

**Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica**

FACULTAD DE FARMACIA



ugr

Universidad
de **Granada**

***DESARROLLO DE COMPRIMIDOS DE
LIBERACIÓN CONTROLADA CON UNA
POLIESTERAMIDA DERIVADA DE
L-ALANINA, PADAS***

TESIS DOCTORAL

Ana Dora Bonillo Martínez

Granada, 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ana Salvadora Bonillo Martínez
ISBN: 978-84-9163-843-8
URI: <http://hdl.handle.net/10481/51120>

Dña. M^a Victoria Margarit Bellver, Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Granada

CERTIFICA

Que el trabajo de investigación presentado en esta memoria, titulado

***DESARROLLO DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA CON
UNA POLIESTERAMIDA DERIVADA DE L-ALANINA, PADAS***

ha sido realizado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica bajo mi dirección, por la licenciada Dña. Ana Salvadora Bonillo Martínez y constituye su Tesis Doctoral.

Con esta fecha autorizo su presentación ante la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Farmacia y Tecnología del Medicamento.

Granada, a 25 de septiembre de 2017

Directora de la Tesi

Doctoranda

Fdo: M^a Victoria Margarit Bellver

Fdo: Ana Dora Bonillo Martínez

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
1.1. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	4
1.2. SISTEMAS MATRICIALES	8
1.2.1. Comprimidos matriciales hidrófilos	10
1.2.2. Comprimidos matriciales lipófilos	12
1.2.3. Comprimidos matriciales inertes	15
1.3. POLÍMEROS EN LIBERACIÓN MODIFICADA	23
1.4. SINTERIZACIÓN	28
2. OBJETO Y PLAN DE TRABAJO	37
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1. MATERIAL	
3.1.1. Materias primas empleadas en la elaboración de comprimidos	41
3.1.2. Formulación de los comprimidos	58
3.1.2.1. <i>Compresibilidad de PADAS</i>	58
3.1.2.2. <i>Formulaciones de comprimidos de PADAS y AINEs</i>	58
3.2. MÉTODOS	
3.2.1. Caracterización física de materias primas y formulaciones	66
3.2.1.1. <i>Propiedades reológicas</i>	66
3.2.1.2. <i>Caracterización del polímero. Polvo y comprimidos de PADAS</i>	72

3.2.1.3. <i>Calorimetría diferencial de barrido (DSC)</i>	77
3.2.2. Estudio de disolución/liberación	78
3.2.2.1. <i>Análisis espectrofotométrico de las muestras</i>	80
3.2.2.2. <i>Estudio cinético del ensayo de disolución/liberación</i>	83
3.2.2.3. <i>Estudio estadístico</i>	90

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ESTUDIO DE POLI(L-ALANINA-DODECANODIOL -L-ALANINA-SEBÁCICO) COMO EXCIPIENTE DE COMPRIMIDOS MATRICIALES

4.1.1. Características reológicas de las materias primas	93
4.1.2. Morfología de las partículas de PADAS	94
4.1.3. Estudio de compresibilidad de PADAS	95
4.1.4. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	99
4.1.5. Estudios de disolución/liberación	100
4.1.6. Influencia de la proporción de polímero y presión de compresión en la liberación de DK-T	105

4.2. INFLUENCIA DE DILUYENTES SOLUBLES E INSOLUBLES EN LA LIBERACIÓN DE KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL DESDE COMPRIMIDOS MATRICIALES DE PADAS

4.2.1. Características reológicas de las materias primas	110
4.2.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	112
4.2.3. Estudios de disolución/liberación	117
4.2.3.1. <i>Formulaciones con ketoprofeno</i>	117

4.2.3.1.1.	Influencia de los excipientes solubles en la liberación del ketoprofeno	117
4.2.3.1.2.	Influencia de los excipientes insolubles en la liberación del ketoprofeno	121
4.2.3.1.3.	Estudio cinético y mecanismo de liberación del ketoprofeno	125
4.2.3.1.4.	Estudio de interacción entre el tipo de excipiente y concentración de polímero	126
4.2.3.2.	<i>Formulaciones con dexketoprofeno trometamol</i>	127
4.3. INFLUENCIA DE EXCIPIENTES LIPÍDICOS Y TRATAMIENTO TÉRMICO POST-COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS MATRICIALES DE PADAS EN LA LIBERACIÓN DE DK-T		
4.3.1.	Características reológicas de las materias primas	131
4.3.2.	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	132
4.3.3.	Microscopía electrónica de barrido ambiental (ESEM) aplicada al estudio de comprimidos PADAS/lípidos/DK-T	135
4.3.4.	Estudios de disolución/liberación	140
4.3.4.1.	<i>Comprimidos PADAS/compritol® 888 ATO /DK-T</i>	141
4.3.4.2.	<i>Comprimidos PADAS/compritol® HD5 ATO/DK-T</i>	146
4.3.4.3.	<i>Comprimidos PADAS/precirol ATO 5/DK-T</i>	150
4.3.4.4.	<i>Estudio estadístico</i>	156
5.	CONCLUSIONES	159
6.	BIBLIOGRAFÍA	164

ANEXOS

ABREVIATURAS

A	Absorbancia
AAS	Ácido acetil salicílico
ABC <small>in vitro</small>	Área bajo la curva in vitro
AINE	Antiinflamatorio no esteroídico
C _{max}	Concentración máxima
CM	Celulosa microcristalina
CHD	Compritol® HD5
COX	Ciclooxigenasa
CPT	Compritol® 888 ATO
CPVC	Copolímero de cloruro de vinilo
DF	Diclofenaco sódico
DK-T	Dexketoprofeno trometamol
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
EC	Etilcelulosa
ED	Eficiencia de la disolución
ESEM	Microscopía electrónica de barrido ambiental
F	Fosfato cálcico dibásico
FFLM	Forma farmacéutica de liberación modificada
HLB	Balance hidrófilo/lipófilo
HPC	Hidroxipropilcelulosa
HPMC:	Hidroxipropilmetilcelulosa
IC	Índice de Carr
IH	Índice de Hausner
IR	Espectroscopía infrarroja
J	Julio

K	Ketoprofeno
kN	Kilonewtons
kV	Kilovatios
L	Lactosa monohidrato
M	Manitol
Mn	Peso molecular promedio en número
Mr:	Masa molecular
Mw	Peso molecular promedio en peso
N	Newton
n	Coefficiente de la ecuación de Korsmeyer-Peppas
PADAS	Poli(L-alanina-dodecanodiol-L-alanina-sebácico)
PCR	Precirol® ATO 5
PEA	Poliesteramida
PEG	Polietilenglicol
PGA	Poli(ácido glicólico)
PHEMA	Hidroxietilmetacrilato
PLA	Poli(ácido láctico)
PVA	Alcohol polivinílico
RFE	Real Farmacopea Española
RMN	Resonancia magnética nuclear
rpm	Revoluciones por minuto
T	Temperatura
TMD	Tiempo medio de disolución
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultravioleta
λ_{\max}	Longitud de onda máxima de absorción
ΔH	Entalpía de fusión

INTRODUCCIÓN

En el estudio de la evolución de las formas de liberación controlada de fármacos se ha propuesto tres etapas incluyendo en cada una los logros alcanzados. En la figura 1.1 se resume esta evolución.

Smith Kline & French presenta en 1952 la primera formulación de liberación controlada para dextroanfetamina. La *primera etapa* abarca desde este momento hasta finales de la década de los años 70. En este período se establecieron las líneas básicas de la liberación controlada de fármacos y también sus mecanismos de liberación, basados en disolución, difusión, ósmosis o intercambio iónico. La tecnología desarrollada durante esta etapa sigue una doble dirección, el diseño de formas farmacéuticas orales que permitan la administración del medicamento una o dos veces/día y de parches transdérmicos de administración diaria o semanal.

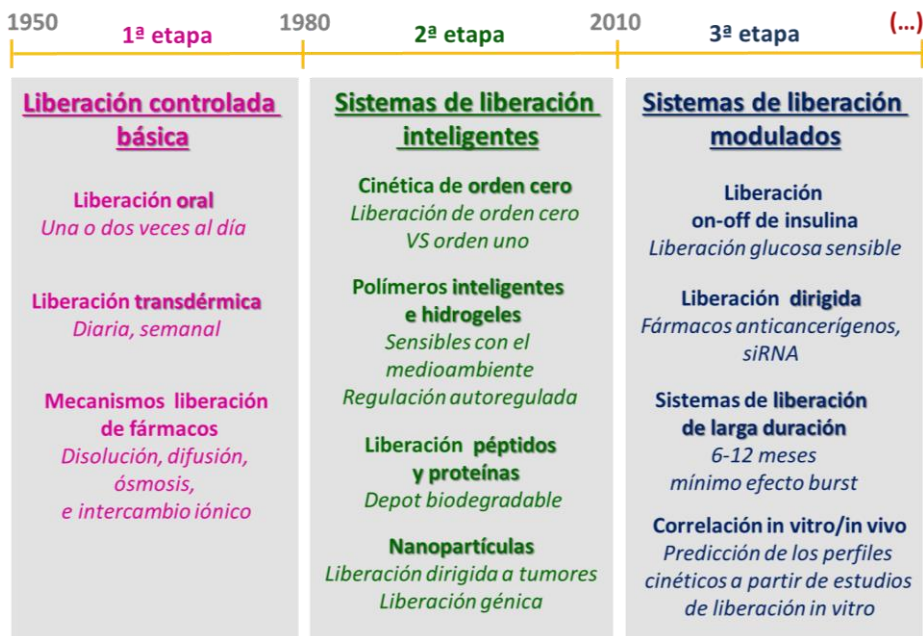


Figura 1.1. Evolución de las formas de liberación de fármacos a lo largo del tiempo (Grund et al., 2011).

En la *segunda etapa* los esfuerzos de investigación se dirigieron hacia el desarrollo de sistemas de liberación basados en cinética de orden cero, en la creencia de que estos sistemas serían capaces de mantener constantes los niveles plasmáticos de fármaco en el intervalo terapéutico. Casi una década

después se llegó a la conclusión de que la liberación de orden cero no era la única vía necesaria para el desarrollo de formas de liberación controlada, porque en primer lugar, el orden cero no implicaba necesariamente una concentración plasmática de fármaco constante y mantenida en el tiempo y, por otro lado, el mantenimiento de los niveles plasmáticos constantes de fármaco no es un requisito necesario para la mayor parte de los fármacos, siempre y cuando, la concentración plasmática se mantenga dentro de su margen terapéutico. Este simple e intuitivo hecho, permitió abrir el campo de actuación con vistas al diseño de futuros sistemas de liberación de fármacos.

En esta etapa, se desarrollaron los implantes sólidos para la liberación durante varios meses de proteínas y péptidos, y los llamados polímeros e hidrogeles “inteligentes” como base del diseño de sistemas de liberación, dado que éstos son activados por cambios en factores medioambientales como pH, temperatura, niveles de glucosa, entre otros estímulos. Al finalizar esta etapa se inicia la investigación de sistemas de liberación de fármacos basados en la nanotecnología.

La *tercera etapa* de estos sistemas está aún en curso y comprende el estudio y desarrollo de los sistemas de liberación controlada de fármacos basados en la nanotecnología y dirigidos a la liberación modulada de fármacos con objetivos concretos. Entre ellos: a) sistemas sensibles a cambios de glucosa en el organismo con capacidad de activado-desactivado de liberación de insulina (“*on-off insulin release*”), b) sistemas de liberación de fármacos dirigidos (“*targeted delivery*”) directamente a tumores o a células diana durante un periodo de tiempo anual o bianual, con mínimo efecto “burst” y, c) el desarrollo de métodos de ensayo in vitro con los que se pueda predecir los perfiles farmacocinéticos in vivo para estos sistemas tan directos y específicos.

En los últimos años, la investigación en el campo de liberación modificada de fármacos se ha centrado en el desarrollo de nanopartículas de administración directamente en la sangre, con el objetivo de que el fármaco alcance el blanco deseado. Sin embargo, aunque los sistemas de liberación de fármacos nanoparticulares mostraron ser eficaces en modelos animales, muchos de ellos no se han podido extrapolar con éxito a aplicaciones clínicas (Park, 2014).

Por otra parte, los avances en el campo de los polímeros "inteligentes", la introducción de un gran número de polímeros biodegradables y el mejor conocimiento de la formulación de nanopartículas, hace necesario el perfeccionamiento de la tecnología para la obtención de formulaciones clínicamente útiles, que mejoren la calidad de vida del paciente en el tratamiento de varias enfermedades.

A pesar de que las formas farmacéuticas de administración oral son las más desarrolladas en la primera etapa, considerándose como formas farmacéuticas de liberación controlada clásicas, continúan siendo las más utilizadas y aceptadas por la mayor parte de la población, ya que presenta numerosas e indudables ventajas como: administración simple, cómoda y autónoma para el paciente; no requiere ningún equipo especial para la administración; son económicas y seguras pudiéndose recurrir al lavado gástrico o inducción del vómito en caso de intoxicación, mejorando, por tanto, la seguridad del medicamento. Sin embargo, presentan una corta semivida de eliminación, lo que obliga a su administración varias veces al día, para mantener un nivel plasmático eficaz y seguro del fármaco, pudiendo suponer una desventaja en cuanto al cumplimiento terapéutico por parte del paciente (González et al., 1997; Phuong et al., 2011, Anselmo y Mitragotri, 2014). Por todo ello, la industria farmacéutica sigue investigando sobre nuevos procedimientos para la liberación de fármacos en formas farmacéuticas de administración oral (Kuentz et al., 2016), que originen un efecto terapéutico óptimo, por un período de tiempo prolongado, tras una sola administración. Una de las formulaciones sólidas orales más habituales son las obtenidas por compresión, de las que pueden destacarse aspectos positivos como gran estabilidad física, química y biológica; exactitud en la dosificación; facilidad de administración; posibilidad de controlar la liberación del fármaco y su relativo bajo coste de producción.

1.1. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

El término "liberación modificada de fármacos" no se refiere exclusivamente a prolongar la duración de la liberación si no que implica, al menos, dos estrategias para que se produzca el control temporal y el control de la distribución espacial del fármaco en el organismo. El control temporal requiere la selección previa de una cinética de liberación del fármaco

predeterminada durante el tratamiento, mientras que el objetivo del control de la distribución espacial implica dirigir directamente el fármaco al lugar de acción. Por ello, se consideran sistemas de liberación modificada de fármacos aquellos que pueden aportar algún control de la liberación del fármaco en el organismo, ya sea de naturaleza espacial, temporal o ambas.

Las “*formas farmacéuticas de liberación convencional o inmediata*” requieren la administración de sucesivas dosis de fármaco para mantener la eficacia terapéutica durante el tiempo necesario. Las “*formas farmacéuticas de liberación modificada*” (FFLM), por modificaciones en la formulación y/o en el método de fabricación, permiten alcanzar y mantener niveles terapéuticos del fármaco en el lugar de acción durante el tratamiento. Por ello, el objetivo que se persigue en el desarrollo de las formas farmacéuticas de liberación modificada es disponer al fármaco en una forma farmacéutica tal que, tras la administración de una sola dosis, se consiga prolongar el tiempo de eficacia del mismo, sin alcanzar picos o niveles tóxicos. En consecuencia, su diseño se realiza considerando el grado de control sobre la liberación y, con ello, el control sobre la absorción, lo cual implica un planteamiento diferente:

- Obtener rápidamente una concentración plasmática del fármaco dentro de su margen terapéutico y que sea constante durante un período de tiempo suficiente.
- Obtener rápidamente una concentración plasmática del fármaco que, aunque no se mantenga constante, disminuya lo suficientemente despacio como para mantenerse dentro de su margen terapéutico durante un tiempo suficiente.

En ambos casos, se garantiza siempre la *eficacia* de los fármacos administrados mejorando su *seguridad* y facilitando, además, el *cumplimiento terapéutico* por parte del paciente. La figura 1.2 recoge las definiciones de las formas farmacéuticas de liberación modificada (prolongada, retardada y pulsátil) incluidas en la RFE 5ª ed. (2015).

Las formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) las define la RFE 5ª ed., 2015 como “*aquellas en las que la velocidad y el lugar de la liberación de la sustancia o sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional, administradas por la misma vía*”.

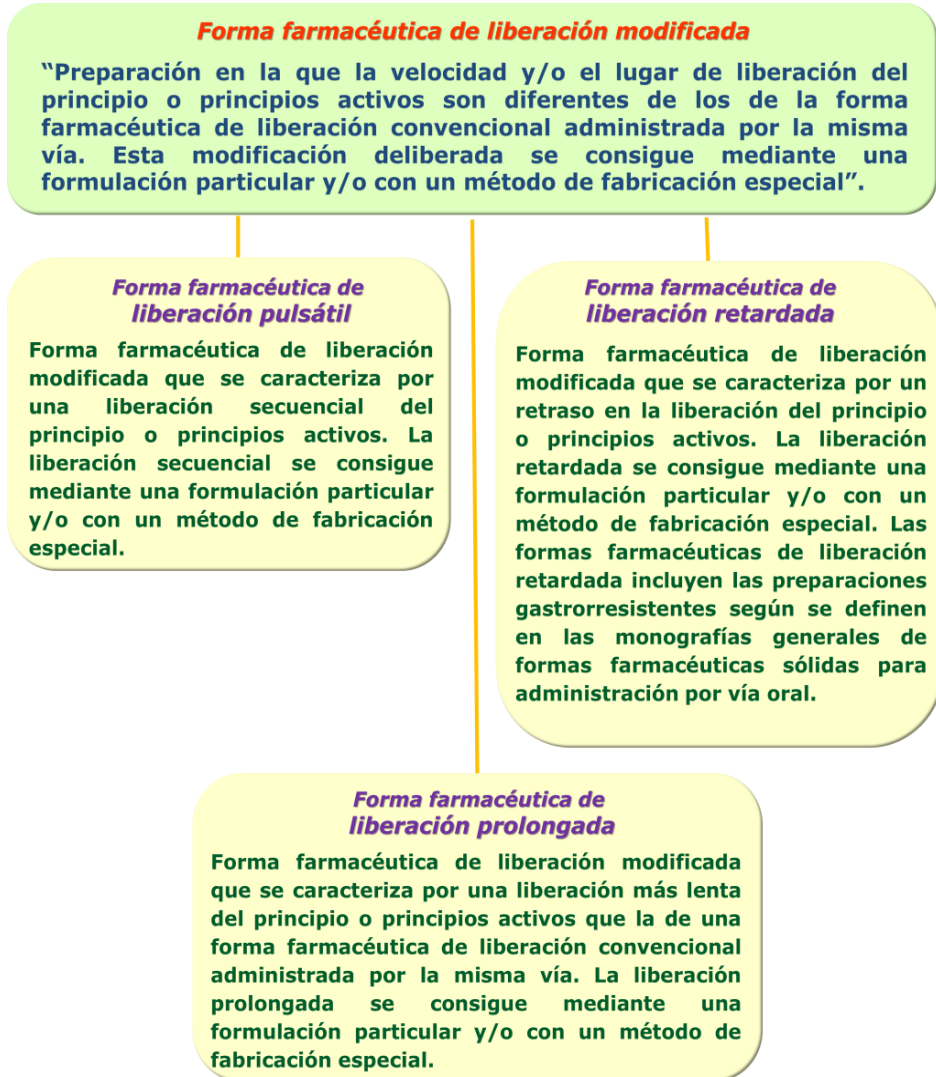


Figura 1.2. Formas farmacéuticas de liberación modificada.

Las formas farmacéuticas y sistemas orales de liberación modificada pueden clasificarse atendiendo a diversos criterios implicados en su eficacia: a) excipientes empleados y la secuencia de operaciones que requiere su fabricación (tecnológicos), b) mecanismos implicados en el proceso de liberación del principio activo (biofarmacéuticos) y, c) en base a hechos o fenómenos de la fisiología del aparato digestivo (fisiológicos). Teniendo en

cuenta estos dos últimos criterios y en ocasiones el tecnológico la figura 1.3 resume las distintas FFLM para administración oral.

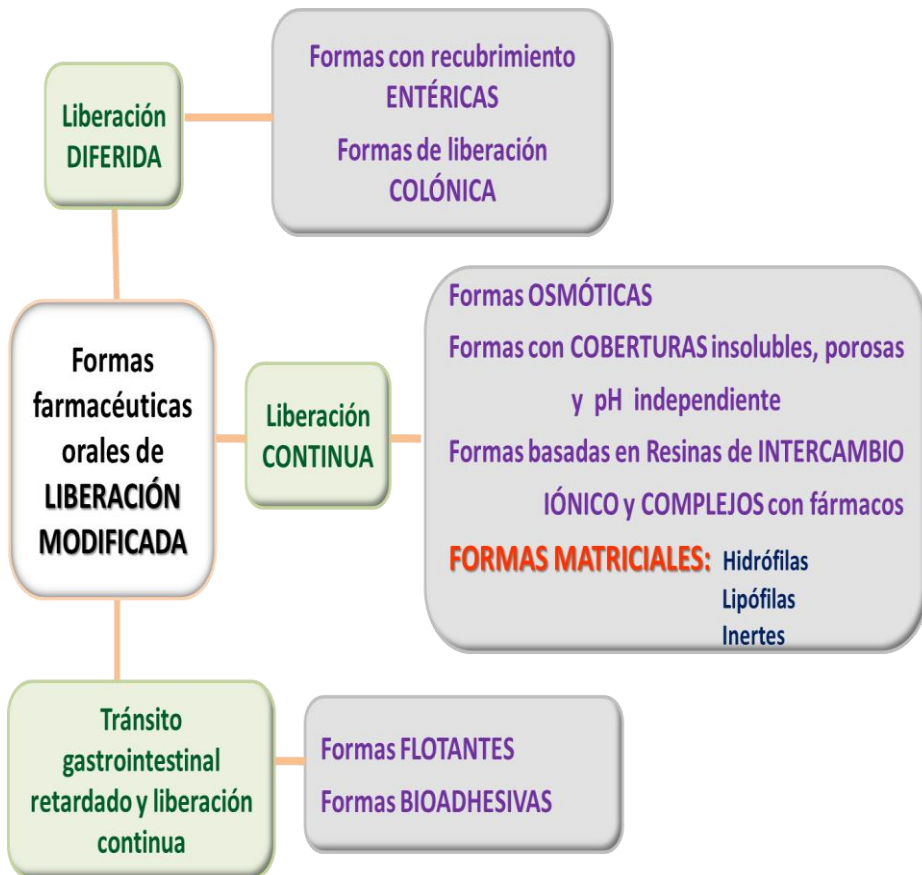


Figura 1.3. Formas farmacéuticas y sistemas de liberación modificada.

Muchos de los sistemas de liberación controlada que existen en el mercado emplean tecnologías muy sofisticadas en su elaboración (sistemas osmóticos, algunos sistemas reservorio...) difícilmente alcanzables en países en desarrollo y en mercados reducidos siendo, por tanto, dependientes de la compra de tecnología. Por ello, es importante el desarrollo de sistemas de liberación controlada en forma de *matrices*, donde el fármaco se encuentra disperso en un soporte inerte y es liberado por mecanismos difusionales, obteniéndose mediante operaciones convencionales de la tecnología farmacéutica.

1.2. SISTEMAS MATRICIALES

Los sistemas matriciales son formas farmacéuticas o sistemas de administración en las que el principio activo se encuentra uniformemente distribuido en un soporte inerte o matriz, generalmente de tipo polimérico, no disgregable y responsable del control de la liberación del fármaco porque dificulta y controla el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas de fármaco que contiene. Retarda así, la liberación del principio activo mediante un proceso que sigue las leyes de difusión.

Están constituidas por soportes matriciales de diferente naturaleza: polímeros *hidrosolubles*, productos *lipídicos* y *polímeros insolubles o inertes* (tabla 1.1). Cuando la matriz se obtiene por compresión, además del soporte matricial la formulación contiene excipientes de uso habitual en la tecnología de fabricación de comprimidos como: diluyentes, solubilizantes, modificadores de pH, lubricantes y otros. Pueden añadirse, además, excipientes que intervengan matizando la liberación del fármaco, tipo excipientes *solubles* (como agentes formadores de canales) o *insolubles* para dificultar la difusión del líquido de disolución.

En el proceso de elaboración se han de controlar factores como tiempo de mezclado, fuerza de compresión y las condiciones de ensayo de disolución/liberación. La formulación y elaboración de comprimidos matriciales orales se realiza aplicando procesos bien establecidos, con alta reproducibilidad y efectividad en la retención de fármacos. La relativa simplicidad tecnológica de elaboración hace que estas formas de dosificación sigan suscitando interés en la actualidad.

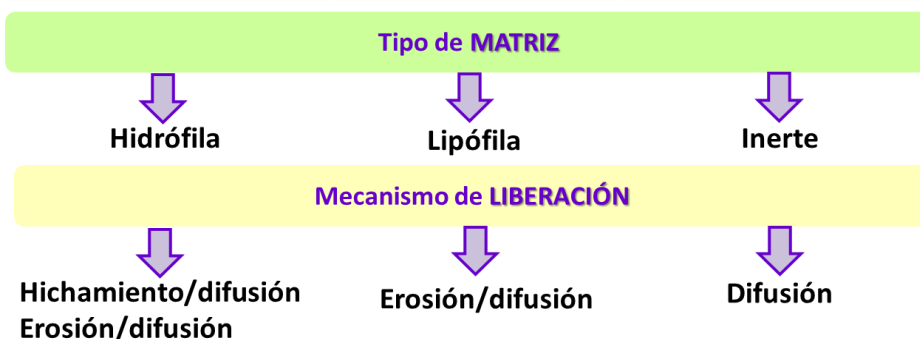
Por tanto, en el desarrollo de un sistema matricial para liberación controlada es primordial la elección de la tecnología de preparación así como la naturaleza del polímero. A su vez, la selección del tipo de polímero define el tipo de sistema matricial obtenido y con ello, el mecanismo de liberación del fármaco. En la tabla 1.1 se han recogido los tres tipos de sistemas matriciales atendiendo a la naturaleza de los agentes formadores de la matriz y el correspondiente mecanismo preferente de liberación del fármaco.

En definitiva, el progreso de los sistemas matriciales deriva directamente de los avances en la ciencia de los polímeros y del conocimiento de los

factores que influyen en el comportamiento de estos sistemas de liberación, entre ellos: características del fármaco, tipo de polímero, proporción fármaco/polímero, cantidad y tipo de otros excipientes incluidos en la formulación y, también, factores relacionados con la tecnología de fabricación del sistema de liberación, además de la metodología empleada para su evaluación (Pillai y Panchagnula, 2001; Fuertes et al., 2010; Chelsea y Narasimhan, 2011; Grund et al., 2011; Maderuelo et al., 2011; Park et al., 2014).

Tabla 1.1. Polímeros. Tipos según su naturaleza, matrices que originan y mecanismo principal de liberación del fármaco

Polímeros HIDRÓFILOS	Productos LIPÓFILOS	Polímeros INERTES
Alcohol polivinílico (PVA)	Alcohol cetílico, ácido esteárico	Etilcelulosa
Copolímeros de ácido láctico (PLA) y glicólico (PGA)	Cera de carnauba Ceras microcristalinas	Polímeros y copolímeros del ácido acrílico y metacrílico. Eudragit
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	Beeswax, Cutina HR, Gelucires	Polietileno
Polihidroxietilmetacrilato (PHEMA)	Mono-di y triglicéridos	Polivinilacetato
Alginatos, Gelatinas, Goma Xantal	Aceites vegetales hidrogenados	Siliconas
Almidones modificados, Chitosanos	Palmitoestearato de glicerilo	Poliamidas
Carbopol, Polióxido de etileno	Behenato de glicerilo	Poliesteramidas



1.2.1. Comprimidos matriciales hidrófilos

El fármaco se encuentra disperso en un soporte matricial hidrófilo capaz de hidratarse e hincharse en medio acuoso. La matriz no se disgrega sino que se deforma generando, después de la hidratación superficial, una capa gelificada de alta viscosidad que controlará el paso de agua al interior de la matriz, la disolución o dispersión del fármaco incluido en ella y la difusión y posterior liberación de éste al exterior.

Cuando estas formulaciones a base de polímeros hidrófilos, con elevada capacidad gelificante, entran en contacto con un medio acuoso se produce una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfaz sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso o gel que posteriormente se erosiona y/o se disuelve a una velocidad que depende, en gran medida, de la naturaleza del polímero. Así, la capa de gel experimenta una expansión progresiva que externamente se manifiesta en un incremento de su espesor. Al mismo tiempo, los estratos externos ya completamente hidratados y de menor viscosidad se van dispersando por descohesión de los polímeros hidratados en un proceso de erosión. El frente de hidratación va adentrándose en la forma farmacéutica, ocurriendo estos hechos de forma secuencial, hasta agotamiento del fármaco y total dispersión del gel.

La liberación del principio activo a partir de un comprimido matricial hidrofílico puede producirse por dos procesos simultáneos (figura 1.4):

- a) Disolución del principio activo en el medio líquido y difusión a través del gel barrera una vez que éste se haya formado, en función del gradiente de concentración. La velocidad de liberación es modulada por la barrera gelificada externa.
- b) Erosión o desgaste de las capas más externas y de menor consistencia del gel que facilita la difusión.

El predominio de uno u otro mecanismo está directamente relacionado con la hidrosolubilidad del principio activo, viscosidad del polímero y presión de compresión.

- Si el principio activo es moderado o marcadamente hidrosoluble, el estrés osmótico acelera la penetración de agua en la matriz originando un aumento del grado de hinchamiento del polímero y la formación de más microcavidades. El perfil de liberación en este caso es más rápido y el mecanismo implicado en la liberación será la difusión (puramente Fickiana).
- En fármacos muy poco solubles en agua la presencia de partículas sólidas en el gel reduce el hinchamiento y afecta a la resistencia del gel a la erosión. Por tanto, la matriz se vuelve más erosionable y el perfil de liberación es más lento y no lineal.

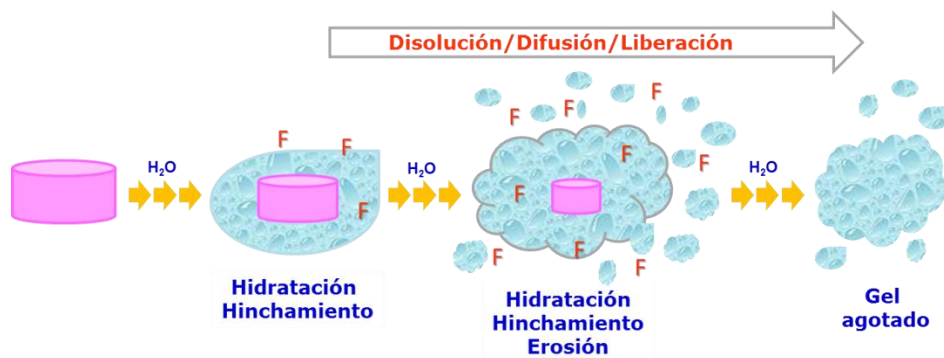


Figura 1.4. Mecanismo de liberación de fármacos desde matrices hidrófilas.

Estas formas de dosificación se preparan preferentemente por compresión directa de la mezcla de principio activo, polímero y otros excipientes hidrófilos. Otras veces por compresión previa granulación por vía húmeda.

Los polímeros hidrofílicos (tabla 1.1) constituyen generalmente del 20-80% de la masa total del comprimido matricial y a ellos se debe el mecanismo de liberación de la matriz hidrófila (hidratación e hinchamiento). En el diseño de estos sistemas matriciales la selección del polímero atiende a las características de hidratación, ya que la velocidad de ésta y el posterior hinchamiento del polímero es determinante de la velocidad de liberación del principio activo.

Estos comprimidos deben ingerirse enteros, no romperse ni masticarse pues ello interfiere en la liberación prolongada del fármaco.

Este tipo de comprimidos matriciales es de los más utilizados por lo que la bibliografía que podemos reseñar es muy abundante y excede a esta memoria. Los polímeros hidrófilos utilizados en su elaboración son principalmente derivados celulósicos (Sinha y Rohera, 2002; Savaşer et al., 2004; Vueba et al., 2004 y Tu et al., 2010) también polímeros acrílicos como polihidroxietilmetacrilato (PHEMA) (Trigo et al., 1994; Gökce et al., 1996; Lamas et al., 1999; Rao et al., 2003 y Anderson et al., 2009) y polímeros de origen natural como alginatos, chitosan y otros (Wong et al., 2011; Aravamudhan et al., 2014 y Li et al., 2015).

