológicos, permiten seleccionar las formulaciones base más adecuadas. Se eligen las formulaciones 2 y 3 (con un 8% y un 12% de COM respectivamente), ya que los comprimidos formulados con estas proporciones presentan unas propiedades de flujo más adecuadas, un perfil de liberación más propio de una liberación prolongada y una estructura matricial más consistente y menos erosionable tras el ensayo de disolución.

3. Formulaciones elaboradas para seleccionar los agentes promotores de disolución

Para estudiar la influencia que pueden ejercer distintos excipientes sobre la cesión del principio activo a partir de estas matrices, se fueron añadiendo los siguientes componentes en distintas proporciones:

Estearato de polyoxil 40 (Myrj® 52)

Polivinilpirrolidona (Kollidon® 25)

Polietilenglicol (PEG 1500 y PEG 8000)

Mezcla de PEG y propilenglicol (Lutrol® F68 y Lutrol® F 127)

En las Figuras IV.11 y IV.12, se muestran los perfiles de liberación de las formulaciones base que contienen un 5 y un 10% de Myrj respectivamente.

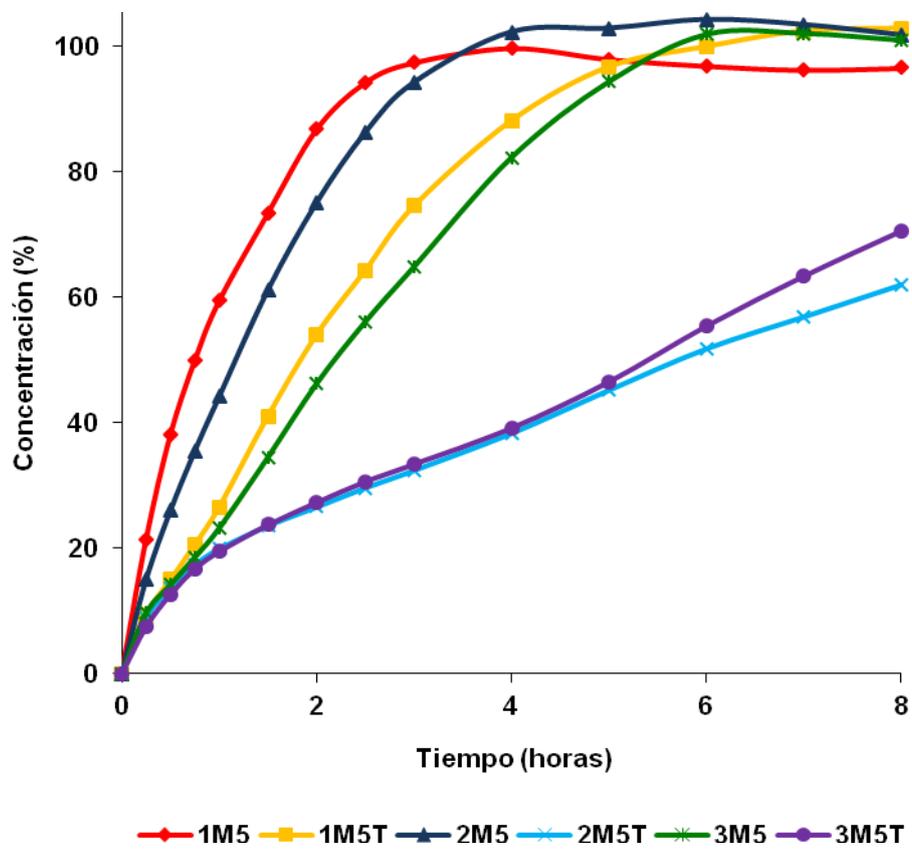


Figura IV.11. Perfiles de liberación de fórmulas base con un 5% Myrj.

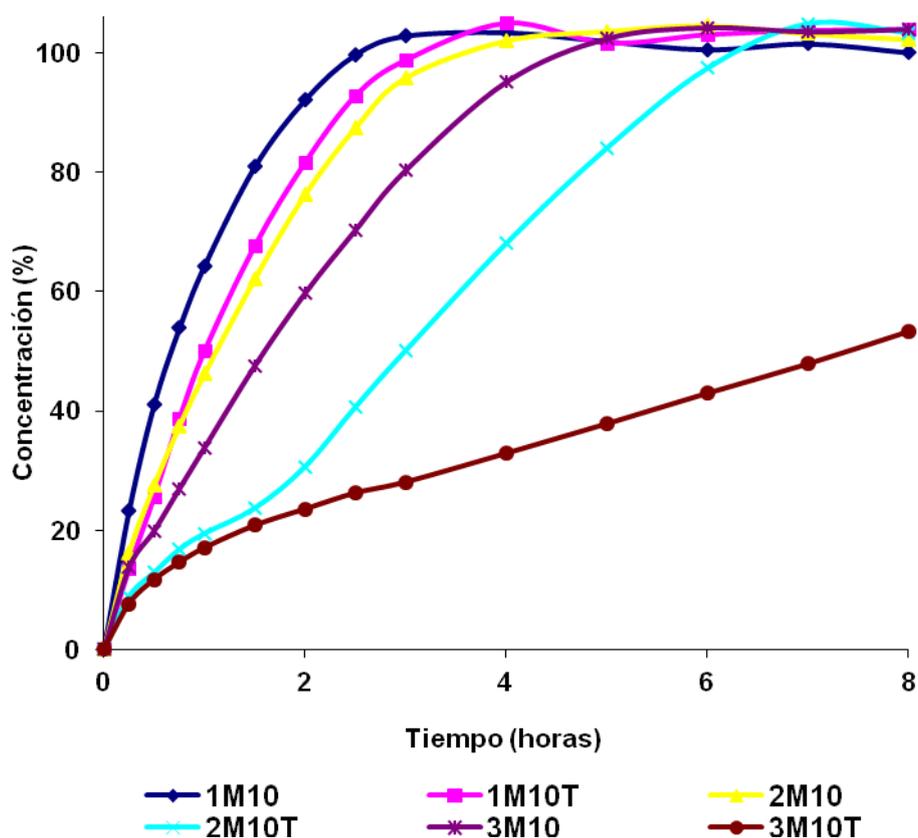


Figura IV.12. Perfiles de liberación de fórmulas base con un 10% Myrj.

Se puede comprobar que, en general, la presencia de un 5 o un 10% de este excipiente aumenta tanto la velocidad de liberación de teofilina en los comprimidos que éstos se comportan como un comprimido de liberación convencional, puesto que entre las dos y cuatro horas de ensayo han cedido prácticamente la totalidad de la dosis. Se pueden excluir de este comentario los comprimidos que tienen mayor proporción de COM y han sido tratados térmicamente (formulaciones 2M5T, 3M5T y 3M10T). En estos últimos, la presencia de Myrj, en las proporciones estudiadas, no modifica prácticamente el perfil de disolución (ni entre ellos ni respecto a las formulaciones base, 2T y 3T).

También se estudiaron cómo influyen el PEG 1500 y PEG 8000 en la cesión de los comprimidos no tratados térmicamente, con un 4% de COM (formulación 2). En la Figura IV.13 se recogen los perfiles de liberación correspondientes a los comprimidos con un 5, 10 y 30% de cada uno. Se constata que, a esas proporciones, presentan una liberación muy similar entre todos ellos y también en relación a la formulación base (formulación 2).

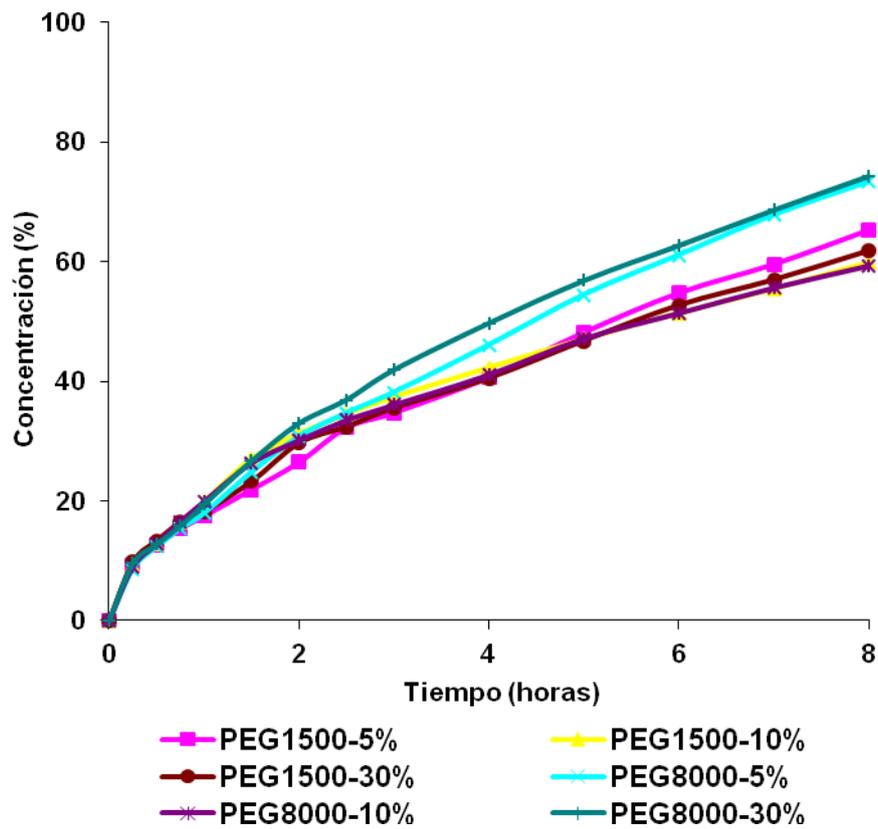


Figura IV. 13. Perfiles de liberación de fórmulas base con un 5, 10 y 30% de PEG 1500 y PEG 8000.

A la vista de los resultados obtenidos, se concluye que ni el PEG 1500, ni el PEG 8000, consiguen aumentar la liberación de teofilina lo suficiente para considerarlos aptos como agentes promotores de la disolución en el caso de estas formulaciones. Por consiguiente, no se estudiaron estos derivados en comprimidos tratados térmicamente, suponiendo que aún tendrían menos influencia sobre la liberación.

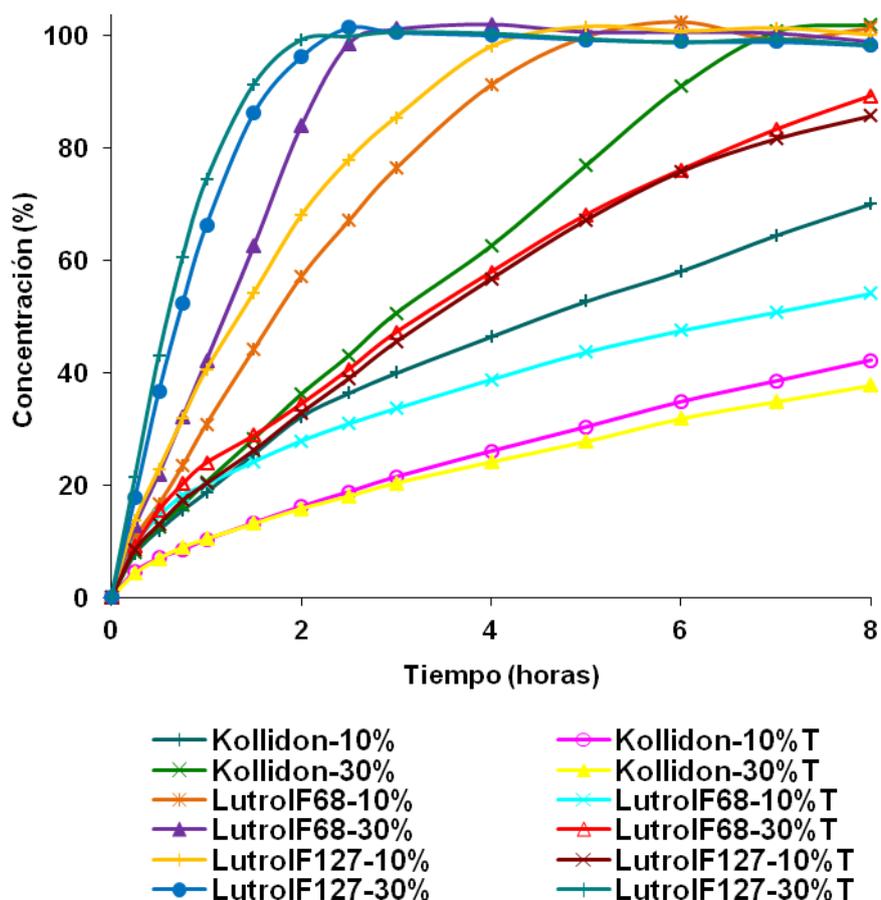


Figura IV.14. Perfiles de liberación de fórmulas base con un 10 y 30% de K25, F68 y Lutrol® F127.

Por último, se estudió la influencia de un 10% o un 30% de Lutrol® F68, Lutrol® F127 y Kollidon® K25. Para ello se utilizó también la formulación base 2, por ser la del porcentaje intermedio de COM. En la Figura IV.14 se muestran los perfiles de disolución de los comprimidos preparados con los dos procedimientos estudiados.

El lutrol F127 ejerce un efecto acelerador de la liberación de la teofilina, tanto sin como con tratamiento térmico; éste consigue un aumento excesivo en los perfiles de liberación de teofilina para considerar las fórmulas de liberación prolongada, por lo que se desestima su utilización.

Sin embargo, con el Kollidon® 25 y el Lutrol® F68 se alcanza una cesión más adecuada para poder clasificarlas a las fórmulas como de liberación controlada.

De estos estudios de disolución realizados con los diversos promotores de disolución, se han considerado como óptimos para lograr una liberación prolongada de la teofilina a partir de comprimidos matriciales lipídicos, el Kollidon® 25 y el Lutrol® F68 en las concentraciones de 10 y 30%.

4. Formulaciones con Kollidon® 25 (K25)

4. 1. Ensayos de disolución

Se han separado en dos gráficas los perfiles de disolución correspondientes a los comprimidos con un 8% de COM (Figura IV.15) y con un 12% de COM (Figura IV.16). Los resultados numéricos correspondientes, se pueden comprobar en la Tabla IV.10.

El K25 consigue incrementar la velocidad y cantidad de teofilina que liberan los comprimidos en relación con sus homologas sin este promotor; las fórmulas base 2 y 3 liberan menor cantidad de fármaco en todos los casos que las formulaciones que incluyen F68 en su composición.

La adición de K25 a las fórmulas con 8% de COM (fórmula 2), incrementa considerablemente la velocidad de liberación de los comprimidos, siendo la cantidad cedida 1,5 veces mayor que la de los comprimidos sin promotor de la liberación. Es suficiente un 10% de K25 para conseguir un aumento considerable en la velocidad de liberación y en el porcentaje de fármaco liberado a las ocho horas de ensayo. El tratamiento térmico ralentiza la liberación hasta tal extremo que la cantidad cedida al final del ensayo (8 horas) no llega al 50% de la dosis (250 mg). Por ejemplo, la fórmula 2K10, presenta un porcentaje de liberación de, aproximadamente, el 90 % a las ocho horas de ensayo. En el caso de la fórmula con la misma composición pero sometida a tratamiento térmico, 2K10T, la liberación de teofilina se ve reducida a la mitad en el mismo tiempo.