1.2.2. Comprimidos matriciales lipídicos

Sistemas en los que el principio activo se encuentra disperso en un soporte de tipo graso o lipídico, sólido a temperatura ambiente, que no funden a la temperatura corporal. Debido a la naturaleza del componente matricial y al mecanismo implicado en la liberación del fármaco estos sistemas reciben otras denominaciones, *matrices céreas o matrices erosionables*.

Entre el fármaco y excipiente matricial lipídico puede llegar a establecerse interacciones de tipo electrostático, hidrofóbicas o enlaces de hidrógeno, que podrían influir o modular la velocidad de liberación del fármaco. Los factores que influyen en la velocidad de liberación del fármaco desde este tipo de matrices son el HLB del soporte lipídico, la proporción entre el soporte lipídico/fármaco y los excipientes solubles. Estas matrices constituyen una interesante alternativa para la obtención de niveles plasmáticos contantes de principios activos muy hidrosolubles.

La liberación del principio o principios activos a partir de este tipo de matrices se realiza mediante la combinación de dos mecanismos, difusión lenta y/o erosión de la superficie con destrucción progresiva, tal y como se refleja en la figura 1.5.

a) *Difusión* del principio activo a través de canales del esqueleto lipídico, formados como resultado de la disolución del principio activo y los

componentes hidrosolubles del sistema matricial por el medio de disolución, previamente difundido en la matriz. Si el lípido no es digerible la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, la liberación del principio activo puede describirse de acuerdo a la ecuación de Higuchi.

b) *Erosión* continuada de la superficie de esta matriz por biodegradación, acción enzimática, ablandamiento o disolución por ionización. Si el lípido es digerible se destruye por erosión lenta y la liberación del principio activo es controlada fundamentalmente por la hidrólisis grasa (Wai-Yip y Robinson, 2000; Collet y Moreton, 2004; Costa, 2004).

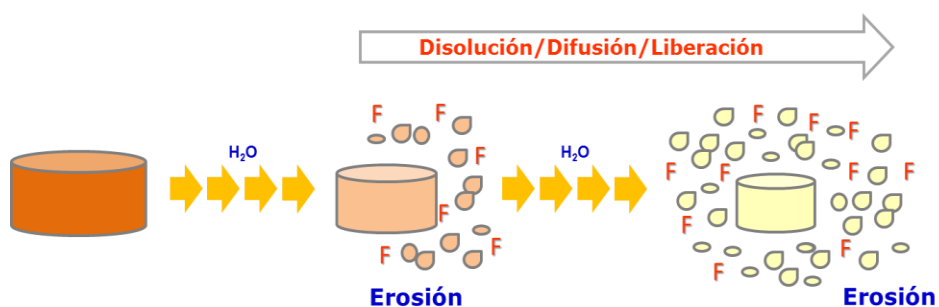


Figura 1.5. Mecanismo de liberación de fármacos desde matrices lipofílicas.

Para la obtención de las matrices lipídicas se mezclan fármaco, soporte graso y sustancias hidrosolubles para modificar la liberación. Los productos lipídicos son versátiles en cuanto a la preparación de estas matrices y permiten la aplicación de diferentes técnicas, tanto en frío (compresión directa), como con calor (procesos de fusión del soporte) (Rosiaux et al., 2014). Entre los métodos de preparación encontramos: extrusión en caliente (hot melt extrusion) (Vithani et al., 2013; Maniruzzaman et al, 2016; Jeong et al., 2015), spray chilling (Aleksovski et al., 2016), granulación vía húmeda o moulding (Zema et al., 2012), recubrimiento por fusión (hot melt coating) (Jeong et al., 2015; Jannin et al., 2013) y esferonización por fusión (melt pelletization) (Roblegg et al., 2011; Petrovick et al., 2015). Estos métodos implican fusión completa del lípido durante el proceso. Es por ello que el método de extrusión en frío (solid lipid extrusion) surgiera como un método de preparación innovador puesto que,

al contrario de los métodos anteriores, el lípido no se funde sino que es tratado por debajo de su punto de fusión en un proceso termo-mecánico, durante el cual el fármaco es incorporado en el soporte lipídico dando lugar a una matriz coherente de baja o nula porosidad (Reitz et al., 2008; Vithani et al., 2013).

Los soportes lipídicos más frecuentemente utilizado en este tipo de matrices se recogen en tabla 1.1. La influencia de los soportes lipídicos: cera carnauba, beeswax, precinol® ATO 5, compritol®888 ATO, ácido esteárico y cutina, en la liberación de metronidazol fue estudiada por Özyazıcı et al., 2006 encontrando que el aumento de la cantidad del soporte lipídico incrementaba la dureza del comprimido y disminuía la liberación del fármaco. Por otro lado, Rosiaux et al., 2014 señala que las mezclas sólidas obtenidas con ácidos grasos saturados de cadena larga, insolubles, sólidos a temperatura ambiente, hidrofóbicos y químicamente inertes, son especialmente interesantes en la liberación controlada de fármacos.

El-Sayed et al., 1996 elaboraron comprimidos matriciales lipídicos de behenato de glicerilo y comprimidos matriciales hidrófilos de hidroxipropilcelulosa, estudiando la liberación de teofilina desde estos comprimidos. Encontraron que los comprimidos lipídicos originaban una liberación más lenta del fármaco que los elaborados con el polímero hidrófilo. Singh et al., 2009 logró una liberación de etoricoxib más lenta con comprimidos matriciales que contenían 50% de behenato de glicerilo que con comprimidos del mismo fármaco de idéntica concentración del copolímero hidrofóbico metacrilato.

Vithani et al., 2013 desarrolló matrices lipídicas de compritol® 888 ATO para la liberación sostenida de diclofenaco sódico por “hot melt extrusion”. Variaron la temperatura del proceso, la dosis del fármaco y la composición de la formulación. Las matrices lipídicas obtenidas dieron lugar a una liberación sostenida del diclofenaco sódico durante 12 h, controlada por difusión. Jeong et al., 2015 investigaron la utilización del compritol® 888 ATO como excipiente retardante en la formulación de comprimidos de liberación modificada de pregabalina por recubrimiento del fármaco mediante “hot melt coating”, siendo la cantidad de lípido empleado el factor que determina la liberación del fármaco por disolución o difusión.

La influencia de los promotores de la liberación Eudragit® L 100, hidroxipropilmetilcelulosa y cloruro sódico, en la liberación de diclofenaco sódico desde matrices ceras, fue estudiada por Miyagawa et al., 1996 demostrando que el hinchamiento y solubilidad del agente controlador de la liberación está estrechamente relacionado con la velocidad y mecanismo de liberación del fármaco. También, Jannin et al., 2006 estudiaron la influencia de la adición de un polímero hidrosoluble (Lutrol®) en la liberación de teofilina desde una matriz lipídica (cápsulas) constituida por precirol® ATO 5. Consiguieron un aumento en la estabilidad y de la liberación del fármaco por hinchamiento del polímero y por creación de poros en la matriz. De esta forma, el fármaco se liberó por un proceso combinado de erosión (propio de la matriz lipídica) y de difusión (a través de los poros de la matriz). Petrovic et al., 2012 prepara comprimidos matriciales por compresión directa para la liberación controlada de diclofenaco sódico desde matrices lipídicas conteniendo este mismo producto lipídico.

Compritol® 888 ATO y precirol® ATO 5 también han sido utilizados en la elaboración de nanopartículas lipídicas cargadas con rivastigmina (Shah et al., 2015), indometacina, genisteína o haloperidol, (Castelli et al., 2005; Andrade et al., 2014, Yasir et al., 2014), ofloxacino (Ustundag-Okur et al., 2014). Fini et al., 2011 compara la eficiencia de tres tipos de compritol (888 ATO, HD5 y E ATO) en el control de la liberación de diferentes concentraciones de teofilina desde gránulos obtenidos por el método de fusión y desde microesferas obtenidas por ultrasonidos. Los compritol 888 ATO y HD5 resultaron ser de igual eficacia, y a su vez, mejores que el compritol E ATO. La forma farmacéutica microesfera realizó un mayor control del fármaco.

1.2.3. Comprimidos matriciales insolubles o inertes

También llamadas matrices plásticas, se caracterizan por estar compuestas por un esqueleto polimérico, insoluble, poroso e inerte en el que se encuentra disperso el principio activo y, si fuera necesario, componentes solubles que al contacto con el agua formen canales en la estructura. La matriz polimérica no disgregable origina a manera de un esqueleto indeformable a su paso por el tracto gastrointestinal. Debe eliminarse con una geometría semejante a la forma farmacéutica inicial.

Las matrices *monolíticas* o *no porosas*, obtenidas por disolución fármaco/soporte y evaporación del disolvente, atomización u otros, la cantidad y velocidad de liberación del fármaco dependerá de la solubilidad del mismo, así como de la presencia de excipientes solubles formadores de canales que permitan la doble difusión: agua (disolvente) y, posteriormente, del fármaco en solución.

Los comprimidos matriciales *porosos* son formas no disgregables, con una trama de micro-canales creados por la propia técnica de elaboración del sistema matricial como compresión directa de la mezcla de principio activo y polímero o por granulación de la mezcla con un disolvente orgánico o con una solución orgánica del polímero. La porosidad y tortuosidad de la red capilar entre las partículas de la formulación están condicionadas por variables de la fabricación (tamaño de partícula, excipientes de compresión, aglutinantes, presión de compresión). Los polímeros utilizados en la elaboración de matrices insolubles se resumen en la tabla 1.1.

La liberación del fármaco ocurre por disolución del mismo y otros componentes hidrosolubles de la formulación en la superficie de la matriz y creación de una red de canalículos que se adentran en la matriz permitiendo: a) la difusión de los fluidos biológicos hacia el interior de la matriz, b) la disolución del fármaco y su difusión hacia el exterior por la red de canalículos existentes y los que se van formando (figura 1.6) (Wai-Yip y Robinson, 2000; Collet y Moreton, 2004; Tiwari et al., 2011).

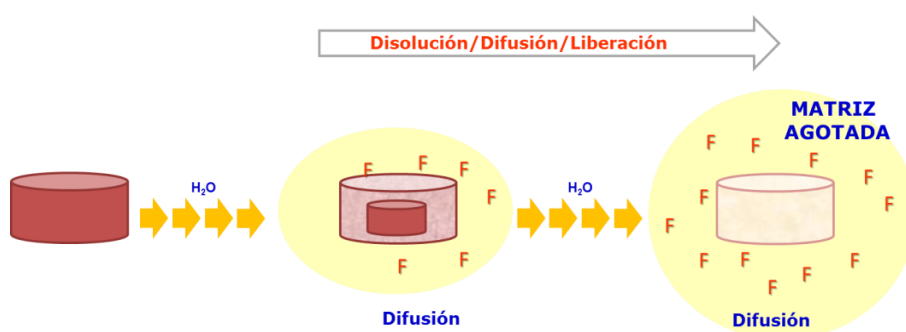


Figura 1.6. Mecanismo de liberación de fármacos desde matrices inertes.

En la liberación del fármaco influirán factores de tipo tecnológico como:

- Tamaño de partícula de los componentes de la matriz insoluble y del granulado utilizado en la fabricación del comprimido. Cuanto mayor es el tamaño de partícula mayor es la porosidad del comprimido.
- Presión de compresión. Determina la porosidad de la matriz, en general, al aumentar la presión de compresión disminuye la porosidad de la matriz y, por tanto, la velocidad de liberación del fármaco (Dabbagh et al., 1996).
- Forma y área superficial del sistema matricial.
- Concentración de fármaco, solubilidad y proporción cuantitativa principio activo/ polímero. Al aumentar la concentración del fármaco se incrementa la velocidad de liberación por disminución de la tortuosidad de la matriz.
- Otros excipientes en la formulación. Los excipientes hidrosolubles favorecen la humectación de la matriz y/o aumentan su porosidad por disolución. Los excipientes insolubles tienden a reducir la mojabilidad de la matriz y la penetración del medio disolvente (permanecen en la matriz).
- Capacidad de difusión del principio activo, condicionada por el coeficiente de difusión del fármaco en el medio de difusión.

La velocidad de liberación suele ser rápida al inicio del proceso de liberación por disolución de las partículas del fármaco situadas en la superficie de la matriz, y por el corto trayecto de difusión. Cuando el proceso avanza y se va formando la red de capilares, la liberación disminuye a medida que el frente de solubilización progresa en el interior de la matriz, incrementa la distancia de penetración del medio de disolución y de difusión al exterior del fármaco en solución. La cantidad de fármaco liberado es, normalmente, proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

El esqueleto poroso de la matriz es un elemento estructural no disgregable, que no debe verse afectado por el medio de disolución (pH, enzimas digestivos) expulsándose por las heces prácticamente inalterado. No obstante, en determinados casos puede que la estructura se derrumbe por

pérdida de cohesión y/o de su resistencia mecánica por solubilización y posterior difusión al exterior de los componentes solubles de la formulación.

La sencillez metodológica y las cinéticas aplicables, fáciles y reproducibles, hacen de este tipo de matrices objeto de estudio de múltiples investigadores. Sin embargo, el número de polímeros susceptibles de ser empleados en las matrices de dicha naturaleza no es muy abundante.

Khan et al., 2007 incluyeron la etilcelulosa (EC) en matrices inertes para la liberación de naproxeno (AINE). Para ello, utilizaron proporciones crecientes de EC junto a diluyentes solubles como la lactosa, obteniendo comprimidos matriciales capaces de mantener cinéticas lineales de liberación durante 12 horas. Por su parte, Wahab et al., 2011 utilizaron la EC como soporte matricial de comprimidos de ibuprofeno. Elaboraron comprimidos con ibuprofeno y diferentes mezclas de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con objeto de modificar las propiedades de cesión del fármaco desde sus matrices. La liberación del fármaco se mantuvo controlada de forma lineal hasta las 24 horas.

Quadir et al., 2005 y Enayatifard et al., 2009 utilizaron diltiazem como fármaco modelo. Los primeros elaboraron comprimidos que sometieron a ensayos de disolución utilizando medios de disolución con pH creciente (pH=1,2, 4,5 y 6,8). Los resultados mostraron la influencia de la modificación del pH sobre la cesión de fármaco desde las matrices, consiguiendo a las 10 horas una liberación del 100% de la dosis en los ensayos a pH=1,2 y del 80% para los realizados a pH 6,8. También, Enayatifard et al., 2009 elaboraron comprimidos matriciales combinando la EC con HPMC. Los perfiles de disolución mostraron que los comprimidos que sólo contenían EC liberaban entre el 60-90% de la dosis de fármaco (90 mg) a las 8 horas. La sustitución parcial de EC por HPMC supuso una ralentización de la liberación, el 40% de la dosis se liberó en el mismo intervalo de tiempo. Otros investigadores (Pinank et al., 2012) elaboraron comprimidos de EC mediante granulación húmeda y captopril como fármaco modelo. Obtuvieron formulaciones que mostraron una liberación de orden cero, prolongando la liberación del fármaco hasta 24 horas.

Estudios realizados por Vass et al., 2008 con comprimidos matriciales elaborados por compresión directa a diferentes presiones de compresión, conteniendo teofilina y como excipientes EC, lactosa monohidrato Fast-Flo®

y celulosa microcristalina, liberan el fármaco de forma más rápida en aquellas formulaciones en las que se incluyen celulosa microcristalina, lactosa monohidrato y cuando la presión de compresión es menor. Sin embargo, al formular con EC como único excipiente y aumentar la presión de compresión, los comprimidos son capaces de mantener una liberación controlada hasta las 24 horas desde el inicio del ensayo de disolución.

Otros polímeros de interés farmacéutico utilizados en liberación modificada de fármacos son los copolímeros del ácido metacrílico y diferentes ésteres acrílicos y metacrílicos conocidos comercialmente como Eudragit®.

Publicaciones sobre Eudragit® en sistemas de liberación controlada (con una amplia variedad de fármacos y de tipos de Eudragit®) conducían a unos perfiles de disolución con una cinética de Higuchi, lo que lleva a pensar que el proceso de liberación es por difusión del fármaco a través de poros de la estructura matricial (Kaul y Venkataram, 1992; Fernández-Arévalo et al., 1993; Lin y Lin, 1993; Hashem et al., 1994). Sin embargo, publicaciones más recientes indican una gran diversidad de cinéticas que puede ser debido a las combinaciones de Eudragit® con otros compuestos (por ejemplo la etilcelulosa) capaces de modificar la liberación de los fármacos empleados. El hecho de combinar distintos productos matriciales con los Eudragit® ha permitido ampliar notablemente las posibilidades de modulación del proceso de cesión de fármacos.

Los investigadores Ojoe et al., 2005 elaboraron comprimidos por compresión directa de teofilina y proporciones variables (10-30%) de Eudragit® RS 30D y NE 30D como excipiente de matrices inertes. Estudiaron la influencia de la proporción de polímero matricial así como la influencia de la adición de otros excipientes como lactosa monohidrato, fosfato cálcico y estearato magnésico en la liberación del fármaco. Concluyeron que los comprimidos elaborados con Eudragit® NE 30D mostraron perfiles de liberación satisfactorios, comportándose como mejores matrices inertes respecto a aquellos elaborados con Eudragit® RS 30D. En ambos tipos de comprimidos la cinética de liberación predominante fue la cinética de Higuchi.

Sarker et al., 2009 emplearon carbamazepina para la elaboración de comprimidos matriciales. En sus estudios elaboraron dos lotes de

comprimidos, el primero conteniendo como único polímero formador de la matriz Eudragit® RS PO mientras que en el segundo se sustituye parcialmente la cantidad de Eudragit® RS PO por Eudragit® RL PO. El estudio cinético de la liberación de ambos lotes mostró que aquellos comprimidos en los que solamente se utilizó Eudragit® RS PO dieron una liberación muy lenta (el 6% de dosis fue liberada en 8 horas) mientras que la reducción de la proporción de RS PO por RL PO, mejoró la liberación hasta llegar a una liberación del 44% de la dosis (400 mg) en 24 horas siguiendo cinéticas de orden cero.

Otros investigadores, como Derakhshandeh y Soleymani, 2010 elaboraron comprimidos de nifedipino empleando por un lado, Eudragit® RS y RL en distintas proporciones y, por otro, comprimidos en los que incluyeron EC y HPMC igualmente, en diferentes proporciones, para comprobar la influencia de las variaciones del tipo de polímero en la velocidad de liberación. Sus estudios revelaron que la utilización de un solo tipo de polímero en la formulación de comprimidos con nifedipino no se traduce en una cesión controlada del fármaco. Sin embargo, la combinación de distintas cantidades de Eudragit® RS y RL en unos lotes y de EC y HPMC en otros, les llevó a alcanzar, en ambos casos, cinéticas de liberación que se ajustaron a cinéticas de orden uno y Korsmeyer-Peppas manteniendo la liberación constante de los fármacos hasta las 12 horas.

En esta línea, Kamlesh et al., 2012, evaluaron la influencia de dispersiones sólidas de polímeros de Eudragit® pH dependientes y pH independientes en comprimidos matriciales de liberación prolongada de clorhidrato de metformina. Entre las distintas mezclas de polímeros examinadas, los comprimidos de matriz de Eudragit® RS PO mostraron un patrón de liberación muy prolongado. El modelo cinético de los perfiles de la disolución in vitro revelaron el mecanismo de liberación del fármaco, desde una difusión controlada hasta de un tipo anómalo. Así, la adecuación de los datos con la ecuación de Korsmeyer indicó que la difusión junto con la erosión podría ser el mecanismo de la liberación del fármaco.

Santos et al., 2013, planteó como objetivo ajustar la liberación de zidovudina a un perfil ideal, utilizando simultáneamente excipientes matriciales hinchables e inertes. Para ello preparó comprimidos de este fármaco con diferentes proporciones de HPMC, EC y Eudragit® RS PO.

Caracterizaron y evaluaron el comportamiento de liberación in vitro obteniendo como resultado que la incorporación simultánea de ambos polímeros hidrófilos e hidrófobos puede modular el proceso de liberación del fármaco, conduciendo a una eficacia mejorada en el paciente.

Los métodos de procesamiento tecnológico también son objeto de investigación como factor influyente en los perfiles de liberación. Korbely et al., 2012 estudian la influencia en la cinética de liberación de diferentes métodos de elaboración de comprimidos matriciales de ácido 5-aminosalicílico con Eudragit® RL y Eudragit® RS puros o mezcla de ellos. Comparando la técnica compresión directa con la granulación húmeda comprobaron que esta última retrasaba más la liberación.

Otros polímeros en investigación son los copolímeros de etilmetacrilato con almidón de tapioca y etilmetacrilato con hidroxipropilalmidón. Casas et al., 2010 estudiaron la influencia de la naturaleza del carbohidrato y la dureza de los comprimidos sobre el comportamiento de liberación de teofilina usado como fármaco modelo. Concluyeron que todas las formulaciones se comportan como matrices inertes controlando la liberación del fármaco por difusión y, que la liberación es mayor para los comprimidos que contienen hidroxipropilalmidón debido a su mayor porosidad (menor dureza). Ferrero et al., 2014 elaboran comprimidos matriciales de teofilina con copolímeros de almidón de patata y metilmetacrilato encontrando una gran influencia del tipo de polímero matricial y de la dureza de los comprimidos sobre la cinética de liberación del fármaco (difusión Fickiana). Claeys et al., 2014 estudian la influencia de varios ácidos dicarboxílicos como modificadores de la liberación sobre las características de liberación de comprimidos de diprofilina con un copolímero de poliuretano. Éstos se elaboraron previa granulación por extrusión en caliente (hot melt extrusion), comprobándose que la liberación del fármaco aumenta con el incremento de la proporción de cualquier de los ácidos dicarboxílicos empleados. Otros investigadores (Campiñez et al., 2015) sintetizan y caracterizan un derivado de politiuretano y elaboran comprimidos con teofilina. Comprobaron su alta capacidad para formar comprimidos así como para actuar como polímero formador de matrices inertes que libera el fármaco principalmente por difusión. La liberación de teofilina disminuye con la cantidad de polímero en el comprimido.

Las *poliesteramidas* (PEAs) son un grupo de polímeros utilizados en liberación modificada de fármacos pero no tanto en la elaboración de matrices inertes.

Rodríguez-Galán et al., 2000 y 2011 y El Faham et al., 2012 han estudiado un amplio conjunto de poliesteramidas. Entre ellas, una serie de polímeros regulares que incluyen α -aminoácidos dentro de la cadena principal. Estos trabajos están enfocados a desarrollar polímeros biodegradables y biocompatibles de potencial uso en el campo médico y farmacéutico.

La aplicación, en liberación de fármacos, de una poliestramida derivada de L-alanina, poli(L-alanina-dodecanodiol-L-alanina-sebácico), identificada con el acrónimo PADAS, ha sido estudiada por Vera y Puiggali, 2006 quienes prepararon microesferas mediante la técnica de evaporación del disolvente con polímeros de distinta proporción de D-alanina y L-alanina como transportadoras de tres fármacos de distinta solubilidad (diclofenaco sódico, triclosan y clozafimina). No observaron influencia de la constitución del polímero en la liberación de los fármacos ni tampoco degradación del sistema durante el proceso de disolución/liberación. Roca et al., 2009 preparan dos tipos de láminas de PADAS con ibuprofeno como fármaco modelo. Unas no porosas, a las que incorporan NaCl o NH_4HCO_3 como porógenos, y otras porosas. Estudiaron y compararon la liberación del fármaco desde el interior y superficie de las matrices para su potencial empleo como soporte temporal en la regeneración de tejidos. Valle et al., 2011 prepararon scaffolds de PADAS como sistema de liberación de fármacos por el método *compression-molding/particulate-leaching* con el mismo fármaco. Evaluaron la influencia del tipo, tamaño y porcentaje del compuesto salino sobre la porosidad y morfología del scaffold, mostrando una liberación sostenida del ibuprofeno con cinéticas de orden uno e Higuchi. Estos sistemas de liberación no tienen efectos negativos sobre la viabilidad celular. Valle et al., 2012 elaboraron macro y nanofibras homogéneas de PADAS, cargadas con dos agentes antimicrobianos (plata y clorhexidina). Se evaluó la influencia de la concentración de los agentes activos sobre el tamaño del diámetro de la fibra, así como sobre el grado de cristalinidad de las fibras.

Nuestro grupo de investigación inició una línea de investigación en el campo de la liberación controlada de fármacos utilizando estas PEAs derivadas de aminoácidos -PADAS y copolímeros de PADAS- como posibles excipientes de comprimidos matriciales inertes controladores de la liberación de AINEs. Los resultados de estos estudios iniciales fueron objeto de comunicaciones a congresos (X Reunión del grupo especializado de polímero (RSEQ y RSEF), 2007; 6th World Meeting on PBP, 2008; IX Congreso de la SEFIG, 2009; 7th World Meeting on PBP, 2010; XXIX Congreso Internacional SFML, 2010; X Congreso de la SEFIG, 2011; Xth Spanish Portuguese Conference on Controlled Drug Delivery, 2013; 9th World Meeting on PBP, 2014; 10th World Meeting on PBP, 2016).

1.3. POLÍMEROS EN LIBERACIÓN MODIFICADA

En el desarrollo de las formas de dosificación de liberación modificada se deben conocer, como base para la selección de los excipientes: las características de la enfermedad, las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacológicas del fármaco, aspectos fisiológicos de la vía de administración y, también, las propiedades o características de los materiales utilizados en la preparación de las formas de dosificación y, especialmente, de los polímeros que son los directamente implicados en el control de la liberación.

Resulta de indudable interés tecnológico la evaluación completa de los polímeros existentes en la actualidad para sistemas de liberación. Igualmente es interesante el desarrollo y estudio de nuevos polímeros que aporten otras ventajas y posibilidades al control y modulación de la liberación de fármacos. De todos ellos, sólo un determinado número reúne reconocidas propiedades y seguridad para su aplicación farmacéutica y/o clínica.

En efecto, la ciencia de los polímeros ha sido durante las últimas décadas el motor del desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos, permitiendo diseñar polímeros “a medida”. Es decir, polímeros que satisfagan las necesidades específicas del tecnólogo y del clínico en la búsqueda de logros que lleven a la máxima eficacia terapéutica (Langer et al., 1990; Chena et al., 2003; Kim et al., 2009; Gu et al., 2014; Gaspar et al., 2009;

Sosnika et al., 2014). Su importancia y progreso se debe a que los polímeros son relativamente fáciles de producir a gran escala y sus propiedades fisicoquímicas pueden controlarse durante el proceso de síntesis del polímero. Por ello, son materiales que pueden usarse como excipientes para controlar el mecanismo, velocidad y lugar de liberación del fármaco e, incluso, la magnitud de la absorción. No obstante, la selección y diseño de un nuevo polímero no deja de ser un reto por la gran diversidad de estructuras de partida y las que se puedan generar. Por ello, será necesario un conocimiento detallado de la relación entre la estructura del polímero y sus propiedades químicas, interfaciales y biológicas, además de las posibles aplicaciones biomédicas del polímero que, a veces, son muy específicas.

La clasificación de los polímeros de aplicación en sistemas de liberación de fármacos es una tarea compleja debido a la gran variedad de estructuras químicas que presentan. Sin embargo, su clasificación es fundamental porque de esta manera se resaltan propiedades comunes de los polímeros integrantes de cada grupo. La clasificación (figura 1.7) puede hacerse en

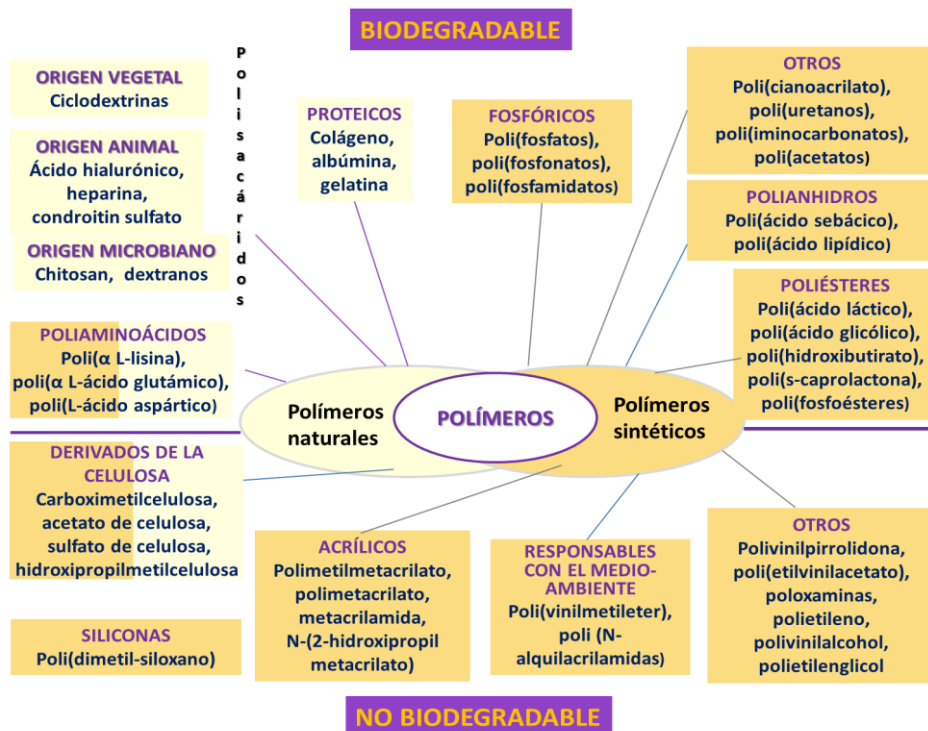


Figura 1.7. Polímeros investigados y utilizados en liberación de fármacos (Grund et al., 2011).

función de diversos criterios como: a) origen (naturales, síntesis o combinación de ambos), b) naturaleza química (poliésteres, polianhídridos, entre otros), c) estabilidad en el organismo de la cadena polimérica (no biodegradables y biodegradables), d) solubilidad en agua (hidrófilos e hidrófobos).

Los *polímeros de origen natural* son muchos y generalmente biodegradables. Desde el punto de vista farmacéutico, su principal inconveniente está ligado a la dificultad de aplicar métodos de producción reproducibles, pues su complejidad estructural requiere varios pasos de purificación y una buena práctica de fabricación; en consecuencia, es difícil la producción y rentabilidad del polímero así como minimizar la variabilidad interlote. En muchos casos tienen alta inmunogenicidad.

Los *polímeros de síntesis* se pueden obtener con una gran variedad de estructuras químicas y con propiedades fácilmente controlables y ajustables a las necesidades del tecnólogo. Su principal inconveniente reside en la biocompatibilidad, con frecuencia asociada a reacciones de tipo inflamatorio o inmunogénicas, lo que obliga a retirar el sistema de liberación de fármacos del organismo. La tabla 1.2 recoge las propiedades más importantes y aplicaciones de polímeros sintéticos.

La incorporación de un nuevo polímero en el campo de la liberación de fármacos requiere estudiarlos con detalle para comprender, predecir y mejorar su comportamiento y, de este modo, adecuarlos a la formulación requerida. Son muchos los aspectos a considerar y su importancia está relacionada con la vía de administración del medicamento, entre ellos mencionamos: inercia biológica; carencia de inmunogenicidad y de toxicidad en general; farmacocinética apropiada en su caso; presentar grupos funcionales que permitan la obtención de copolímeros; conjugación con fármacos o comportarse como dianas. Hay que considerar también, solubilidad en agua, calidad farmacéutica y subproductos de síntesis; concentración de polímero; tiempo de contacto con el organismo; tiempo, frecuencia y duración de la administración. Se comentan algunos de ellos:

Tabla 1.2. Polímeros sintéticos normalmente usados en liberación de fármacos

Polímeros sintéticos	Propiedades	Aplicaciones
Acrílicos	Biocompatible, no biodegradable, solubilidad dependiente de la carga.	Recubrimiento de comprimidos (Eudragit), liberación transdérmica, implantes, liberación subcutánea.
Poli (aminoácidos)	Biocompatible, biodegradable. Solubilidad, biodistribución y toxicidad dependiente del amino.	Liberación de citostáticos, genes.
Poli (anhidridos)	Biocompatible, biodegradable. Hidrofobicidad, erosión superficial, inestable frente a hidrólisis, no teratogénico.	Implantes en piel, cerebro, córnea y en osteomielitis. Administración subcutánea.
Poli (carbonatos)	Biocompatible, biodegradable. Alta resistencia a hidrólisis, termoplástico. Baja respuesta inmune, esterilizable, elevada fuerza mecánica.	Implantes Micelas con PEG para agentes anticáncer.
Poli (orto esterés)	Biocompatible ocular, biodegradable. Alta temperatura de transición vítrea, moderada respuesta inmune, buenas propiedades mecánicas.	Liberación sostenida de fármacos para administración ocular, implantes oftalmológicos post-quirúrgico y para el tratamiento del glaucoma.
Poli (fosfoésteres)	Biocompatible, biodegradable. Liberación prolongada (semanas), moderada inflamación, No esterilizable por procedimientos normales.	Implantes inyectables para liberación DNA.
Poliuretanos	Biocompatible, biodegradable. Elastómero, Formador de hidrogeles.	Implantes permanentes. Microcápsulas para liberación de proteínas.
Poli (ε-caprolactona)	Alta permeabilidad a fármacos de bajo peso molecular. Posibles reacciones inflamatorias.	Micro y Nanoencapsulación de fármacos
Siliconas	Líquida, viscosa, inerte, baja toxicidad, compatible con la sangre. Estabilidad térmica y oxidativa.	Liberación de hormonas, antibióticos, anticancerígenos. Anticonceptivos. Sistemas de liberación transdérmica.

- *Peso molecular y su polidispersión.* Influyen en el mecanismo y velocidad de liberación del fármaco y determinan su distribución en el organismo y el efecto terapéutico. Se ha comprobado que la polidispersión está implicada en las propiedades toxicológicas, inmunológicas y farmacocinéticas del polímero. Sin embargo, el peso molecular así como la estructura del polímero (lineal, ramificado, cíclico, estrellado) están relacionados con la circulación del polímero en el torrente sanguíneo (distribución en la sangre), su aclaramiento renal (vida media en plasma) y el paso a través de las membranas biológicas. En general, polímeros de elevado peso molecular son incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica o placentaria y no pueden ser absorbidos después de la administración oral.

- *Hidrofilia y carga eléctrica.* Estos parámetros se deben a la distribución de los grupos funcionales en la superficie del polímero. Son los

responsables de la interacción en el medio que les rodea y por ello de la citotoxicidad, hemocompatibilidad, distribución en el organismo e incorporación en la célula.

Los polímeros catiónicos generan interacciones electrostáticas con las células de la sangre, membranas celulares y tejido conectivo, y se eliminan rápidamente de la sangre. Los polímeros con carga negativa se eliminan más lentamente, mientras que los no iónicos tienen una vida media hemática más grande. En consecuencia, puede conseguirse gran circulación plasmática con macromoléculas grandes, con hidrofílicas no cargadas o con poca carga aniónica. En general, los polímeros menos tóxicos son los polímeros neutros y bajas concentraciones de polímeros aniónicos.

- *Biodegradabilidad.* Parámetro importante en los sistemas de liberación que no necesiten ser retirados del organismo después de la liberación del fármaco. El mecanismo de degradación de los polímeros está relacionado con su estructura química y generalmente se realiza por un mecanismo de hidrólisis u oxidación. Los que se degradan por hidrólisis, suelen ser derivados de ácidos carboxílicos (poliésteres, poliamidas, polianhídridos, polioctoésteres y otros). Su velocidad de hidrólisis depende de tres características del polímero: a) tipo de enlaces degradables, por ejemplo los enlaces éster son los más fácilmente hidrolizables, b) cristalinidad, la velocidad de degradación disminuye con ésta y c) los grupos hidrofóbicos presentes en el polímero.

Los polímeros que se degradan por oxidación (poliuretanos, policarbonatos, poliéteres, y otros) lo hacen lentamente debido a que los macrófagos del organismo generan poca cantidad de productos oxígeno activo. Por tanto estos polímeros no son de primera elección en sistemas de liberación de fármacos.

- *Propiedades mecánicas y térmicas.* Están relacionadas con la eficiencia del sistema de liberación. Por ejemplo, para que los implantes subcutáneos sean biocompatibles, deben tener resistencia a la tracción similar a la de los tejidos subcutáneos blandos y suficiente resistencia mecánica para, in vivo, soportar el entorno. En caso de recubrimiento de comprimidos, los polímeros deben tener buenas propiedades adhesivas y suficiente resistencia mecánica que evite la rotura de la película (Porter et al., 2010). El comportamiento térmico (temperatura de transición vítrea, de

fusión o de cristalización) está relacionado tanto con el perfil de liberación del fármaco como con la estabilidad de la forma de dosificación (Rawat et al., 2010).

1.4. SINTERIZACIÓN

Inicialmente, este proceso proviene de la industria del metal, cerámica, vidrio u otras para el procesamiento de piezas de estos materiales. La sinterización consiste en el tratamiento térmico, con o sin aplicación de presión externa, de un sistema de partículas individuales (metálicas, cerámicas, poliméricas) en forma de un aglomerado poroso compacto, con el objeto de transformarlo en un producto resistente y denso, como resultado de la unión entre las partículas adyacentes del material (figura 1.8).

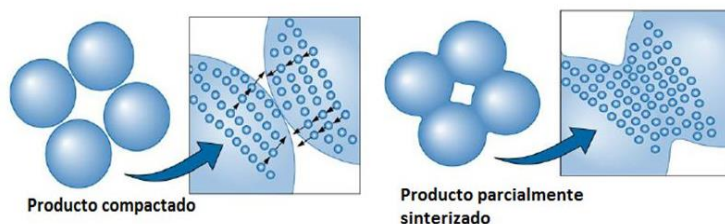


Figura 1. 8. Unión de partículas durante la sinterización.

La sinterización de mezclas de polvos puede ocurrir con la presencia o ausencia de una fase líquida. En el primer caso, se denomina *sinterización en fase líquida*, donde la composición de la mezcla de sólidos y la temperatura de calentamiento se eligen para que se origine un líquido durante el tratamiento. En ausencia de una fase líquida, el proceso se denomina *sinterización en estado sólido*. Generalmente, se emplean aditivos, a baja concentración, para modificar el proceso de sinterización y favorecer la densificación del compacto (eliminación de poros). Diferentes factores se han de considerar en el proceso de sinterización: composición y homogeneidad de la mezcla de polvos, densidad del compacto, y temperatura y tiempo de sinterización.

En el campo farmacéutico la sinterización de comprimidos puede describirse como la formación de puentes sólidos entre partículas por el

tratamiento térmico de comprimidos para producir un incremento de sus propiedades mecánicas y modificar la liberación de los fármacos.

Aplicando el concepto de sinterización a la tecnología de comprimidos Luk y Jane, 1996 y Pawatekar et al., 2014 describen en cinco etapas los cambios microestructurales que tienen lugar dentro de un comprimido durante la *sinterización en fase sólida* (figura 1.9).

1. *Unión interparticular.* El desplazamiento de las 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 la formación de un "puente" pronunciado entre las partículas llamado "cuello". La resistencia (solidez) del comprimido aumenta considerablemente durante esta etapa.

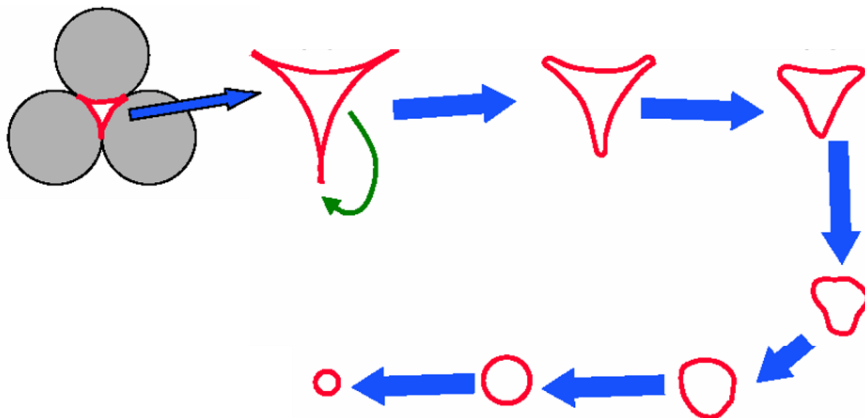


Figura 1.9. Cambios en la forma y tamaño de los poros durante la sinterización en fase sólida.

3. *Disminución del poro.* El continuo ensanchamiento del cuello lleva al cierre de algunos espacios interparticulares dentro del comprimido, quedando poros aislados.
4. *Redondeamiento del poro.* A medida que el cuello va creciendo y alcanza su etapa final, el desplazamiento de material (en el seno del

comprimido) hacia la región del cuello va suavizando la pared del poro. En esta fase, se incrementa aún más la dureza del comprimido.

5. *Contracción del poro. A medida que avanza la sinterización, los poros del comprimido van a disminuyendo en tamaño y en número. El resultado es una mayor densificación del compacto, debido al desplazamiento del material y a la eliminación de poros en el comprimido.*

La **sinterización en fase líquida** requiere la presencia de dos tipos de polvos, un componente mayoritario y un aditivo minoritario, mezclados de forma homogénea para que posteriormente formen por compactación un comprimido. Éste se somete a la temperatura de sinterización originando la formación de la fase líquida (por fusión del aditivo).

Para que la sinterización se produzca de forma idónea la fase líquida debe mojar adecuadamente a las partículas sólidas. Es decir, el ángulo de contacto ha de ser pequeño y el sólido debe presentar un cierto grado de solubilidad en la fase líquida.

La tensión superficial asociada a la fase líquida es el factor que determina la velocidad de sinterización y las fuerzas capilares, inducidas por el líquido de mojadura, actúan sobre las partículas para eliminar la porosidad del comprimido y reducir la energía del sistema. En esta sinterización hay que controlar el tamaño de partícula de la fase sólida, la viscosidad y la tensión superficial de la fase líquida.

En líneas generales, Los cambios estructurales que se producirán en el comprimido durante la sinterización en fase líquida se pueden resumir en tres fases (figura 1.10):

1. *Formación de la fase líquida-reordenamiento.* La mezcla de polvos compactada (comprimido) es sometida a calentamiento, durante el cual se forma una fase líquida que se desplazará entre las

partículas sólidas generando una presión capilar que ayuda a la densificación del comprimido por reordenamiento de las partículas sólidas. En esta fase se generan poros en el lugar ocupado previamente por las partículas del aditivo.

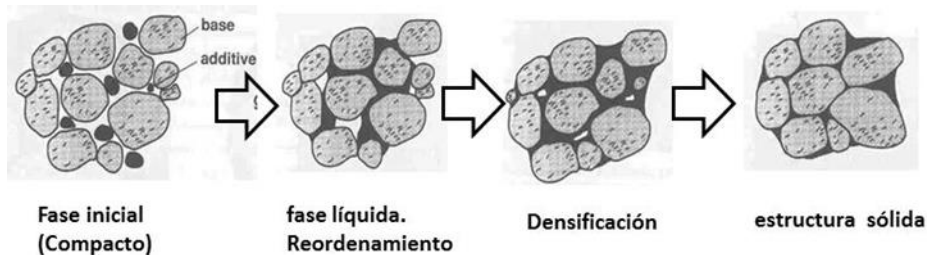


Figura 1.10. Fases de la sinterización en fase líquida.

2. *Densificación inducida por solución-reprecipitación.* Estos eventos requieren solubilidad del sólido en el líquido, y están caracterizados por: disolución de pequeñas partículas, redondeo y crecimiento de partículas, acomodación de forma, difusión del líquido y eliminación de poros y desarrollo de un esqueleto sólido. Cuando la solubilidad del sólido en el líquido es muy baja o el sólido es insoluble en el líquido la microestructura del compacto depende de los factores del proceso de sinterización.

3. *Formación de una estructura sólida.* Se origina la eliminación de poros y desarrollo de un esqueleto sólido, por solidificación de la fase líquida y formación de una delgada película en la interfaz de separación de las partículas sólidas.

Pilpe et al., 1977; Ando et al., 1985; Danjo y Otsuka, 1988; Laakso, 1988 y Kondaiah et al., 2002 observaron que el incremento del tiempo y temperatura de sinterización aumentaba la resistencia a la rotura, el tiempo de disgregación de los comprimidos, y ocasionaba la disminución de la velocidad de liberación. Durante la sinterización se produce el aumento de los puntos de contacto y formación de puentes sólidos entre partículas dentro de los comprimidos, modificando las propiedades físicas de los comprimidos así como la velocidad de disolución del fármaco.

Farhadieh et al., 1971 fueron los primeros en aplicar el proceso de sinterización a matrices compuestas por un copolímero de metilacrilato-metilmecacrilato observando una mejora en la velocidad de liberación del principio activo. Rowe et al., 1973 estudiaron el efecto del tratamiento térmico aplicado a los comprimidos matriciales preparados con un copolímero de acetato de vinilo-cloruro de vinilo sobre la liberación de cloruro potásico. Observaron un aumento de la velocidad de liberación inicial del fármaco, seguido de un descenso gradual. En los comprimidos no tratados térmicamente la velocidad de liberación era mayor. La microscopía electrónica de barrido (SEM) reveló cambios en la microestructura de la matriz que demostraban que la sinterización causaba la expansión axial de los comprimidos debido a la recuperación elástica de las partículas de polímero, provocando un incremento de la porosidad de la matriz así como de la velocidad de liberación del fármaco.

También se ha aplicado la sinterización a comprimidos de ácido acetil salicílico (AAS) y copolímero de cloruro de vinilo (CPVC) y acetato de vinilo así como a los elaborados con excipientes acrílicos (Carli y Simioni, 1981). Se pudo comprobar que inicialmente el tratamiento térmico mejoraba la liberación del AAS desde los comprimidos de CPVC, pero se reducía cuando se aplicaba un calentamiento prolongado. Sin embargo, en los comprimidos con excipientes acrílicos, la velocidad de liberación del AAS disminuía de forma espectacular después de la sinterización. Los autores lo atribuyeron a la alteración de las interconexiones capilares dentro de la matriz como consecuencia de la sinterización.

Estudios realizados por Rao et al., 2001 y 2003 con matrices elaboradas con el copolímero etilvinilacetato y rifampicina, tratadas térmicamente a 60, 70, y 80°C durante 1,5, 3 y 4,5 h, demostraron que el porcentaje de fármaco liberado disminuía con el aumento de temperatura. La liberación se producía por difusión y según una cinética de primer orden.

Para lograr liberación controlada de sulfato de hierro desde comprimidos de etilcelulosa Nesic et al., 1997 aplicaron a los comprimidos el proceso de sinterización. Observaron una disminución de la liberación del fármaco con el aumento de la temperatura de sinterización.

Los cambios microestructurales de los comprimidos de ibuprofeno preparados a presión de compresión de 21 MPa y calentados a 70°C durante 24 h fueron examinados por microscopía electrónica de barrido (Li et al., 1990), observando que tras el tratamiento térmico los poros del comprimido se redondean y se contraen. Este fenómeno es más evidente en la sección transversal del comprimido que en la superficie.

Billa. et al., 1998 atribuyeron la disminución de la liberación de diclofenaco sódico, a partir de comprimidos matriciales de Eudragit® NE40D, tratados térmicamente a 60°C, al movimiento de las cadenas poliméricas y, difusión de éstas hacia el exterior de la matriz del comprimido de Eudragit®. Azarmi et al., 2005 estudió el efecto del tratamiento térmico en comprimidos de indometacina usando como soporte matricial Eudragit® RS. Los resultados mostraron que la prolongación de la liberación del fármaco se debieron al movimiento y la redistribución del polímero en la estructura de la matriz después del tratamiento térmico. La fusión y resolidificación del polímero, debido al tratamiento térmico, dieron lugar a una redistribución del polímero por toda la matriz y un cambio en la porosidad del comprimido. Hasanzadeh et al., 2009 evaluaron la liberación del ibuprofeno desde matrices de Eudragit® RS y RL observando que la disminución de la velocidad de liberación del fármaco era proporcional a la disminución de la porosidad. Además el grado de liberación dependía de la temperatura de transición vítrea del sistema. Es decir que la sinterización de matrices elaboradas con polímeros acrílicos (Eudragits) a una temperatura superior a la de transición vítrea, el polímero sufre transición a un estado elástico con mayor movimiento de las cadenas poliméricas. Probablemente éstas se desplazan y se distribuyen a través de la matriz durante el proceso originando una fina pero fuerte red o entramado que consigue retardar la liberación.

Se ha especulado que el tratamiento térmico causa movimiento y entrelazamiento de las cadenas poliméricas seguido por su interdifusión (coalescencia), logrando así una mayor eficiencia en la redistribución del polímero a través de la matriz (Heller 1987; Omelczuk y McGinity 1993; Shao et al., 2001). El tratamiento térmico post-compresión de comprimidos matriciales de poli(DL-ácido láctico) o Eudragit® provoca: incremento de la fuerza de unión interparticular y tortuosidad, disminución de la porosidad del comprimido, incremento de la compactación de éste y, en todos los casos, disminución de la liberación del fármaco.

Zhang et al., 2000 elaboraron comprimidos matriciales lipídicos de clorhidrato de fenilpropanolamina con varias proporciones de compritol® 888 ATO y diferentes tipos de diluyentes, y los trataron térmicamente a 80°C durante 30 min. Sus investigaciones se centraron en el estudio de la influencia de la proporción de producto matricial y el tipo de diluyente empleado así como el efecto del tratamiento térmico sobre la integridad del comprimido y en la liberación del fármaco. Concluyeron que el tipo de diluyente y la cantidad de lípido en la matriz influían en la integridad del comprimido. El tratamiento térmico originaba la redistribución del lípido en la matriz retardando la liberación del fármaco. Cantidades crecientes de compritol® 888 ATO disminuyeron, proporcionalmente, la cantidad y velocidad de liberación de clorhidrato de fenilpropanolamina de los comprimidos matriciales.

Los comprimidos constituidos por ketorolaco trometamina, compritol® 888 ATO y lactosa como diluyente y sinterizados a 80°C durante 1, 2 y 3 h fueron estudiados por Rao et al., 2009. Las medidas del ángulo de contacto y el análisis de la morfología de los comprimidos por microscopia electrónica de barrido indicó que el tratamiento térmico originaba la fusión y redistribución del lípido, formación de una película que recubre al fármaco y diluyente y, en consecuencia, aumento del ángulo de contacto. La sinterización retardó la liberación del fármaco por disminución de la porosidad de la matriz.

Sudha et al., 2010 estudiaron la influencia de la concentración de producto graso y del procedimiento de sinterización sobre la liberación del clorhidrato de tramadol de comprimidos matriciales lipídicos elaborados con aceite de algodón hidrogenado. En las formulaciones sin tratamiento térmico se observó un retardo en la liberación del fármaco con el incremento de producto lipídico en la matriz. Sin embargo, cuando los comprimidos se trataron a 57°C durante una hora la liberación fue más rápida que en los comprimidos no tratados. Los autores atribuyeron este comportamiento a la migración del fármaco a la superficie del comprimido durante el proceso de sinterización.

Establecer una relación entre la liberación de teofilina y el polimorfismo de compritol® 888 ATO en comprimidos matriciales lipídicos fue el propósito de la investigación de Jannin et al., 2015. El tratamiento

térmico de los comprimidos a 50°C durante 7 días y 80°C durante 30 min generó dos diferentes polimorfos que no influyeron en la liberación del fármaco pues obtuvieron perfiles de liberación similares. Los cambios en la liberación del fármaco lo atribuyeron al proceso de sinterización que origina una distribución del componente lipídico en la estructura de la matriz y al incremento de la hidrofobicidad del comprimido.

La sinterización también se ha aplicado a pellets conteniendo teofilina anhidra, cera carnauba como formador de la matriz lipídica y celulosa microcristalina para favorecer la pelletización (Singh et al., 2007). Los pellets tratados térmicamente a 90°C durante 1 min y 120°C durante 4 min retardaron la liberación del fármaco, debido a la formación de una película alrededor de las partículas de material que componen el pellet y formación de una estructura monolítica. Sin embargo, el efecto de las temperaturas de sinterización, sobre la liberación fue poco significativa.

*OBJETIVO Y PLAN DE
TRABAJO*

Una vía de investigación fundamental en Tecnología farmacéutica, con repercusión inmediata en la terapéutica farmacológica, radica en el diseño y formulación de formas farmacéuticas de liberación controlada. Esta tecnología dota a los medicamentos de características adecuadas para que, además de facilitar una correcta dosificación y administración, aseguren niveles terapéuticos óptimos del fármaco durante un tiempo prolongado, Se consigue de esta manera altos niveles de eficacia terapéutica.

El control de la liberación requiere la incorporación de moléculas poliméricas que retenga el fármaco en tiempo y forma, de manera que se optimice la eficacia terapéutica y reduzcan los efectos adversos que, en el organismo, pueden producir las dosis usuales de fármacos cada día más potentes. En esta línea, es de indudable interés tecnológico el desarrollo de nuevos polímeros que aúnen biodegradabilidad, biocompatibilidad e interacción reversible con los fármacos.

En este sentido, la poliesteramida derivada de aminoácidos poli(L-alanina-dodecanodiol-L-alanina-sebácico) (PADAS), objeto de nuestro estudio, constituye un reto en el diseño de formas farmacéuticas de liberación controlada. Este polímero ha sido estudiado para aplicación biomédica (scaffolds, microesferas, nanofibras...); sin embargo, no se ha estudiado en el campo de las matrices comprimidas para liberación prolongada,

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el **objetivo principal** de este trabajo es estudiar la capacidad de poli(L-alanina-dodecanodiol-L-alanina-sebácico) PADAS para su aplicación como excipiente de compresión y como soporte de comprimidos matriciales inertes de liberación controlada de AINEs de solubilidad diferente.

Para alcanzar este propósito, se propusieron como objetivos secundarios:

Estudio farmacotécnico de la poliesteramida PADAS y desarrollo de comprimidos matriciales con los diferentes AINEs estudiados (diclofenaco sódico, ketoprofeno y DK-T), estudiando la influencia del principio activo, de la presión de compresión y proporción PADAS/DK-T en la liberación del fármaco (**capítulo 1**).

Desarrollar comprimidos matriciales inertes de liberación controlada basados en este polímero insoluble y la incorporación de excipientes diluyentes, de diversa solubilidad, habituales en la tecnología de comprimidos, como modificadores de la liberación de ketoprofeno y dexketoprofeno trometamol (**capítulo 2**).

A tenor de los resultados obtenidos, desarrollar comprimidos matriciales para liberación controlada de dexketoprofeno trometamol (fármaco soluble) combinando el polímero matricial PADAS con excipientes lipídicos que actúen como agentes retardantes de la liberación. Evaluar la influencia del tratamiento térmico post-compresión (sinterización) como procedimiento para controlar la liberación de DK-T (**capítulo 3**).

Para la consecución de estos objetivos, se desarrolla el siguiente plan de trabajo:

Estudio de las propiedades tecnológicas de los componentes de las formulaciones.

- *Morfología de las partículas de PADAS* por microscopía electrónica de barrido ambiental (ESEM).
- *Estudio de las características reológicas de PADAS polvo*. Volumen, densidad aparente, y propiedades de flujo (velocidad de flujo y ángulo en reposo).
- *Estudio de compresibilidad de las partículas de PADAS*. Capacidad de compresión/consolidación a la presión establecida. Determinación de las características farmacotécnicas de los comprimidos elaborados exclusivamente con PADAS. Aplicación de ESEM al estudio de compresibilidad.
- *Estudio de las características reológicas de los fármacos, diluyentes y productos lipídicos*. Volumen y densidad aparente y propiedades de flujo (velocidad de flujo y ángulo en reposo).

Diseño de formulaciones.

- Comprimidos de PADAS, como soporte de la matriz, y cada uno de los antiinflamatorios estudiados.

- Comprimidos de PADAS, ketoprofeno o dexketoprofeno trometamol y excipientes de compresión (lactosa, manitol, celulosa microcristalina o fosfato cálcico dibásico) como modificadores de la liberación de los fármacos de la matriz.

- Comprimidos de PADAS, dexketoprofeno trometamol y excipientes lipídicos (compritol® ATO 888, compritol® HD5 o precirol® ATO 5) como retardantes de la liberación del fármaco de la matriz. Tratamiento térmico post-compresión (sinterización) como método para retardar la liberación.

Evaluación de la compatibilidad entre los componentes de las formulaciones: PADAS, fármacos y excipientes, mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Estudios de disolución/liberación de las distintas formulaciones diseñadas.

Verificación de la liberación controlada de los fármacos de los sistemas matriciales diseñados mediante determinación de los perfiles de liberación, caracterización de las cinéticas ajustando los datos a los distintos modelos matemáticos y cálculo de los parámetros modelo independientes.

Aplicación de microscopía electrónica de barrido ambiental al estudio de la morfología de los comprimidos matriciales PADAS/lípido/DK-T antes y después del ensayo de disolución/liberación.

Aplicación del **análisis de ANOVA multifactorial** a los resultados de disolución/liberación para evaluar la interacción de los factores de formulación en la liberación de los fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

3.1.1. *Materias primas empleadas en la elaboración de comprimidos*

Para la realización de este estudio sobre la capacidad de la poliesteramida PADAS para formar sistemas matriciales por compresión, se han elegido tres fármacos del grupo farmacoterapéutico de antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs) por ser fármacos de indicación en enfermedades frecuentes, de tipo crónico.

Los fármacos seleccionados son diclofenaco sódico (DF), ketoprofeno (K) y dexketoprofeno en su forma de sal con trometamol (DK-T), por su actividad farmacológica demostrada, su amplia utilización en clínica, así como por la potencial mejora de la posología de los fármacos de este grupo. Conseguir esto último, se traduce en una disminución de efectos secundarios, reducción del número de dosis diarias y un mayor grado de cumplimiento terapéutico.

Los tres AINEs presentan propiedades terapéuticas similares y, además, algunos de los requisitos para que se consideren objetivo o blanco para su incorporación en formas farmacéuticas de liberación modificada: a) adecuadas características fisicoquímicas y tecnológicas (solubles, estables, compresibles, dosificación baja), b) características biofarmacéuticas y farmacocinéticas idóneas (alta biodisponibilidad oral, vida media corta) y c) actividad terapéutica de eficacia demostrada (antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antiagregante plaquetario) en enfermedades crónicas en las que se requiere, para un mejor tratamiento, formas de dosificación de liberación controlada.

La tabla 3.1 recoge las distintas presentaciones de medicamentos humanos de fabricación industrial de ellos, actualmente disponibles en el mercado, junto con sus principales indicaciones terapéuticas. Destacamos que únicamente existen formas farmacéuticas de liberación prolongada de diclofenaco sódico y ketoprofeno, no siendo así para dexketoprofeno trometamol

La actividad terapéutica de estos AINEs es respuesta a su mecanismo de acción a través de la inhibición de las isoformas ciclooxigenasa COX-1 y COX-2, responsables de mediar la producción de prostaglandinas y tromboxanos implicados en el dolor, fiebre e inflamación.

Diclofenaco sódico (DF). Derivado del ácido fenilacético, cuya estructura química (figura 3.1) permite manejarlo como sal sódica o potásica, siendo entonces un producto bastante soluble en agua, fácilmente soluble en metanol, soluble en alcohol y poco soluble en acetona. La solubilidad acuosa del diclofenaco ¿sódico? depende del pH: es baja a valores bajos de pH pero cuando el pH supera el pKa (pKa=4,2) aumenta la solubilidad considerablemente. El punto de fusión se encuentra alrededor de 280°C con descomposición del mismo (RFE 5ª ed., 2015; Jelvehgari et al., 2010).

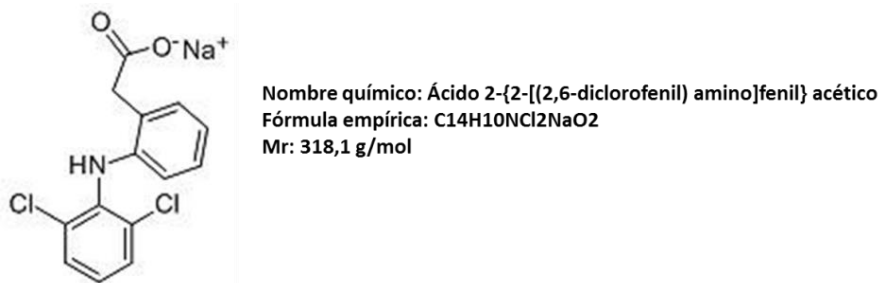


Figura 3.1. Estructura de diclofenaco sódico.

Es un polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillento, inodoro y de sabor desagradable, algo higroscópico, recomendándose su conservación en recipientes cerrados y protegidos de la luz (RFE 5ª ed., 2015; USP 37). Por alguna de estas propiedades y por la irritación que produce en el epitelio gástrico (consecuencia de la inhibición de la acción protectora que ejercen las prostaglandinas a este nivel), se recurre con frecuencia a formas orales con recubrimiento pelicular. Se puede administrar por diversas vías y diferentes formas de administración: oral (más frecuente) intramuscular, rectal, dérmica, oftálmica.

Se absorbe rápidamente cuando se administra por las diversas vías en forma de solución oral, comprimidos con cubierta gastro soluble, supositorios o inyección intramuscular. Aunque el diclofenaco se absorbe casi por completo por vía oral, sufre un metabolismo de primer paso que reduce al 50% el porcentaje de fármaco inalterado que alcanza la circulación sistémica. Se debe tener en cuenta que más del 99% de la dosis se une a las proteínas plasmáticas. Su semivida de eliminación plasmática es de 1 a 2 horas, excretándose principalmente por la orina

(60%) en forma de conjugados glucuronado y sulfato. El principal metabolito es el 4-hidroxi-diclofenaco con actividad antiinflamatoria pero menor que el fármaco origen (Flórez, 2014). Atraviesa la placenta y puede hallarse pequeños restos en leche materna. La administración junto con antiácidos puede retardar la absorción del fármaco, aunque no afecta a la absorción total del DF puede causar incremento de la concentración de digoxina y litio en sangre.

La dosis habitual por vía oral es de 50 mg/8h aunque como dosis inicial pueden administrarse 100 mg. Si las formas farmacéuticas son de liberación prolongada la dosis es de 75-150 mg/día. Por ello, en este trabajo se estableció como dosis estándar la cantidad de 100 mg.

Ullah et al., 2012 elaboran, mediante granulación húmeda, comprimidos de DF usando etilcelulosa obteniéndose cinéticas de liberación que se prolongan más allá de las 24 horas. Se comprueba, además, que el uso de excipientes como almidón, lactosa e hidroxipropilmetilcelulosa promueve y acelera la cesión del fármaco.

El diclofenaco sódico también ha sido formulado en matrices lipídicas, observándose que la liberación del fármaco es función de su solubilidad, velocidad de rotación de los elementos de agitación y de la composición del medio de disolución (pH y fuerza iónica) Kincl et al., 2004.

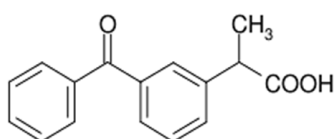
El diclofenaco sódico utilizado para la realización de este trabajo se adquirió de Guinama (Valencia) y se conservó en óptimas condiciones de temperatura, luz y humedad (frasco opaco y hermético).

Ketoprofeno (K). Derivado del ácido propiónico compuesto por una mezcla racémica de enantiómeros R-(-)-ketoprofeno y S-(+)-ketoprofeno (también llamado dexketoprofeno) ya que a semejanza de otros fármacos de su familia (ej. ibuprofeno), presenta carácter quiral (figura 3.2).

De la mezcla racémica de enantiómeros R-(-) y S-(+), la forma S-(+) ha demostrado ser la farmacológicamente activa. Sin embargo, la forma R-(-), pese a no tener actividad, puede ser biotransformada en el organismo en forma activa

mediante isomerasas, en una proporción variable dependiente del propio fármaco y del paciente.