De la misma forma ocurre para el par constituido por las fórmulas 2K30 y 2K30T. La liberación que presenta la formulación 2K30 es del 100 % al final del ensayo, mientras que los comprimidos correspondientes a la 2K30T, tan sólo liberan un 45% de la dosis.

El efecto del K25 incorporado a la fórmula 3 (12% de COM), no es tan significativo como en la fórmula 2, debido a la mayor proporción de componente lipídico. Como se observa en la Figura IV. 15, a baja concentración de K25 (10%), no se origina ningún cambio en la velocidad y la cantidad de fármaco liberado (perfiles de la curva de liberación superponibles). Se necesita un 30% de K25 para que la velocidad de disolución se vea incrementada. Cuando a los

comprimidos de estas formulaciones, se les aplica el tratamiento térmico, el K25 en lugar de actuar como acelerador de disolución, ejerce el efecto contrario. Este hecho se puede atribuir a que durante el tratamiento térmico, el COM funde y las cadenas poliméricas de K25 se mueven, difunden hacia el interior de la matriz. Posteriormente, el enfriamiento de estos materiales originará una estructura más consistente y de menor porosidad que dificultará la entrada de medio de disolución y la consiguiente salida de la teofilina disuelta. Estos resultados concuerdan con los aportados por Nashiru B et al. [1998], utilizando matrices de Eudragit® NE40D con diclofenaco sódico como sustancia activa.

Del estudio comparativo de los dos grupos de comprimidos sin tratamiento térmico, se puede deducir que, cuanto mayor es el porcentaje de COM, los comprimidos ceden más lentamente el principio activo, como era de esperar. Así, si enfrentamos la fórmula 2K10 con la 3K10, se observa una disminución del porcentaje de principio activo liberado al final del ensayo, pasando de ser de casi un 90 % en el primer caso hasta aproximadamente un 60% en el segundo. Este descenso tan pronunciado se puede atribuir a la sustitución parcial de la lactosa (hidrosoluble) por el agente matricial lipídico. Téngase en cuenta que la alta disolución de la lactosa en el medio de disolución acuoso, consigue que se formen poros y canalículos en la estructura del comprimido, facilitando así la salida del principio activo disuelto. Estos resultados concuerdan con los encontrados por Li F-Q et al. [2006], en matrices a base de COM, utilizando ferulato sódico como principio activo.

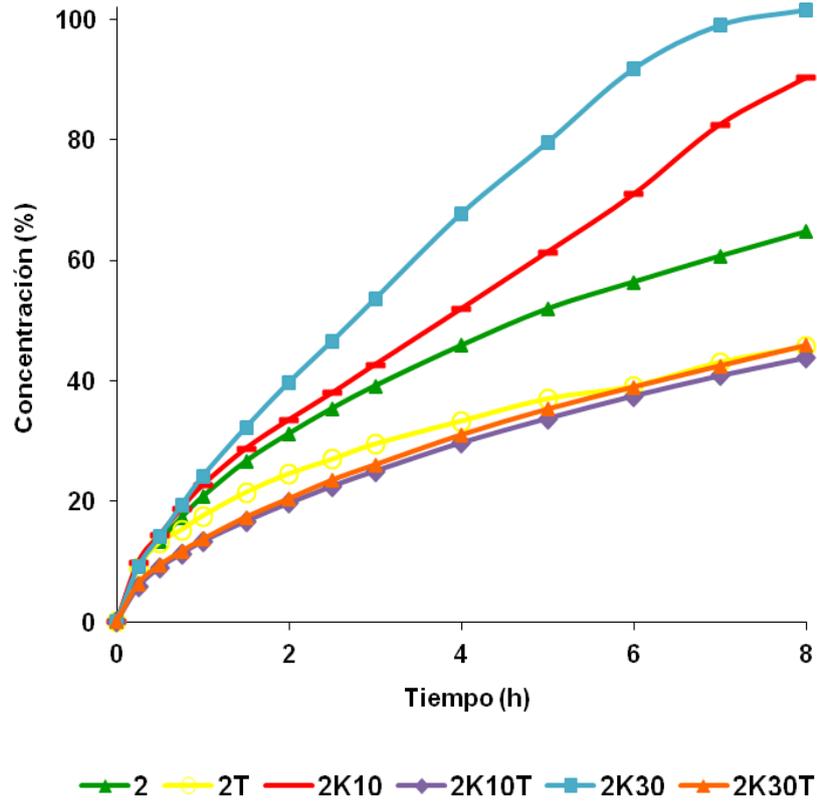


Figura IV. 15. Perfiles de disolución de teofilina a partir de formulaciones con 8% de COM y K25.

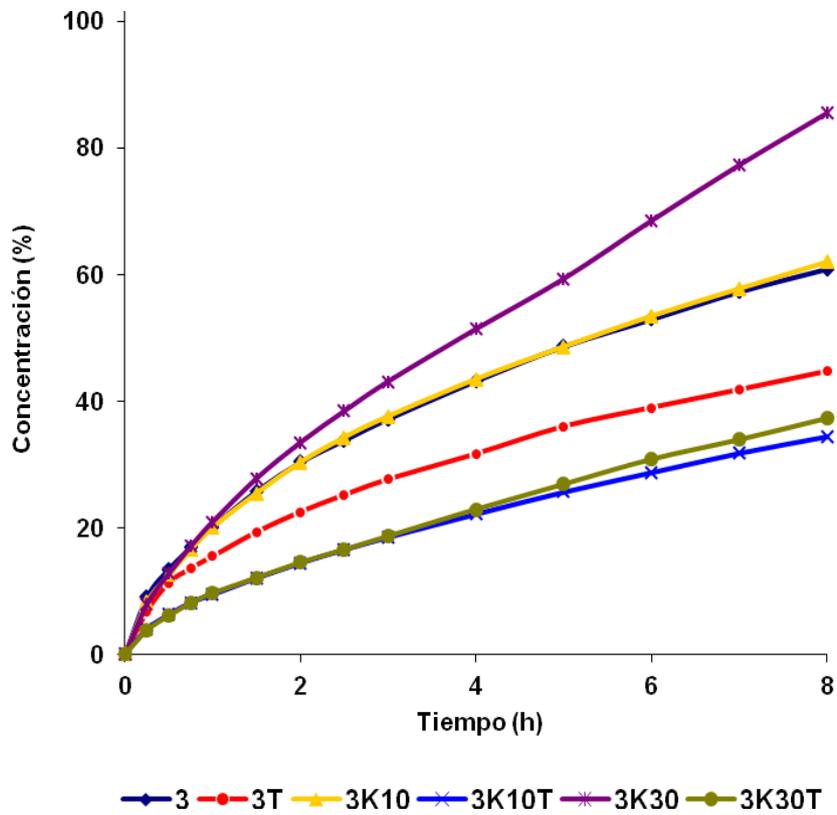


Figura IV. 16. Perfiles de disolución de teofilina a partir de formulaciones con 12% COM y K25.

Si se incrementa la hidrofilia de la matriz con la adición de un 30% de K25 (fórmulas 2K30 y 3K30), se consigue una liberación del 100% y del 85,40% de la sustancia activa contenida respectivamente.

Haciendo este mismo estudio comparativo en los comprimidos tratados térmicamente, la presencia de K25 no afecta prácticamente a los que tienen un 8% de COM, mientras que en los que tienen un 12%, en lugar de actuar como acelerador de disolución, ejerce el efecto contrario, debido al efecto anteriormente comentado de la movilidad de las cadenas poliméricas. Si se comparan por parejas ambos grupos de formulaciones (2K10T con 3K10T y 2K30T con 3K30T), el porcentaje de fármaco liberado en las que contienen un 12% de COM disminuye alrededor de un 10%.

Se comprueba que el tratamiento térmico afecta a la velocidad de liberación y al porcentaje de teofilina liberada al final del ensayo. En efecto, para todas las formulaciones ensayadas, los comprimidos tratados térmicamente liberan, al cabo de 8 horas de ensayo, la mitad del porcentaje de principio activo que sus homólogas no tratadas térmicamente.

Tratamiento estadístico de los resultados de disolución

Si comparamos las ED mostradas en la Figura IV.17, se pueden realizar estos mismos comentarios, ya que en la mayoría de las formulaciones el tratamiento térmico reduce a casi la mitad la eficacia de disolución respecto a las homólogas sin dicho tratamiento.

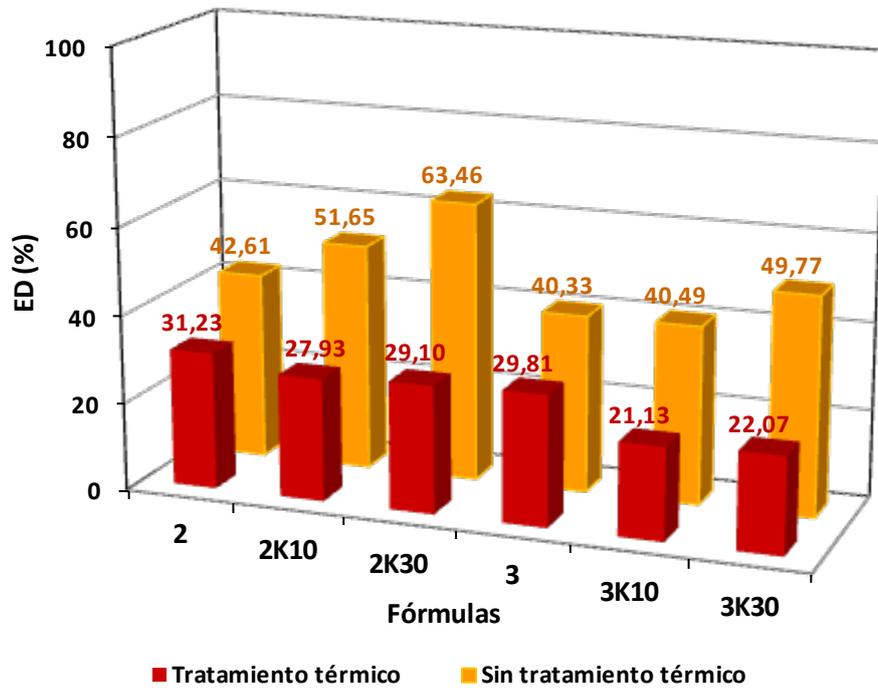


Figura IV.17. Eficacias de disolución (ED %) de las formulaciones con K25 sin tratamiento (■) y con tratamiento térmico (■).

Al comparar las eficacias de disolución (ED) mostradas en la Figura IV.17, se pueden realizar estos mismos comentarios, ya que en la mayoría de las formulaciones el tratamiento térmico reduce a casi la mitad la eficacia de disolución respecto a las homólogas sin dicho tratamiento.

Se ha aplicado un análisis ANOVA multifactorial a las ED para estudiar la influencia de dos factores sobre la liberación de teofilina: cantidad de COM y cantidad de promotor de liberación.

Se comprueba que tanto en los comprimidos sin tratar térmicamente como en los tratados, la influencia de los dos factores sobre la ED es estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) sobre la liberación. Por el método de mínimas diferencias significativas se han identificado dos grupos de fórmulas, las que contienen 8% de COM y las que llevan 12 % de COM.

Respecto al contenido en K25, el valor de p ($\leq 0,05$) indica que también tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la liberación del fármaco. En las fórmulas sin tratamiento, al aplicar la comparación múltiple, se identifican tres grupos de fórmulas, el constituido por las

Resultados y discusión

fórmula base (sin K25), el de las que contienen en 10 % de K25 y el tercer grupo formado por las que contienen 30% de K25. Por el contrario, en los comprimidos tratados térmicamente se detectan sólo dos grupos de fórmulas las que contienen promotor de la liberación y las que no lo tienen.

Según el gráfico de interacción de ambos factores, la ED de los comprimidos no tratados con 8 % de COM, se incrementa notablemente con la incorporación de K25. No obstante, en las fórmulas que contienen 12% de COM, el efecto de K25 sobre la liberación sólo es significativo con un 30 % de K25 (Figura IV.18.a).

Este mismo gráfico en los comprimidos tratados térmicamente, muestra que la presencia de K25 afecta a la ED, pero no así el porcentaje, sea cual sea su contenido en COM (Figura IV. 18.b).

Si analizamos de forma independiente cada grupo de fórmulas (sin tratamiento y con tratamiento) mediante ANOVA simple, encontramos que las formulas de cada grupo son significativamente diferentes ($p \leq 0,05$). La comparación múltiple de las ED revela la existencia de tres grupos de fórmulas en los comprimidos no tratados, mientras que en los comprimidos tratados térmicamente, se identifican dos grupos. En las gráficas de medias (Figura IV.19.a y b) mostramos de forma gráfica las formulaciones que componen cada grupo.

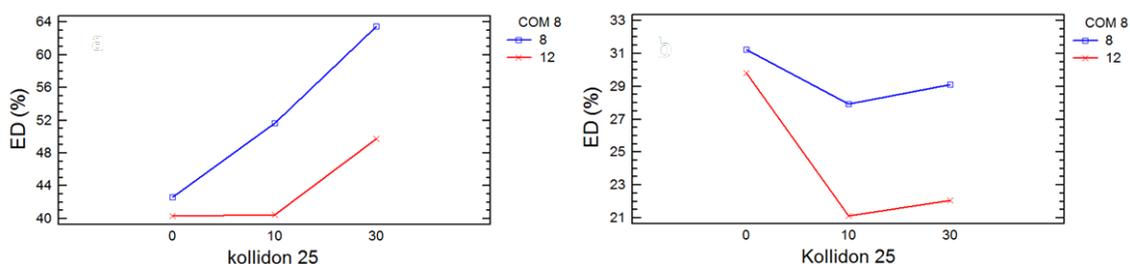


Figura IV.18. Interacción entre los factores estudiados: Porcentaje de COM y porcentaje de K25

(a) sin tratamiento térmico y (b) con tratamiento térmico.

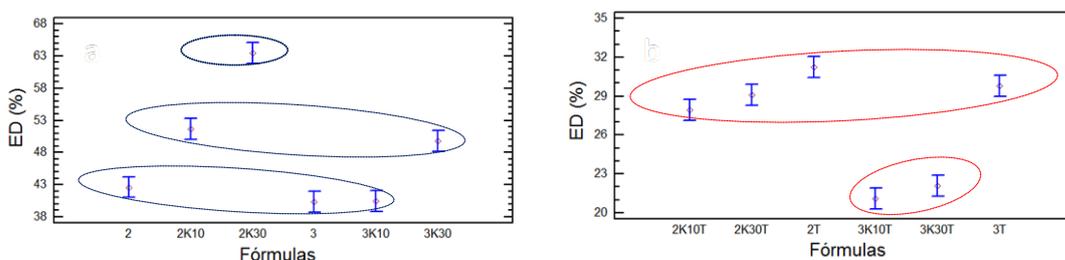


Figura IV.19. Medias de ED de las fórmulas estudiadas con K25: (a) sin tratamiento térmico y

(b) con tratamiento térmico.