Se caracteriza por ser un polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, en etanol de 96% v/v y en cloruro de metileno. Su punto de fusión oscila entre los 94-97°C (RFE 5ª ed., 2015).



Nombre químico: Ácido {(RS)-2-(3-benzoilfenil)} propanoico
 Fórmula empírica: C₁₆H₁₄O₃
 Mr: 254,3 g/mol

Figura 3.2. Estructura de ketoprofeno.

Se administra por diversas vías: oral (más frecuente), rectal, intramuscular y tópica. La dosis de ketoprofeno comúnmente empleada en terapéutica se encuentra entre 25 y 50 mg/6-8h para la mayoría de sus indicaciones (tabla 3.1). Habitualmente, la dosis establecida en formas de liberación modificada dobla la dosis contenida en aquellas de liberación convencional, razón por la cual se seleccionó como dosis de trabajo: 100 mg/comprimido.

La molécula es prácticamente insoluble en agua pero es inmediatamente absorbida desde el tracto gastro-intestinal (Ré et al., 1999). Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad que se aproxima al 100%. Absorbido el fármaco se une a proteína plasmática en un 99,2%. La semivida de eliminación es de 2 h para las fórmulas de liberación inmediata y de 3-5 para aquellas de liberación prolongada. Su eliminación es casi exclusivamente por la orina en forma de glucurónido con un solo 1 % de eliminación de fármaco inalterado (Flórez, 2014).

El desarrollo de otras formas farmacéuticas, en forma de microesferas, pellets o granulados, de liberación modificada que incluyen ketoprofeno dio lugar a una prolongada y completa liberación del fármaco (Ré y Biscans, 1999; Vergote et al., 2001) y de biodisponibilidad similar a otras preparaciones de liberación convencional (Roda et al., 2002). Savaşer et al., 2004 y Vueba et al., 2004 estudian el control de la liberación de diclofenaco sódico y ketoprofeno en comprimidos

matriciales de HPMC obteniendo cinéticas de liberación de orden cero y primer orden respectivamente.

El ketoprofeno utilizado en este trabajo fue adquirido de Guinama (Valencia) y conservado en adecuadas condiciones de temperatura, humedad (frasco opaco y hermético).

Dexketoprofeno trometamol (DK-T). Enantiómero (S (+)-ketoprofeno) farmacológicamente activo del ketoprofeno en su forma de sal de trometamina (figura 3.3). Se presenta como un polvo blanco, cristalino, soluble en agua y con un punto de fusión experimental de 104°C.

Tabla 3.1. Especialidades farmacéuticas de los tres antiinflamatorios comercializadas en la actualidad

Fármaco	Especialidad Farmacéutica	DOSIS y Forma Farmacéutica	Aplicaciones Terapéuticas
Diclofenaco sódico	<i>Dolotren retard</i> [®]	Cápsulas LM 100mg	Artritis reumatoide, artrosis, espondilitis anquilosante. Síndrome doloroso de columna vertebral. Reumatismo extraarticular. Dismenorrea primaria. Ataque agudo de gota. Dolor y post operatorio y post traumático con inflamación y tumefacción.
	<i>Dolotren</i> [®] <i>Dolovoltaren</i> [®]	Comprimidos bucodispersables 100mg	
	<i>Luase</i> [®] , <i>Voltaren</i> [®]	Comprimidos gastro-resistentes 100 mg	
	<i>Voltaren retard</i> [®] <i>Di Retard</i> [®]	Comprimidos LM 100 mg	
	<i>Dolotren retard</i> [®]	Cápsulas 100 mg	
	<i>Voltaren retard</i> [®]	Comprimidos 75 mg	
	<i>Dolotren</i> [®] , <i>Voltaren</i> [®] , <i>Luase</i> [®]	Comprimidos 50 mg	
Ketoprofeno	<i>Orudis retard</i> [®]	Comprimidos LM 200 mg	Artritis reumatoide, artrosis, espondilitis anquilosante. Gota, dolor dental y post traumatismos. Fiebre.
	<i>Fastum</i> [®]	Cápsulas 50 mg	
	<i>Orudis</i> [®] <i>Ketoprofeno Ratiopharm</i> [®]	Comprimidos 50 mg	
	<i>Orudis</i> [®]	Comprimidos gastro-resistentes 50 mg	
Dexketoprofeno trometamol	<i>Adolquir</i> [®]	Comprimidos recubiertos 25 mg	Dolor de intensidad leve o moderada. Dolor osteomuscular. Dismenorrea, odontalgia.
	<i>DK-T TEVA</i> <i>Ketesse</i> [®] <i>Quiralam</i> [®]	Comprimidos 25 mg	
	<i>Enantyum</i> [®]	Comprimidos recubiertos 12.5 mg	
	<i>DK-T VIR</i> <i>Ketesse</i> [®] <i>Quiralam</i> [®]	Comprimidos 12.5 mg	

La formación de esta sal con trometamina, aporta grandes ventajas farmacológicas y farmacocinéticas ya que, a diferencia de la forma ácida (lipofílica), la sal es un compuesto muy hidrosoluble que favorece la disolución y la rápida absorción del fármaco, obteniéndose un C_{max} mayor en un t_{max} más pequeño que al utilizar la mezcla racémica. Esto se traduce en un comienzo más rápido de la acción analgésica y una minimización de la toxicidad (menor irritación gástrica) por reducir la cantidad de metabolitos formados al administrar la mezcla racémica (Barbanoj et al., 2001).

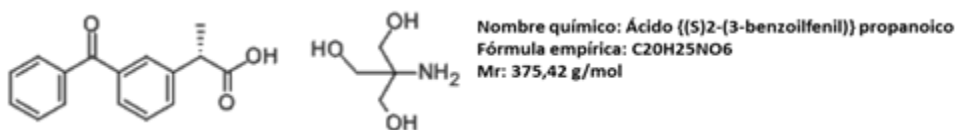


Figura 3.3. Estructura de dexketoprofeno trometamol.

Las vías de administración del DK-T no difieren de los anteriores, encontrándose en el mercado presentaciones para administración oral, rectal, intramuscular e intravenosa. Su administración en forma de comprimidos hace que se absorba rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática (t_{max}) de entre 0,25 y 0,75 horas (en comparación con el del enantiómero S a partir del fármaco racémico, con un t_{max} de entre 0,5 y 3 h). Los valores de concentración plasmática (C_{max}) del enantiómero S (+) tras la administración de la sal de trometamol fueron mayores (con valores de ED de 3,71) que las obtenidas después de administrar el fármaco racémico o dexketoprofeno como ácido libre.

Presenta alta unión a proteínas plasmáticas (superior al 99%) y semivida de eliminación de 1 a 2,7 h, su metabolismo tiene lugar en hígado principalmente por conjugación con el ácido glucurónico y se elimina por vía renal. Entre el 70% y el 80% de la dosis administrada se recupera en orina durante las primeras 12 h, principalmente en forma de conjugado acil-glucurónido del compuesto original. Tras la administración de dexketoprofeno [S (+)-ketoprofeno] no se encuentra R (-)-ketoprofeno en orina, lo que confirma la ausencia de bioinversión del enantiómero S(+) en el ser humano.

La potencia antiinflamatoria del DK-T es equivalente a la obtenida con dosis dobles de K. En el ser humano, la biodisponibilidad relativa del *dexketoprofeno trometamol* oral (12,5 y 25 mg) es similar a la del *ketoprofeno racémico* oral (25 y 50 mg) determinada en todos los casos a partir de los valores del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo del S (+)-*ketoprofeno*. Del mismo modo, los efectos ulcerogénicos de diferentes dosis orales de *dexketoprofeno trometamol* no difieren de los de las correspondientes dosis dobles de *ketoprofeno racémico*. Por ello, el eutómero es separado con el fin de disminuir dosis y, con ello carga metabólica, además de para reducir los efectos secundarios del *ketoprofeno*, al eliminar el isómero inactivo (diastómero) y responsable de éstos (Sweetman et al., 2003).

Algunas de sus indicaciones son en casos de osteoartritis y dolores musculares. Se usa, además en dolores dentales, post operatorios y dismenorrea (tabla 3.1).

Poli (L-alanina-dodecanodiol L-alanina-sebácico) PADAS

La poliesteramida derivada del aminoácido L-alanina (figura 3.4), conocida con el acrónimo PADAS, no comercializada, pero sí sometida a patente, ha sido sintetizada por polimerización interfacial y caracterizada por Paredes et al., 1998. Es un polímero con un peso molecular promedio en número (Mn) de alrededor de 7000 y un promedio en peso (Mw) de 19000.

Es de color blanco, insoluble en agua y soluble en cloroformo, estable en condiciones ambientales aunque con cierta higroscopicidad, por lo que se recomienda conservar en recipientes cerrados. Fue sintetizada y suministrada por el Departamento de Ingeniería Química de la Universidad Politécnica de Cataluña (UPC).



Figura 3.4. Poli (L-alanina-dodecanodiol-L-alanina-sebácico), PADAS.

Su síntesis se llevó a cabo en dos etapas (figura 3.5):

a) *Síntesis del monómero.* En la primera etapa, se prepara un sesquímero simétrico, L-alanina-dodecanodiol-L-alanina (ADA), que consta de una molécula de 1,12-dodecanodiol en el centro, enlazada por uniones éster a dos moléculas de L-alanina, teniendo éstas el grupo amino en forma de sal con ácido p-toluensulfónico.

La esterificación se ha realizado en tolueno que forma una mezcla azeotrópica con el agua originada en la reacción, sacándola del medio de reacción. La utilización de un accesorio Dean-Stark permite enfriar el azeótropo, condensarlo y separar el agua formada.

b) *Polimerización.* La segunda etapa es la propia policondensación, que es en solución, de tipo interfacial, con los reactivos disueltos en dos disolventes, agua y tetracloruro de carbono (CCl₄), inmiscibles entre sí. La sal p-toluensulfónica del sesquímero disuelta en agua junto con una base constituye la fase acuosa. La fase orgánica es la disolución formada por el dicloruro de sebacoilo en cloroformo.

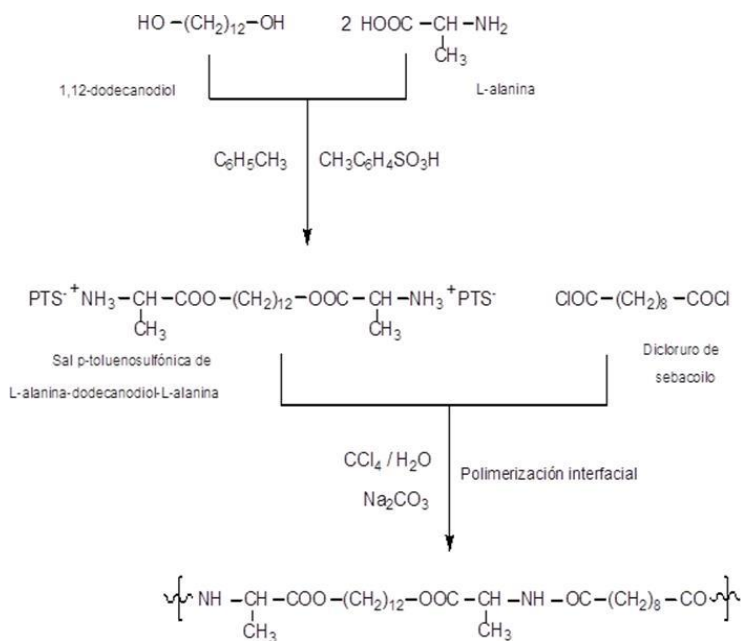


Figura 3.5. Esquema de la síntesis de PADAS.

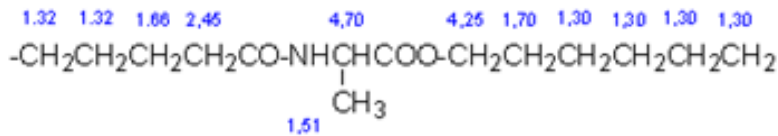


Figura 3.8. Desplazamientos químicos de las señales en el ^1H -RMN de PADAS

Con vistas al estudio de su utilización como soporte matricial de comprimidos matriciales inertes, la poliesteramida obtenida se somete a eliminación de la posible humedad en estufa de vacío (Herraeus) a temperatura ambiente) y posterior pulverización (Molino Retchr ZM 200 (Bio meta)) seleccionando el tamaño de partícula, por doble tamización, entre tamices de luz de malla 125 μm y 63 μm .

Para la modulación del perfil de liberación de los fármacos se incorporaron a las formulaciones de los comprimidos con PADAS los siguientes excipientes:

α -Lactosa monohidrato (L). Diluyente soluble en la tecnología de diferentes formas farmacéuticas sólidas orales como comprimidos, cápsulas, polvos, grageas y otros, inhaladores de polvo o liofilizados. Es un polvo blanco cristalino, inodoro, de sabor ligeramente dulce, no higroscópico y poco reactivo, con buena compatibilidad y aceptables características de compresión. Absorbe fácilmente los olores por lo que debe conservarse en envases no permeables. Como puntos débiles resaltar sus bajas propiedades de flujo y la intolerancia que produce en determinadas personas, por el déficit de la lactasa. Esto hace de la lactosa un excipiente de declaración obligatoria.

Hidrosoluble pero de disolución lenta en agua y prácticamente insoluble en disolventes orgánicos como alcohol, cloroformo y éter. Incompatible con compuestos que posean un grupo amino terminal (aminoácidos y anfetaminas...) y compuestos alcalinos como algunos lubricantes Rowe et al., 2003.

El mercado dispone de distintas variedades, siendo las más comunes la amorfa y la cristalina. Para ésta última existen tres tipos: α -lactosa anhidra (forma inestable), tras absorber una molécula de agua se convierte en el segundo tipo, es decir la α -lactosa monohidrato, más estable y con mejores características de compresión. El tercer tipo, la β -lactosa, es la menos extendida y podemos encontrarla tanto en forma anhidra (estable) como en forma vítrea (estable a temperaturas relativamente bajas) pero muy higroscópica a elevadas temperaturas (Rowe et al., 2003). En comprimidos, normalmente, se usa en una proporción de 65 a 85% m/m de la formulación fundamentalmente como diluyente con el fin de aumentar el volumen de los polvos a comprimir lo que facilita la compresión y, en consecuencia, aumentará el peso del comprimido.

Manitol (M). Polirol isómero del sorbitol. Diluyente soluble en cápsulas y comprimidos, agente de tonicidad y agente de carga en liofilizados. Se presenta como un polvo blanco, cristalino, inodoro, de sabor dulce (tanto como la glucosa y aproximadamente la mitad que la sacarosa) y proporciona dulzor y una sensación de frescor en la boca. Polvo cohesivo, su forma granular tiene buenas propiedades de flujo. No es higroscópico, por lo que puede ser utilizado junto con principios activos sensibles a la humedad. Es estable tanto en estado seco como en solución, compatible con ácidos y bases y no sufre reacción de Maillard. Presenta incompatibilidades con el xilitol y forma complejos con algunos metales (Fe, Al, Cu), también parece disminuir la biodisponibilidad oral del fármaco cimetidina. Puede producir alergia o hipersensibilidad por lo que es un excipiente de declaración obligatoria. Debe conservarse en recipiente cerrado en lugar fresco y seco.

El manitol es ampliamente usado tanto en la industria farmacéutica como en productos de alimentación. En preparaciones farmacéuticas es principalmente utilizado como diluyente (10-90%). Manitol encuentra aplicación como excipiente de comprimidos de compresión directa, disponible tanto en forma granular como la variedad SD (spray-dried) secado por atomización. También en compresión previa en la granulación húmeda. Comúnmente empleado en la formulación de comprimidos masticables debido a su sabor dulce y a su calor negativo de disolución que proporciona una sensación refrescante en la boca. En preparaciones liofilizadas (20-90%) ha sido incluido como un excipiente para producir un

sedimento firme y homogéneo que mejore la apariencia del liofilizado en el vial; de él existe una forma libre de pirógenos, específicamente para este uso. Agente plastificante de la envoltura de cápsulas de gelatina blandas y como excipiente en comprimidos de liberación controlada.

Manitol presenta, además, aplicaciones terapéuticas administrado parenteralmente como: diurético osmótico, agente diagnóstico en la función renal, como coadyuvante en el tratamiento del fallo agudo renal, edema cerebral y para reducir la presión intracraneal e intraocular. Administrado oralmente, el manitol no se absorbe significativamente por el tracto gastrointestinal, por ello a grandes dosis puede causar diarrea debido a su capacidad osmótica.

En nuestro trabajo hemos seleccionado la variedad α -lactosa monohidrato y manitol, suministrado por Guinama (Valencia) como diluyentes solubles que faciliten la formación de canalículos en la matriz insoluble de PADAS, y que promueva la solubilización y difusión del fármaco hacia el exterior de la misma.

Celulosa microcristalina (CM). Celulosa purificada, parcialmente despolimerizada, preparada por tratamiento de α -celulosa con ácidos minerales.

Es un polvo blanco cristalino compuesto por partículas porosas,, inodoro, insípido, prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de los solventes orgánicos. Al ser higroscópica puede ser incompatible con fármacos que tienden a hidrolizarse en estado sólido y debe ser almacenada en lugar seco y fresco. Incompatible con agentes oxidantes fuertes.

Se considera un material relativamente no tóxico, no irritante y que no se absorbe tras administración oral, no comportando ningún riesgo para la salud.

Sus diferentes aplicaciones en la tecnología farmacéutica están condicionadas por el porcentaje en el que se añadan a la formulación, pudiendo actuar como absorbente, aglutinante en seco y diluyente de comprimidos y cápsulas en altas cantidades (entre un 20%-90%) y como antiadherente y disgregante de comprimidos en proporciones más bajas (5%-20%). Comercialmente disponible en diferentes tamaños de partícula y grados de hidratación lo que

condiciona sus distintas propiedades y aplicaciones (RFE 5ª ed., 2015, USP 37 y Rowe et al., 2003).

En este estudio la celulosa microcristalina (Avicel® PH-101) (Guinama, Valencia) se ha empleado un diluyente insoluble y aglutinante en seco, hipotéticamente favorecedor de la matriz. Ahora bien, no debemos desconsiderar que posee una ligera capacidad disgregante que puede comprometer la integridad física de la matriz inerte de la poliesteramida que, de otro lado, permitiera facilitar la liberación del principio activo si la matriz plástica fuese muy estable.

Fosfato cálcico dibásico (F). Diluyente de comprimidos y cápsulas con interés adicional tecnológico por sus buenas propiedades de compresibilidad y buenas características de flujo. Polvo blanco cristalino, insípido, inodoro; prácticamente insoluble en agua, etanol, éter, soluble en ácidos diluidos. No se considera un producto hidrofóbico porque se moja fácilmente en el agua. No es higroscópico. Producto estable a temperatura ambiente pero, bajo determinadas condiciones de temperatura y humedad, el dihidrato puede perder agua de cristalización, por lo que se recomienda su conservación en recipiente cerrado y lugar fresco y seco. No debe ser usado con fármacos sensibles a pH alcalino pues el fosfato dicálcico dihidratado presta reacción alcalina.

Excipiente no tóxico ni irritante, pero si se consume en grandes cantidades origina molestias abdominales (irritación gastro-intestinal y estreñimiento). Está contraindicado en casos de hipercalcemia, hipercalceinuria y fibrilación ventricular. De especial control médico en personas con insuficiencia renal, enfermedad cardíaca, hipoparatiroidismo y sarcoidosis. Puede reducir la absorción oral de sales de hierro, tetraciclinas y fenitoína y potenciar la toxicidad de los glucósidos cardiotónicos digitálicos.

El fosfato cálcico dibásico dihidratado (Emcompres®) empleado en este trabajo fue proporcionado por Farma-químico Sur S.L. (Málaga). El criterio para su selección como excipiente fue su insolubilidad en agua y la posibilidad de actuar como excipiente colaborador con el soporte matricial, PADAS, para dificultar la entrada de agua en la matriz y disolver el fármaco que posteriormente difundirá hacia el medio de disolución.

Estearato magnésico. Definido por la USP como mezcla de ácidos orgánicos sólidos en proporciones variables de estearato y palmitato de magnesio. Polvo fino, blanco, de baja densidad aparente, untuoso al tacto y de fácil adherencia a la piel, de olor desagradable débilmente perceptible debido al ácido esteárico, de color y sabor característicos. Prácticamente insoluble en agua, alcohol, acetona y éter. Incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro, se debe evitar el contacto con agentes oxidantes y conservar en envases herméticos. Es lubricante efectivo y común en la formulación de comprimidos, normalmente en concentraciones de 0,25% a 5% m/m. Sus propiedades deslizantes y antiadherentes mejoran la transmisión de las fuerzas de compresión así como el flujo de las partículas. También reduce la fricción durante la compresión, evita la adhesión de los comprimidos a los punzones de la máquina y aporta brillo superficial al comprimido. Su eficacia está condicionada por el tamaño de partícula: cuánto mayor superficie específica presente menor proporción de lubricante será necesaria para rodear las partículas de la formulación a comprimir.

Dado su carácter hidrófobo, puede interferir la disgregación de comprimidos y la liberación de principios activos desde formas farmacéuticas sólidas. El efecto se incrementa con largos tiempos de mezclado al formar una película en la superficie de comprimidos y granulados, por lo que es importante que se añada en cantidades inferiores al 5% (Johanson et al., 1985; Merle et al., 1979). También puede influir negativamente en la resistencia a la fractura y friabilidad. Las propiedades de este compuesto pueden variar incluso dentro de un mismo lote de un proveedor debido a la influencia de múltiples factores en el proceso de elaboración y a la variabilidad admitida en el porcentaje de ácidos en su composición (Miller y York, 1985).

En este trabajo se han considerado los productos lipídicos Compritol® 888 ATO, Compritol® HD5 ATO y Precirol® ATO 5 como bases glicéridas en la preparación de formas de dosificación de liberación prolongada, pues la esterificación de glicerol con ácidos grasos de cadena larga y la ausencia de ésteres de PEG le proporcionan un carácter hidrofóbico que se manifiesta con su bajo valor de HLB.

Compritol® 888 ATO. Es un éster glicérido del ácido behénico de HLB=2 sintetizado por esterificación, el producto responde a una mezcla (behenato de glicerol) de monobehenato, dibehenato y tribehenato de glicerol, predominando la fracción diéster (18%, 52% y 28% en peso, respectivamente). Se presenta como un polvo fino secado por atomización (ATO), con un intervalo de fusión entre 69-74°C. Blanco, tamaño de partícula de 50 µm. Químicamente inerte y con alta compatibilidad con otros excipientes (Rowe et al., 2003).

Las clásicas aplicaciones de este lípido son: a) agente espesante o agente de consistencia en formas farmacéuticas tópicas; b) lubricante en la formulación de comprimidos y cápsulas (concentraciones de entre el 1% y el 3%). Sus características hacen de él un excipiente idóneo en la composición de muy diversas formas farmacéuticas, de administración por vía oral, tópica, rectal y vaginal.

Ha sido aplicado en la tecnología de liberación controlada de fármacos como agente formador de matrices lipídicas (a concentraciones del 10-20%, o algo superiores) en la formulación de comprimidos mediante compresión directa o granulación húmeda y con una buena correlación in vitro-in vivo; o bien como agente que dificulta la liberación mediante un mecanismo combinado de erosión/difusión (Sutanata et al., 1995; Li et al., 2006; Brubach et al., 2007; Jannin et al., 2015).

El estudio de la diferencia en la liberación de teofilina desde comprimidos elaborados a partir de behenato de glicerilo y otros que contenían hidroxipropilcelulosa fue llevado a cabo por El-Sayed et al., 1996 encontrando una liberación más lenta en los primeros.

Ya en 1998, Muhlen et al., lo usó como agente matricial en la preparación de nanopartículas sólidas lipídicas para administración parenteral de fármacos lipófilos obteniendo una liberación prolongada de 5 semanas para el fármaco prednisolona. Otros autores como Barthelemy et al., 1999 han investigado su acción como agente de recubrimiento para prolongar la liberación de teofilina con resultados satisfactorios. Mirghani et al., 2000 prepara una dispersión de diclofenaco sódico en el lípido, posteriormente es encapsulado con alginato sódico, observándose mayor retención en la liberación del fármaco cuanto mayor es la concentración de lípido. Se logró una liberación de etoricoxib más lenta desde

comprimidos matriciales con 50% de Compritol® 888 ATO que la obtenida para el mismo fármaco con la misma concentración del copolímero hidrofóbico metacrilato. Singh et al., 2009. El compritol® 888 ATO fue también usado por Shah et al., 2015 en la preparación de nanopartículas sólidas lipídicas cargadas de rivastigmina obteniéndose una liberación del fármaco por difusión (Higuchi). Puede ser aplicado, también, en procesos de recubrimiento por fusión (hot-meltcoating), granulación y pelletización por fusión y para la formación de nanopartículas lipídicas sólidas con el fin de proporcionar una barrera lipídica de protección para principios activos sensibles mejorando así la compatibilidad de los distintos ingredientes de una formulación (Castelli et al., 2005; Andrade et al., 2014).

Compritol® HD5 ATO. Es el glicérico de ácido behénicopolioxi-etilenado, obtenido por atomización. Polvo blanco fino con distribución del tamaño de partícula bien controlada y un tamaño de partícula de 50 µm. Presenta un HLB de 5, aportando mayor hidrofília que el anterior. Soluble en cloroformo y cloruro de metileno e insoluble en etanol. Ha de conservarse en lugar seco y a una temperatura de 10°C (± 5°C) y en un recipiente cerrado herméticamente protegido de la luz y la humedad.

Se recomienda su uso como lubricante tanto en comprimidos producidos mediante compresión directa como en los comprimidos efervescentes y de disolución rápida. Se usa también agente formador de matrices lipídicas y como agente de recubrimiento para producir una liberación retardada del fármaco en formas farmacéuticas de administración oral. Excipiente adecuado en técnicas de procesado por fusión: técnicas de enfriamiento/encapsulado por pulverización, de recubrimiento por fusión en caliente y de granulación/extrusión por fusión para el llenado de cápsulas, la elaboración de comprimidos, sobres y suspensiones, etc.

La aplicación de este lípido en el campo farmacéutico, es mucho menos extenso que el anterior. Fue usado en el desarrollo de una nueva nanoestructura lipídica transportadora cargada con ofloxacino para el tratamiento tópico ocular de la keratitis bacteriana (Ustundag-Okur et al., 2014). La eficiencia de tres tipos de Compritoles (888 ATO, HD5 y E ATO) fue estudiada en el control de la liberación de teofilina desde gránulos (obtenidos por el método de fusión “melting”) y desde microesferas (obtenidas por ultrasonidos). Los dos primeros Compritoles resultaron

ser de igual y mayor eficacia que el tercero, observándose un mayor control en la liberación del fármaco desde las microesferas estudiadas Fini et al., 2011.

Precirol® ATO 5. Este compuesto lipídico, palmitoestearato de glicerilo. Se trata de un fino polvo blanco (atomizado), con una distribución de tamaño de partícula de 50 µm, HLB=2 y un intervalo de fusión algo menor que en el compritol 888 ATO (50-60°C). Es altamente compatible con otros componentes pues es un compuesto químicamente inerte.

De amplio uso con las siguientes aplicaciones: a) proporcionar lubricación en el llenado de cápsulas, b) agente para enmascarar el sabor y, en la aplicación de interés en nuestro trabajo, c) agente modificador de la liberación del fármaco y formador de matrices lipídicas en la elaboración de formas obtenidas por compresión directa. Sus distintas aplicaciones vienen determinadas por la cantidad de excipiente incorporado. Así, si se añade en un porcentaje entre 10 y 20% actuará como agente formador de matrices inertes, los cuales “in vivo” liberan el principio activo lentamente a través del proceso de difusión/erosión. Por otra parte, incorporado en cantidades comprendidas entre 3 y 20% puede aplicarse en procesos de recubrimiento en caliente (“hot-meltcoating”), de modo que las partículas de fármaco recubiertas pueden ser formuladas con otros excipientes y, posteriormente, comprimidas para la fabricación de formas farmacéuticas de liberación prolongada (Handbook of excipients, 2003 and Gattefossé).

La influencia de lactosa, celulosa microcristalina, y Emcompres® en matrices lipídicas de precirol ATO 5 y Stetorex K fue estudiada, observándose que las diferencias en la liberación eran debidas a la solubilidad, capacidad de hinchamiento y viscosidad de estos excipientes diluyentes (Liu et al., 2001). La influencia de la adición de un polímero hidrosoluble (Lutrol®) en la liberación de teofilina desde una matriz (cápsula) lipídica constituida por precirol® ATO 5 fue estudiada por Jannin et al., 2006 consiguiendo, un aumento en la estabilidad y liberación del fármaco por hinchamiento del polímero y creación de poros en la matriz, en un proceso combinado de erosión (propio de la matriz lipídica) y difusión (a través de los poros de la matriz). Petrovic et al., 2012 prepara, por compresión directa, comprimidos matriciales con precirol® ATO 5 para la liberación controlada

de diclofenaco sódico .Otros autores han desarrollado y estudiado la liberación de distintos fármacos (indometacina, genisteína y haloperidol) desde transportadores lipídicos nanoestructura (NLC) de Precirol[®] ATO 5

3.1.2. Formulación de los comprimidos elaborados

El diseño de comprimidos con la poliesteramida como potencial agente matricial inerte, hizo necesario un estudio preliminar sobre la aptitud y capacidad de compresión de PADAS. En efecto, previo a la elaboración de comprimidos con sustancias activas se comprobó si la poliesteramida sometida a presión (compresión) es capaz de originar comprimidos con características tecnológicas aceptables. Además, las condiciones (variables) de la operación de compresión para que estos comprimidos resultantes posean propiedades físicas y mecánicas óptimas o suficientes que permitan, en una etapa posterior, formular comprimidos medicamentosos.

3.1.2.1. Compresibilidad de PADAS

Por ello, exclusivamente la poliesteramida en cuantía de 300 mg, se somete a compresión en prensa hidráulica Specac utilizando matrices con cámara de compresión de 10 mm de diámetro y punzones de caras planas. Se estableció como variables diferentes presiones y tiempos de compresión, comprobándose que efectivamente, se originan comprimidos cilíndricos de caras planas, brillantes. Los comprimidos de PADAS obtenidos con una presión de 5 Tons (44,48 kN) durante 1 minuto que mantienen su forma e integridad, no observando desprendimiento de partículas, rotura, descabezamiento ni laminación (expansión axial) ó cualquier otra imperfección; resultando una matriz sintética, insoluble, porosa de tipo plástico o inerte, como se establecerá en el apartado 4.1.3.

3.1.2.2. Formulaciones de comprimidos de PADAS y AINEs

Una vez comprobada la aptitud de PADAS para la compresión, se desarrollaron distintas formulaciones con:

- PADAS y los antiinflamatorios utilizados como fármacos modelo DF, K y DK-T.
- PADAS, los antiinflamatorios (K y DK-T) y otros excipientes modificadores de la liberación: lactosa, manitol, celulosa microcristalina o fosfato cálcico dibásico
- PADAS, el antiinflamatorios DK-T y excipientes lipídicos como retardantes de la liberación del fármaco: compritol® 888 ATO, compritol® HD5 y precirol®5 ATO.

Se selecciona como condiciones estándar de compresión para la elaboración los comprimidos: 5 Tons (equivalente a 44,48 kN) de presión de compresión durante 1 minuto, en prensa hidráulica (Specac), utilizando matrices de cámara de compresión cilíndrica de 10 mm de diámetro y punzones de caras planas. Todos ellos se elaboraron por compresión directa de la mezcla de los componentes preparada en un mezclador turbula Erweka tipo S2. Se pesan, en balanza de precisión, fracciones de 300 mg de la mezcla y se someten a compresión.

Las formulaciones elaboradas se diseñan manteniendo constantes peso del comprimido (300 mg), dosis de fármaco (100 mg), y lubricante (en su caso, 3 mg de estearato magnésico). Se varió, por tanto, el contenido en producto matricial (PADAS), tipo y cantidad de excipiente modificador de la liberación (lactosa, manitol, celulosa microcristalina o fosfato cálcico dibásico) así como, tipo y cantidad de producto lipídicos como retardantes de la liberación del fármaco (compritol® 888 ATO, compritol® HD5, precirol® ATO 5).

Las tablas 3.3 a 3.11 referidas a las formulaciones de los distintos grupos de comprimidos, recogen los datos cuali y cuantitativos por unidad de dosificación expresadas en mg/comprimido, así como en porcentaje del comprimido, incluyendo este dato en un paréntesis. Las tablas también contienen la nomenclatura de cada formulación de comprimidos con las que serán identificadas a lo largo de la memoria.

Cada fórmula se identifica con un conjunto de letras y números que reflejan tres aspectos. En primer término, la abreviatura representa el principio

activo que contiene cada fórmula DF diclofenaco sódico, K ketoprofeno, DK-T dexketoprofeno trometamol. El segundo componente es siempre una P como abreviatura del componente polimérico (PADAS), seguida de una cifra que representa la cantidad en mg contenida en éste. Y en su caso, un tercer componente que hace referencia a otros tipos de excipientes que, además son incorporados en la formulación. Se corresponden con las abreviaturas L=lactosa, M=manitol, CM=celulosa microcristalina, F=fosfato cálcico dibásico. Para mantener constante el peso del comprimido (300 mg) la cantidad de estos productos va en detrimento de la poliesteramida. Todas las formulaciones contienen un 1 % de estearato magnésico como lubricante.

Si el componte diferencial es un excipiente lipofílico llevaran la siguiente abreviatura CPT=compritol® 888 ATO, CHD=compritol® HD5 y PCR=precirol® ATO 5 más un número que representa cantidad de cada uno de ellos en el comprimido. A las formulaciones de este grupo, cuando van acompañadas de una T en su nomenclatura indica que después de la compresión los comprimidos fueron tratados térmicamente.

En el primer grupo de comprimidos (tabla 3.3) se estudia la capacidad matricial de PADAS respecto a los fármacos modelo por ello solo contienen estos dos componentes. A tenor de los resultados con DK-T se elaboran otras formulaciones para analizar los factores de formulación: proporción fármaco/PADAS y presión de compresión de 5 Tons (44,48 kN) o de 10 Tons (88,96 kN).

Tabla 3.3. Composición de formulaciones de PADAS con los fármacos modelo

	DF P200	K P200	DK-T P200	DK-T P250	DK-T P275
Fármaco*	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)	50 (16.67)	25 (8.33)
PADAS	200 (66.67)	200 (66.67)	200 (66.67)	250 (83.33)	275 (91.67)

*Fármaco: diclofenaco sódico (DF), ketoprofeno (K), dexketoprofeno trometamol (DK-T).

En el siguiente grupo de formulaciones se estudia la influencia del tipo y cantidad de excipiente modulador de la liberación (L, M, CM y F) de los antiinflamatorios K (R(-)-ketoprofeno y S(+)-ketoprofeno) y DK-T (S(+)-ketoprofeno) (tablas 3.4 a 3.8). Se excluye el DF cuyo desarrollo fue objeto de estudio de otra memoria de investigación.

Tabla 3.4. Composición de formulaciones de ketoprofeno con lactosa en mg/comprimido (% m/m)

	K P150 L	K P100 L	K P50 L	K P0 L
Ketoprofeno (K)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)
PADAS (P)	150 (50.00)	100 (33.33)	50 (16.67)
Lactosa (L)	47 (15.67)	97 (32.33)	147 (49.00)	197 (65.67)
Estearato magnésico	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)

Tabla 3.5. Composición de formulaciones de ketoprofeno con manitol en mg/comprimido (% m/m)

	K P150 M	K P100 M	K P50 M	K P0 M
Ketoprofeno (K)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)
PADAS (P)	150 (50.00)	100 (33.33)	50 (16.67)
Manitol (M)	47 (15.67)	97 (32.33)	147 (49.00)	197 (65.67)
Estearato magnésico	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)

Tabla 3.6. Composición de formulaciones de ketoprofeno con celulosa microcristalina en mg/comprimido (% m/m)

	K P150 CM	K P100 CM	K P50 CM	K P0 CM
Ketoprofeno (K)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)
PADAS (P)	150 (50.00)	100 (33.33)	50 (16.67)
Celulosa microcristalina (CM)	47 (15.67)	97 (32.33)	147 (49.00)	197 (65.67)
Estearato magnésico	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)

Tabla 3.7. Composición de formulaciones de ketoprofeno con fosfato cálcico dibásico en mg/comprimido (% m/m)

	K P150 F	K P100 F	K P50 F	K P0 F
Ketoprofeno (K)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)
PADAS (P)	150 (50.00)	100 (33.33)	50 (16.67)
Fosfato cálcico dibásico (F)	47 (15.67)	97 (32.33)	147 (49.00)	197 (65.67)
Estearato magnésico	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)

En la tabla 3.8 se recogen las formulaciones con DK-T en la que se estudia la influencia del tipo de excipiente modulador de la liberación (L, M, CM y F) a una sola proporción (prácticamente a partes iguales con PADAS y DK-T).

Tabla 3.8. Composición de formulaciones de dexketoprofeno trometamol y diferentes excipientes en mg/comprimido (% m/m)

	DK-T P100 L	DK-T P0 L	DK-T P100 M	DK-T P0 M	DK-T P100 CM	DK-T P0 CM	DK-T P100 F	DK-T P0 F
Dexketoprofeno trometamol (DK-T)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)	100 (33.33)
PADAS (P)	100 (33.33)		100 (33.33)		100 (33.33)		100 (33.33)	
Lactosa (L)	97 (32.33)	197 (65.67)						
Manitol (M)			97 (32.33)	197 (65.67)				
Celulosa microcristalina (CM)					97 (32.33)	197 (65.67)		
Fosfato cálcico dibásico (F)							97 (32.33)	197 (65.67)
Estearato magnésico	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)

Para controlar la liberación de DK-T se desarrolla el tercer grupo de comprimidos donde se abordan las siguientes estrategias: a) disminuir la dosis a favor de mayor proporción de excipiente, b) incorporar a la formulación un excipiente lipofílico combinando dos productos con capacidad matricial y c) aplicar un tratamiento térmico a un lote de estos comprimidos.

Las formulaciones de las tablas 3.9 a 3.11 contienen los excipientes lipídicos como agentes retenedores de la liberación de DK-T. Con cada lípido se estudian tres formulaciones dosificadas con 50 mg de fármaco y la cantidad de lípido incorporada va en detrimento de la cantidad de PADAS utilizado.

Tabla 3.9. Composición de formulaciones de dexketoprofeno trometamol con

compritol® 888 ATO en mg/comprimido (% m/m)

	P150 CPT100	P200 CPT50	P240 CPT10
Dexketoprofeno trometamol (DK-T)	50 (16.67)	50 (16.67)	50 (16.67)
PADAS (P)	150 (50.00)	200 (66.67)	240 (80.00)
Compritol® 888 ATO (CPT)	100 (33.33)	50 (16.67)	10 (3.33)

Tabla 3.10. Composición de formulaciones de dexketoprofeno trometamol con compritol® HD5 ATO

	P150 CHD100	P200 CHD50	P240 CHD10
Dexketoprofeno trometamol (DK-T)	50 (16.67)	50 (16.67)	50 (16.67)
PADAS (P)	150 (50.00)	200 (66.67)	240 (80.00)
Compritol® HD5 ATO (CHD)	100 (33.33)	50 (16.67)	10 (3.33)

Tabla 3.11. Composición de formulaciones de dexketoprofeno trometamol con precirol® ATO 5

	P150 PCR100	P200 PCR50	P240 PCR10
Dexketoprofeno trometamol (DK-T)	50 (16.67)	50 (16.67)	50 (16.67)
PADAS (P)	150 (50.00)	200 (66.67)	240 (80.00)
Precirol® ATO 5 (PCR)	100 (33.33)	50 (16.67)	10 (3.33)

El tratamiento térmico aplicado consiste en someter a los comprimidos a una temperatura por encima de la de fusión del producto lipídico, con la finalidad de realizar una sinterización de los componentes. Los comprimidos individualizados en un vidrio de reloj se introducen en una estufa P-Selecta durante 30 minutos y se mantienen a la temperatura de 80°C para el lote de comprimidos con compritol® 888 ATO y de 65°C en el caso del compritol® HD5 ATO y precinol® ATO 5. Transcurrido el tiempo se retiran los comprimidos y se dejan enfriar a temperatura ambiente. Por último, se conservan protegidos de la luz y humedad al menos 48 horas antes de su utilización en los estudios de liberación del fármaco. Las formulaciones sometidas a este tratamiento se les añade una T en su nomenclatura.

Para comprobar el grado de contribución de PADAS a la formación de matrices inertes y a la retención de los fármacos, se elaboran comprimidos sin poliésteramida cuya formulación se recoge en las últimas columnas de las tablas 3.4 a 3.7 denominándolas K PO L, K PO M, K PO CM y K PO F. Las equivalentes con dexketoprofeno trometamol se sustituye K por DK-T (tabla 3.8).

Por último, para obtener los perfiles de disolución de los principios activos se optó por incluir cada fármaco en cápsulas de gelatina dura, como medida para evitar que se produjeran pérdidas del fármaco y/o el polvo flotara en el medio de disolución del ensayo. Estas cápsulas, elaboradas con tecnología manual, contienen únicamente la dosis de 100 mg del fármaco correspondiente (DF, K y DK-T).

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Caracterización física de materias primas y formulaciones empleadas

3.2.1.1. Propiedades reológicas

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

Con objeto de controlar la humedad, se desecaron los productos en estufa de vacío (Heraeus Hanaus RVT) a temperatura ambiente y se conservaron en frascos opacos, bien cerrados en presencia de absorbentes (silicagel). En cuanto al tamaño de partícula, se controló únicamente en el polímero PADAS, que se pulverizó y sometió a doble tamización para seleccionar la fracción granulométrica de 125-63 μm . La homogeneidad en el tamaño de la partícula junto con la adecuada conservación garantizan las buenas propiedades de flujo para el polímero en estudio. El resto de los productos se utilizaron tal como se recibieron.

Las propiedades de flujo y la densidad aparente de cada componente de la formulación de los comprimidos influyen en la uniformidad de masa y uniformidad de contenido de la forma farmacéutica sólida. Además orientan sobre la necesidad de incorporar lubricante en la formulación y la cantidad óptima. Para medir la fluidez del polvo, se han propuesto numerosos métodos (USP 37 y RFE 5ª ed., 2015). Los utilizados en nuestro estudio son “densidad aparente y densidad después de asentamiento de polvos” y “fluidez de los polvos” (velocidad de flujo y ángulo en reposo).

Volumen y densidad aparente

En los sólidos pulverulentos el volumen viene dado por la suma del volumen verdadero de las partículas de polvo y el espacio “intra” y el

“interparticular” que encierra, recibiendo la denominación de “volumen aparente”.

Para determinar la densidad aparente de fármacos y excipientes se ha aplicado el método 1 “Medida en una probeta graduada” mediante el dispositivo normalizado Test de Densidad (Pharma Test, modelo PT-TD1) (figura 3.9.) siguiendo las directrices de las farmacopeas (USP 37 y RFE 5ªed., 2015). El dispositivo incorpora una probeta de 250 ml graduada a intervalos de 2 ml o 100 ml con lecturas de 1 ml. La probeta se sujeta en un soporte que, a su vez, se apoya sobre una rueda excéntrica que al girar, imprime a la probeta golpes suaves, con el fin de disminuir el espacio interparticular por asentamiento o reordenación de las partículas.



Figura 3.9. Dispositivo Pharma Test, modelo PT-TD 1 para determinación de volumen aparente.

Todos los ensayos se encuentran dentro de los límites permitidos por las farmacopeas que especifica que la cantidad de polvo (100 g) debe tener un volumen aparente inicial (de vertido) de 150-250 ml excepto los fármaco K y DK-T que se empleó la probeta de 100 ml y la cantidad de 32,42 y 23,43 g, respectivamente. El polvo (masa de muestra a examinar) se vierte en la probeta y se lee el volumen antes de sedimentar o volumen bruto (V_0 ml). Se pueden utilizar cantidades y volúmenes más pequeños, pero las variaciones del método deben ser descritas con los resultados. A continuación se le imprimen a la probeta 10, 500 y 1250 golpes y se leen los correspondientes volúmenes sedimentados V_{10} , V_{500} y V_{1250} . 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). Se recomienda utilizar la media de 3 determinaciones (RFE 5ª ed., 2015).

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

$$\text{Parámetro Variación de Volumen} \quad V_0 - V_{500} \text{ (ml)}$$

$$\text{Densidad aparente antes de sedimentar o densidad del producto bruto} \\ \text{(densidad de llenado):} \quad \rho_0 = m/V_0 \text{ (g/ml)}$$

$$\text{Densidad aparente después de sedimentar o densidad del producto} \\ \text{compactado (densidad golpeada):} \quad \rho_v = m/V_{1250} \text{ o } V_{2500} \text{ (g/ml)}$$

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 adoptan las partículas y, por ello, constituye una medida de la compresibilidad del sólido. Uno de los métodos más simples y sencillos para predecir las características de flujo es el *índice de compresibilidad* o Índice de Carr (IC). Otro parámetro utilizado es el *índice de Hausner* (IH), ambos calculados a partir de los valores de volúmenes o de densidades aparentes mediante las ecuaciones:

$$\text{IC(\%)} = \frac{V_0 - V_v}{V_0} \cdot 100 \quad \text{IC(\%)} = \frac{\rho_v - \rho_0}{\rho_v} \cdot 100$$

$$\text{IH} = \frac{V_0}{V_v} \quad \text{IH} = \frac{\rho_v}{\rho_0}$$

La tabla 3.12 recoge las propiedades de flujo que se atribuyen a los polvos según el valor de los dos parámetros comentados anteriormente.

Tabla 3.12. Escala de fluidez (1) de los sólidos pulverulentos en función del valor de compresibilidad (RFE 5ª ed., 2015)

Índice de compresibilidad (%)	Grado de fluidez	Índice de Hausner
1-10	Excelente	1.00 - 1.11
11-15	Bueno	1.12 - 1.18
16-20	Bastante bueno	1.19 - 1.25
21-25	Aceptable	1.26 - 1.34
26-31	Pobre	1.35 - 1.45
32-37	Muy pobre	1.46 - 1.59
> 38	Extremadamente mediocre	> 1.60

(1) Carr RL. Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng. 1965; 72: 163-168.

Velocidad de flujo

El 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. Permite, además, monitorizar la velocidad de fluencia de un material pulverulento a través de su paso por un orificio en condiciones definidas (flujo vertical).

El ensayo se llevó a cabo en el dispositivo automatizado para medir el comportamiento de flujo de polvos y granulados Pharma Test modelo PTG-S3 (figura 3.10) que cumple con las exigencias técnicas referidas en las monografías de las farmacopeas americana y española.

El dispositivo consta de:

- Un embudo seco 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, 8 y 10 mm para la determinación del ángulo en reposo.

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



Figura 3.10. Dispositivo Pharma test modelo PTG-S3 para determinación de la velocidad de flujo y ángulo en reposo.

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

El ensayo utiliza 100 g de polvo de poliesteramida, excipientes diluyentes y productos lipídicos. Los materiales son colocados en el embudo, de forma independiente, con la boquilla correctamente cerrada para impedir el paso prematuro del material pulverulento. El ensayo comienza con la apertura de la lengüeta del embudo. En ese instante los dos sensores infrarrojos detectan el paso del polvo y el cronómetro mide el tiempo de flujo. El producto se recoge en un vaso depositado sobre la balanza. El dispositivo determina peso de muestra, tiempo de flujo e índice de fluidez (fluencia). Los resultados son media de tres experiencias.

Ángulo en reposo

Método indirecto para la cuantificación del flujo de materiales en polvo. Consiste en dejar caer, a través de un orificio, una determinada cantidad de polvo sobre una superficie horizontal originándose un cono de polvo. El ángulo formado entre la superficie lateral del cono (generatriz) y la horizontal se conoce como ángulo en reposo (figura 3.11).

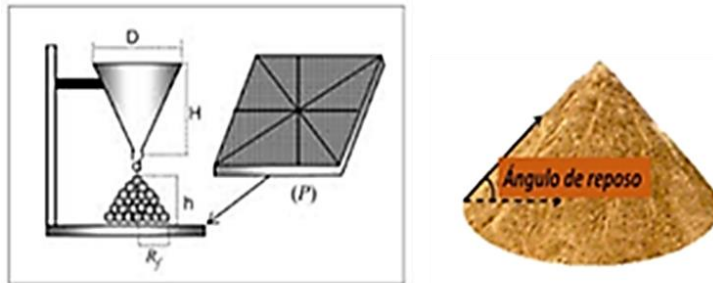


Figura 3.11. Esquema de determinación del ángulo de reposo (α) y la velocidad de flujo (V_f) de una masa pulverulenta.

La tabla 3.13 muestra la descripción cualitativa de la fluidez del polvo por este método. Cuanto más aplanado es el cono (ángulo menor) mejores propiedades de flujo presentará ese producto.

Tabla 3.13. Clasificación del grado de fluidez y ángulos en reposo correspondientes ⁽¹⁾

Grado de fluidez	Ángulo en reposo (grados)
Excelente	25 - 30
Bueno	31 - 35
Bastante bueno	36 - 40
Aceptable	41 - 45
Mediocre	46 - 55
Muy mediocre	56 - 65
Extremadamente mediocre	> 66

⁽¹⁾ Carr RL. Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng. 1965; 72: 163-168.

Para la determinación de este parámetro se utilizó el dispositivo Pharma test modelo PTG-S3 (figura 3.10) referenciado en el ensayo anterior, pero usando una plataforma con una superficie de 10 cm de diámetro y cono estándar de ángulo en reposo de 30°.

La realización del ensayo comprende:

Calibración del dispositivo. El cono estándar se coloca sobre la plataforma; los sensores de IR se desplazan hasta detectar la base del cono y regresa a su posición inicial, se retira el cono estándar.

Realización del ensayo. Los sólidos pulverulentos (antiinflamatorios, diluyentes y productos lipídicos) se depositan en el embudo provisto de la boquilla seleccionada (6, 8 o 10 mm). Al abrirse el embudo deja caer el polvo, por flujo libre, sobre la plataforma formando un cono. Cuando los sensores no detectan flujo de material se cierra el embudo y estos se desplazan midiendo la altura del cono de polvo. Concluido el ensayo, en la pantalla del dispositivo, se lee el valor del ángulo en reposo.

La cantidad de muestra debe ser la suficiente para que la plataforma donde se deposita el polvo quede totalmente llena. Los valores obtenidos son resultados de la media de tres ensayos realizados por producto.

3.2.1.2. Caracterización del polímero. Polvo y comprimidos de PADAS

Previo al desarrollo de los comprimidos con formulaciones que contienen los antiinflamatorios fue necesario estudiar el comportamiento de PADAS como excipiente de compresión y como formador de matrices inertes. Es decir, caracterizar a este polímero de forma que por un lado se compruebe si, tras someterlo a presión de compresión, es capaz de formar comprimidos con características físicas y galénicas aceptables. Por otro, constatar el mantenimiento de la integridad física de los comprimidos como consecuencia de su resistencia mecánica: resistencia a la rotura por fricción o choque y a la disgregación en medio acuoso, ambas propiedades características de las matrices inertes o plásticas que deben ceder el fármaco sin deformación.

El estudio de estas propiedades se llevó a cabo sobre comprimidos de 300 mg de peso que contenían PADAS exclusivamente. Elaborados mediante compresión directa en una prensa hidráulica (Specac) con matrices de 10 mm de cámara de compresión y punzones planos, con una presión de 5 Tons (44.48 kN) durante 1 minuto. Posteriormente se estudiaron las siguientes características tecnológicas de los comprimidos.

Control de masa y dimensiones

Durante 7 días consecutivos a 10 comprimidos de PADAS se les determinó el peso (balanza de precisión Boeco BBI-31) y dimensiones (diámetro y altura) usando un pie de rey Powerfix para comprobar si los comprimidos sufren pérdida de peso por desprendimiento de partículas y/o se produce expansión elástica axial tras la compresión.

Ensayo de resistencia de los comprimidos a la rotura (dureza)

El ensayo de dureza tiene como finalidad medir la resistencia a la rotura de los comprimidos, expresada como fuerza necesaria para provocar su rotura por presión radial y axial (aplastamiento). El ensayo se realiza en un aparato normalizado (RFE, 5ª ed., 2015) Erweka TBH 20 automatizado, colocando los comprimidos entre dos mandíbulas que se aproximan ejerciendo fuerza de presión por dos puntos diametralmente opuestos del comprimido (figura 3.12). La dureza se expresa como la fuerza necesaria para romper el comprimido (N). Un lote de 10 comprimidos se sometió individualmente a este ensayo y el resultado se expresa como fuerza de ruptura (Newtons) media, mínima y máxima necesaria para provocar la rotura del comprimido.



Figura 3.12. Durómetro Erweka TBH 20.

Ensayo de friabilidad

Este ensayo tiene como objetivo determinar la friabilidad de los comprimidos no recubiertos, es decir, el fenómeno por el cual la superficie de los comprimidos se ve dañada y/o presenta señales de abrasión, ruptura bajo el efecto de choques mecánicos o del roce (RFE, 5ª ed., 2015). Para su realización se siguieron las pautas recogidas en la RFE, 5ª ed. (2015), para el ensayo de friabilidad de comprimidos no recubiertos, utilizando el friabilómetro Erweka TAP (figura 3.13), y el tambor con proyecciones internas que intensifican el movimiento de los comprimidos. Este tambor se encuentra inserto en su eje central a un dispositivo que le permite rotar (figura 3.14). Los comprimidos depositados en su interior son volteados (25 r/min) y, en consecuencia, son sometidos a estrés mecánico por rozamiento e impacto. Una muestra de 10 comprimidos previamente pesados se somete 100 rotaciones como indica RFE, 5ªed. (2015). Terminado el ensayo, se recogen los comprimidos, se limpian y se pesan para comprobar si han sufrido pérdidas de masa. Los resultados se expresan como porcentaje de pérdida de masa, admitiendo la RFE pérdidas de masa no superior al 1 %.

Se comprueba que los comprimidos de poliesteramida superaban dicho ensayo sin presentar daño estructural externo



Figura 3.13. Friabilómetro Erweka TAP.

Ensayo de disgregación

Destinado a establecer la disponibilidad farmacéutica de los principios activos desde las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación convencional, este ensayo no es pertinente para comprimidos de liberación controlada y menos para comprimidos matriciales inertes cuya matriz no debe disgregar, sino permanecer íntegra el máximo tiempo, como responsable de la retención del fármaco.

No obstante, se practica el ensayo para establecer el comportamiento de la poliesteramida al contacto prolongado con agua a 37°C y la capacidad potencial de este nuevo producto como excipiente soporte de comprimidos matriciales de tipo inerte. Es decir, el comprimido matricial no debe disolverse, hincharse, deformarse, ni disgregarse. La matriz debe eliminarse intacta o disminuir su tamaño por erosión superficial lenta.

El ensayo de disgregación se llevó a cabo en un dispositivo Erweka ZT120 (figura 3.14) estandarizado siguiendo las directrices de la RFE, 5ª ed. (2015) consta de una cesta-soporte que aloja 6 tubos cilíndricos transparentes que se mantienen en posición vertical y será donde se coloquen los 6 comprimidos (figura 3.14). En la parte inferior de la cesta-soporte, existe una rejilla de acero inoxidable con una luz de malla de 2 mm. Seis discos cilíndricos de material plástico transparente y una densidad relativa de 1,18-1,20. Cada uno se coloca en un tubo de la cesta y encima del comprimido. El conjunto, se encuentra anclado a un dispositivo mecánico que es capaz de subir y bajar suavemente la cesta-soporte conteniendo las formas farmacéuticas. El último componente es un baño termostatzado en el que se encuentra un vaso de precipitados que se llena con el líquido de disgregación.

Cuando se inicia el ensayo, la cesta-soporte adquiere un movimiento de ascenso y descenso llegando el líquido de disgregación hasta las formas farmacéuticas a través de la malla de la parte inferior del soporte. El volumen de líquido de disgregación debe ser talque, cuando el conjunto se encuentre en la posición más elevada, la rejilla metálica se encuentre al menos 15 mm por debajo de la superficie del líquido.



Figura 3.14. Dispositivo Erweka ZT120.

El ensayo de disgregación se llevó a cabo en un dispositivo Erweka ZT120 estandarizado siguiendo las directrices de la RFE 5ª ed., (2015) con 6 comprimidos previamente pesados, con el objetivo de una vez terminado el ensayo de disgregación, se compruebe que no disgregan y que conservan la misma masa y, por tanto se comportan como matrices inertes. Líquido de disgregación: un litro de agua desionizada a 37°C. Tiempo de ensayo: 24 horas, lo que sobrepasa con mucho, el tiempo de disgregación de comprimidos liberación convencional y nos asegura la integridad de la matriz durante un tiempo prolongado si no sufre modificaciones estructurales.

Al finalizar el ensayo, se sometieron los comprimidos a un examen visual y se secaron en estufa de vacío hasta peso constante para su posterior pesada. Como comprobación complementaria del establecimiento de la estructura matricial, a comprimidos sometidos a este ensayo se les estudió su resistencia física mecánica (erosionabilidad) y su superficie (ESEM).

Microscopía electrónica de barrido ambiental (ESEM) aplicada al estudio de partículas y comprimidos de PADAS

El estudio de la morfología de los materiales y morfología de los comprimidos constituye una información importante para el estudio de desarrollo de formulaciones farmacéuticas. La microscopía óptica no aporta demasiada información, por ello se opta por la utilización de la microscopía electrónica de barrido ambiental (ESEM, Environmental scanning electron microscopy).

Esta técnica utiliza un microscopio electrónico de barrido que rastrea la superficie de sólidos con un haz de electrones de energía elevada, como consecuencia de ello se producen en la superficie diversos tipos de señales que son las que al recogerse formarán la imagen (Skoog et al., 2001).

Todas las muestras fueron tratadas previo recubrimiento con 30 nm de oro (Boltec MED 0,20 High Resolution Sputter Coater). Los comprimidos recubiertos se montan sobre un soporte de aluminio con doble pared de carbón y observados a 5,0 kV usando un equipo FEI Quanta 400.

Esta técnica se usó para un mejor conocimiento de PADAS por ser éste, un polímero inédito en su aplicabilidad como excipiente de compresión y posible formador de comprimidos matriciales de tipo plástico o inerte. Se analizan:

- Partículas de PADAS.
- Comprimidos elaborados exclusivamente con la poliésteramida.
- Comprimidos elaborados con PADAS, DK-T, PADAS y productos lipídicos (compritol® 888 ATO, compritol® HD5 ATO y precirrol® ATO 5).

El análisis microscópico se aplicó a la superficie y plano de fractura axial de los comprimidos. A su vez en dos etapas: a) antes del ensayo de disolución/liberación, y b) a los comprimidos después del citado ensayo. Con ello se pretende recabar información sobre el comportamiento de las partículas a la compresión, acoplamiento y deformación plástica, a través de la configuración de las partículas en la superficie del comprimido, y la estructura que muestra la fractura axial de los comprimidos; es decir, conocer la estructura de la matriz polimérica, puesto que podría dar luz sobre el comportamiento de liberación del principio activo desde los comprimidos matriciales. Diversos autores han empleado esta técnica para la caracterización de partículas y al estudio de comprimidos matriciales (D'Emanuele y Dinarvand, 1995; Fernández et al., 2005; Jug et al., 2010; Chaterjee et al., 2010).

3.2.1.3. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los estudios térmicos son muy empleados para monitorizar procesos endotérmicos (fusión, ebullición, sublimación, vaporización, y degradación química) y procesos exotérmicos (cristalización y descomposición oxidativa). De todos ellos, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) una de las técnicas más utilizadas por su sencillez metodológica y la cantidad de información que es capaz de aportar. Permite detectar la existencia de posibles interacciones entre los componentes de la formulación (Brittain et al., 1991).

La evaluación de la compatibilidad fármaco-polímero-excipientes y el posible efecto y/ o alteraciones de las materias primas tras el sometimiento de los comprimidos matriciales a tratamiento térmico se llevó a cabo en un

dispositivo Mettler provisto de una unidad central de proceso FP80, horno modelo FP 85 y una unidad de cálculo por ordenador, con el programa FP 89 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 entre temperatura ambiente y 400 °C, con una precisión de $\pm 0,1$ °C y a velocidades de calentamiento variables entre 0-20 °C/min. El ordenador facilita la realización de cualquier programa de temperatura dinámico, isotérmico o combinado, permite, además, el registro procesamiento y evaluación de los datos suministrados por el dispositivo.

Para realizar el estudio térmico de los productos puros de PADAS, fármacos, distintos excipientes y las mezclas de las formulaciones en polvo se preparan cápsulas de aluminio específicas para DSC con 5-7 mg de producto y se someten a tratamiento térmico en el intervalo de temperaturas de 30°C-300°C con velocidad de calentamiento de 5°C/min. El análisis térmico se realiza por duplicado.

3.2.2. Estudio de disolución/liberación

En el estudio y desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, los ensayos de disolución/liberación son de vital importancia para seleccionar las formulaciones óptimas aportándonos información sobre características del principio activo, idoneidad de la formulación y de la tecnología empleada para su obtención. Son necesarios, además, para garantizar la completa y apropiada disolución/liberación del fármaco, y especialmente útiles para predecir la biodisponibilidad y el comportamiento in vivo de las formas de administración (Viness y Reza, 1998).

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 las matrices poliméricas insolubles la liberación está influida por la solubilidad del fármaco y por la distancia o recorrido de difusión del fármaco disuelto al medio de disolución. Estos estudios de disolución/liberación aplicados a nuestro trabajo tienen como objeto comprobar que el polímero, junto con el resto de

excipientes, es capaz de retener al fármaco estudiado, así como, fijar las condiciones óptimas de formulación y ensayo.

El dispositivo utilizado para los ensayos de disolución es el aparato II de paletas de la USP (Sotax® AT7 Smart), (figura 3.15).

El equipo se compone de:

- Una unidad central. Constituida por un baño termostático en cuyo interior se colocan siete vasos cilíndricos de bases semiesféricas y color topacio, con capacidad para contener un litro de medio de disolución, cuya inserción en el dispositivo hace que se coloquen perfectamente centrados. Cada vaso, dispone de un agitador de paleta (método II de la USP equivalente al de paletas de la RFE) con posición fija y centrada en el vaso. El vástago del agitador posee un pre-filtro (rejilla de acero inoxidable) para la toma automática de muestras en un lugar fijo (zona intermedia del vaso) y un filtro en el cabezal de sólido superior con tamaño de poro de 20 μm que se coloca antes del ensayo y origina la filtración fina de la muestra.
- Una tapa que cierra el baño termostaticado y los vasos, impidiendo la pérdida de volumen por evaporación.
- Bomba de pistón Sotax CY-7-50. Su elevada capacidad de succión garantiza la toma automática de muestras, de forma constante y reproducible (volumen previamente fijado).
- Colector de fracciones con canales para cada uno de los vasos que deposita, de forma automática, en tubos de ensayo, muestras de volumen fijadas a tiempos previamente establecidos.



Figura 3.15. Aparato de disolución Sotax AT7 Smart.

Las condiciones experimentales del ensayo de disolución/liberación responden al ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas descrito en la RFE 5ª ed. (2015) y USP 37 y se resumen en la tabla 3. 14.