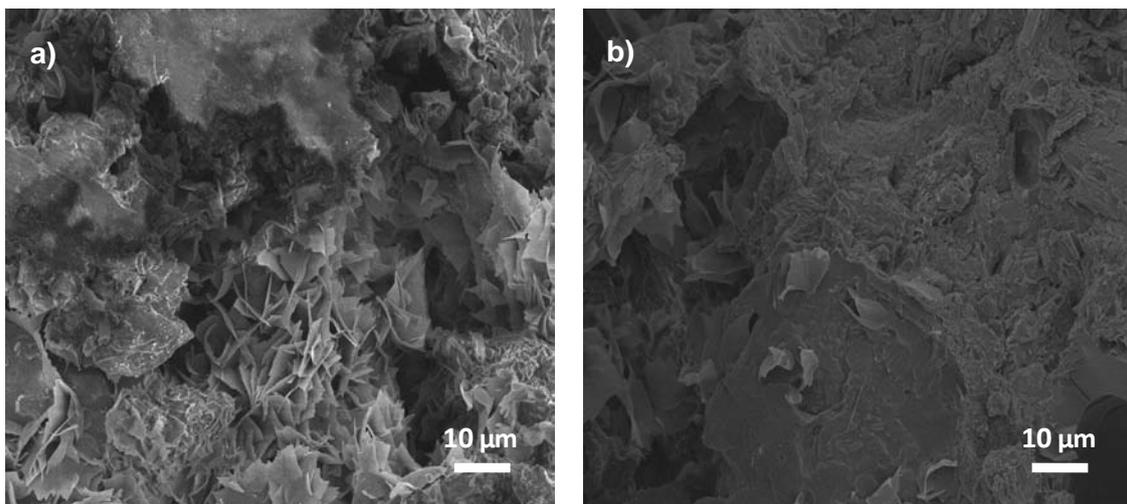
De todo este estudio se puede indicar que el tratamiento térmico *enmascara* el efecto de la concentración del COM y del K25 sobre la liberación de teofilina, puesto que todas las fórmulas muestran un comportamiento similar, liberando al final del ensayo menos del 50% de la dosis.

Para comprobar si las microfotografías (SEM) pueden corroborar estas deducciones, se muestran en la figura IV.20, la superficie y el corte transversal de los comprimidos de las formulaciones 3K30 y 3K30T a las seis horas del ensayo de disolución.

Estudio microscópico (SEM) de la superficie y corte de los comprimidos tras seis horas de ensayo de disolución

La superficie de los comprimidos elaborados con la formulación 3K30 a las 6 horas de ensayo de disolución (Figura IV.20. a), se muestra totalmente erosionada, con numerosos poros y canalículos debidos a la disolución del material hidrofílico de la fórmula (lactosa y K25).

En el corte transversal de estos comprimidos tras las seis horas de ensayo (Figura IV.20 b), se comprueba un gran número de canalizaciones y un gran tamaño de poro, que permiten que el fármaco disuelto, difunda fácilmente hacia el exterior.



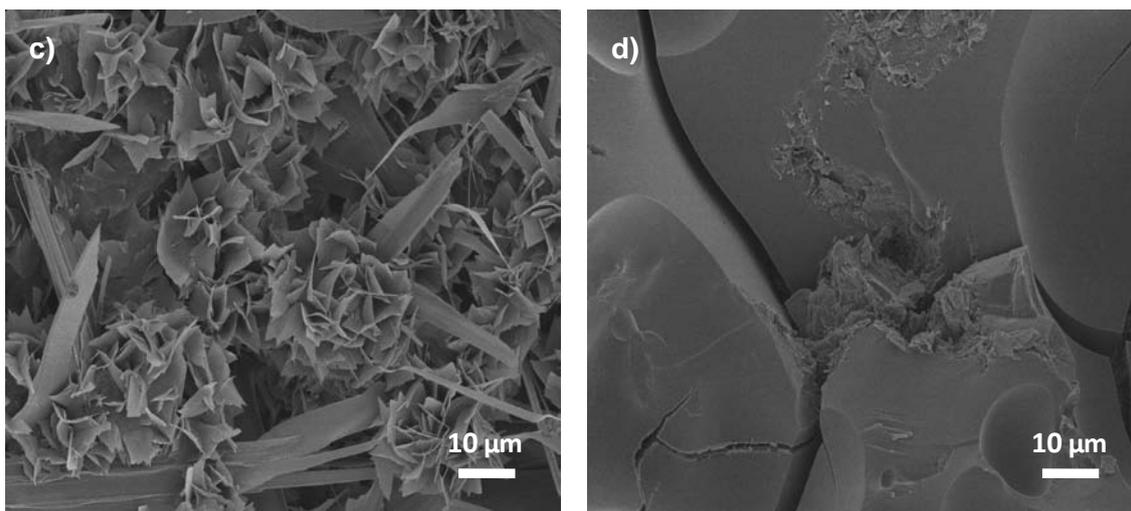


Figura IV. 20. Microfotografías de los comprimidos a las 6 horas del ensayo de disolución: Formulación 3K30 (a) superficie y (b) corte transversal; Formulación 3K30T (c) superficie y (d) corte transversal.

Se aprecia una notable diferencia, con los comprimidos sometidos a tratamiento térmico, ya que la superficie (Figura IV.20 c) se presenta mucho menos porosa. Los canales formados son menos numerosos y la estructura no queda tan atravesada por canalículos, presentando formas aciculares. Éstas se atribuyen a la fusión y posterior resolidificación del COM, ya que están ausentes en la superficie de la fórmula 3K30, que no ha sido sometida al tratamiento térmico.

El corte transversal (Figura IV.20 d) también aporta diferencias, siendo mucho más limpio el que presenta la fórmula tratada térmicamente 3K30T (superficie más lisa y compacta y con escaso número de poros); además se aprecia la superficie de acoplamiento de las partículas, quedando espacios entre éstas, por donde ha difundido el agua hacia el interior de la matriz. Por consiguiente, la matriz permanece más intacta e inalterable tras haber sufrido el calentamiento que provoca la fusión, redistribución y homogeneización de la disposición particular, tanto del agente matricial (COM), como del promotor de la disolución empleado (K25).

Ajuste cinéticos de los resultados del ensayo de disolución

La Tabla IV.9 recoge los parámetros cinéticos y el ajuste de los datos de disolución de estas fórmulas a las ecuaciones cinéticas antes indicadas.

Comparando el ajuste de los datos a las ecuaciones cinéticas de orden cero, primer orden e Higuchi, todas las formulaciones presentan una buena correlación ($r^2 \geq 0,90$), aunque a la cinética de raíz cuadrada es a la que mejor se ajustan.

Según la ecuación de Peppas, el valor del exponente de liberación (n) en todos los casos está comprendido entre 0,45 y 1, indicando una liberación no fickiana (anómala).

Este valor de “n” aumenta en presencia de K25, tanto en los comprimidos sin tratar térmicamente como en los tratados. Este aumento es tanto mayor, cuanto mayor es el porcentaje de K25 presente, lo que indica que este agente favorece la formación de canales y poros en el comprimido, provocando una erosión, responsable (junto con la difusión del fármaco disuelto), de la liberación del fármaco.

En efecto, la correlación de los datos con la ecuación de Higuchi es alta pero menor en casi todas las fórmulas con K25 que en aquéllas que no lo llevan (ver Tabla IV.7).

Tabla IV. 9. Constantes cinéticas y coeficientes de correlación obtenidos para las fórmulas con K25.

		Fórmulas							
		2K10	2K10T	2K30	2K30T	3K10	3K10T	3K30	3K30T
Orden 0	k_0 (% h ⁻¹)	10,428	5,054	12,899	5,272	7,085	4,016	9,987	4,376
	r^2	0,9853	0,9549	0,9734	0,9562	0,9357	0,9693	0,9793	0,9797
Primer Orden	k_1 (h ⁻¹)	-0,249	-0,068	-0,512	-0,072	-0,113	-0,050	-0,213	-0,055
	r^2	0,9402	0,9817	0,8416	0,9835	0,9839	0,9856	0,9722	0,9927
Higuchi	k_H (% h ^{-1/2})	32,090	15,973	40,021	16,647	22,636	12,563	30,960	13,566
	r^2	0,9750	0,9966	0,9792	0,9964	0,9981	0,9913	0,9835	0,9839
Mixta	k_0 (% h ⁻¹)	7,060	0,714	3,818	0,874	-0,804	1,225	4,267	2,036
	k_H (% h ^{-1/2})	10,376	14,077	30,080	14,234	25,826	9,035	18,573	7,533
	r^2	0,9983	0,9998	0,9940	0,9998	0,9940	0,9998	0,9997	0,9999
Peppas	k_P (% h ⁻¹)	22,480	13,225	24,127	13,871	19,346	9,462	20,540	9,404
	n	0,634	0,581	0,724	0,575	0,579	0,618	0,677	0,651
	r^2	0,9959	0,9998	0,9987	0,9998	0,9968	0,9997	0,9994	0,9989

La ecuación de cinética mixta es la que mejor explica la liberación del principio activo. En todos los casos, las formulaciones con K25 presentan mayor r^2 y menor diferencia entre k_0 y k_H que sus correspondientes formulaciones sin K25. Esto parece indicar que el K25 consigue que la liberación se realice gracias a un mecanismo en el que intervienen de un modo más combinado la erosión y la difusión. En todos los casos, influye más la erosión que en las formulaciones sin K25, sobretodo en los comprimidos no tratados térmicamente.

4.2. Ensayo de erosión y de captación de agua

En la Figura IV. 21 se ha representado el porcentaje de erosión en función del tiempo para las fórmulas base y las que contienen K25 como agente acelerador de la disolución.

En la Tabla IV.10 se recogen los resultados de los ensayos de disolución, erosión y captación de agua para las mismas fórmulas, a las 1, 2, 4, 6 y 8 horas de ensayo. Todos los datos se acompañan de sus correspondientes desviaciones estándar (DE).

En los comprimidos no sometidos a tratamiento térmico, el K25 facilita la erosión, sea cual sea el porcentaje de COM.

Las formulaciones que llevan un 8% de COM, al añadirles K25, ven incrementado su porcentaje de erosión, a las seis horas de ensayo, desde un 72,56% (fórmula 2), pasando por un 86,52% (2K10) y hasta un 94,80% (2K30). Este aumento es menos evidente (14%) cuando los comprimidos se sinterizan (Tabla IV.10).

En los comprimidos con un 12% de COM, la presencia de K25 también incrementa el porcentaje de erosión, si no están tratados térmicamente, pero en menor medida que en los que tienen un 8%. Tras someterse a sinterización, la matriz se consolida de tal manera, que el K25 no influye prácticamente en la erosión.

Los comprimidos que contienen un 8% de agente matricial presentan una mayor erosión en todos los casos estudiados (2K10 y 2K10T, 2K30 y 2K30T) frente al grupo que contiene un 12% de COM (nomenclatura iniciada en 3).

Analizando el efecto que provoca el tratamiento térmico sobre el porcentaje de erosión de comprimidos de igual formulación, en todos los casos, se comprueba que dicho tratamiento reduce considerablemente la erosión. De hecho, los comprimidos de la fórmula 3K10T (con la mayor proporción de COM, menor porcentaje de promotor K25 y sometidos a tratamiento térmico) son los que sufren la erosión más baja. Como se puede comprobar, también son los que menor porcentaje de teofilina liberan en el ensayo de disolución.

Estos resultados corroboran los comentarios relativos a los obtenidos en los ensayos de disolución y microfotográfico (SEM). El tratamiento térmico parece provocar una fusión del agente matricial que, junto con el ablandamiento del K25, consigue que se forme una matriz más compacta, más difícil de penetrar por el medio de disolución y que, consecuentemente, ha permanecido más íntegra al término del ensayo.

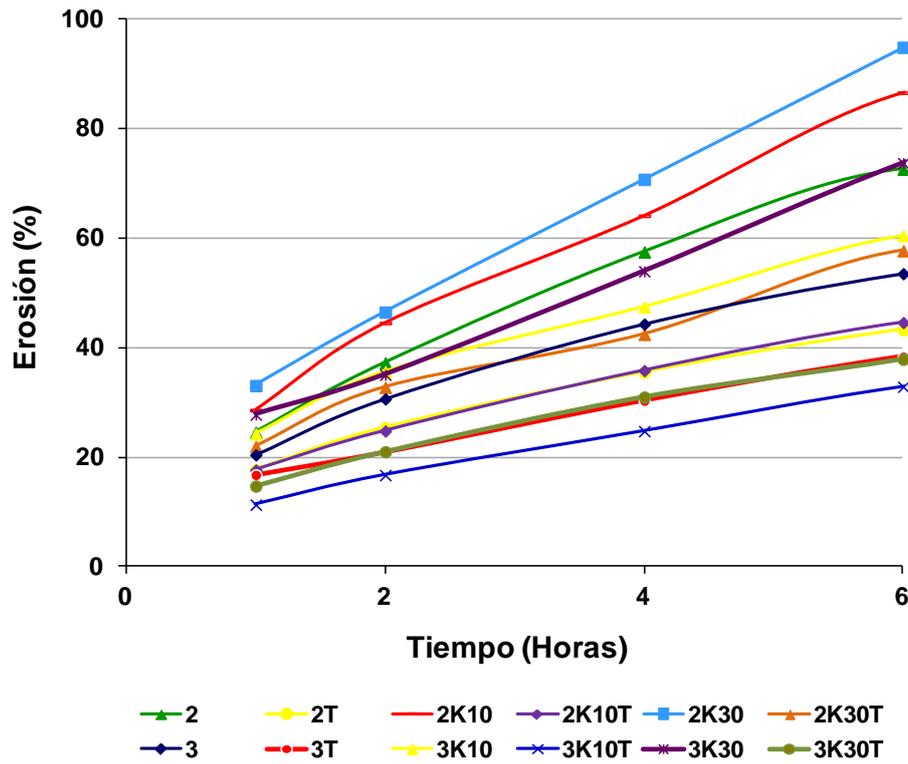


Figura IV. 21. Perfiles de erosión en fórmulas con K25.

Haciendo referencia al porcentaje de captación de agua, la presencia de K25 favorece la penetración del medio acuoso, sea cual sea su composición. En el caso de los no tratados térmicamente, la captación de agua resulta bastante errática debido a su intensa erosión, lo que dificulta la pesada de los restos del comprimido una vez finalizado el ensayo.

Sin embargo, si los comprimidos se someten a tratamiento térmico, todos ellos presentan una captación de agua entre un 25 y un 34%.

Resultados y discusión

Tabla IV. 10. Porcentaje de teofilina disuelto **C(%)**, porcentaje de erosión **E(%)** y porcentaje de captación de agua **H(%)** de las formulaciones base seleccionadas y con K25.

Fórmulas		Tiempo (horas)				
		1	2	4	6	8
2	C(%)	27,148 ± 1,691	31,233 ± 1,774	45,855 ± 1,488	56,362 ± 1,520	64,701 ± 1,667
	E(%)	24,525 ± 1,023	37,206 ± 0,545	57,438 ± 2,127	72,555 ± 1,796	67,803 ± 0,835
	H(%)	8,995 ± 0,962	10,590 ± 0,105	17,660 ± 0,412	19,560 ± 0,941	18,810 ± 0,581
2T	C(%)	17,573 ± 0,267	24,556 ± 0,742	33,300 ± 1,199	39,102 ± 1,265	45,640 ± 2,088
	E(%)	17,658 ± 0,523	25,376 ± 0,218	35,478 ± 0,760	43,246 ± 0,873	48,502 ± 0,652
	H(%)	8,898 ± 1,845	15,622 ± 3,893	23,308 ± 1,209	26,496 ± 0,705	33,793 ± 3,413
2K10	C(%)	22,683 ± 1,770	33,525 ± 2,736	51,952 ± 5,135	70,950 ± 5,338	90,255 ± 4,866
	E(%)	28,588 ± 0,502	44,483 ± 0,552	64,052 ± 5,300	86,516 ± 3,224	90,977 ± 3,723
	H(%)	9,291 ± 0,853	12,351 ± 1,969	21,608 ± 4,856	33,425 ± 2,463	26,783 ± 4,304
2K10T	C(%)	13,359 ± 0,650	19,711 ± 0,859	29,728 ± 1,426	37,490 ± 1,967	43,817 ± 2,090
	E(%)	17,641 ± 1,172	24,762 ± 0,878	35,789 ± 1,425	44,556 ± 0,412	49,127 ± 0,962
	H(%)	11,824 ± 1,217	16,706 ± 1,263	27,060 ± 3,801	31,254 ± 1,824	33,303 ± 0,946
2K30	C(%)	24,151 ± 1,714	39,729 ± 2,383	67,695 ± 3,840	91,699 ± 5,053	---
	E(%)	33,062 ± 1,143	46,464 ± 5,023	70,701 ± 2,617	94,798 ± 1,513	---
	H(%)	13,346 ± 1,058	15,581 ± 1,836	23,127 ± 2,599	28,876 ± 5,475	---
2K30T	C(%)	17,478 ± 0,482	24,568 ± 0,166	33,068 ± 0,614	40,081 ± 0,840	45,857 ± 0,291
	E(%)	21,934 ± 0,412	32,730 ± 0,553	42,406 ± 1,102	57,662 ± 5,138	56,228 ± 1,802
	H(%)	16,294 ± 0,793	19,772 ± 0,642	31,205 ± 3,075	34,607 ± 0,308	38,850 ± 1,871
3	C(%)	20,116 ± 0,971	30,335 ± 0,670	43,179 ± 0,767	52,931 ± 0,813	60,896 ± 0,941
	E(%)	20,408 ± 0,976	30,622 ± 0,802	44,278 ± 0,643	53,479 ± 1,207	58,974 ± 0,419
	H(%)	9,059 ± 0,484	16,490 ± 2,608	22,644 ± 2,465	30,811 ± 1,150	23,481 ± 0,422
3T	C(%)	15,460 ± 1,082	22,464 ± 1,326	31,637 ± 1,521	38,918 ± 1,566	44,672 ± 1,975
	E(%)	16,756 ± 0,117	20,908 ± 0,962	30,299 ± 1,395	38,324 ± 0,601	44,374 ± 1,918
	H(%)	3,026 ± 3,941	10,840 ± 1,118	19,044 ± 1,438	21,314 ± 2,894	29,138 ± 0,919
3K10	C(%)	20,033 ± 1,457	30,287 ± 1,094	43,423 ± 1,851	53,357 ± 1,870	61,898 ± 2,086
	E(%)	24,231 ± 0,339	35,582 ± 1,774	47,429 ± 2,480	60,443 ± 1,207	63,503 ± 1,676
	H(%)	8,346 ± 1,338	9,452 ± 1,318	22,898 ± 4,327	24,250 ± 1,126	28,572 ± 3,587
3K10T	C(%)	9,431 ± 0,528	14,417 ± 0,787	22,154 ± 1,340	28,728 ± 1,780	34,430 ± 2,120
	E(%)	11,322 ± 1,028	16,717 ± 1,290	24,752 ± 2,933	32,844 ± 1,737	38,035 ± 2,897
	H(%)	8,567 ± 0,170	14,205 ± 1,894	19,693 ± 0,996	23,540 ± 2,216	29,346 ± 1,348
3K30	C(%)	20,904 ± 1,993	33,419 ± 2,334	51,312 ± 3,893	68,417 ± 6,754	85,402 ± 8,493
	E(%)	27,758 ± 1,580	35,040 ± 2,579	53,916 ± 1,362	73,663 ± 0,838	89,684 ± 3,389
	H(%)	12,570 ± 0,265	18,184 ± 1,957	20,016 ± 0,788	28,702 ± 3,007	21,447 ± 4,440
3K30T	C(%)	9,622 ± 0,920	14,464 ± 1,372	22,864 ± 1,918	30,766 ± 2,304	37,244 ± 2,601
	E(%)	14,719 ± 0,926	20,973 ± 0,697	30,959 ± 0,845	37,869 ± 1,937	46,171 ± 1,829
	H(%)	13,022 ± 0,930	18,991 ± 0,993	26,463 ± 1,133	32,192 ± 1,735	33,033 ± 1,272

5. FORMULACIONES CON LUTROL F68

5. 1. Ensayos de disolución

Para evitar que las curvas se solapen, se representan en dos gráficas los perfiles de disolución correspondientes a los comprimidos con un 8% de COM (Figura IV.22) y con un 12 % de COM (Figura IV.23). Los resultados numéricos correspondientes, se pueden comprobar en la Tabla IV.13.

La adición de F68 a las formulaciones con un 8% de COM_(fórmulas 2), consigue aumentar claramente la velocidad de liberación del fármaco y la cantidad de fármaco liberado al cabo de 8 horas de ensayo. Así, frente a un porcentaje de liberación de casi 65% que consigue la formulación 2, transcurridas 8 horas de ensayo, en los comprimidos de formulación 2L10, la cantidad de teofilina liberada es de un 100 %. Y si el porcentaje de F68 es de 30% (2L30) se consigue ese mismo porcentaje de liberación a las cinco horas de ensayo. Lo mismo ocurre en el caso de los comprimidos tratados térmicamente, pero en menor medida. De hecho, los comprimidos sin F68, liberan un 45% de fármaco a las ocho horas de ensayo, mientras que los que contienen dicho promotor consiguen aumentarlo a 52% (2L10T) y 56% (2L30T).

El efecto que consigue el F68 sobre los comprimidos con 12% de COM es menos significativo. Un 10% de F68 consigue un incremento en el porcentaje cedido de teofilina al final del ensayo, de 61% (formulación 3) a 81% y la fórmula 3L30, libera la totalidad de la teofilina que contiene pasadas las seis horas y media de ensayo. El efecto de este agente promotor de la disolución es menos evidente en los comprimidos tratados térmicamente, ya que frente a los comprimidos de formulación base, que ceden al final del ensayo, un 44% de la dosis, cuando llevan F68, este porcentaje aumenta sólo hasta un 53% (3L10T) o un 58% (3L30T).

Tabla IV.11. Valores de HLB de las formulaciones con F68.

Fórmulas	HLB
2L10 y 2L10T	17
2L30 y 2L30T	23
3L10 y 3L10T	14,3
3L30 y 3L30T	21,3

El incremento en la liberación tan significativo conseguido al incorporar F68 a los comprimidos, se puede relacionar con los valores de HLB de cada una de las formulaciones. Dado el carácter anfifílico del F68, su presencia puede balancear las propiedades hidrolipídicas del entorno de disolución. Conocidos los HLB del COM (2) y del F68 (29), se pueden calcular los HLB de las formulaciones correspondientes a los comprimidos (Tabla IV.11), pudiendo deducir que cuanto mayor es el HLB de la fórmula, mayor es su hidrofilia y mojabilidad, favoreciendo la cesión de la teofilina. Estos resultados concuerdan con los de [Jannin V et al., 2006] estudiando matrices de Precirol ATO 5 y dos tipos de Lutrol[®] y con los de Koennings S et al. [2007].

Si se comparan los dos grupos de fórmulas, se puede comprobar que cuando el porcentaje de agente matricial aumenta, disminuye la velocidad de liberación y la cantidad de teofilina liberada. Así, cualquier dato experimental de los perfiles de disolución de las formulaciones con un 8% de COM siempre es superior al homólogo con un 12% de dicho agente matricial. Por ejemplo, la fórmula 2L10, al final del ensayo ha cedido todo el principio activo, mientras que la 3L10 el porcentaje de principio activo liberado es del 81%. Este descenso, se justifica por la menor hidrofilia del comprimido. Se sustituye parcialmente la lactosa (hidrosoluble) por el agente matricial, originando menos poros y canalículos en la estructura del comprimido, dificultando la salida del principio activo disuelto. Además, se puede relacionar con el HLB de la mezcla COM/F68, que es de 14.3 para la fórmula 3L10 y de 17 para la fórmula 2L10.

Este efecto es mucho menos evidente en los comprimidos que se han sometido a tratamiento térmico, ya que dicho tratamiento consigue fundir al COM, aunque esté en pequeña proporción, y durante el enfriamiento se consolida la matriz, dificultando la salida de principio activo.

Por último, si se compara el comportamiento de disolución de los comprimidos de igual composición, obtenidos por los dos métodos, también se comprueba que el tratamiento térmico afecta a la velocidad de liberación y al porcentaje de teofilina liberada al final del ensayo. Los comprimidos tratados térmicamente liberan, al cabo de 8 horas de ensayo, la mitad del porcentaje de principio activo que sus homólogas no tratadas térmicamente.

Así, para la fórmula 2L10, la cantidad de teofilina liberada es de un 100 % transcurridas 8 horas de ensayo, mientras que su homóloga sometida a tratamiento térmico (2L10T), cede poco más del 50%.

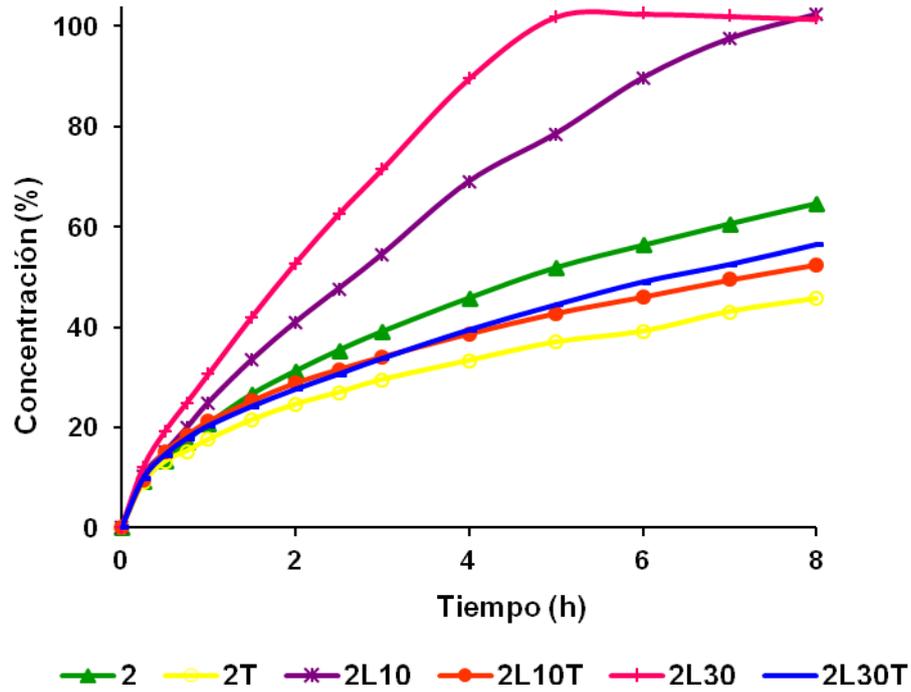


Figura IV. 22. Perfiles de disolución de teofilina a partir de formulaciones con 8% COM y F68

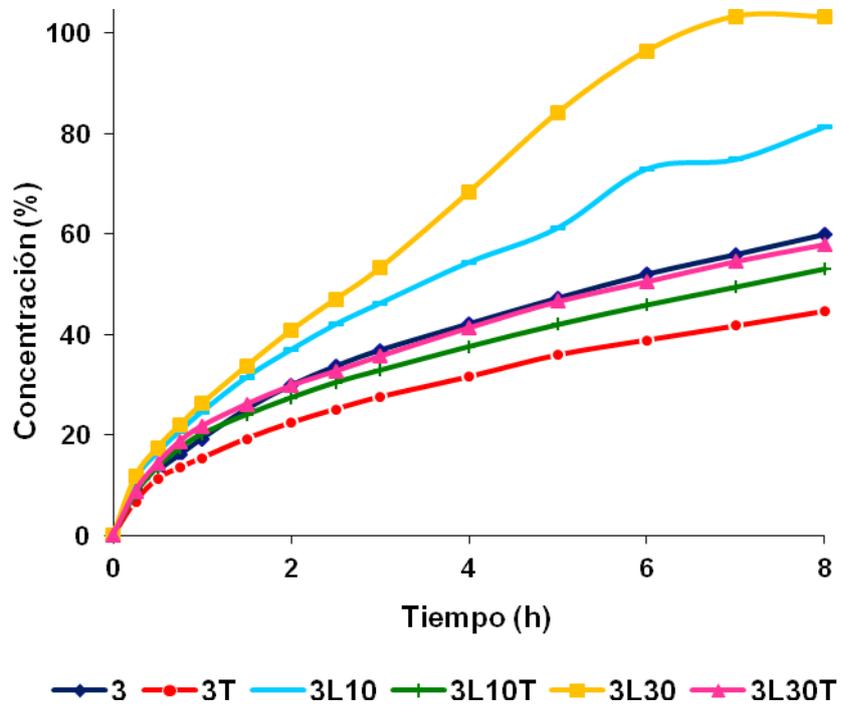


Figura IV. 23. Perfiles de disolución de teofilina a partir de formulaciones con 12% COM y F68.

Destaquemos la formulación 2L30, que libera el 100 % de teofilina a las cinco horas de ensayo y su homóloga sometida a tratamiento térmico (2L30T) sólo cede un 45 % en ese mismo tiempo y al final del ensayo, poco más de la mitad de la dosis (56 %).

Esta diferencia se puede explicar porque al someter a los comprimidos a una temperatura de 80 °C, funden tanto el material lipídico como el F68. Durante el enfriamiento, primero resolidifica el COM (punto de fusión de 69°C-74 °C), quedando atrapado el F68 (punto de fusión 52-57 °C). Se forma una estructura menos porosa, que impide que se pueda disolver la teofilina y difundir hacia fuera de la matriz.

Por consiguiente, los perfiles que presentan una mayor liberación de teofilina son los pertenecientes a las fórmulas 2L30 y 2L10. La fórmula 2L30, aproximadamente a las 5 horas de ensayo, ha liberado el 100% de la teofilina que contenía, mientras que la 2L10 requiere 8 horas de ensayo para este mismo porcentaje de teofilina liberada.

Tratamiento estadístico de los resultados de disolución

Comparando las eficacias de disolución (ED) mostradas en la Figura IV.24, se comprueba que el tratamiento térmico en todas las formulaciones se reduce a aproximadamente a la mitad la eficacia de disolución respecto a las homólogas sin dicho tratamiento.