Tabla 3.14. Datos técnicos del ensayo de disolución/liberación

CONDICIONES EXPERIMENTALES DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN	
<i>Medio de disolución</i>	Tampón fosfato pH=6,8
<i>Volumen medio de disolución</i>	1000 ml
<i>Temperatura media de ensayo</i>	37 ± 0,5 °C
<i>Elementos de agitación</i>	Paletas RFE 5ª ed. (Aparato II USP 37)
<i>Velocidad de agitación</i>	50 rpm
<i>Filtración de las muestras</i>	Filtro estándar del dispositivo: fibra de vidrio de 20 µm
<i>Volumen de muestra</i>	5 ml
<i>Duración del ensayo y tiempo de muestreo</i>	<p>a) Fármaco polvo: 1 hora Tiempos: 5, 10, 15, 20, 30, 40 y 60 minutos</p> <p>b) Comprimidos sin PADAS: 6 horas Tiempos: 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300 y 360 min</p> <p>c) Comprimidos con PADAS: 24 horas Tiempos: 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 horas</p>
<i>Número de réplicas</i>	6 comprimidos/6 cápsulas (los resultados se representan como media de 6 unidades)
<i>Expresión de resultados</i>	Porcentaje dosis liberada acumulada / tiempo
<i>Funciones matemáticas para estudio de cinéticas del proceso de liberación</i>	<p>Modelos matemáticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Orden cero ➤ Primer orden ➤ Raíz cuadrada (Higuchi) ➤ Korsmeyer-Peppas ➤ Peppas-Sahlin <p>Modelos modelo independientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Área bajo la curva in vitro: $ABC_{in\ vitro}$ • Eficiencia de disolución: ED (%) • Tiempo medio de disolución: TMD (h)

3.2.2.1. Análisis espectrofotométrico de las muestras

Las muestras obtenidas tras el ensayo de disolución/ liberación se analizan espectrofotométricamente usando el dispositivo UV/visible Perkin Elmer modelo lambda 35. La cantidad de DF, K o DK-T liberada a los distintos

tiempos de toma de muestras se determina a través de la ecuación de la recta analítica hallada para cada fármaco.

El análisis espectrofotométrico de las muestras implica:

- Realizar un *espectro de absorción UV* para cada fármaco hallándose su longitud de onda de máxima absorbancia en medio tampón fosfato pH=6.8.
- Definir la *recta de calibración* (analítica) para cada fármaco a pH=6.8. Para ello se preparan, por triplicado, las soluciones madre con 100 mg/L de fármaco. Con cada una de ellas se preparan 13 patrones de concentraciones crecientes midiendo su absorbancia. Por regresión lineal utilizando el programa Statgraphics Centurion XVI 16.1.15, se calcularon las ecuaciones de las rectas que relacionan absorbancia con concentración (Abs-C):

Diclofenaco sódico (λ_{max} 278 nm)

$$A = -0,00060297 + 0,03528957 \cdot C \text{ (mg/L)} \quad r^2=0,9992 \text{ (p} \leq 0,05)$$

Ketoprofeno (λ_{max} 259,1 nm)

$$A = -0,00179883 + 0,0717641 \cdot C \text{ (mg/L)} \quad r^2=0,9990 \text{ (p} \leq 0,05)$$

Dexketoprofeno trometamol (λ_{max} 260 nm)

$$A = -0,0209642 + 0,0509096 \cdot C \text{ (mg/L)} \quad r^2=0,9955 \text{ (p} \leq 0,05)$$

- Validación del método analítico. Para lo que se han calculado los parámetros de linealidad, precisión y exactitud:
- ✓ **Linealidad.** Se determina utilizando el coeficiente de variación de los factores respuesta (f) calculados con la expresión:

$$f = \frac{\text{Abs}}{[C]} \pm DE$$

Dónde:

Abs, absorbancias medidas para cada una de las concentraciones estudiadas. C, concentraciones analizadas. DE, desviaciones estándar de cada una de las concentraciones estudiadas.

Los valores de “f” son semejantes entre sí y cercanos al de la pendiente de la recta analítica, señalando la buena linealidad del método.

El coeficiente de variación de los factores respuesta (CV_f) se calcula:

$$CV (\%) = \frac{DE}{|f|}$$

Dónde:

f, media de los factores respuesta. DE, desviaciones estándar.

Los valores obtenidos de este parámetro fueron: diclofenaco sódico 1,9386; ketoprofeno 2,0676 y dexketoprofeno trometamol 2,0591 todos ellos inferiores al 5%, indicativo de que el método tiene buena *linealidad*.

- ✓ **Precisión.** Según las tablas, con un número de réplicas de 3 y un intervalo de aceptación de 95-105% el coeficiente de variación (CV%) máximo aceptable es de 3,3%.

El coeficiente de variación calculado, para las absorbancias de cada concentración y en todas las rectas analítica tiene un valor inferior a 3,3%, por ello la *precisión* del método se estima aceptable.

- ✓ **Exactitud.** Este parámetro se determina comparando los valores experimentales de concentración (hallados en el laboratorio), con los valores teóricos (calculados en la curva de calibrado). Para su cálculo se determina el porcentaje de recuperación (%R) de la cantidad de fármaco (DF, K o DK-T) presente en la muestra mediante la expresión:

$$\% R = \frac{\text{concentración teórica}}{\text{concentración hallada}} \times 100$$

Para evaluar la recuperación se aplica el test de “t” de Student calculando el t experimental como sigue:

$$t_{exp} = \frac{(100 - R)\sqrt{n}}{CV}$$

Dónde:

t_{exp} es t de Student experimental. R es porcentaje de recuperación, n el número de muestras y CV el coeficiente de variación de los valores de R.

A las rectas de calibración construidas con cada fármaco se les calcula el t_{exp} y se compara con el de las tablas ($p=0,05$, $GL=39-1=38$) de $t_{tabla} = 2,021$:

Diclofenaco sódico $t_{exp} = 0,1788$

Ketoprofeno $t_{exp} = -0,2161$

Dexketoprofeno trometamol $t_{exp} = 0,2621$

El valor de $t_{exp} < t_{tabla}$ indica que el método tiene *buena exactitud*.

3.2.2.2. Estudio cinético del ensayo de disolución/liberación

La liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación que lo contiene es un proceso secuencial, disolución/liberación del fármaco y su acumulación en el medio de disolución. Los resultados se muestran gráficamente como porcentaje de fármaco liberado/tiempo, dando lugar a las curvas de velocidad de disolución/liberación. Su evaluación o estudio se llevará a cabo mediante modelos matemáticos cinéticos y parámetros modelo independiente.

El tratamiento cinético de los resultados del ensayo disolución/liberación es muy diverso. No existe realmente, un único modelo que describa o explique todos los mecanismos de liberación implicados ni para todos los sistemas; factores como la composición y geometría de la forma farmacéutica o la naturaleza y solubilidad del fármaco van a influir en el mecanismo que predomine en la liberación del fármaco.

El primer investigador que utilizó los modelos matemáticos en el estudio de la liberación del fármaco desde diversas formas farmacéuticas fue el profesor

Takeru Higuchi, quien en 1961 publicó su ecuación de la *raíz cuadrada* que describe, de forma muy sencilla, la liberación del fármaco a partir de bases de formas semisólidas. Esto supuso el comienzo del tratamiento de la liberación del fármaco de distintas formas farmacéuticas.

Desde entonces, se han propuesto numerosos modelos, los llamados realistas mecanicistas. 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. 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., altura y diámetro iniciales del comprimido) sobre la cinética de liberación resultante. Entre estas teorías se encuentran la destacada ecuación de Higuchi, basada en la ley de difusión de Fick (Higuchi et al., 1961 a y b) y la propuesta por Korsmeyer y colaboradores, que consideran el hinchamiento del polímero (Korsmeyer et al., 1986 a y b).

Por el contrario, los modelos empíricos y semi-empíricos, el tratamiento matemático es puramente descriptivo y no se basan en fenómenos reales físicos, químicos y/o biológicos. Por lo que, 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, 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 estos modelos podemos citar el de Hopfenberg, el propuesto por Cooney, las redes neuronales artificiales o la ecuación de Peppas.

Modelos matemáticos

Cinética de orden cero

Modelo cinético, que se ajusta a sistemas en los que la liberación del principio activo no está afectada por su concentración en la matriz, sino por otras propiedades tales como la solubilidad o la fotólisis, produciendo una liberación con un ritmo constante. Se da fundamentalmente en sistemas erosionables con un área superficial constante y se corresponde con una liberación de “orden cero” o mecanismo “Caso II” y la siguiente expresión:

$$C (\%) = k_0 \cdot t$$

Dónde: C (%) es el porcentaje de fármaco liberado en el tiempo t . K_0 (h^{-1}) es la constante de velocidad y t es el tiempo

Cinética de orden uno

La velocidad del proceso es directamente proporcional a la concentración del fármaco remanente en la forma farmacéutica. Es característica de matrices porosas en las que se encuentran disueltos/dispersos principios activos hidrosolubles. Su ecuación matemática es:

$$\ln C_t = \ln C_0 + k_1 \cdot t$$

Siendo C_t , la concentración de fármaco en el tiempo t . C_0 , la concentración de fármaco inicial, K_1 (h^{-1}) la constante cinética y t es el tiempo.

Cinética de raíz cuadrada o de Higuchi

Higuchi propuso esta cinética para estudiar la liberación de fármacos hidrosolubles y poco solubles desde matrices sólidas y/o semisólidas con un mecanismo de liberación por difusión. Es el modelo cinético más frecuentemente aplicado y conocido como “Fickiano” o mecanismo “Caso I” y su ecuación matemática es:

$$C (\%) = k_H \cdot t^{1/2}$$

Dónde C (%) es el porcentaje de fármaco liberado en el tiempo t , K_H ($h^{1/2}$) la constante de Higuchi y t es el tiempo.

Cinética de Korsmeyer-Peppas

Es una cinética que describe muy bien la liberación de un principio activo desde sistemas poliméricos hinchables. 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 et al., 1975) y para períodos de tiempo cortos (Peppas et al., 2000). Su ecuación general:

$$C (\%) = K_{K-P} \cdot t^n$$

$C (\%)$ es el porcentaje de fármaco liberado en el tiempo t . $K (h^{-1})$ es la constante de Higuchi, t es el tiempo y n es el exponente de difusión.

Los valores de n y k se determinan a partir de la pendiente e intersección de la representación de $C (\%)$, en función del tiempo, de acuerdo con la ecuación en escala logarítmica, ajustando los datos experimentales a una regresión lineal. El coeficiente difusional “ n ” es dependiente de la geometría del sistema y su valor puede orientar acerca del mecanismo de liberación, para formas farmacéuticas de forma cilíndrica, el mecanismo de liberación según el valor de “ n ” será:

- Si $n \leq 0,45$ tendría lugar una difusión Fickiana o “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 con el tiempo.
- Si $0,45 < n < 0,89$ tendría lugar una difusión no Fickiana, también conocido como transporte anómalo. La liberación del principio activo depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz.
- Si $n = 0,89$ sería una cinética próxima al orden 0. Es un caso especial del anterior conocido como caso II. Se presenta cuando la liberación del principio activo es controlada por el hinchamiento de la matriz o comprimido matricial.

- Si $n > 1$ estaríamos ante un transporte por Super-caso 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 del fármaco, alta en los primeros momentos de ensayo.

Cinética Peppas-Sahlin

Peppas y colaboradores estudiaron la aplicación de la ley de la potencia a sistemas de liberación hinchables (Ritger y Peppas, 1978 b; Peppas y Sahlin, 1989). Empezaron asumiendo que el sistema no debe hinchar más del 25% de su volumen inicial. Así, plantearon que el exponente difusional daría información del mecanismo de liberación del fármaco desde el sistema polimérico hinchable. No obstante, reconocían la dificultad para encontrar soluciones analíticas debido a la presencia de un frente de difusión que se desplaza debido al hinchamiento del sistema. Por tanto, el mecanismo de liberación sería el resultado de la combinación de ambos efectos; la relajación macromolecular que produce el hinchamiento del polímero y la difusión del fármaco a través del polímero hinchado (Lee, 1985).

El desarrollo del modelo de difusión cuando tiene lugar, simultáneamente, la relajación de las cadenas poliméricas, conduce a la ecuación propuesta por Peppas y Sahlin donde el fenómeno difusional (difusión Fickiana) se corresponde con el primer sumando, mientras que el fenómeno de la relajación (transporte Caso II) se corresponde con el segundo, dado que se asume que ambos son aditivos (Alfrey et al., 1966).

$$Q_t/Q_\infty = K_d \cdot t^m + K_r \cdot t^{2m}$$

Dónde m es el coeficiente de difusión Fickiano (válido para cualquier geometría), K_d es la constante de velocidad de difusión, K_r la constante de velocidad de relajación del polímero (Caso II)

Los parámetros característicos de cada modelo se determinan por regresión lineal ($p \leq 0,05$) aplicando el método de mínimos cuadrados, utilizando

el programa Statgraphics Centurion XVI 16.1.15. El coeficiente r^2 se usa como criterio para evaluar el ajuste óptimo de los valores de liberación a los diferentes modelos considerados.

Parámetros modelo independiente

Otros parámetros de disolución, independientes de la cinética del proceso, se utilizan para caracterizar los perfiles de disolución/ liberación. Se describen a continuación:

$t_{x\%}$: Parámetro correspondiente al tiempo necesario para la liberación de un determinado porcentaje de fármaco. Las farmacopeas lo utilizan como un límite de aceptación del test de disolución. En las formas farmacéuticas de liberación prolongada suelen abarcar tres puntos (RFE 5ª ed., 2015):

- $t_{20-30\%}$: se determina para evitar una liberación accidental demasiado rápida de la sustancia activa, “dose dumping” o efecto “burst”. Se considera una liberación excesivamente rápida si es la primera hora de ensayo se ha liberado entre el 60% y el 90% de la dosis.
- $t_{50\%}$: define el perfil de disolución.
- $t_{80\%}$: sirve para verificar que la liberación es casi completa, es decir, según los criterios habituales, superior al 80 por ciento.

Área bajo la curva de disolución ($ABC_{in vitro}$): Calculada por el método trapezoidal. Útil para calcular otros parámetros amodelísticos y para estudios de correlación.

$$ABC \int_0^t = \sum_0^t \frac{Q_{n-1} + Q_n}{2} \times (t_n - t_{n-1})$$

Eficiencia de disolución (ED): Aporta información sobre el comportamiento de 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:

$$ED (\%) = \frac{ABC_{in vitro}}{C_{100\%} t}$$

Siendo: $ABC_{in vitro}$ el valor del área bajo la curva acumulativa de disolución, desde tiempo cero hasta el último tiempo experimental t , en nuestro caso 24 horas, calculada por métodos de los trapecios. $C_{100} t$ es el área del rectángulo delimitado por el porcentaje máximo de fármaco disuelto (C_{∞}) y el tiempo t correspondiente al último tiempo experimental (24 h).

La ED aporta información sobre la formulación que disuelve con mayor o menor eficacia, siendo más eficaz cuanto más se aproxime a 100, dándonos idea del estado de la liberación. 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 parámetro expresa la relación entre el área sobre la curva de disolución $(C_{100\%} \cdot t) - (ABC_{in vitro})$, y la cantidad máxima de fármaco disuelto ($C_{100\%}$). Hace referencia a la diferencia entre los tiempos medios de absorción de un fármaco en comprimido y en una solución.

$$TMD = \frac{\sum_{j=1}^n \bar{t}_j \times \Delta Q_j}{\sum_{j=1}^n \Delta Q_j}$$

Dónde: j es un número simple, n es el número de muestras de disolución, t es el tiempo en el punto medio entre t_j and t_{j-1} (fácilmente calculada por la expresión $(t_j + t_{j-1})/2$) y ΔQ es la cantidad de fármaco adicional disuelta entre t_j and t_{j-1} .

3.2.2.3. Estudio estadístico

Teniendo en cuenta los distintos tipos de comprimidos de PADAS, con diferentes tipos fármacos, tipos y cantidades de excipientes modificadores de la liberación y proceso térmico aplicado a los comprimidos se ha realizado un estudio de ANOVA multifactorial ($p \leq 0,05$) para determinar la existencia de diferencias significativas entre los valores medios de $ABC_{in vitro}$ de las formulaciones estudiadas. Se realizan tres estudios estadísticos:

El primero se realiza con comprimidos de PADAS y DK-T. Se evalúa la influencia de la proporción PADAS/DK-T y la presión de compresión e la formación del sistema matricial y en consecuencia sobre la liberación del fármaco.

El segundo se lleva a cabo en comprimidos de PADAS con K y DK-T y excipiente diluyentes solubles e insolubles como modificador de la liberación. Se estudia el efecto del tipo y cantidad de diluyente así como la proporción de polímero en el comprimido sobre la liberación de los fármacos.

El tercero se aplica a comprimidos de PADAS con DK-T y excipientes lipídicos como modificadores de la liberación. Se evalúan la influencia del tipo y cantidad de excipiente graso, así como el tratamiento térmico aplicado los comprimidos sobre la liberación del fármaco.

Además, se ha aplicado la prueba de mínimas diferencias significativas para discriminar cuales son las medias estadísticamente diferentes.

No se ha considerado en el estudio estadístico de la liberación de fármacos (ketoprofeno y dexketoprofeno trometamol) los comprimidos que no contienen PADAS, ni las cápsulas con fármaco polvo por realizarse el ensayo en un periodo de tiempo más corto (1 y 6 h, respectivamente) al resto de las formulaciones (24 h).

El análisis estadístico de ANOVA multifactor se ha realizado con el programa Statgraphics Centurion XVI 16.1.15.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Capítulo 1

ESTUDIO DE POLI(L-ALANINA-DODECANODIOL L-ALANINA-SEBÁCICO) COMO EXCIPIENTE DE COMPRIMIDOS MATRICIALES

Publicado en: AAPS PharmSciTech, 2017. DOI: 10.1208/s12249-017-0809-y

4.1. ESTUDIO DE POLI(L-ALANINA-DODECANODIOL-L-ALANINA-SEBÁICO) COMO EXCIPIENTE DE COMPRIMIDOS MATRICIALES

4.1.1. Características reológicas de las materias primas

Análisis del volumen y densidad aparente. La figura 4.1 refleja la variación de volumen aparente del material pulverulento de PADAS, DF, K y DK-T en función del número de caídas de la probeta.

Todos los productos estudiados manifestaron un descenso de volumen más pronunciado en el intervalo V_0 - V_{500} que en el tramo siguiente V_{500} - V_{1250} , indicando que tanto el polímero como los fármacos alcanzan su máxima compactación en el primer intervalo de tiempo. El bajo valor de V_0 - V_{500} del polímero (18 ml) reveló un buen acoplamiento de las partículas tras su vertido, lo que sugiere buenas cualidades de flujo durante la manipulación tecnológica. Los fármacos presentaron mayor valor V_0 - V_{500} y similares entre ellos (30 y 32,5 ml). Estimamos que el excipiente polimérico en estudio puede favorecer la fluidez de los fármacos.

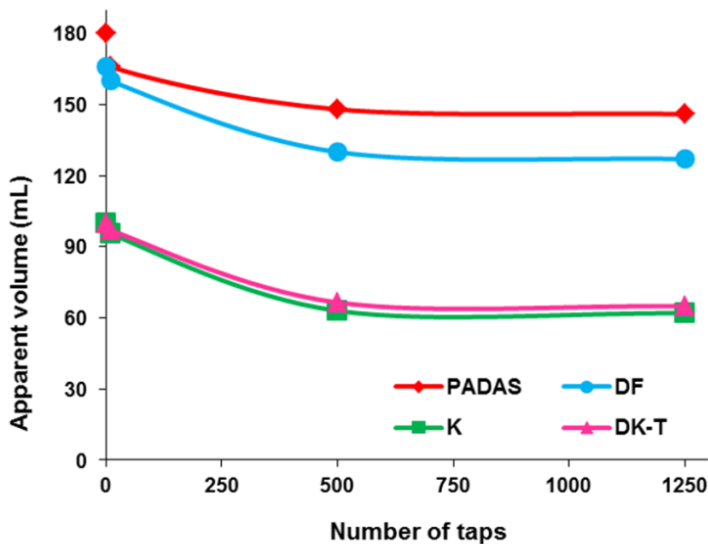


Figura 4.1. Evolución del volumen aparente de PADAS y fármacos.

Se ha calculado el índice de compresibilidad (IC) y la relación de Hausner (IH) para relacionar los volúmenes aparentes leídos en el ensayo con el grado de empaquetamiento de las partículas. De acuerdo a la escala de fluidez (tabla 3.12) propuesta por Carr (USP 37) hemos asignado a nuestros materiales las siguientes cualidades de flujo: la poliesteramida PADAS presenta propiedades de flujo y de compactación adecuadas (IC 18,89% e IH 1,23). El diclofenaco sódico con valor de IC de 24,1% e IH de 1,32 es calificado de fluidez aceptable. Los valores más elevados para ketoprofeno y dexketoprofeno trometamol consideran su fluidez como extremadamente pobre (IC 38% e IH 1,61) y muy pobre (IC 35% e IH 1,53), respectivamente. Las propiedades de flujo poco adecuadas de los fármacos para aplicaciones en formas farmacéuticas sólidas, podrían ser mejoradas por el polímero, ya que no ha sido necesaria la adición de lubricante en las formulaciones de comprimidos de nuestro estudio (tabla 3.3).

Análisis de velocidad de flujo y ángulo en reposo. Con la cantidad de polvo que pasa a través de un orificio/tiempo se calcula la velocidad de flujo. La correcta determinación del ángulo en reposo necesita que la masa de polvo depositado en la plataforma forme un cono óptimo. El polímero fluyó a través de la boquilla de diámetro 15 mm con valores de velocidad de flujo de 8,1 g/s y ángulo en reposo de 31,7° manifestando buenas propiedades de flujo. La velocidad de flujo de 15,38 g/s de DF se califica de flujo aceptable (tabla USP 37, tabla 3.13). No se pudo determinar el ángulo en reposo de K y DK-T pues la cantidad de polvo que fluyó sobre la plataforma fue insuficiente para satisfacer este ensayo. En consecuencia, se comportan como polvos cohesivos.

4.1.2. Morfología de las partículas de PADAS

El estudio morfológico de las partículas de poliesteramida proporciona información para su caracterización y orienta sobre el comportamiento farmacotécnico del polvo (flujo a través de tolvas, operaciones de mezclado y compresión). Por ello, el polvo de PADAS se ha examinado mediante ESEM (figura 4.2 A) observándose partículas compactas, opacas, con aristas y planos de fractura lisa y de forma irregular.

4.1.3. Estudio de compresibilidad de PADAS

Las partículas de poliesteramida sometidas a compresión han mostrado capacidad de formar comprimidos. Estos son blancos, con brillo, cilíndricos, de diámetro medio de 10,25 mm y altura de 3,68 mm, de caras planas y lisas, aristas continuas y bien definidas (figura 4.2 B). El control de *dimensiones* y *masa* de los comprimidos durante los siete días consecutivos a su preparación indicó que éstos no manifestaron expansión elástica radial o axial, ni variaciones significativas en el intervalo de tiempo de medida. Por ello, se deduce que la poliesteramida tiene un comportamiento plástico a la compresión.

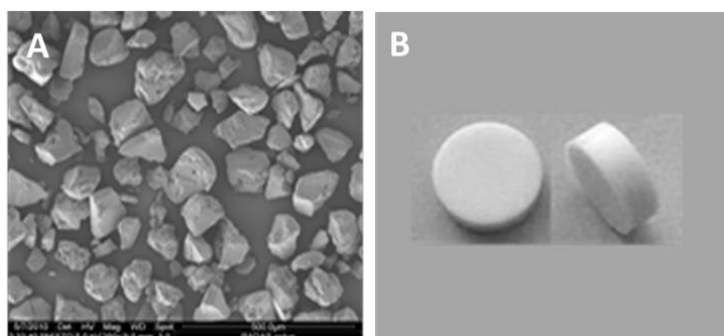


Figura 4.2. A. Microfotografía de ESEM de partículas de PADAS (x100).
B. Fotografía de comprimidos de PADAS.

La *resistencia a la rotura* o *dureza* es una cualidad de interés en el desarrollo de comprimidos matriciales insolubles ya que éstos deben mantener su estructura durante el período de liberación. Una excesiva dureza puede dar lugar a una baja porosidad de la matriz modificando la liberación del fármaco. Por otra parte, valores insuficientes de dureza pueden considerarse como una medida de ineficacia en el proceso de compresión y consolidación de los comprimidos, propiciando la disgregación de la matriz. Los ensayos de dureza, medidos por rotura del aplastamiento radial, dan como resultado una fuerza media, mínima y máxima de 161,5 N, 152 N y 174 N respectivamente.

El ensayo de *friabilidad* puso de manifiesto una buena resistencia mecánica de los comprimidos de PADAS. Bajo el efecto de impactos/rozamientos no sufrieron fractura y su superficie no presentó señales

de abrasión o grietas. La pérdida de masa por friabilidad fue de 0,01 % m/m encontrándose dentro de los límites aceptados por la RFE 5ª ed., 2015.

El ensayo de *disgregación* durante 24 horas permitió comprobar que ningún comprimido de PADAS experimentó disolución, disgregación, deformación o expansión por hinchamiento, cambios significativos en su aspecto y forma, así como pérdida de peso después de un proceso de secado a vacío. Este comportamiento al contacto prolongado con el agua, junto con los ensayos de resistencia mecánica, indican que las partículas del comprimido de PADAS se deforman plásticamente y cohesionan, estableciendo uniones interparticulares resistentes. Al ser éstas propiedades óptimas para un excipiente matricial insoluble, se estima que la integridad de la matriz de poliesteramida se mantendrá durante un tiempo prolongado en los ensayos de disolución/liberación y presumiblemente tras su administración oral, permitiendo una liberación prolongada de los fármacos.

El comportamiento de las partículas de polímero a la presión de compresión y su aptitud para deformarse y acoplarse se estudió a través de microscopía electrónica de barrido ambiental (ESEM). Las imágenes del corte transversal de comprimidos de la poliesteramida (figura 4.3 A) revelaron una distribución homogénea de los poros en el interior de la estructura matricial. La microfotografía de la superficie lisa de los comprimidos (figura 4.3 B) permitió observar: la deformación plástica y acoplamiento de las partículas por la presión de compresión, los espacios interparticulares por donde puede penetrar el medio de disolución hacia el interior de la matriz para la posterior difusión del fármaco disuelto hacia el exterior y la aparición de pequeñas grietas en algunas partículas poliméricas.

Tras el ensayo de disgregación (24 h), en la matriz comprimida de PADAS no se apreció modificación en las aristas del comprimido ni indicios de disgregación o deformación por efecto del movimiento y el medio acuoso. En el corte del comprimido (figura 4.3. C) se mantiene la delimitación de las partículas, su acoplamiento por deformación y espacios de separación. La superficie (figura 4.3. D) parece estar afectada por el agua, la temperatura y el movimiento inherente al ensayo de disgregación porque presenta, en algunas

zonas, una película superficial que apantalla los espacios de separación entre las partículas insolubles de PADAS, dándole un aspecto de menor nitidez.

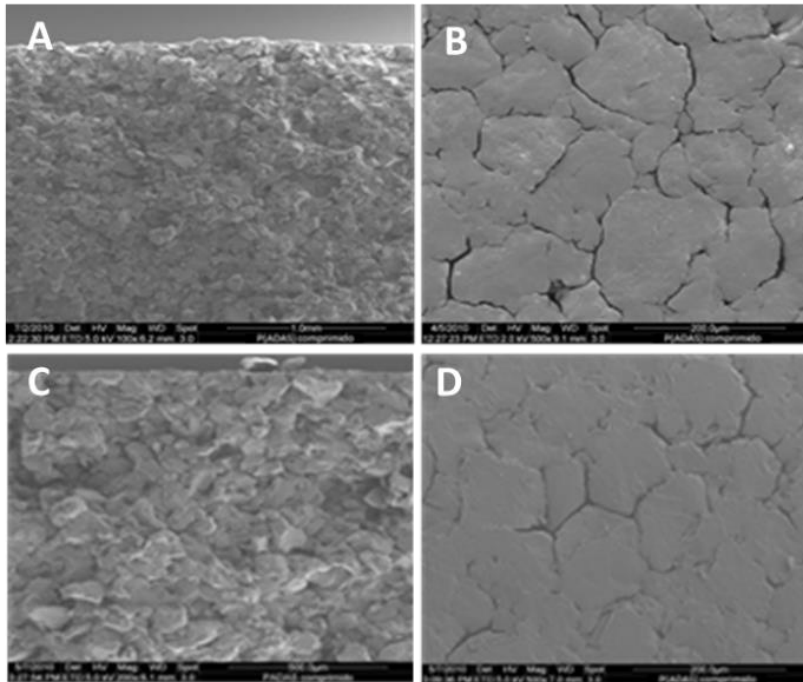


Figura 4.3. Comprimidos de PADAS. A. Corte transversal (x100) y B. Superficie de los comprimidos antes del ensayo de disgregación (x500). C. Corte transversal (x200) y D. Superficie de los comprimidos de PADAS después del contacto con agua en el ensayo de disgregación (x500).

Tengamos en consideración que, en general, las poliamidas (nylons) son insolubles en agua, debido a la incapacidad de ésta para romper los puentes de hidrógeno existentes entre las propias macromoléculas del polímero. El resultado es la imposibilidad de penetración de cantidades significativas de moléculas de agua en el interior del material (partículas). En consecuencia, al no poder romper la estructura de enlaces intermoleculares que mantiene ordenadas las moléculas en el sólido, éste no se destruye, y el material es insoluble. No obstante, en ambientes húmedos, pequeñas cantidades de agua pueden penetrar en algunas cavidades intermoleculares de las poliamidas y, alojarse allí formando puentes de hidrogeno con los grupos amida de la cadena polimérica. Esta pequeña absorción de humedad se describe con el nombre de

hinchamiento, y puede ser perceptible a simple vista, o prácticamente imperceptible en función de la estructura molecular.

Las poliesteramidas tienen un comportamiento muy similar a las poliamidas pues contienen un significativo porcentaje de enlaces amidas estructuralmente similar al existente en los nylons. Por tanto, son generalmente insolubles en agua, y se hinchan, absorben un determinado porcentaje de agua cuando se sumergen en ella, o cuando se guardan y se utilizan en ambientes con humedad.

La acción del agua sobre el PADAS, y otras poliesteramidas estructuralmente relacionadas, ha sido estudiada en trabajos anteriores (Paredes et al., 1998 y Rodríguez-Galán et al., 2000). En el caso concreto de PADAS, se estudiaron la pérdida de peso y la disminución del peso molecular de discos de PADAS sumergidos en soluciones reguladoras de distintos pHs en un período de hasta 300 días. Estos discos se elaboraron por compresión de partículas del polímero en una prensa de laboratorio. Durante los aproximadamente siete meses que duró el estudio, los discos mantuvieron su integridad, y fue posible seguir la evaluación de algunos parámetros que se midieron periódicamente. Las medidas realizadas en discos de PADAS sumergidos durante 5 días en un tampón de pH 7,5 mostraron una pérdida de peso del orden del 0,5% (tras un proceso de secado al vacío), y una disminución del peso molecular de alrededor de un 4% del polímero

Estos datos permiten interpretar algunas de las imágenes mostradas en la figura 4.3 en la que se comparan fotografías de los comprimidos de PADAS antes y después de ser sumergidos en agua durante 24 horas. Según los resultados de los trabajos citados, en el corto período de inmersión en agua al que hemos sometido nuestros comprimidos, los cambios han sido mínimos y, por tanto, las imágenes del interior del comprimido (A y C) y de su superficie (B y D) deben ser muy similares. Comparando ambos pares de imágenes, no se observan cambios entre A y B y sí se aprecian ligeros cambios en la superficie externa del comprimido como previamente se ha comentado. Estos cambios pueden corresponder a un comienzo de hinchamiento de la capa superficial del comprimido, aquella que ha estado en contacto directo con el agua durante 24 horas.

4.1.4.. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido permite establecer la compatibilidad entre los fármacos y el PADAS cuando se mezclan en polvo en la formulación de comprimidos. En el anexo I se recogen las curvas de DSC originales de PADAS, fármacos y mezclas de ambos.

Según Paredes et al., 1998 el análisis calorimétrico de la *poliesteramida* reveló que es estable a la fusión y cristalina (ca. 40%), presentó un doble pico de fusión atribuible a un proceso de recristalización que afectó a diferentes poblaciones de cristales. El termograma obtenido por nosotros (figura 4.4) mostró el doble pico de fusión (104,10°C y 123,15°C) y un pequeño evento térmico que lo relacionamos con la transición vítrea debida a la porción amorfa del polímero.