Se ha aplicado un análisis ANOVA multifactorial a las ED para estudiar la influencia de dos factores sobre la liberación de teofilina: cantidad de COM y cantidad de promotor de liberación (Figura IV.25).

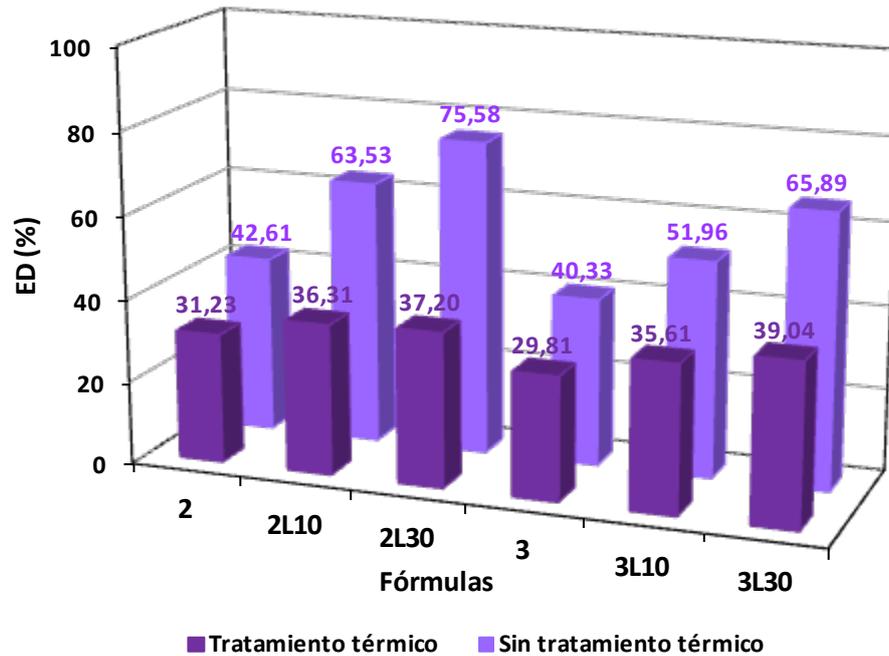


Figura IV. 24. Eficacias de disolución (ED%) de las formulaciones con F68 sin tratamiento (■) y con tratamiento térmico (■).

Este análisis indica que en las fórmulas sin tratamiento los dos factores influyen en la liberación de teofilina desde los comprimidos ($p \leq 0,05$). El test de comparación múltiple ha identificado dos grupos de fórmulas, las que contienen 8 % de COM y las de 12% de COM. Por el contrario, para el grupo de comprimidos tratados térmicamente, la cantidad de COM no influye significativamente sobre la liberación de teofilina ($p=0,697$).

La cantidad de F68 tiene una influencia significativa ($p \leq 0,05$) sobre la ED de los comprimidos, tanto en los no tratados térmicamente como en los tratados. El test de comparación múltiple ha identificado tres grupos de fórmulas, el correspondiente a las fórmulas base y los dos relativos a las que contienen un 10% y un 30 % de F68.

Según el gráfico de interacción de ambos factores, la ED de los comprimidos no tratados con 8 y 12% de COM, así como los tratados térmicamente con un 12%, se incrementa notablemente con la incorporación de F68 (Figura IV.25.a). No obstante, en las fórmulas sometidas a tratamiento térmico, con un 8% de COM, la presencia de F68 afecta, de igual forma a la ED, sea cual sea su porcentaje (Figura IV.25. b).

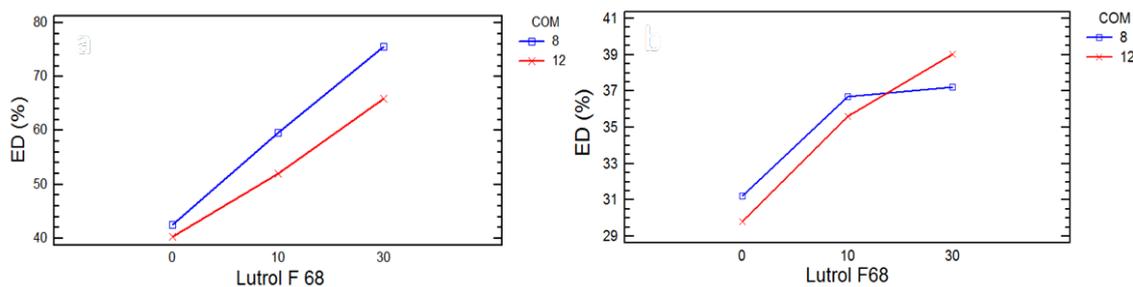


Figura IV.25. Interacción entre los factores estudiados: Porcentaje de COM y porcentaje de F68
(a) sin tratamiento térmico y (b) con tratamiento térmico.

El análisis de ANOVA simple aplicado, independientemente, a los dos grupos de fórmulas que contienen F68 (sin tratar y con tratamiento térmico) indica que existen diferencias estadísticamente significativas entre las fórmulas de cada grupo ($p < 0,05$). Con la prueba de mínimas diferencias significativas, se han detectado en los comprimidos no tratados, 6 grupos homogéneos, correspondiendo cada uno a una fórmula. Esto indica que el promotor de la liberación influye en la ED, siendo este efecto más acusado cuanto mayor es la concentración de F68 y menor la cantidad de componente matricial (Figura IV. 26).

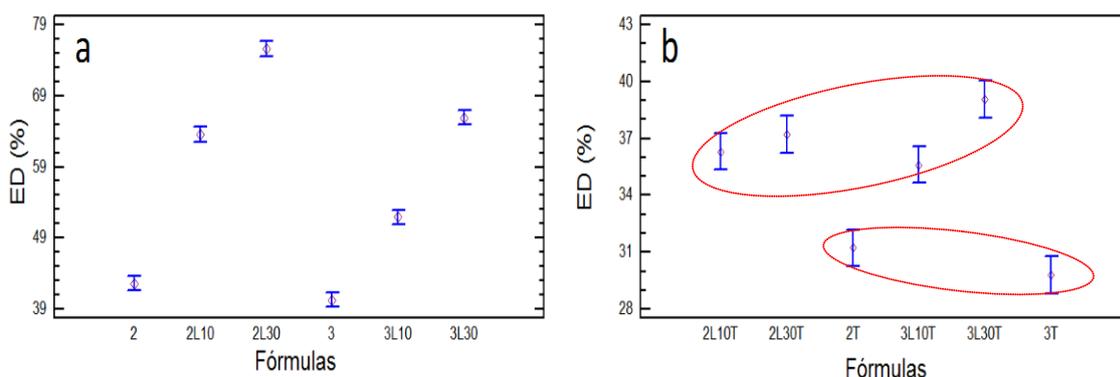


Figura IV.26. Medias de ED de las fórmulas estudiadas con F68: (a) sin tratamiento térmico y (b) con tratamiento térmico.

El tratamiento térmico influye en la liberación de teofilina identificando dos grupos de fórmulas, el formado por las fórmulas base y el constituido por las 4 formulaciones con promotor de la liberación (Figura IV.26.b).

Estudio microscópico (SEM) de la superficie y corte de los comprimidos tras seis horas de ensayo de disolución

Se muestran en la Figura IV.27, la superficie y corte transversal de los comprimidos de formulación 3L30 y 3L30T a las seis horas del ensayo de disolución. El corte transversal de los comprimidos 3L30 no fue posible realizarlo, dada la intensa erosión que presentaron a las seis horas del ensayo de disolución.

El estudio microestructural realizado a la fórmula 3L30 muestra una superficie totalmente erosionada (Figura IV.27.a), quedando al descubierto numerosos poros y canalículos, como consecuencia de la disolución del F68. A través de éstos, la teofilina, una vez disuelta, difunde fácilmente hacia el exterior de la matriz.

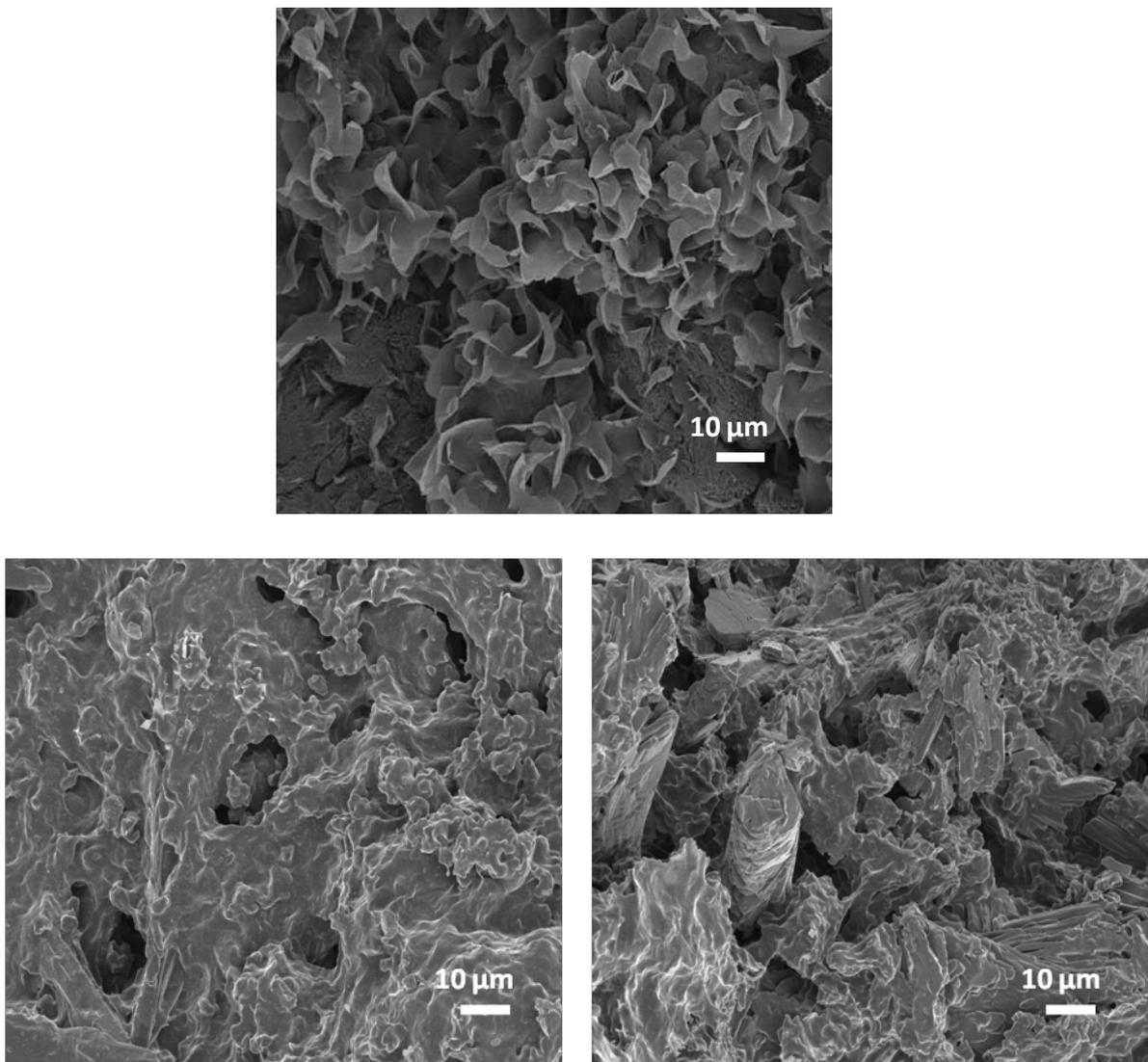


Figura IV.27. Microfotografías de los comprimidos a las 6 horas del ensayo de disolución: a) Superficie de la formulación 3L30; (b) Superficie formulación 3L30T y (c) corte transversal de 3L30T.

Las microfotografías de la superficie de los comprimidos de fórmula 3L30T presentan una estructura menos porosa, mostrando una estructura reticular muy bien conservada (Figura IV.27.b). La matriz se muestra menos alterada debido al tratamiento térmico, que provoca la fusión, redistribución y homogeneización de la disposición particular tanto del agente matricial (COM), como del promotor de la disolución empleado (F68). De hecho, los canales que se observan carecen de profundidad, ya que la matriz formada se erosiona menos que la de los comprimidos de formulación 3L30, en presencia del medio de disolución acuoso. Éste penetra con más dificultad y por consiguiente, se ve ralentizada la salida de teofilina una vez disuelta.

El corte transversal de este mismo comprimido (Figura IV.27.c) corrobora lo anterior, presentando una estructura bastante íntegra tras seis horas de ensayo de disolución. La erosión que se observa es consecuencia de la disolución del F68, en contacto con el medio acuoso.

Ajuste cinéticos de los resultados del ensayo de disolución

La Tabla IV.12 recoge los parámetros cinéticos y el ajuste de los datos de disolución de estas fórmulas a las ecuaciones cinéticas antes indicadas.

Tabla IV. 12. Constantes cinéticas y coeficientes de correlación obtenidos para las fórmulas con F68.

		Fórmulas							
		2L10	2L10T	2L30	2L30T	3L10	3L10T	3L30	3L30T
Orden 0	k_0 (% h ⁻¹)	12,670	5,615	20,040	6,183	9,269	5,778	14,306	6,409
	r^2	0,9723	0,8972	0,9832	0,9344	0,9489	0,9161	0,9867	0,9198
Primer Orden	k_1 (h ⁻¹)	-0,436	-0,083	-0,507	-0,094	-0,193	-0,085	-0,453	-0,100
	r^2	0,8999	0,9529	0,9432	0,9788	0,9926	0,9655	0,8643	0,9728
Higuchi	k_H (% h ^{-1/2})	39,425	18,300	47,957	19,780	29,224	18,659	40,883	20,657
	r^2	0,9839	0,9961	0,9708	0,9994	0,9967	0,9983	0,9687	0,9986
Mixta	k_0 (% h ⁻¹)	3,459	-1,418	9,558	0,550	1,372	-0,810	9,867	-0,861
	k_H (% h ^{-1/2})	30,385	22,610	27,259	17,933	25,524	21,239	12,933	23,499
	r^2	0,9966	0,9991	0,9983	0,9993	0,9998	0,9984	0,9967	0,9986
Peppas	k_p (% h ⁻¹)	25,369	20,305	31,725	19,907	24,677	18,958	27,152	20,408
	n	0,691	0,469	0,729	0,495	0,572	0,505	0,666	0,517
	r^2	0,9981	0,9948	0,9988	0,9989	0,9998	0,9927	0,9938	0,9928

Comparando el ajuste de los datos a las ecuaciones cinéticas de orden cero, primer orden e Higuchi para los comprimidos no tratados, cuando la proporción de F68 es baja (2L10 y 3L10), la ecuación de raíz cuadrada es la que mejor explica la liberación de teofilina. Un mayor contenido en F68 (2L30 y 3L30), consigue que el ajuste de los datos sea mejor para la cinética

de orden cero. Esto parece indicar que una alta proporción de F68 promueve la erosión de la matriz.