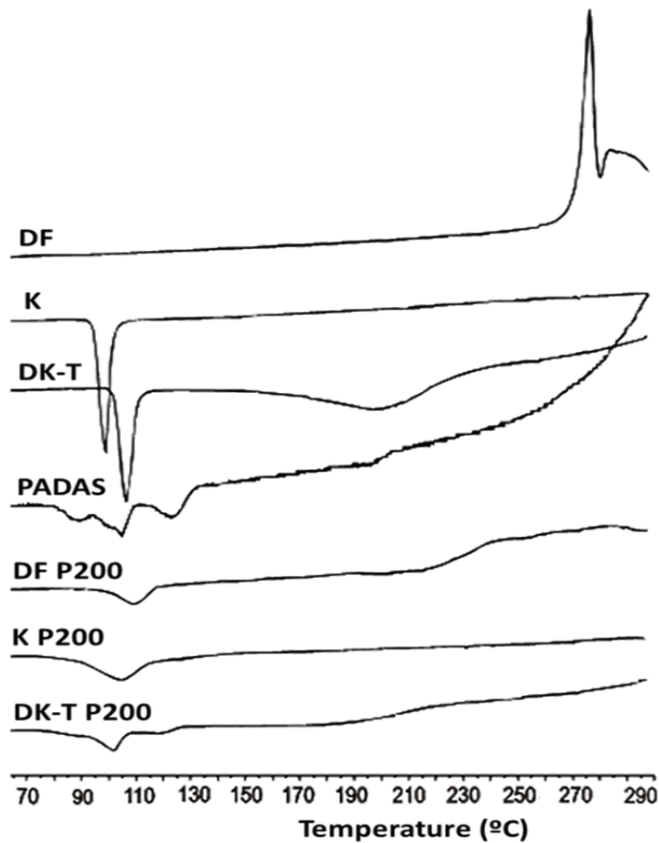


Figura 4.4. Curvas de DSC de los fármacos, PADAS y mezclas de ambos componentes.

La curva de DSC de *diclofenaco sódico* exhibe un pico endotérmico a 45°C debido a la deshidratación y dos eventos térmicos a elevada temperatura. El primero a 279,9°C de tipo exotérmico seguido por uno endotérmico a 281,1°C. Este comportamiento térmico coincide con los estudios de otros autores como Palomo et al., 1999 o Jelvehgari et al., 2010.

El perfil térmico del *ketoprofeno* presenta un único pico agudo y estrecho a 96,6°C correspondiente a la fusión del fármaco y entalpía de fusión de 100,3 J/g. Similares resultados fueron obtenidos por Álvarez, 2002 y Amit et al., 2011.

El análisis térmico de *dexketoprofeno trometamol* realizado por Alcalá, 2006 y Blanco et al., 2006 aportan análogos resultados a los nuestros. Dos picos endotérmicos bien diferenciados en la curva de DSC; el primero a 104,15°C que corresponde con su punto de fusión ($\Delta H=107$ J/g) y el segundo atribuible al trometamol (196°C).

Las mezclas binarias fármaco/PADAS refleja, en las curvas de DSC, algunas modificaciones en la forma y temperatura de fusión de los picos endotérmicos debido a la mezcla de los componentes. La mezcla DF/PADAS mostró un endotérmico a 108°C atribuido al polímero. El ketoprofeno y dexketoprofeno trometamol funden en la región del polímero, manifestando una endoterma amplia y de baja intensidad correspondiente a la combinación de ambos eventos térmicos. Se pone, además, de manifiesto que no existen interacciones entre los fármacos y la poliesteramida, al no detectarse la aparición de nuevos picos en las curvas de DSC.

4.1.5. Estudios de disolución/liberación

Se estudian las características de disolución de cada uno de los fármacos modelo para valorar la influencia de la poliesteramida en la liberación. La figura 4.5 muestra el perfil de disolución de los antiinflamatorios (DF, K y DK-T). La disolución del diclofenaco sódico y dexketoprofeno trometamol se produce con rapidez, disolviendo más del 90% de la dosis a los 15 min de comenzar el ensayo, con un valor de TMD de 3,72 y 6,06 min,

respectivamente. Ketoprofeno disuelve más lentamente que los anteriores (TMD=13,98 min) por ser poco soluble en agua, aunque soluble en tampón de fosfatos pH 6,8 (medio de disolución y liberación de los fármacos en comprimidos) disolviendo a los 40 min de ensayo más del 90% de la dosis. En cualquiera de los casos la solubilidad de cada antiinflamatorio no será factor limitante de la liberación de los fármacos de las formas de dosificación formuladas. Los datos de disolución se ajustan mejor al modelo cinético de orden uno.

Se analiza la aptitud del polímero para formar comprimidos matriciales con los antiinflamatorios y la capacidad de retención de los fármacos para prolongar su liberación. Para ello, elaboramos comprimidos constituidos por mezclas binarias de fármaco (33,33%) y PADAS (66,67%).

Tras el ensayo de disolución, los comprimidos mostraron ligero daño estructural externo y permanecieron casi sin deformarse a lo largo de todo el ensayo de 24 horas (figura 4.6) lo que viene a indicarnos que el polímero es capaz de formar estructuras que mantienen su forma y tamaño, es decir no son hinchables ni deformables, cualidades características de las matrices inertes, retardando significativamente la liberación.

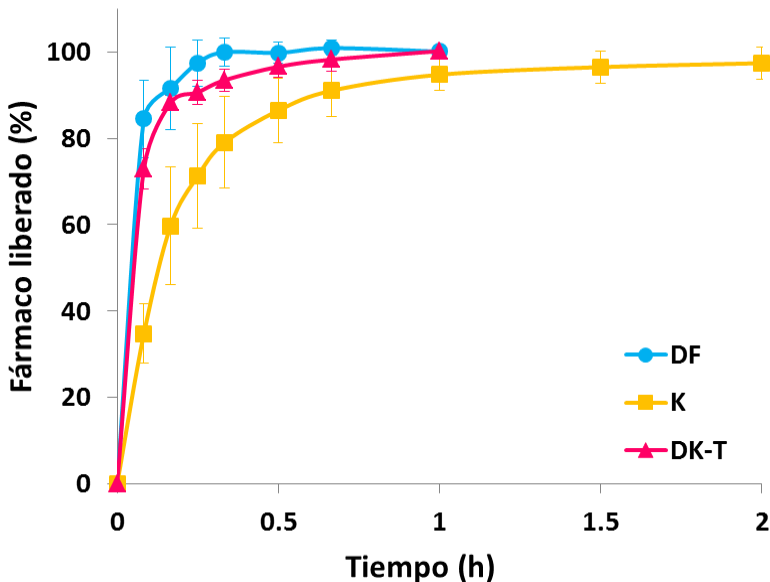


Figura 4.5. Perfiles de disolución de diclofenaco sódico (DF), ketoprofeno (K) y dexketoprofeno trometamol (DK-T) desde cápsulas de gelatina dura.

Las curvas de la figura 4.6 muestran el perfil de liberación de los comprimidos con los fármacos estudiados y la tabla 4.1 sus cinéticas de disolución.

En el anexo 2 se incluyen las tablas 1 a 3 donde se recogen los valores concentración/tiempo obtenidos en el ensayo de disolución/liberación de las matrices formuladas con PADAS/fármaco.

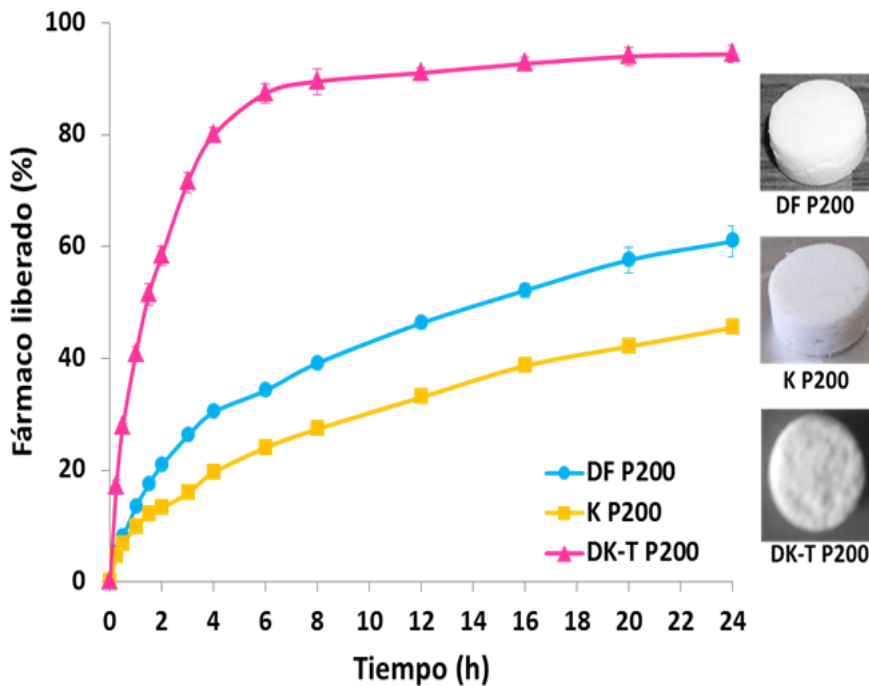


Figura 4.6. Perfiles de disolución/liberación de diclofenaco sódico (DF), ketoprofeno (K) y dexketoprofeno trometamol (DK-T) de comprimidos matriciales inertes de PADAS. Fotografías de los comprimidos matriciales tras 24 h de ensayo.

La fórmula de *diclofenaco sódico* (DF P200) presentó una liberación lenta desde el inicio del ensayo con una notable retención de diclofenaco sódico en la matriz, cediendo al medio de disolución el 60,93% de la dosis en 24 horas. El perfil de la curva muestra una liberación lineal a partir de las cuatro horas del ensayo. Los valores no paramétricos de la formulación (tabla 4.2)

señalaron un tiempo medio de disolución de 13,61 h con eficiencia de disolución de 43,29%.

Los comprimidos con *ketoprofeno* (K P200) generaron mayor retención del fármaco, cediendo el 45,47% de la dosis al final del ensayo (ED=31,09%). Hasta las 2 h la liberación es más rápida cediendo el 13,17% de ketoprofeno, a continuación la liberación es lenta y progresiva con un perfil lineal. Comparando ésta liberación con la del DF observamos una disminución en la velocidad y cantidad liberada aumentando en 3 h el parámetro TMD (tabla 4.2).

La liberación incompleta de los fármacos (60,43% y 45,47%) se atribuye a que la formación de poros está restringida a las capas superficiales de la matriz y, en consecuencia, el periodo de disolución es insuficiente para que el agua penetre a zonas más internas del comprimido, se disuelva el fármaco y difunda al exterior.

Del estudio cinético se destaca que el proceso de liberación de DF y K desde los comprimidos ha mostrado buenos ajustes a los modelos propuestos por Higuchi y Korsmeyer-Peppas (tabla 4.1).

Tabla 4.1. Análisis cinético. Constante de velocidad (k) y coeficiente de correlación (r^2) de cada modelo cinético estudiado

		DF P200	K P200	DK-T P200
Orden Cero	k_0 (%h)	2,34	1,76	4,89
	r^2	0,882	0,922	0,619
Orden Uno	k_1 (h^{-1})	-0,04	-0,02	-0,17
	r^2	0,951	0,959	0,839
Higuchi	k_H ($h^{-1/2}$)	12,77	9,43	24,11
	r^2	0,990	0,998	0,857
Korsmeyer-Peppas	n	0,53	0,50	0,405
	k_{K-P} (h^{-n})	12,83	9,54	38,75
	r^2	0,982	0,998	0,919
Peppas-Sahlin	k_d ($h^{-0.45}$)	17,76	10,30	59,76
	k_r ($h^{-0.89}$)	-0,59	0,22	-8,94
	r^2	0,995	0,998	0,982

Ello indica que el principal mecanismo de liberación seguido por los antiinflamatorios es la difusión a través de los canalículos de la matriz inerte de PADAS. Los valores de n mayores de 0,45 apuntaron a la combinación de fenómenos de difusión y erosión como mecanismos de liberación. Estos resultados son análogos a los aportados por otros autores que han estudiado la liberación de fármacos desde matrices inertes (Reza et al., 2002; Villanova et al., 2011; Ferrero et al., 2014). Además, se ha aplicado la ecuación de Peppas-Sahlin para dilucidar la contribución de la difusión y de la erosión en la liberación de los fármacos, encontrando que el valor de K_d es mayor al de K_r , apoyando que la difusión es el mecanismo de liberación predominante. El pequeño valor de K_r sugiere la escasa relajación de las cadenas de la poliésteramida por el medio de liberación, siendo esto característico de los polímeros formadores de matrices inertes.

Los comprimidos de *dexketoprofeno trometamol* (DK-T P200) conservan su estructura y morfología con erosión superficial (figura 4.6) lo que nos hizo suponer, en un principio, una retención del fármaco en la matriz polimérica con liberación controlada de DK-T. Sin embargo, el estudio y representación gráfica de los resultados revelaron que la matriz va vaciándose alcanzando la asíntota a las 8 horas. El perfil de liberación indica que se produce menor retención del fármaco respecto a los AINEs anteriores. Este comportamiento podría deberse a la hidrosolubilidad del fármaco salificado. El espacio ocupado por el sólido es reemplazado por su solución incrementando la porosidad disponible para la difusión, facilitando así la liberación de DK-T.

Tabla 4.2. Parámetros de liberación modelo independiente de las formulaciones

	DF P200	K P200	DK-T P200
$ABC_{invitro} (\% \cdot h)$	1038,89 ± 51.62	746,09 ± 8.74	2039,83 ± 14.10
ED (%)	43,29 ± 2.15	31,09 ± 0.36	84,99 ± 0.59
TMD (h)	13,61 ± 0.52	16,54 ± 0.09	3,60 ± 0.14

Los parámetros modelo independiente (tabla 4.2) indicaron que el TMD de los comprimidos es de 3,6 h, tiempo menor que los valores obtenidos en las

formulaciones con DF y K, que fueron superiores a 12 h en ambos casos. El proceso de liberación se ajustó mejor al modelo de Korsmeyer-Peppas y Peppas-Sahlin (tabla 4.1). El valor de $n=0,44$ de la ecuación de Korsmeyer-Peppas y el predominio de k_d sobre k_r en la ecuación de Peppas-Sahlin indicaron que la difusión Fickiana es el mecanismo principal de liberación del DK-T.

En los comprimidos con 66,67% de PADAS la solubilidad de DF, K y DK-T no intervienen en la integridad de la matriz pero influye en la cantidad y el comportamiento de liberación de los AINEs. Los comprimidos DK-T P200 se vacían de fármaco.

4.1.6. Influencia de la proporción de polímero y presión de compresión en la liberación de DK-T

La baja retención de DK-T por la matriz polimérica nos indujo a usar otras estrategias tecnológicas que controlaran la liberación: a) modificar la proporción fármaco/polímero, manteniendo constante la masa del comprimido (300 mg) y b) aumentar la fuerza de compresión. Para ello, se elaboran comprimidos con 100 mg (33,33%), 50 mg (16,67%) y 25 mg (8,33%) de fármaco y, en consecuencia, cantidades de polímero de 200 mg (66,67%), 250 mg (83,33%) y 275 mg (91,67%) por comprimido (tabla 3.3), dando lugar a las fórmulas DK-T P200, DK-T P250 y DK-T P275 a las que se les ha aplicado distintas fuerzas de compresión (44,48 kN y 88,96 kN). Las curvas de disolución/liberación obtenidas se reflejan en la figura 4.7.

Se observa que cuando la *fuerza de compresión* es de 44,48 kN, las fórmulas DK-T P200 y DK-T P250 alcanzan el 80% de fármaco liberado a las 4 h y 6 h de ensayo respectivamente. El incremento de la fuerza de compresión a 88,96 kN disminuye y retarda la liberación del fármaco cediendo el 80% de la dosis a las 6 h (DK-T P200) y a las 12 h (DK-T P250) de ensayo. El efecto de la fuerza de compresión sobre la liberación del fármaco se atribuye a la disminución de la porosidad del comprimido, por tanto, a un menor movimiento de agua hacia el interior de la matriz polimérica. Similares observaciones fueron aportadas por Hiremath et al., 2004 y Casas et al., 2010. En la formulación con mayor cantidad de poliesteramida (DK-T P275) la fuerza

de compresión afecta escasamente a la cesión, siendo los perfiles de las curvas de liberación superponibles.

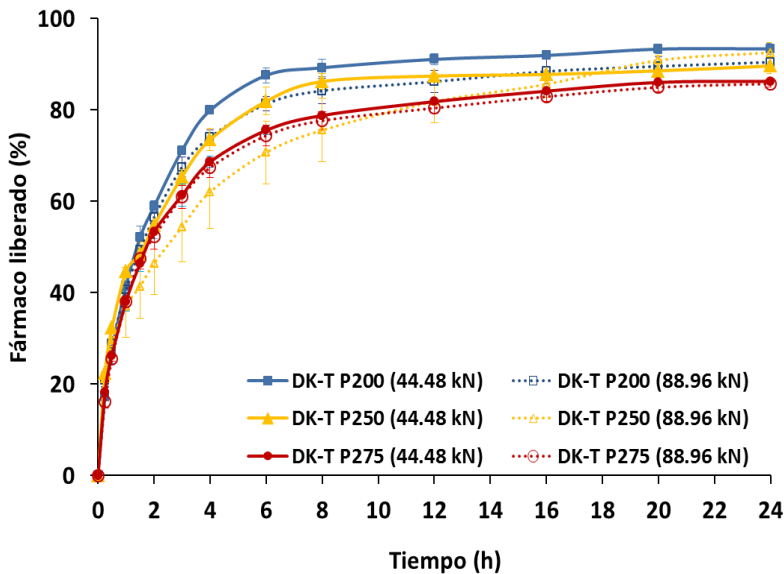


Figura 4.7. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol (DK-T) de comprimidos matriciales con diferente proporción de PADAS y fuerzas de compresión.

El ajuste de los datos de disolución/liberación a las diferentes ecuaciones matemáticas (tabla 4.3) revela que la ecuación de Korsmeyer-Peppas es la que mejor explica la liberación de DK-T. El valor de $n < 0,45$, similar en todas las formulaciones, y la gran diferencia entre k_d y k_r indican que el mecanismo más importante implicado en la liberación de DK-T es la difusión.

En fármacos hidrosolubles, la proporción fármaco/polímero y la dosis de fármaco en el comprimido matricial son factores a considerar en la liberación. En efecto, el incremento de la *proporción de PADAS* en el comprimido matricial disminuye la liberación de DK-T. Los valores no paramétricos de las formulaciones (tabla 4.4) muestran que la eficiencia de disolución disminuye con el incremento de la proporción de polímero y de la fuerza de compresión. Paralelamente el incremento de la dosis de DK-T en el

comprimido matricial supuso un incremento en la liberación del fármaco del 89,23% (DK-T P200), 86,23% (DK-T P250) y 78,80% (DK-T P275) a las 8 h de ensayo. Resultados similares han aportado para otros fármacos Reza et al., 2003 y Grund et al., 2013 que lo atribuyen al mayor contenido soluble del comprimido que favorece la formación de canales incrementando la porosidad de la matriz.

Tabla 4.3. Modelos cinéticos aplicados a las fórmulas elaboradas con diferente proporción de DK-T/ PADAS y a distinta fuerza de compresión

		DK-T P200		DK-T P250		DK-T P275	
		(44,48kN)	(88,96 kN)	(44,48kN)	(88,96kN)	(44,48kN)	(44,48kN)
<i>Orden Cero</i>	k_0 (%h)	4,89	4,49	6,22	3,63	4,32	4,26
	r^2	0,619	0,628	0,699	0,739	0,648	0,641
<i>Orden Uno</i>	k_1 (h^{-1})	-0,17	-0,131	-0,175	-0,107	-0,110	0,105
	r^2	0,839	0,832	0,888	0,948	0,833	0,823
<i>Higuchi</i>	k_H ($h^{1/2}$)	24,11	22,11	25,78	19,10	21,09	20,86
	r^2	0,857	0,866	0,918	0,930	0,880	0,875
<i>Korsmeyer-Peppas</i>	n	0,405	0,36	0,36	0,33	0,37	0,38
	K_{K-P} (h^{-n})	38,75	39,85	41,39	36,39	36,47	35,16
	r^2	0,919	0,943	0,971	0,986	0,943	0,927
<i>Peppas-Sahlin</i>	k_d ($h^{-0.45}$)	59,76	54,16	53,76	41,08	50,08	49,66
	K_r ($h^{-0.89}$)	-8,94	-7,99	-8,006	-4,74	-7,18	-7,12
	r^2	0,981	0,990	0,993	0,998	0,992	0,990

Tabla 4.4. Parámetros de liberación de las formulaciones con diferente proporción de DK-T/PADAS a distinta fuerza de compresión

	DK-T P200 (44.48 kN)	DK-T P200 (88.96kN)	DK-T P250 (44.48 kN)	DK-T P250 (88.96kN)	DK-T P275 (44.48 kN)	DK-T P275 (88.96kN)
$AUC_{in vitro}$ (%·h)	2039.83 ± 14.10	1935.13 ± 45.73	1938.05 ± 16.82	1824.35 ± 88.92	1829.22 ± 16.75	1804.08 ± 31.31
ED (%)	84.99 ± 0.59	80.63 ± 1.90	80.75 ± 0.70	76.01 ± 3.70	76.22 ± 0.69	75.17 ± 1.30
TMD (h)	3.60 ± 0.14	4.65 ± 0.46	4.62 ± 0.17	5.76 ± 0.89	5.71 ± 0.17	5.96 ± 0.31

El análisis de ANOVA multifactor ($p \leq 0,05$) reveló que ambos factores influyen significativamente en la liberación del fármaco. La comparación múltiple de las medias de $ABC_{in vitro}$ señalan que las fórmulas con diferentes proporciones de poliesteramida/DK-T son estadísticamente diferentes. También se ha encontrado que las fórmulas elaboradas a 44,48 kN son significativamente diferentes a las elaboradas a 88,96 kN. La interacción entre ambos factores se observa en la figura 4.8.

A la menor presión de compresión, el incremento de la proporción de poliesteramida disminuye la liberación. Sin embargo, a la mayor presión (88,96 kN) cantidades de polímero superiores a 250 mg/comprimido no influyen en la liberación. Comparando las fórmulas de diferentes presiones, se observa que a la de mayor cantidad de polímero la influencia sobre la liberación es poco significativa.

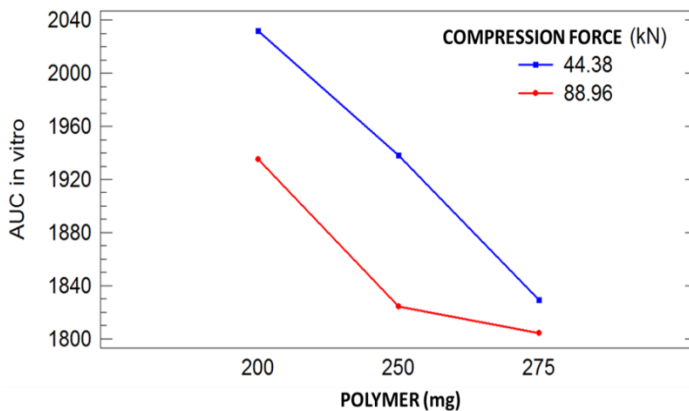


Figura 4.8. Interacción entre los factores: fuerza de compresión y cantidad de PADAS para las matrices formuladas.

Capítulo 2

INFLUENCIA DE DILUYENTES SOLUBLES E INSOLUBLES EN LA LIBERACIÓN DE KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL DESDE COMPRIMIDOS MATRICIALES

4.2. INFLUENCIA DE DILUYENTES SOLUBLES E INSOLUBLES EN LA LIBERACIÓN DE KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL DESDE COMPRIMIDOS MATRICIALES DE PADAS

4.2.1. Características reológicas de las materias primas

Los resultados de densidad aparente, velocidad de flujo y ángulo en reposo de cada componente de la formulación de comprimidos se recogen en la tabla 4.5. Según Aran y Brossard, 1985 y Muñoz et al., 1993, si V_0-V_{500} es inferior a 20 ml, las partículas se empaquetan mejor tras el vertido, con mínimo espacio interparticular y mayor compactación. Los fármacos (K y DK-T) y los excipientes lactosa, manitol y celulosa microcristalina muestran un valor alto, en tanto que la poliesteramida y el fosfato cálcico dibásico son los que presentan menor valor de V_0-V_{500} y, con ello, buen grado de compactación, facilidad para fluir y pocas variaciones de volumen aparente en su manipulación tecnológica.

El sistema de caracterización de polvos propuesto por Carr (Swarbrick y Boylan, 2006) es muy utilizado para clasificar los polvos y granulados farmacéuticos. Es necesario el empleo de diversos métodos por los que se evalúan distintos factores que pueden afectar al flujo de los polvos (densidad aparente, forma, tamaño y humedad de los materiales). Con los resultados se establece una relación entre la fluidez del polvo con el índice de compresibilidad (IC), relación de Hausner (IH) y ángulo en reposo (tabla 3.12 y 3.13). Valores de IC mayores de 25% se atribuye a materiales con pobres propiedades de flujo, entre 15% y 20% indica fluidez adecuada y valores menores de 15% representan buena fluidez. Por otro lado, Hausner propone (tabla de fluidez recogida en USP 37 y RFE 5ª ed., 2015) que polvos con baja fricción interparticular tienen un IH inferior a 1,26 y, por ello, buena fluidez. Mientras que un valor de IH superior a 1,34 se asigna a los polvos cohesivos con escasa fluidez.

Considerando estos valores y los obtenidos por nosotros (tabla 4.5), el PADAS tiene flujo adecuado, los fármacos y la lactosa pobres propiedades de flujo, el resto de excipientes de compresión presenta fluidez entre aceptable y buena.

En general, los excipientes empleados poseen buenas propiedades de compactación, lo cual nos da idea del grado de consolidación de las partículas en la formación del comprimido y nos orienta sobre la necesidad de usar lubricante. En nuestro estudio ha sido necesario incorporar un 1% de estearato magnésico para corregir la pobre propiedad de flujo de estas formulaciones.

Tabla 4.5. Valores de densidad aparente (d_0), densidad golpeada (d_f), índice de compresibilidad (IC), índice de Hausner (IH), velocidad de flujo y ángulo en reposo para fármacos y excipientes

	K	DK-T	PADAS	L	M	CM	F
V_0-V_{500} (ml)	32,50	30,50	18,00	45,67	24,00	32,00	12,00
d_0 (g/ml)	0,32	0,23	0,44	0,57	0,56	0,36	0,76
d_f (g/ml)	0,52	0,36	0,54	0,88	0,70	0,49	0,89
IC (%)	38,00	35,00	18,89	35,55	19,92	25,60	14,00
IH	1,61	1,53	1,23	1,55	1,25	134	1,16
Fluidez	Extremadamente pobre	Muy pobre	Adecuado	Muy pobre	Aceptable	Aceptable	Bueno
Velocidad de flujo (g/s)			8.10	12.55	13.40	12.30	11.95
Ángulo en reposo (°)			31.70			36.43	32.00

El flujo de polvo a través de orificio depende de varios factores, algunos relacionados con las propiedades de las partículas, y otros con parámetros del dispositivo como el diámetro del orificio del embudo y velocidad de agitación de la muestra. Considerando el diámetro del orificio a través del cual fluye el polvo como una medida directa de su cohesividad, se selecciona para cada producto la boquilla más adecuada de las tres que recomienda el equipo de ensayo estandarizado (RFE 5ª ed., 2015). Los productos que fluyen por los orificios de menor diámetro poseen características de cohesividad bajas y fluyen mejor.

La velocidad de flujo de ketoprofeno, dexketoprofeno trometamol y los excipientes lactosa, manitol y celulosa microcristalina se han medido con la boquilla de 25 mm de diámetro y la de PADAS en la de 15 mm de diámetro. En

todos los casos se utilizó una velocidad de agitación de 25 rpm. El fosfato cálcico dibásico fluyó por la boquilla de 10 mm y sin agitación. El protocolo de ensayo de ángulo en reposo requiere el diámetro de orificio de 10 mm para todas las muestras y la agitación de 25 rpm, excepto para el fosfato cálcico dibásico que necesita la boquilla de 6 mm, sin agitación.

La tabla 4.5 recoge tiempo y velocidad de flujo para los distintos componentes de la formulación. El de mejor fluencia es el fosfato cálcico dibásico seguido por la poliesteramida con velocidad de flujo de 8,1 g/s. Lactosa, manitol y celulosa microcristalina necesitaron un tiempo mayor para pasar por el orificio de 25 mm de diámetro. Los fármacos no fluyen aun utilizando el orificio de mayor diámetro y máxima agitación, se comportan como polvos cohesivos.

El ensayo de ángulo en reposo requiere cantidad suficiente de polvo depositado en el embudo como para formar un cono de polvo permanente. En nuestro estudio, para formar un cono de polvo óptimo se ha pesado la cantidad de 100 g de fosfato cálcico dibásico y 50 g de cada uno de los productos restantes. La masa de polvo depositado en la plataforma del dispositivo por los fármacos, lactosa y manitol fue insuficiente para medir el ángulo en reposo. Según la escala general de fluidez (USP 37 y RFE 5ª ed., 2015) un ángulo en reposo menor de 40° indica fluidez buena y aceptable, superior a 45° pobres propiedades de flujo (tabla 3.13). Los resultados de la tabla 4.5 muestran que las propiedades de flujo de PADAS y fosfato cálcico dibásico de nuevo se califican como buenas, y para la celulosa microcristalina adecuadas.

4.2.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los estudios térmicos son un procedimiento común para la determinación de compatibilidad fármaco-excipiente (Botha y Lotter, 1990; Chadha y Bhandari, 2014). Permite, con sencillez metodológica, caracterizar las sustancias, determinar su pureza y comprobar si existen interacciones cuando éstas se mezclan en una misma formulación (Day et al., 1998; Schmitt et al., 2001).

Las curvas de DSC de los productos puros y de las formulaciones en polvo de comprimidos que contienen en mezcla: fármaco (K o DK-T), PADAS y

excipientes (lactosa, manitol, celulosa microcristalina o fosfato cálcico dibásico y estearato magnésico) se muestran en la figura 4.9. Algunos eventos térmicos no se distinguen con claridad por la adecuación de la curva de DSC a la escala que permite el acoplamiento de todos los DSC de cada formulación. En el anexo I se recogen las curvas de DSC originales de este estudio.

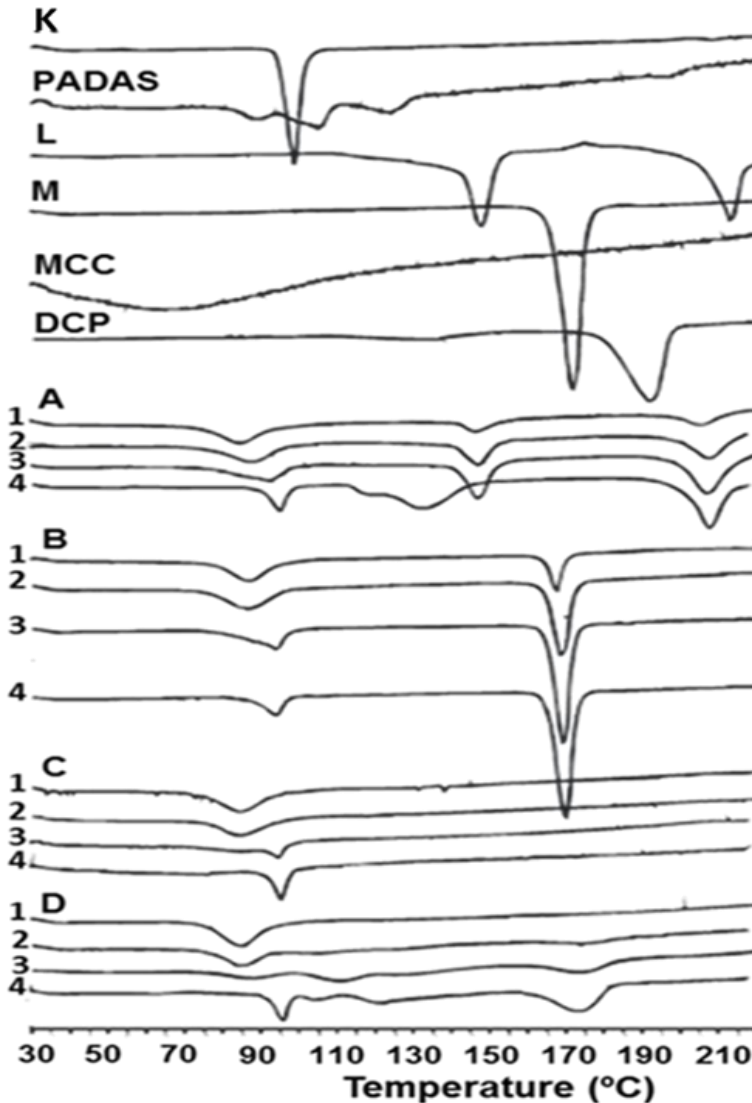


Figura 4.9. Curvas de DSC de los productos puros y formulaciones con ketoprofeno, lactosa monohidrato (A), manitol (B), celulosa microcristalina (C) o fosfato cálcico dibásico (D), y concentración de polímero (% m/m): 50 (1), 33,3 (2), 16,7 (3) o sin PADAS (4).