Sin embargo, en todos los comprimidos tratados térmicamente, el mejor ajuste de los resultados de disolución se obtiene con la ecuación propuesta por Higuchi, por lo que la liberación del fármaco, se debe fundamentalmente a la difusión.

El valor del exponente de liberación (n), en la ecuación propuesta por Peppas, en todos los casos es ligeramente superior a 0,45, indicativo de que en la cesión del principio activo pueden estar implicados fenómenos de erosión y de difusión a través de la matriz (liberación no fickiana o anómala).

De hecho, la ecuación cinética que mejor explica la liberación es la correspondiente a la de cinética mixta. Para estos comprimidos con F68, los valores de $k_0 < k_H$, indicando un claro predominio de la difusión sobre la erosión.

Todos los comprimidos presentan mayor r^2 y menor diferencia entre k_0 y k_H que sus correspondientes formulaciones sin F68. Esto parece indicar que el F68 consigue que la liberación se realice gracias a un mecanismo en el que intervienen de un modo mucho más combinado la erosión y la difusión, aunque hay diferencias entre los dos métodos de elaboración de los comprimidos.

Así, en los no tratados térmicamente, a mayor concentración de F68, menor es la diferencia entre las k_0 y k_H , lo cual parece indicar que este promotor favorece la erosión de la matriz, modificando el mecanismo por el cual se libera la sustancia activa. Por el contrario, en todos los comprimidos tratados térmicamente, $k_0 \ll k_H$, indicando que predomina el mecanismo de difusión, como en los que no llevan F68 (2T y 3T).

Si comparamos estos resultados con los obtenidos con los comprimidos que llevan K25 como promotor de disolución, este efecto es más evidente, favoreciendo más la erosión que en el caso de las formulaciones sin F68, sobretodo en los comprimidos no tratados térmicamente.

5. 2. Ensayo de erosión y captación de agua

En la Figura IV.28 se ha representado el porcentaje de erosión en función del tiempo para las fórmulas base, así como las que contienen F68 como agente acelerador de la disolución.

En la Tabla IV.13 se recogen los resultados de los ensayos de disolución, erosión y captación de agua para las mismas fórmulas, a las 1, 2, 4, 6 y 8 horas de ensayo. Todos los datos se acompañan de sus correspondientes desviaciones estándar (DE).

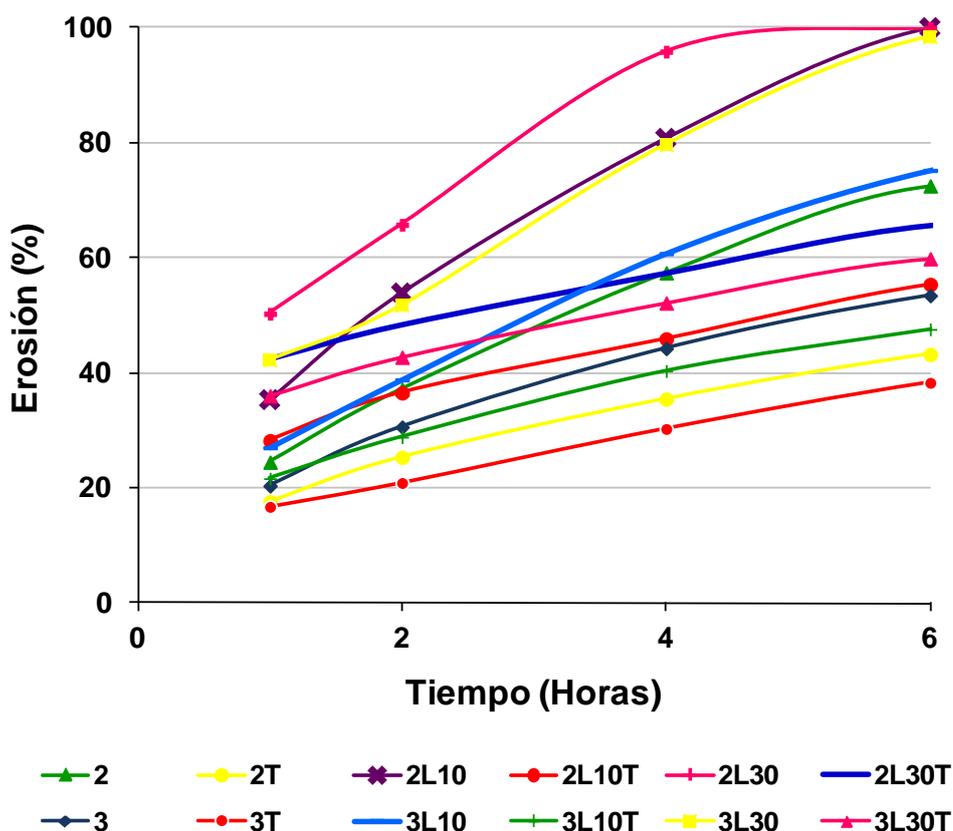


Figura IV. 28. Perfiles de erosión en fórmulas con F68.

En todos los comprimidos, el F68 facilita la erosión, sea cual sea el porcentaje de COM y se hayan sometido o no al tratamiento térmico.

Las formulaciones que llevan un 8% de COM, al añadirles F68, ven incrementado su porcentaje de erosión. A las seis horas de ensayo, los comprimidos sin F68 (fórmula 2), presentan una erosión de 72,56%, mientras que las que llevan un 10% de F68 se han erosionado totalmente en ese mismo periodo de tiempo y las que llevan un 30% de dicho

promotor, desaparecen antes de las cinco horas. Este efecto favorecedor de la erosión es menos evidente cuando los comprimidos se sinterizan (Tabla IV.13).

En los comprimidos con un 12% de COM, la presencia de F68 también incrementa el porcentaje de erosión, si no están tratados térmicamente, pero en menor medida que en los que tienen un 8%. Tras someterse a sinterización, la matriz se consolida de tal manera, que el F68 influye menos en la erosión.

Tabla IV. 13. Porcentaje de teofilina disuelto **C(%)**, porcentaje de erosión **E(%)** y porcentaje de captación de agua **H(%)** de las formulaciones base seleccionadas y con K25.

Fórmulas		Tiempo (horas)				
		1	2	4	6	8
2	C(%)	20,761 ± 1,774	31,233 ± 1,774	45,855 ± 1,488	56,362 ± 1,520	64,701 ± 1,667
	E(%)	24,525 ± 1,023	37,206 ± 0,545	57,438 ± 2,127	72,555 ± 1,796	67,803 ± 0,835
	H(%)	8,995 ± 0,962	10,590 ± 0,105	17,660 ± 0,412	19,560 ± 0,941	18,810 ± 0,581
2T	C(%)	17,573 ± 0,267	24,556 ± 0,742	33,300 ± 1,199	39,102 ± 1,265	45,640 ± 2,088
	E(%)	17,658 ± 0,523	25,376 ± 0,218	35,478 ± 0,760	43,246 ± 0,873	48,502 ± 0,652
	H(%)	8,898 ± 1,845	15,622 ± 3,893	23,308 ± 1,209	26,496 ± 0,705	33,793 ± 3,413
2L10	C(%)	24,927 ± 0,560	40,923 ± 1,012	68,998 ± 2,138	89,603 ± 1,555	---
	E(%)	35,330 ± 1,200	53,873 ± 0,772	80,747 ± 6,658	---	---
	H(%)	13,433 ± 0,736	16,452 ± 0,846	23,910 ± 3,068	---	---
2L10T	C(%)	21,203 ± 0,790	28,858 ± 1,264	38,699 ± 1,310	46,068 ± 1,396	52,510 ± 1,596
	E(%)	28,258 ± 0,258	36,576 ± 0,004	45,952 ± 1,964	55,421 ± 0,646	59,383 ± 1,246
	H(%)	17,716 ± 1,401	20,218 ± 1,016	29,978 ± 2,242	34,553 ± 2,135	56,851 ± 3,202
2L30	C(%)	30,586 ± 1,732	52,717 ± 2,021	89,569 ± 3,046	---	---
	E(%)	50,324 ± 2,143	65,795 ± 5,186	95,888 ± 2,112	---	---
	H(%)	27,306 ± 1,989	28,029 ± 2,518	25,682 ± 1,238	---	---
2L30T	C(%)	20,248 ± 2,220	27,510 ± 2,588	39,363 ± 3,765	48,912 ± 4,669	56,361 ± 4,411
	E(%)	42,446 ± 1,433	48,373 ± 1,378	57,339 ± 0,610	65,626 ± 0,575	66,094 ± 1,097
	H(%)	32,456 ± 0,234	33,101 ± 3,749	47,360 ± 1,993	44,930 ± 5,822	46,938 ± 2,227
3	C(%)	20,116 ± 0,971	30,335 ± 0,670	43,179 ± 0,767	52,931 ± 0,813	60,896 ± 0,941
	E(%)	20,408 ± 0,976	30,622 ± 0,802	44,278 ± 0,643	53,479 ± 1,207	58,974 ± 0,419
	H(%)	9,059 ± 0,484	16,490 ± 2,608	22,644 ± 2,465	30,811 ± 1,150	23,481 ± 0,422
3T	C(%)	15,460 ± 1,082	22,464 ± 1,326	31,637 ± 1,521	38,918 ± 1,566	44,672 ± 1,975
	E(%)	16,756 ± 0,117	20,908 ± 0,962	30,299 ± 1,395	38,324 ± 0,601	44,374 ± 1,918
	H(%)	3,026 ± 3,941	10,840 ± 1,118	19,044 ± 1,438	21,314 ± 2,894	29,138 ± 0,919
3L10	C(%)	24,641 ± 0,694	37,000 ± 0,934	54,419 ± 2,372	73,046 ± 6,855	81,414 ± 6,033
	E(%)	27,048 ± 0,376	38,839 ± 0,924	60,785 ± 2,689	75,249 ± 3,096	81,985 ± 5,980
	H(%)	9,609 ± 1,730	15,817 ± 2,327	16,865 ± 0,976	26,946 ± 5,490	26,773 ± 3,316
3L10T	C(%)	20,259 ± 0,281	27,463 ± 0,248	37,652 ± 0,326	45,942 ± 0,300	53,137 ± 0,513
	E(%)	21,665 ± 0,704	28,875 ± 0,234	40,375 ± 0,142	47,613 ± 0,199	54,342 ± 0,840
	H(%)	14,920 ± 1,084	20,012 ± 0,745	27,553 ± 0,351	34,585 ± 0,277	43,016 ± 0,444
3L30	C(%)	26,217 ± 0,880	40,769 ± 1,550	68,311 ± 4,506	96,443 ± 2,948	---
	E(%)	42,220 ± 0,620	51,741 ± 1,400	79,667 ± 3,579	98,444 ± 0,370	---
	H(%)	24,745 ± 2,052	25,281 ± 1,354	31,201 ± 1,597	21,481 ± 14,886	---
3L30T	C(%)	21,859 ± 0,605	29,886 ± 0,614	41,422 ± 0,441	50,616 ± 0,582	58,024 ± 0,717
	E(%)	36,062 ± 1,103	42,767 ± 0,231	52,190 ± 1,206	59,882 ± 2,873	58,943 ± 0,310
	H(%)	33,423 ± 0,063	40,460 ± 0,543	47,799 ± 1,505	51,104 ± 2,582	53,591 ± 3,487

Los comprimidos que contienen 8% de COM (2L10 y 2L10T, 2L30 y 2L30T) presentan un porcentaje de erosión mayor en todo momento que los que contienen un 12% de componente matricial (nomenclatura iniciada en 3).

Los comprimidos que han sido sometidos al tratamiento térmico muestran un perfil de erosión muy paralelo, con una pendiente menos pronunciada y menor porcentaje de erosión que los que no han sido tratados. Presentan porcentajes de erosión, que en algunos casos llegan a ser de la mitad de sus correspondientes formulaciones sin tratamiento térmico para cada tiempo experimental. A las seis horas de ensayo, el porcentaje de erosión para estos comprimidos tratados térmicamente, no supera en ningún caso el 65%.

Estos resultados corroboran los comentarios relativos a los obtenidos en los ensayos de disolución y microfotográfico (SEM). El tratamiento térmico parece que consigue que funda en primer lugar el F68 y a continuación, el agente matricial. Durante el enfriamiento, primero solidifica el COM, quedando atrapado el F68, formándose una estructura menos porosa, que impide que se pueda disolver la teofilina y difundir hacia al exterior de la matriz.

Haciendo referencia al porcentaje de captación de agua (Tabla IV.13), la presencia de F68 favorece la penetración del medio acuoso, sea cual sea la composición del comprimido base. Esto se puede atribuir a las propiedades tensioactivas del Lutrol[®], que hace que la matriz sea de mayor humectabilidad que la de los comprimidos que no lo llevan.

En el caso de los no tratados térmicamente, la captación de agua resulta bastante errática, sobre todo en los que llevan menor porcentaje de COM (2L10 y 2L30). Esto es debido a su intensa erosión, que dificulta la pesada de los restos del comprimido una vez finalizado el ensayo.

El efecto humectante de F68 se comprueba mejor en los comprimidos que se someten a tratamiento térmico, presentando una captación de agua entre un 27 y un 57%.

V. CONCLUSIONES

En la búsqueda de una forma farmacéutica que permita mejorar las ya existentes en el mercado farmacéutico, se consiga controlar la velocidad de liberación de teofilina y se obtenga por un procedimiento tecnológico sencillo, se ha desarrollado el presente trabajo, llegando a las siguientes conclusiones:

1. Respecto a los comprimidos elaborados para seleccionar el porcentaje de Compritol® ATO 888 más adecuado

De los estudios preliminares con los dos procedimientos de elaboración, se seleccionan las formulaciones con 8 y 12%, ya que presentan propiedades de flujo adecuadas y los comprimidos muestran el perfil de liberación más adecuado a una liberación prolongada y una estructura matricial consistente y poco erosionable tras el ensayo de disolución.

En los comprimidos no tratados térmicamente, al aumentar el contenido en cera, disminuye la liberación en velocidad y cantidad. Este efecto desaparece en los comprimidos tratados térmicamente, por lo que el método de elaboración influye más que la propia composición en la liberación del fármaco.

2. Respecto a las características físicas de las materias primas

• **Correspondientes a las propiedades reológicas**

- De los productos puros, los que presentan mejores propiedades reológicas (compresibilidad y velocidad de flujo), son el Compritol® ATO 888, el Kollidon® 25 y el Lutrol® F68.

- De las formulaciones estudiadas, las de mayor contenido en Compritol (12%) y mayor porcentaje de promotor de liberación (30%), son las que presentan mejor capacidad de sedimentación e índice de compresibilidad, calificándolas como de “aceptable capacidad de flujo”.

- **Correspondientes al tratamiento térmico (DSC)**

En las condiciones ensayadas no hay interacción entre los distintos componentes, ya que no se observan nuevos picos y sólo pequeños desplazamientos de los ya existentes.

Cuando los comprimidos se someten a tratamiento térmico, muestran curvas de DSC similares a sus homólogas sin tratar, destacando la escasa influencia de la temperatura aplicada en la estabilidad de la forma farmacéutica y la ausencia de interacción entre los componentes de la formulación.

3. Respecto a los ensayos de disolución

En los estudios preliminares se seleccionan Kollidon® 25 y Lutrol® F68 como agentes promotores de disolución, al proporcionar una cesión más acorde a una liberación modificada.

- De los comprimidos con K25

En los comprimidos no tratados térmicamente, El K25 consigue incrementar la velocidad y cantidad de teofilina que liberan los comprimidos, en relación con sus homologas sin este promotor. Este efecto es más evidente cuando el porcentaje de COM es de 8%, ya que las formulaciones que tienen 12%, necesitan un 30% de K25 para que el incremento sea significativo.

En los comprimidos tratados, la presencia de K25 no afecta prácticamente a la liberación cuando la matriz tiene un 8% de COM, mientras que actúa como ralentizador, si el COM interviene en un 12%.

- De los comprimidos con F68

El efecto del F68 en los comprimidos no tratados térmicamente es tan intenso, que cuando la concentración de COM es del 8%, el máximo porcentaje de liberación se alcanza en menos tiempo que sus homologas sin este promotor. Este efecto es similar, pero mucho menos evidente en los comprimidos sinterizados.

La presencia de F68 en los comprimidos, por su carácter anfifílico, balancea las propiedades hidro-lipídicas del entorno de disolución, por lo que su efecto sobre la liberación es mucho más significativo que el de K 25.

La presencia de los promotores de liberación estudiados, principalmente F68, incrementa la erosión de los comprimidos. Este efecto queda enmascarado cuando los comprimidos se someten a sinterización, ya que todas las formulaciones tratadas térmicamente presentan un grado de erosión menor que las que no fueron tratadas

- Del estudio cinético

En todos los comprimidos de este estudio, la ecuación cinética que mejor explica la liberación del fármaco es la correspondiente a la de cinética mixta, con un claro predominio de la difusión sobre la erosión ($k_0 < k_H$). Sin embargo, la presencia de los promotores de disolución en los comprimidos no sinterizados, consigue que se aproximen los valores de estas dos constantes, indicando que la liberación se realiza gracias a un mecanismo en el que intervienen de un modo más combinado la erosión y la difusión.

4. Sobre el estudio por microscopía electrónica de barrido (SEM)

- De la morfología de la superficie de los comprimidos antes del ensayo de disolución (intactos)

Todos los comprimidos elaborados por compresión directa, vistos al microscopio, presentan la porosidad y las irregularidades superficiales propias, de este procedimiento, que desaparecen en los comprimidos sometidos a sinterización. Éstos muestran una superficie mucho más lisa y un acabado superficial más homogéneo.

- De la superficie y corte transversal, tras los ensayos de disolución

Tanto la superficie como el corte transversal de los comprimidos sin tratamiento térmico presentan numerosos poros y canalículos debidos a la disolución del material hidrofílico de cada fórmula.

Por el contrario, los comprimidos sometidos a tratamiento térmico, presentan una estructura reticular muy bien conservada. Desde la sección transversal interna del comprimido se observa un redondeamiento y una contracción del poro más perceptibles que desde la superficie.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- Abrahamsson B, Alpsten M, Bake B, Larsson A, Sjögren J. In vitro and in vivo erosion of two different hydrophilic gel matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* 1998; 46: 69-75.
- Aïache JM, Devissaguet JP, Guyot-Hermann AM. *Biofarmacia.* México DF. El Manual Moderno. 1983; 276-319.
- Aïache JM, Islasse M, Beyssac E, Aiache S, Renoux R, Kantelip JP. Kinetics of indomethacin release from suppositories. In vitro-in vivo correlation. *Int. Journal of Pharmaceutics.* 1987; 39: 235-242.
- Alakhov V, Klinski E, Lemieux P, Pietrzynski G, Kabanov A. Block copolymeric biotransport carriers as versatile vehicles for drug delivery. Review. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2001; 1: 583-602.
- Ando T, Kanaya Y, Asahina K. Changes in physical characteristics of ethylaminobenzoate tablets during storage. *Chem Pharm Bull.* 1985; 33: 3440-3446.
- Appelgren C, Eskilson C. A novel method for the granulation and coating of pharmacologically active substances. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1990; 16: 2345-2351.
- Azarmi S, Farid J, Nokhodchi A, Bahari-Saravi SM, Valizadeh H. Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and RL matrices. *Int J Pharm.* 2002; 246: 171-177.
- Ballard BE. An Overview of Prolonged Action Drug Dosage Forms. En: Robinson JR. *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems.* New York. Marcel Dekker, Inc. 1978; 1-51.
- Barker SA, Yap SP, Yuen KH, McCraig DQM. An investigation into the structure and bioavailability of alpha-tocopherol dispersions in Gelucire 44/14. *J. Control Release.* 2003; 91: 477-488.

- Barnes PJ. Theophylline. New perspectives for an old drug. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 813-818.
- Barthelemy P, Laforêt JP, Farah N, Joachim J. Compritol® 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 1999; 47: 87–90.
- BASF S. A. *Soluble Kollidon® grades Technical Information.* 2008. Supersedes issue EMP 030730e-05. 1- 12.
- Batrakova EV, Han HY, Miller DW, Kabanov AV. Effects of pluronic P85 unimers and micelles on drug permeability in polarized BBMEC and Caco-2 cells. *Pharm. Res.* 1998; 15: 1525–1532.
- Berrozpe JD, Ferrer EE. Preparados orales de cesión modificada: cinética. En Berrozpe Doménech J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM. *Biofarmacia y Farmacocinética. Vol.II: Biofarmacia.* Madrid. Síntesis SA. 1997.
- Billa N, Yuen KH, Peh KK. Diclofenac release from eudragit-containing matrices and the effects of thermal treatment. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998; 24: 45–50.
- *British Pharmacopoeia.* London. The stationery office books. 1998.
- Brittain HG, Bogdanowich SJ, Bugay DE, DeVincendis J, Lewen G, Newman AW. Physical characterization of Pharmaceutical solids. *Pharm. Res.* 1991; 8: 963-973.
- Brubach JB, Jannin V, Mahler B, Bourgaux C, Lessieur P, Royo P, Ollivon M. Structural and thermal characterization of glyceryl behenate by X-ray diffraction coupled to differential calorimetry and infrared spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 2007; 336: 248–256.
- Carli F, Simioni L. The effect of compression on the capillary microstructure of tablets. *J Pharm Pharmacol.* 1981; 33: 129-135.

- Cerezo A, Sánchez J, Marín MT. Comprimidos de liberación prolongada de teofilina III. Matrices lipídicas. *Industria Farmacéutica*. 1988; 3: 75-79.
- Chambin O, Jannin V, Champion D, Chevalier C, Rochat-Gonthier MH, Pourcelot Y. Influence of cryogenic grinding on properties of a self-emulsifying formulation. *Int. J. Pharm.* 2004; 278: 79–89.
- Chambin O, Jannin V. Interest of multifunctional lipid excipients: case of Gelucire® 44/14. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2005; 31: 527–534.
- Chang RK, Robinson JR. Sustained drug release from tablets and particles through coating. En: Lieberman HA, Lachman L, Schwatz JB. *Pharmaceutical dosage forms. Tablets*. Volume 3. Second edition. New York. Marcel Dekker, Inc. 1990; 199-302.
- Chang RK, Shojaei AH. Effect of a lipoidic excipient on the absorption profile of compound UK 81252 in dogs after oral administration. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2004; 7: 8–12.
- Cheboyina S, Wyandt CM. Wax-based sustained release matrix pellets prepared by a novel freeze pelletization technique I. Formulation and process variables affecting pellet characteristics. *Int. J. Pharm.* 2008a; 359: 158-166.
- Cheboyina S, Wyandt CM. Wax-based sustained release matrix pellets prepared by a novel freeze pelletization technique II. In vitro drug release studies and release mechanisms. *Int. J. Pharm.* 2008b; 359: 167-173.
- Chen Y, McCall TW, Baichwal AR, Meyer MC. The application of an artificial neural network and pharmacokinetic simulations in the design of controlled-release dosage forms. *J. Control. Release*. 1999; 59: 33–41.
- Cho SW, Lee JS, Choi SH Enhanced oral bioavailability of poorly absorbed drugs. I. Screening of absorption carrier for the ceftriaxone complex. *J. Pharm. Sci.* 2004; 93: 612–620.

- Christie WW. *High-Performance Liquid Chromatography and Lipids: A Practical Guide*. Oxford. Pergamon Press Books. 1987.
- Cohen J, Siegel RA, Langer R. Sintering technique for the preparation of polymer matrices for the controlled release of macromolecules. *J. Pharm. Sci.* 1984; 73: 1034-1037.
- Conte U, La Manna A, Colombo P. *Tablets with controlled-rate release of active substances*. US Patent Application 07/926380. 1992.
- Conte U, Maggi L, Colombo P, La Manna A. Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (Geomatrix® systems). *J. Contr. Rel.* 1993; 26: 39-47.
- Conte U, Maggi L. Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix® multi-layer matrix tablets, containing drugs of different solubility. *Biomaterials*. 1996; 17: 889-896.
- Cooney DO. Effect of geometry on the dissolution of pharmaceutical tablets and other solids: surface detachment kinetics controlling. *Aiche J.* 1972; 18: 446–449.
- Cornaire G, Woodley J, Hermann P, Cloarec A, Arellano C, Houin G. Impact of excipients on the absorption of p-glycoprotein substrates in vitro and in vivo. *Int. J. Pharm.* 2004; 278: 119–131.
- Cranck J. *The Mathematics of Diffusion*. 2nd Ed. Oxford University Press. 1975.
- Cuiné JF, Charman WN, Pouton CW, Edwards GA, Porter CJ. Increasing the proportional content of surfactant (Cremophor EL) relative to lipid in self-emulsifying lipid-based formulations of danazol reduces oral bioavailability in beagle dogs. *Pharm. Res.* 2007; 24: 748–757.

- D'Amico KM, Davis SS, Frier M, Hansrani P, Hardy JG, Wilson CG. Effects of emulsifiers on the elimination of intravenously administered fat emulsions measured by gamma scintigraphy. *J. Pharmacol.* 1981; 72: 180-185.
- Damian JF, Blaton N, Naesens N, Balzarini J. Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC 781 with polyethylene Glycol 6000 and Gelucire 44/14. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2000; 10: 311-322.
- Dandelot MP, Buri P, Charollais E. The importance of lipases in the digestive tract for the hydrolysis of lipid excipients and enzyme substitution therapy. *Pharm. Acta Helv.* 1992; 67: 66-69.
- Danjo K, Otsuka A. The effect of temperature on diametral compression strength of delta-phenylbutazone and barbital (form II) tablets. *Chem Pharm Bull.* 1988; 36: 763-768.
- Doelker E, Buri P. Formulation of slow-release tablets. III. Lipid matrices. *Pharm. Acta Helv.* 1981; 56: 111-118.
- Eaves T, Walker SE, Ganley, J. UK Patent Application 1, 598, 458. 1981.
- *European Pharmacopoeia*. 6th edition. Strasbourg: Council of Europe. European Directorate for the Quality Medicines and HealthCare. 2007.
- Faham A, Prinderre P, Piccerelle P, Farah N, Joachim J. Hot melt coating technology: Influence of Compritol 888 ato and granule size on chloroquine release. *Pharmazie.* 2000a; 55: 444-448.
- Faham A, Prinderre P, Farah N, Eichler KD, Kalantzis G, Joachim J. Hot-melt coating technology. I: Influence of Compritol 888 ATO and granule size on theophylline release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000b ;26: 167-176.
- Farhadieh B, Borodkin S, Buddenhagen JD. Drug release from methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer matrix. I. Kinetics of release. *J Pharm Sci.* 1971; 60: 209-212.

- Flanders P; Dyer GA, Jordan D. The control of drug release from conventional melt granulation matrices. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 1987; 13: 1001–1022.
- Food and Drug Administration (FDA). SUPAC-MR: Formas posológicas orales sólidas de liberación modificada. Cambios en escala y posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles; pruebas de disolución in vitro y documentación de bioequivalencia in vivo.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201461.htm>.
- Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, Axelsson A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems--a review. *Int J Pharm.* 2011; 415: 34-52.
- Freitas C, Muller RH. Correlation between long-term stability of Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and crystallinity of the lipid phase. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1999; 47: 125–132.
- Frömring KH, Ghaly GM. Influence of Pluronic F 68 on the absorption of benzocaine and lidocaine by fish. *Arch. Pharm.* 1981; 314: 926-932.
- Geneidi AS, Hamacher H. Enhancement of dissolution rates of spironolactone and diazepam via polyols and PEG solid dispersion systems. *Pharm. Ind.* 1980; 42: 315-319.
- Ghali ES, Klinger GH, Schwartz JB. Thermal treatment of beads with wax for controlled release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1989; 15: 1311–1328.
- Göpferich A, Shieh L, Langer R. Aspects of polymer erosion. *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* 1995; 394: 155–160.
- Göpferich A, Langer R. Modeling monomer release from bioerodible polymers. *J. Control. Release.* 1995a; 33: 55–69.

- Göpferich A, Langer R. Modeling of polymer erosion in three dimensions—rotationally symmetric devices. *Aiche J.* 1995b; 41: 2292–2299.
- Göpferich A. Polymer degradation and erosion: mechanisms and applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1996a; 42: 1–11.
- Göpferich A. Mechanisms of polymer degradation and erosion. *Biomaterials.* 1996b; 17: 103–114.
- Göpferich A. Bioerodible implants with programmable drug release. *J. Control. Release* 1997a; 44: 271–281.
- Göpferich A. Erosion of composite polymer matrices. *Biomaterials.* 1997b; 18: 397–403.
- Göpferich A. Mechanisms of polymer degradation and elimination. En: Domb AJ, Kost J, Wiseman DM. *Handbook of Biodegradable Polymers.* Amsterdam. Harwod Acad. Publ. 1997c; 451–472.
- Grove M, Mullertz A, Nielsen JL, Pedersen GP. Bioavailability of seocalcitol II: development and characterisation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral administration containing medium and long chain triglycerides. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 28: 233–242.
- Györgyné-Vágó M, Kata M, Kedvessy G. Increasing the solubility of spironolactone by the preparation of solid liquids. II. Products prepared by spray embedding. *Acta Pharm. Hung.* 1984; 54: 256-261.
- Hamdani J, Moës AJ, Amighi K. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. *Int. J. Pharm.* 2002; 245: 167-177.
- Hamdani J, Moës AJ, Amighi K. Physical and thermal characterisation of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets. *Int. J. Pharm.* 2003; 260: 47–57.

- Hamdani J, Moës AJ, Amighi K. Development and in vitro evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization. *Int. J. Pharm.* 2006; 322: 96-103.
- Harris MR, Ghebre-Sellassie I. Aqueous polymeric coating for modified release oral dosage form. En: McGinity JW. *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. Second edition. New York. Marcel Dekker, Inc. 1997; 81-100.
- Haus DJ, Fogal SE, Ficorilli JV, Price CA, Roy T, Jayaraj AA, Keirns JJ. Lipid-based delivery systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water-soluble LTB₄ inhibitor. *J. Pharm. Sci.* 1998; 87: 164–169.
- Hayashi T, Kanbe H, Okada M, Suzuki M. Formulation study and drug release mechanism of a new theophylline sustained-release preparation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005; 304: 91–101.
- Heyer K, Frömmling KH. Solidified melts of griseofulvin in Pluronic F-68. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 1983; 123: 859-861.
- Higuchi T. Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1961a; 11: 85–97.
- Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions. *J. Pharm. Sci.* 1961b; 50: 874–875.
- Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 1963; 52: 1145-1149.
- Hirohashi T, Suzuki H, Chu XY, Tamai I, Tsuji A, Sugiyama Y. Function and expression of multidrug resistance-associated protein family in human colon adenocarcinoma cells (Caco- 2). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 292: 265–270.

- Holm JR, Porter cj, Edwards GA, Mullertz A, Kristensen HG, Charman WN. Examination of oral absorption and lymphatic transport of halofantrine in a triple-cannulated canine model after administration in self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) containing structured triglycerides. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2003; 20: 91–97.
- Hopfenberg HB. Controlled release from erodible slabs, cylinders, and spheres. En: Paul DR, Harris FW. *Controlled Release Polymeric Formulations*. Washington. American Chemical Society. 1976: 26–32.
- Jannin V, Bérard V, N'Diaye A, Andrès C, Pourcelot Y. Comparative study of the lubricant performance of Compritol® 888 ATO either used by blending or by hot melt coating. *Int. J. Pharm.* 2003; 262: 39–45.
- Jannin V, Pochard E, Chambin O. Influence of poloxamers on the dissolution performance and stability of controlled-release formulations containing Precirol® ATO 5. *Int. J. Pharm.* 2006; 309: 6–15.
- Jeon E, Kim HD, Kim JS. Pluronic-grafted poly-(L)-lysine as a new synthetic gene carrier. *J. Biomed. Mater. Res.* 2003; 66A: 854–859.
- Ko JH. Poly(N-vinyl pyrrolidone). En: Mark JE Ed. *Polymer Data Handbook*. Oxford University Press Inc. 1999; 962-964.
- Johnson BM, Charman WN, Porter CJ. An in vitro examination of the impact of polyethylene glycol 400, Pluronic P85, and vitamin E d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate on P-glycoprotein efflux and enterocyte-based metabolism in excised rat intestine. *AAPS Pharm. Sci.* 2002; 4: 193-205.
- Kabanov AV, Batrakova EV, Alakhov VY. Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *J. Contr. Rel.* 2002; 82: 189–212.

- Khan N, Craig DQ. The influence of drug incorporation on the structure and release properties of solid dispersions in lipid matrices. *J. Contr. Rel.*. 2003; 93: 355-368.
- Kim H, Fassihi R. Application of a binary polymer system in drug release rate modulation. 1. Characterization of release mechanism. *J. Pharm. Sci.* 1997; 86: 316-322.
- Kim MS, Park GD, Jun SW, Lee S, Park JS, Hwang SJ. Controlled release tamsulosin hydrochloride from alginate beads with waxy materials. *J. Pharm. Pharmacol.* 2005; 57: 1521-1528.
- Klar E. *Powder metallurgy: applications, advantages, and limitations*. Ohio. The Powder Metallurgy Committee of the Mechanical Working and Forming Division of American Society for Metals. 1983.
- Koennings s, Berié A, Tessmar J, Blunk T, Göpferich. Influence of wettability and surface activity on release behavior of hydrophilic substances from lipid matrices *J. Contr. Rel.* 2007; 119: 173-181.
- Kommuru TR, Gurley B, Khan MA, Reddy IK. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment. *Int. J. Pharm.* 2001; 212: 233–246.
- Korsmeyer RW, Lustig SR, Peppas NA. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. I. Mathematical modeling. *J. Polym. Sci. Polym. Phys.* 1986a; 24: 395–408.
- Korsmeyer RW, Von Meerwall E, Peppas NA. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. II. Verification of theoretical models. *J. Polym. Sci. Polym. Phys.* 1986b; 24: 409–434.
- Laakso T, Edman P, Brunk U. Biodegradable microspheres. VII: Alterations in mouse liver morphology after intravenous administration of polyacryl starch microparticles with different biodegradability. *J. Pharm. Sci.* 1988; 77: 138-44.

- Lao LL, Peppas NA, Boey FY, Venkatraman SS. Modeling of drug release from bulk-degrading polymers. *Int. J. Pharm.* 2011; 418: 28-41.
- Laza D, Gómez M, Ramos D. Desarrollo de tecnologías de avanzada para la producción de fármacos. Análisis informétrico. *Rev. Cub. Pharm.* 2001; 35: 181-186.
- Leu D, Manthey B, Kreiter J, Speiser P, DeLuca PP. Distribution and elimination of coated polymethyl[2-14C]methylacrylate nanoparticles after intravenous injection in rats. *J. Pharm. Sci.* 1984; 73: 1433-1437.
- Li FQ, Hu JH, Deng JX, Su H, Xu S, Liu JY. *In vitro* controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. *Int. J Pharm.* 2006; 324: 152–157.
- Li, JH. *The sintering of ibuprofen*. Ph. D. Dissertation. Purdue University. West Lafayette, IN. 1990.
- Lin SY, Kawashima Y. The influence of three poly (oxyethylene) poly (oxypropylene) surface-active block copolymers on the solubility behavior of indomethacin. *Pharm. Acta Helv.* 1985a; 60: 339-344.
- Lin SY, Kawashima Y. Kinetic studies on the stability of indomethacin in alkaline aqueous solution containing poly (oxyethylene) poly (oxypropylene) surface-active block copolymers. *Pharm. Acta Helv.* 1985b; 60: 345-350.
- Lin SY, Kawashima Y, Parenter J. Pluronic surfactants affecting diazepam solubility, compatibility, and adsorption from i.v. admixture solutions. *Sci. Technol.* 1987; 41: 83-87.
- Lin SY, Yang JC. Moment analysis for the evaluation of *in vitro* drug release and *in vivo* bioavailability of theophylline microcapsules. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1988; 14: 805-817.
- Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J. Control Release.* 2011; 154: 2–19.

- Marín MT. *Comprimidos de liberación controlada de teofilina a base de matrices: estudio experimental "in vitro" e "in vivo"*. Tesis Dir. Cerezo A. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Granada, 1987.
- Martini LG, Coles M, Gravell K, Stephenson S, Thomson CM. The use of a hydrophobic matrix for the sustained release of a highly water soluble drug. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000; 26: 79–83.
- Mathematical modeling of drug delivery systems: *Fifty years after Takeru Higuchi's models*. Ed. Siepmann J, Peppas NA. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 418: 1-148.
- Miller TA, York P. Physical and chemical characteristics of some high purity magnesium stearate and palmitate powders. *Int. J. Pharmaceutics*. 1985; 23: 55-67.
- Mirghani A, Idkaidek NM, Salem MS, Najib NM. Formulation and release behavior of diclofenac sodium in Compritol 888 matrix beads encapsulated in alginate. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000; 26: 791–795.
- Morfín-Maciél BM, Castillo-Morfín BM. Teofilina, una nueva mirada a un medicamento antiguo. *Rev. Alerg. Mex.* 2010; 57: 112-122.
- Mozo MA. *Estudio de la liberación "in Vitro" de teofilina en comprimidos matriciales a base de óxido de polietileno y de hidroxietilcelulosa*. Tesina Dir^a Contreras MD. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Granada, 2006.
- N'Diaye A, Jannin V, Bérard V, Andrès C, Pourcelot Y. Comparative study of the lubricant performance of Compritol® HD5ATO and Compritol® 888 ATO: effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity. *Int. J. Pharm.* 2003; 254: 263–269.

- Nashiru B, Yuen KH, Pe KK. Diclofenac Release from Eudragit-Containing Matrices and Effects of Thermal Treatment. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998; 24: 45-50.
- Nerurkar MM, Burton PS, Borchardt RT. The use of surfactants to enhance the permeability of peptides through Caco-2 cells by inhibition of an apically polarized efflux system. *Pharm. Res.* 1996; 13: 528–534.
- Nerurkar MM, Ho NF, Burton PS, Vidmar TJ, Borchardt RT. Mechanistic roles of neutral surfactants on concurrent polarized and passive membrane transport of a model peptide in Caco-2 cells. *J. Pharm. Sci.* 1997; 86: 813–821.
- Nestic M. Consolidation mechanism of ethyl cellulose and iron sulphate-ethyl cellulose system. *Acta Pharm. Jugosl.* 1987; 37:175-182.
- Ochoa D, Igartua O, Hernández M, Gascón A, Pedraz M. Granulación por fusión en mezcladores granuladores de alta velocidad. *Vitae.* 2006; 13: 40-47.
- Omelczuk MO, McGinity JW. The influence of thermal treatment on the physical-mechanical and dissolution properties of tablets containing poly (DL-lactic acid). *Pharm. Res.* 1993; 10: 542–548.
- Peppas NA. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.* 1985; 60: 110–111.
- Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.* 1989; 57: 169–172.
- Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50: 27-46.
- Perez MA, Ghaly ES, Marti A. Sustained release phenylpropanolamine hydrochloride from ATO 888 matrix. *P. R. Health. Sci. J.* 1993; 12: 263–267.

- Pilpel N, Esezobo S. The effect of temperature on the tensile strength and disintegration of paracetamol and oxytetracycline tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1977; 29: 389-392.
- Rama Prasad YV, Eaimtrakarn S, Ishida M, Kusawake Y, Tawa R, Yoshikawa M, Shibata N, Takada K. Evaluation of oral formulations of gentamicin containing labrasol in beagle dogs. *Int. J. Pharm.* 2003; 268: 13–21.
- Rama Prasad YV, Minamimoto T, Yoshikawa Y, Shibata N, Mori S, Matsuura A, Takada K. In situ intestinal absorption studies on low molecular weight heparin in rats using Labrasol as absorption enhancer. *Int. J. Pharm.* 2004; 271: 225–232.
- Ramírez MV. *Preparación y estudio de sistemas portadores de Fármacos.* Córdoba. Universidad Nacional de Córdoba. 2006.
- Ramsay-Olocco K, Alexandrova L, Nellore R, Killion R, Li L, Coen P, Ho Q, Jung D, Rocha C. Pre-clinical and clinical evaluation of solution and soft gelatin capsule formulations for a BCS class 3 compound with atypical physicochemical properties. *J. Pharm. Sci.* 2004; 93: 2214–2221.
- Rao MR, Ranpise AA, Thanki KC, Borate SG, Parikh GN. Effect of Processing and Sintering on Controlled Release Wax Matrix Tablets of Ketorolac Tromethamine. *Indian J. Pharm. Sci.* 2009; 71: 538–544.
- *Real Farmacopea Española (RFE).* 3ª ed. Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo). 2005.
- Reitz C, Kleinebudde P. Solid lipid extrusion of sustained release dosage forms. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007; 67: 440–448.
- Rowe RC, Elworthy PH, Ganderton D. The effect of sintering on the pore structure and strength of plastic matrix tablets. *J Pharm Pharmacol.* 1973; 25:12-16.

- Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 4th ed. London. Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association. 2003.
- Royce A, Suryawanshi J, Shah U, Vishnupad H. Alternative granulation technique: Melt granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1996; 22: 917-924.
- Sackett CK, Narasimhan B. Mathematical modeling of polymer erosion: Consequences for drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2011; 418: 104-114.
- Schaefer T, Holm P, Kristensen HG. Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1990; 16:1249–1277.
- Sha X, Yan G, Wu Y, Li J, Fang X. Effect of self-microemulsifying drug delivery systems containing Labrasol on tight junctions in Caco-2 cells. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 24: 477–486.
- Siepmann F, Muschert S, Flament MP, Leterme P, Gayot A, Siepmann J. Controlled drug release from Gelucire-based matrix pellets: experiment and theory. *Int. J. Pharm.* 2006; 317:136-143.
- Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2008; 364: 328-343.
- Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms. *Int. J. Pharm.* 2011; 418: 42-53.
- Siepmann J, Peppas NA. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *Int. J. Pharm.* 2011; 418: 6-12.
- Sun YM, Chang CC, Huang WF, Liang HC. Fluidized-bed spray coated porous hydrogel beads for sustained release of diclofenac sodium. *J. Contr. Rel.* 1997; 47: 247-260.
- Suñé Negre JM. *Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración*. Barcelona, España. Formación continuada para Farmacéuticos de Hospital. Ferrer Grupo. 2000; 41-47.

- Sutanata W; Craig DQM; Newton JM. An evaluation of the mechanisms of drug release from glyceride bases. *J. Pharm. Pharmacol.* 1995; 47: 182-187.
- Taha EI, Al-Saidan S, Samy AM, Khan MA. Preparation and in vitro characterization of self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of all-trans-retinol acetate. *Int. J. Pharm.* 2004; 285: 109–119.
- Takahara J, Takayama K, Nagai T. Multi-objective simultaneous optimization technique based on an artificial neural network in sustained release formulations. *J. Contr. Rel.* 1997; 49: 11–20.
- Takayama K, Takahara J, Fujikawa M, Ichikawa H, Nagai T. Formula optimization based on artificial neural networks in transdermal drug delivery. *J. Cont. Rel.* 1999a; 62: 161-170.
- Takayama K, Fujikawa M, Nagai T. Artificial neural network as a novel method to optimize pharmaceutical formulations. *Pharm. Res.* 1999b; 16: 1-6.
- *The United States Pharmacopoeia/The National Formulary. USP 34 / NF 29.* The United States Pharmacopeial Convention. Philadelphia. National Publishing. 2011.
- Vergnaud JM. *Controlled drug release of oral dosage forms.* England. Ellis Horwood Limited. 1993; 313-328.
- Vial-Bernasconi AC, Doelker E, Buri P. Prolonged release capsules: divided and monolithic forms. *STP Pharm. Sciences.* 1988; 4:397-409.
- Vial-Bernasconi AC, Buri P, Doelker E, Beyssac E, Duchaix G, Aiache JM. In vivo evaluation of an indomethacin monolithic, extended zero-order release hard-gelatin capsule formulation based on saturated polyglycolysed glycerides. *Pharm. Acta Helv.* 1995; 70: 307-313.
- Vila JL, Delgado MB. Matrices lipídicas como formas orales de liberación prolongada. *Ind. Farm.* 1992; 5: 85-97.

- Wu T, Pan W, Chen J, Zhang R. Formulation optimization, technique based on artificial neural network in salbutamol sulfate osmotic pump tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000; 26: 211–215.
- Yüksel N, Karatas A, Özkan Y, Savaser A, Özkan SA, Baykara T. Enhanced bioavailability of piroxicam using Gelucire 44/14 and Labrasol: in vitro and in vivo evaluation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2003; 56: 453–459.
- Zhang YE, Schwartz JB. Effect of diluents on tablet integrity and controlled drug release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000; 26:761-765.
- Zhang YE, Tchao R, Schwartz JB. Effect of processing methods and heat treatment on the formation of wax matrix tablets for sustained drug release. *Pharm. Tech. Dev.* 2001; 6: 131-144.
- Zhang YE, Schwartz JB. Melt granulation and heat treatment for wax matrix-controlled drug release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2003; 29: 131-138.