Recordando el comentario realizado en el capítulo 1, el perfil térmico del *ketoprofeno* revela un único pico agudo y estrecho a 96,6°C correspondiente a la fusión del fármaco y calor de fusión de 100,3 J/g. El *dexketoprofeno trometamol* origina dos picos endotérmicos bien diferenciados en la curva DSC, el primero a 104,15°C corresponde con su punto de fusión ($\Delta H=107$ J/g) y el segundo a 196°C se atribuye al trometamol. Similares resultados aportaron otros investigadores (Alcalá, 2006; Blanco et al., 2006) que sitúan el punto de fusión entre 103,1°C y 105,7°C.

Según Paredes et al., 1998 el análisis calorimétrico de *PADAS* muestra que la poliesteramida es estable a la fusión y presenta un doble pico de fusión a 100°C y 122°C. La curva de DSC obtenida por nosotros muestra el doble pico de fusión a 104,10°C (25,0 J/g) y 123,15°C (10,99 J/g).

La *lactosa monohidrato* muestra tres picos en su representación calorimétrica. El primero, a 146,4°C con una ΔH de 162 J/g, es endotérmico y se atribuye a la pérdida de agua por deshidratación. El segundo evento se corresponde con un pico exotérmico a 174,05°C debido a una transición cristalina de α a β lactosa. El último pico a 211,8°C con una $\Delta H=255,5$ J/g se debe al punto de fusión de la lactosa. La descomposición ocurre a temperaturas más altas (Ford y Timmins, 1989; Grangeiro et al., 2006 y Szepes et al., 2007).

La curva de DSC del *manitol* muestra un solo pico de fusión intenso y agudo a 168,05°C que corresponde a su forma α (estable) y calor de fusión de 247,5 J/g. Las propiedades termofísicas del manitol, encontradas en la bibliografía, indican que este excipiente tiene una temperatura de fusión entre 166-167°C y entalpía de fusión de 317 kJ/kg (Bruni et al., 2009; Barreneche et al., 2013).

La *celulosa microcristalina* revela una amplia endoterma entre 40-120°C y no presenta punto de fusión definido por tratarse de un producto amorfo. A partir de los 220°C la celulosa microcristalina comienza a perder el agua remanente y a despolimerizarse lo que viene representado en nuestro termograma por una mayor inclinación de la línea base. Algunos autores (Ford y Timmins 1989; Pedersoli, 1999; Levis y Deasy, 2001) describen que esa amplia

endoterma (40-100°C) se corresponde con la pérdida del agua que se encuentra retenida en la estructura polimérica y se descompone por deshidratación/despolymerización en el intervalo 202-280°C.

El análisis térmico del *fosfato cálcico dibásico* indica la presencia de dos picos endotérmicos a 130,15°C y 190,30°C correspondientes a diferentes pérdidas de agua. El primer pico se debe a agua de absorción y el segundo al agua atrapada en la estructura cristalina (Lafisco et al., 2009).

Las formulaciones se han agrupado en función del principio activo (K y DK-T). Para facilitar la comparación, se representan las curvas de DSC tanto de las materias primas como de las formulaciones que los incluyen (figuras 4.9 y 4.10). Las curvas de DSC de las mezclas de *ketoprofeno* con *PADAS* y/o cada uno de los excipientes (lactosa, manitol, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico y estearato magnésico) reflejan las características de fusión del fármaco y de los excipientes (figura 4.9). Se observan algunas modificaciones en la forma y temperatura de fusión del pico endotérmico del ketoprofeno, esto se debe simplemente a la mezcla de los componentes. Éste funde en la región del polímero y, al variar la proporción fármaco/poliésteramida/excipiente, se observa el pico de fusión de K entre 97,8°C y 83,6°C más los originados por el excipiente añadido. Similares resultados fueron observados por otros autores como Botha y Lotter, 1989 y Mura et al., 1995 para las mezclas de ketoprofeno con excipientes habituales en la tecnología de comprimidos.

El estudio térmico de las formulaciones con *dexketoprofeno trometamol* aporta similares resultados a los encontrados para las formulaciones con ketoprofeno. Las curvas de DSC manifiestan una endoterma amplia y de baja intensidad correspondiente a la combinación de los picos de fusión del dexketoprofeno trometamol y *PADAS* y los eventos térmicos debidos a los excipientes. El pico de fusión del fármaco se sitúa entre 99,45°C–99,97°C. Aproximadamente a los 190°C, se observa una intensa elevación de la línea base que atribuimos a la descomposición de la muestra (figura 4.10). Los endotérmicos debidos a los excipientes, que se manifiestan a elevadas temperaturas, están enmascarados por fenómenos de despolymerización del polímero y degradación del trometamol.

De los resultados obtenidos podemos indicar que, en las condiciones de nuestro estudio, no existen problemas de incompatibilidad entre los componentes de las formulaciones elaboradas con ketoprofeno y las formulaciones con dexketoprofeno trometamol, al no detectarse en las curvas de DSC eventos térmicos nuevos.

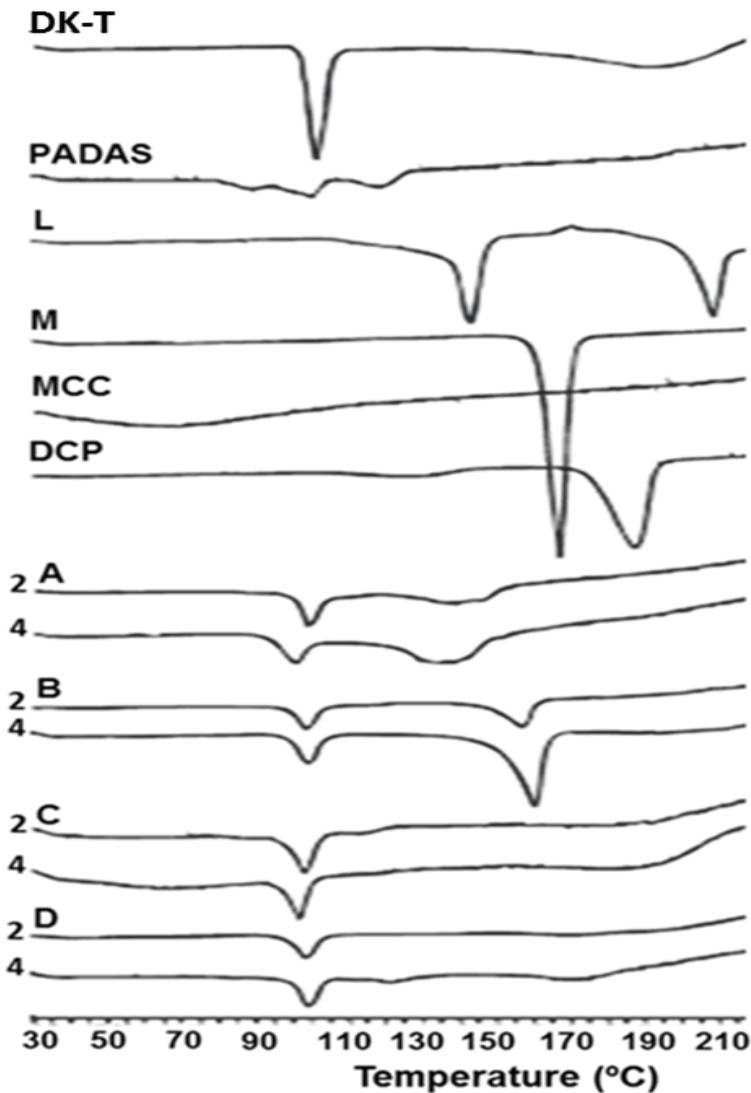


Figura 4.10. Curvas DSC de los productos puros y formulaciones de PADAS con dexketoprofeno trometamol, lactosa monohidrato (A), manitol (B), celulosa microcristalina (C) o fosfato cálcico dibásico (D), y concentración de polímero (% m/m): 33,3 (2) o sin PADAS (4).

4.2.3. Estudios de disolución/liberación

Se han realizado estudios de liberación de todas las formulaciones de comprimidos de ketoprofeno y dexketoprofeno trometamol en las que se ha variado la proporción de poliesteramida, responsable de la matriz, y la cantidad de los excipientes lactosa, manitol, celulosa microcristalina o fosfato cálcico dibásico, con el propósito de evaluar la influencia de cada uno de ellos y de su proporción en el comprimido. La influencia de la proporción de poliesteramida en la formación del sistema matricial se estima tomando como referencia los comprimidos K P200 o DK-T P200 (figura 4.6) y comprimidos formulados con el fármaco, sin PADAS y el correspondiente excipiente (L, M, CM y F).

En el anexo 2 se incluyen las tablas 4 a 27 donde se recogen los valores concentración/tiempo obtenidos en el ensayo de disolución/liberación de las matrices formuladas con PADAS/diluyente/fármaco.

4.2.3.1. Formulaciones con ketoprofeno

Las curvas de liberación de los comprimidos de ketoprofeno con PADAS y excipientes de solubilidad diversa, y los carentes de polímero matricial (sólo con los anteriores excipientes) se recogen en las figuras 4.11 a 4.14 agrupadas por tipo de excipiente. Las cinéticas de liberación en las tablas 4.6 y 4.8 y los parámetros modelo independientes en las tablas 4.7 y 4.9.

4.2.3.1.1. Influencia de los excipientes solubles en la liberación del ketoprofeno

Los comprimidos que contienen *lactosa* como excipiente único, K P0 L (65,67% m/m) se toman como una referencia para evaluar la influencia de la proporción PADAS/lactosa en la liberación de K (figura 4.11). Presentan una liberación del 90% de la dosis a los 4 h de ensayo debido al carácter poco hidrosoluble del fármaco, observándose durante el tiempo de disolución desprendimiento de partículas. Su cinética de liberación se ajusta a cinética de primer orden (tabla 4.6). La eficiencia de disolución (6 h) fue de 66,47% (tabla 4.7).

La inclusión de poliesteramida en la formulación, en proporción de 16,67% (K P50 L), 33,33% (K P100 L) y 50% (K P150 L), supuso una retención manifiesta en la liberación de ketoprofeno. Los comprimidos K P50 L y K P100 L liberan a las 8 h de ensayo, el 71,58% y 54,02% de la dosis respectivamente, alcanzando la máxima liberación (100%) a las 16 h. El componente soluble de los comprimidos (lactosa) origina, a medida que avanza el frente de disolución en la matriz, una red de capilares que termina por ocasionar el colapso de la estructura matricial. Similares resultados fueron obtenidos por Fernández-Arévalo et al., 1993 y Sangalli et al., 2001 que estudiaron la influencia de la lactosa sobre la liberación de clorhidrato de carteolol, naproxeno y ketoprofeno, observando que este azúcar dificulta la formación y/o el mantenimiento de la estructura matricial, promueve la disgregación y acelera la liberación.

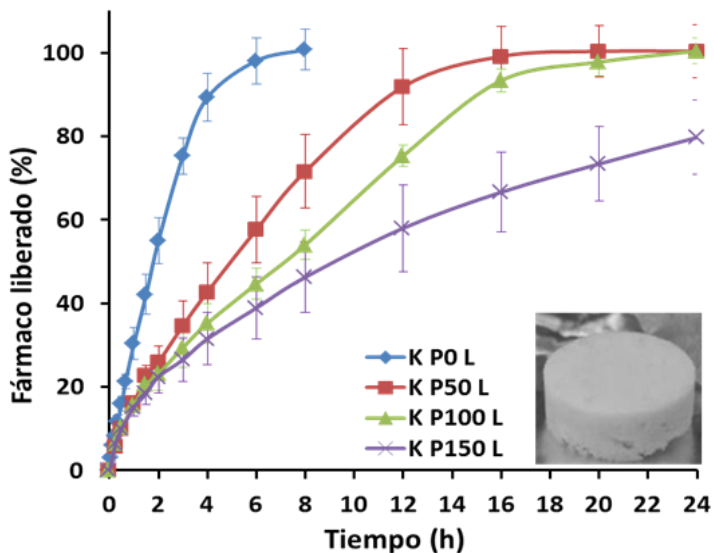


Figura 4.11. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos matriciales inertes con PADAS y lactosa monohidrato (L) como diluyente. Imagen de la formulación K P150 L tras 24 h de ensayo de disolución.

La formulación K P150 L (50% de polímero y 15,7% de lactosa) muestra una liberación más lenta y progresiva encontrando, a las 24 h de ensayo, en el medio de disolución el 80% de la dosis. La poliesteramida forma, por tanto, la estructura matricial inerte del comprimido y la baja cantidad de lactosa, al disolverse, forma un entramado de canalículos insuficiente que ralentizan la

liberación de ketoprofeno. Los comprimidos mantienen la forma cilíndrica a lo largo del ensayo con una reducción del volumen (fotografía de la figura 4.11).

La poliesteramida derivada de aminoácidos, PADAS, forma comprimidos matriciales prolongando la liberación hasta las 12 y 14 h de ensayo, respecto a los comprimidos sin poliesteramida (4 h).

Tabla 4.6. Parámetros cinéticos de liberación del ketoprofeno en las formulaciones con lactosa (L) y manitol (M)

	Orden Cero		Primer Orden		Higuchi		Korsmeyer-Peppas			Peppas-Sahlin		
	K_0 (% h)	r^2	K_1 (h^{-1})	r^2	K_H ($h^{-1/2}$)	r^2	K_p (h^{-n})	n	r^2	K_d ($h^{-0.45}$)	K_r ($h^{-0.89}$)	r^2
K P0 L			-0,68	0,927						27,09	11,31	0,981
K P50 L	6,36	0,949	-0,26	0,924	27,16	0,985	16,18	0,69	0,997	30,31	-0,38	0,965
K P100 L	5,50	0,980	-0,14	0,927	23,02	0,977	15,38	0,62	0,997	16,90	2,39	0,986
K P150 L	3,15	0,935	-0,06	0,995	16,77	0,998	14,58	0,55	0,998	16,39	0,86	0,998
K P0 M			-0,58	0,959						15,29	18,21	0,993
K P50 M	4,46	0,932	-0,14	0,989	23,70	0,994	15,36	0,65	0,991	22,24	1,42	0,992
K P100 M	4,03	0,967	-0,13	0,940	20,98	0,990	13,26	0,64	0,997	12,73	2,91	0,997
K P150 M	2,64	0,942	-0,04	0,989	13,96	0,998	12,59	0,53	0,997	12,60	0,96	0,997

Tabla 4.7. Parámetros in vitro de las formulaciones de ketoprofeno con lactosa (L) y manitol (M)

	ABC in vitro (%·h)	ED (%)	TMD (h)
K P0 L	398,81 ± 18,29	66,7 ± 3,05	2,01 ± 0,19
K P50 L	184,03 ± 162,87	76,62 ± 6,79	5,61 ± 1,63
K P100 L	164,08 ± 33,23	68,38 ± 1,38	7,59 ± 0,33
K P150 L	128,82 ± 192,84	53,37 ± 8,03	11,19 ± 1,93
K P0 M	390,0 ± 19,27	65,05 ± 3,21	2,10 ± 0,19
K P50 M	173,07 ± 39,45	72,17 ± 1,64	6,68 ± 0,39
K P100 M	148,93 ± 50,62	61,58 ± 2,11	9,22 ± 0,51
K P150 M	106,75 ± 23,04	44,41 ± 0,96	13,34 ± 0,23

Las curvas de liberación de las formulaciones con *manitol* (figura 4.12) ponen también, de manifiesto la influencia de la proporción poliesteramida/manitol en la liberación de K. En ausencia de PADAS (K P0 M)

los comprimidos de manitol no llegan a disgregarse, produciéndose una reducción progresiva de la superficie del mismo (disolución superficial en unos casos o rotura transversal en otros). El ketoprofeno pasa al medio de disolución con cierta lentitud para ser formas farmacéuticas de liberación convencional. Alcanza más del 80% de disolución alrededor de las 4 h (TMD=2,10 h) con una eficiencia de disolución de 65,05% (tabla 4.7).

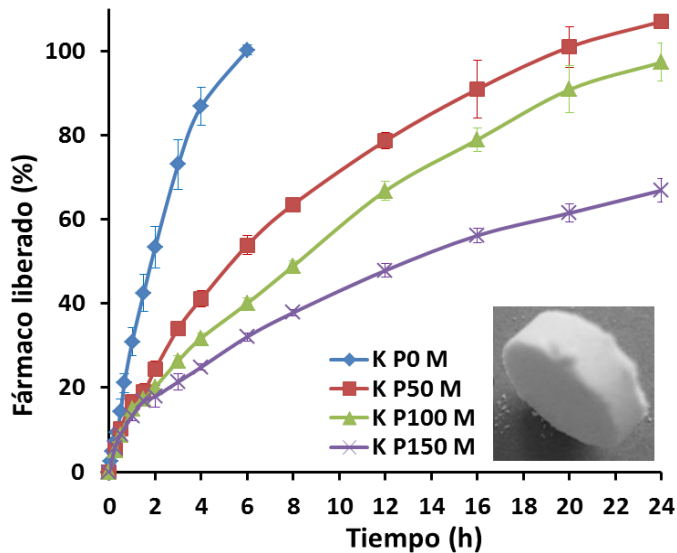


Figura 4.12. Perfiles de liberación de ketoprofeno desde comprimidos matriciales inertes con PADAS y manitol (M) como diluyente. Imagen de la formulación K P150 M tras 24 h de ensayo de disolución.

Chatterjee L. et al., 2010 atribuyen similar comportamiento a la formación de comprimidos más robustos debido a las propiedades plásticas del manitol; sus partículas sufren deformación por el efecto de la fuerza de compresión originando mayor y más grandes superficies de unión interpartícula.

La presencia de poliesteramida, en cualquiera de las proporciones estudiadas, manifiesta una clara capacidad de retención del K, incrementándose con el aumento de la concentración de PADAS en la formulación. Los comprimidos K P50 M (16,66% de PADAS), liberan el 80% de la dosis poco después de las 12 h de ensayo de disolución/liberación, siendo su ED=72,17%. Al final del ensayo (24 h) la matriz desaparece por erosión

progresiva liberando la totalidad de la dosis. Los comprimidos K P100 M (33,33% de polímero) y K P150 M (50% de polímero) liberan más lentamente el antiinflamatorio, alcanzando a las 8 h de ensayo, el 48,93% y 37,85% de la dosis respectivamente, con un TMD mayor a 9 h (tabla 4.7).

La matriz no se disgrega pero se erosiona en superficie y al ser recogidas del vaso de disolución (24 h) se desprenden zonas periféricas del comprimido (fotografía de la figura 4.12).

Todas las formulaciones con la poliesteramida derivada de aminoácidos retienen la liberación de ketoprofeno con un trazado de las curvas de liberación similar disminuyendo su C_{max} con el incremento de polímero matricial.

Comparando la fórmula K P200 estudiada en el capítulo 1 (ED=31,09% y TMD=16,54), la sustitución parcial de polímero por 16,7% de excipiente soluble (L o M) incrementa la liberación del fármaco con ED de 53,37% o 44,41% y TMD de 11,19 h o 13,34 h para las fórmulas con lactosa o manitol, respectivamente

4.2.3.1.2. Influencia de los excipientes insolubles en la liberación del ketoprofeno

En la figura 4.13 se recogen las curvas de liberación de las formulaciones que llevan *celulosa microcristalina*. Los comprimidos con un contenido en poliesteramida del 50% (K P150 CM) y 33,33% (K P100 CM) muestran un perfil de liberación similar, liberando a la primera hora de ensayo el 22,21% y 22,42% de la dosis; el 58,30% y 54,76% a las 4 h y, el 79,01% y 81,16% de la dosis a las 8 h, respectivamente.

La USP 37 indica para cápsulas de ketoprofeno de liberación prolongada que: en la primera hora debe disolver un 25% de fármaco, a las 4 h entre un 55% y 80% y, no menos de un 80% a las 8 h de ensayo. Nuestras formulaciones muestran un comportamiento de liberación próximo a lo indicado por esta farmacopea. Por ello, podrían ser formulaciones candidatas para la administración de ketoprofeno en comprimidos de liberación prolongada.

Sin embargo, la fórmula con mayor contenido en CM (49% m/m) K P50 CM, libera de forma rápida el fármaco (más del 50% de la dosis en la primera hora) con perfil de la curva de liberación análogo al de los comprimidos sin

poliesteramida (K P0 CM). Por tanto, la proporción de polímero 16,67% m/m de la fórmula K P50 CM resulta insuficiente para mantener la matriz.

El diluyente celulosa microcristalina incrementa la liberación de K debido a que origina en el interior de la matriz inerte de poliesteramida fuerzas de interacción entre el agua, que penetra en los canalículos de la matriz, y las cadenas poliméricas de la CM, provocando su hidratación y la expansión axial en capas, lo que termina con el desplome de la estructura matricial polimérica, tanto más rápido cuanto mayor es su proporción en el comprimido (fotografía de la figura 4.13).

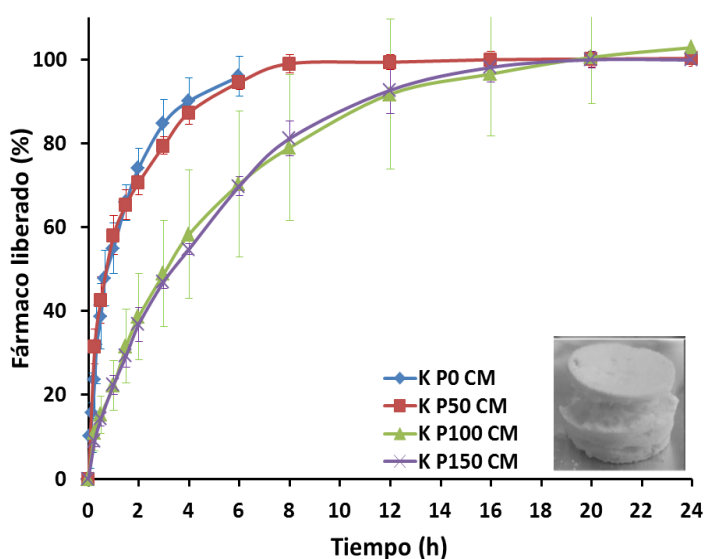


Figura 4.13. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos matriciales inertes con PADAS y celulosa microcristalina (CM) como diluyente. Imagen de las formulaciones K P150 CM tras 24 h de ensayo de disolución.

El *fosfato cálcico dibásico* es un excipiente inorgánico, insoluble, con capacidad para retardar la liberación de fármacos. Los comprimidos elaborados con la máxima cantidad de este excipiente K P0 F (65,67% m/m) han mostrado su capacidad de retención del ketoprofeno, y propiedades para ser considerado como excipiente para liberación prolongada, tal y como muestra el estudio cinético (tabla 4.8) y el TMD=14,84 h (tabla 4.9).

Este comportamiento, podría deberse al carácter insoluble de ambos y, también, a que los dos excipientes mostraron aceptables propiedades de empaquetamiento (tabla 4.5) o índice de compresibilidad (IC de fosfato cálcico dibásico 14% y de PADAS 18,89%) pudiendo dar origen a comprimidos con menor porosidad, por facilidad en la reordenación de las partículas, dejando entre ellas pocos espacios interparticulares que den acceso al medio de disolución y, en consecuencia, no favorecen la disolución y difusión del fármaco al exterior.

Tabla 4.8. Parámetros cinéticos de liberación del ketoprofeno en las formulaciones con celulosa microcristalina (CM) y fosfato básico dicálcico (F)

	Orden Cero		Primer Orden		Higuchi		Korsmeyer-Peppas			Peppas-Sahlin		
	K_0 (% h)	r^2	K_1 (h ⁻¹)	R^2	K_H (h ^{-1/2})	r^2	K_p (h ⁿ)	n	r^2	K_d (h ^{-0.45})	K_s (h ^{-0.89})	r^2
K P0 CM			-1,09	0,972						74,43	12,03	0,983
K P50 CM	9,80	0,709	-0,51	0,978	33,61	0,924	54,11	0,33	0,978	63,59	-10,15	0,993
K P100 CM	7,44	0,892	-0,20	0,997	28,36	0,991	24,27	0,58	0,991	40,69	-3,21	0,983
K P150 CM	6,09	0,874	-0,23	0,988	27,08	0,985	22,49	0,59	0,989	41,25	-3,29	0,975
K P0 F	2,12	0,904	-0,03	0,955	11,43	0,996	11,58	0,51	0,996	27,33	-0,76	0,996
K P50 F	3,29	0,892	-0,07	0,988	17,85	0,993	17,59	0,52	0,988	23,47	-0,52	0,996
K P100 F	3,08	0,906	-0,06	0,985	16,58	0,995	14,66	0,55	0,993	19,73	0,01	0,994
K P150 F	2,90	0,911	-0,05	0,981	15,61	0,995	12,93	0,58	0,992	18,00	0,14	0,994

Similares resultados fueron observados para otros fármacos como diclofenaco sódico (Vaidya y Avachat, 2001) y clorhidrato de carteolol (Fernández-Arévalo et al., 1993). Los comprimidos no disgregan, mantienen la forma, pero van perdiendo tamaño por erosión en superficie (fotografía de la figura 4.14). Su perfil de liberación es próximo al de los comprimidos con solo poliesteramida, K P200 (figura 4.6).

La mezcla de PADAS y fosfato cálcico dibásico, en cualquier proporción estudiada, lleva a un incremento de la liberación de ketoprofeno respecto a los comprimidos con solo F (K P0 F) o solo PADAS (K P200), mostrando perfiles de liberación lenta y prolongada (figura 4.14) con cantidades máximas liberadas de 72,82% (K P150 F), 77,49% (K P100 F) y 85,10% (K P50 F) al tiempo máximo del ensayo (24 h). Sus eficiencias de disolución no superan el 60% (tabla 4.9),

manifestando escasas diferencias en su comportamiento de liberación. En este tipo de formulaciones la poliesteramida ha supuesto un incremento en la liberación de K respecto a la matriz inorgánica de fosfato cálcico dibásico.

La sustitución parcial de polímero por 16,7% de excipiente insoluble (CM o F) incrementa la liberación del K, siendo este efecto intenso cuando se incorpora la CM (ED=80,68% y TMD=4,64 h) y más moderado cuando se trata del F (ED=50,03 y TMD=11,99) comparada con la fórmula K P200 (ED=31,09% y TMD=16,54 h) considerada como referencia.

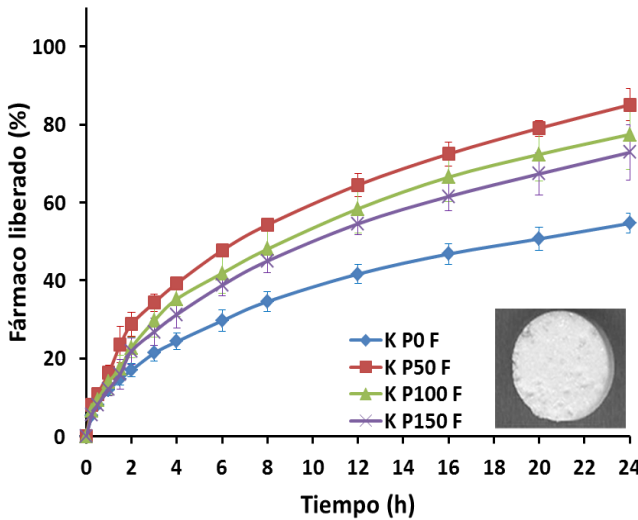


Figura 4.14. Perfiles de liberación de ketoprofeno desde comprimidos matriciales inertes con PADAS y fosfato cálcico dibásico (F) como diluyente. Imagen de la formulación P150 F tras 24 h de ensayo de disolución/liberación.

Tabla 4.9. Parámetros in vitro de las formulaciones de ketoprofeno con celulosa microcristalina (CM) y fosfato cálcico dibásico (F)

	ABC in vitro (%·h)	ED (%)	TMD (h)
K P0 CM	533,55 ± 28,51	88,92 ± 4,75	0,66 ± 0,28
K P50 CM	223,78 ± 31,58	93,07 ± 1,31	1,66 ± 0,31
K P100 CM	194,78 ± 328,69	80,82 ± 13,69	4,60 ± 3,29
K P150 CM	194,26 ± 49,23	80,68 ± 2,05	4,64 ± 0,49
K P0 F	915,83 ± 54,93	38,16 ± 2,29	14,84 ± 0,55
K P50 F	143,71 ± 40,70	59,74 ± 1,69	9,66 ± 0,41
K P100 F	129,63 ± 136,38	53,86 ± 5,68	11,07 ± 1,36
K P150 F	120,81 ± 80,9	50,03 ± 3,37	11,99 ± 0,81

4.2.3.1.3. Estudio cinético y mecanismo de liberación del ketoprofeno

El mecanismo de liberación de ketoprofeno de estas formulaciones se estudia tratando los resultados de liberación mediante las ecuaciones de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas. Según el valor del exponente n de la ecuación de Korsmeyer-Peppas se pueden identificar tres diferentes mecanismos de liberación para una geometría cilíndrica del sistema de liberación prolongada, $n=0,45$ indica una difusión Fickiana pura; $0,45 < n < 0,89$ para un mecanismo de transporte anómalo (no Fickiano) y $n=0,89$ para transporte caso II (relajación del polímero o mecanismo de liberación controlado por la erosión). También se ha utilizado la ecuación semi-empírica propuesta por Peppas-Sahlin para evaluar la contribución del proceso de difusión Fickiana y la contribución del proceso de relajación de las cadenas poliméricas en la liberación del fármaco para un sistema de liberación controlada con cualquier forma geométrica. La ecuación se plantearía:

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_d t^{0.45} + K_r t^{0.89}$$

Los parámetros obtenidos de estos modelos y sus valores de r^2 se ordenan en las tablas 4.6 y 4.8. Las formulaciones que contienen los excipientes L, M o CM, como excipiente único (65,67% m/m), disgregan en las primeras horas de ensayo y originan una liberación rápida del fármaco. Por ello, no se han aplicado los modelos propios de las formas farmacéuticas de liberación prolongada. El estudio cinético determina que el proceso de liberación de este AINE se ajusta mejor a un modelo de orden uno.

Los comprimidos elaborados con fosfato cálcico dibásico y los comprimidos con diferentes proporciones PADAS/excipiente (L, M, CM o F) originan perfiles de liberación que muestran buenos ajustes a los modelos propuestos por Higuchi y Korsmeyer-Peppas y, por tanto, se estima que la difusión del fármaco es el mecanismo principal en la liberación de ketoprofeno. El valor de n entre 0,51 y 0,69 (tabla 4.6 y 4.8) sugiere un transporte anómalo (difusión no Fickiana) es decir, la combinación de fenómenos de difusión y erosión como mecanismos de liberación.

Estos resultados están en concordancia con los obtenidos por otros autores que han estudiado la liberación de fármacos desde matrices inertes (Reza et al., 2002, Villanova et al., 2011; Ferrero y Jiménez-Castellanos, 2014). El predominio de K_d sobre K_r en la ecuación de Peppas-Sahlin apoya que la difusión es el mecanismo más importante y el pequeño valor de K_r sugiere la escasa relajación de las cadenas del polímero PADAS característico de los polímeros insolubles formadores de matrices inertes.

4.2.3.1.4. Estudio de interacción entre el tipo de excipiente y concentración de polímero

Teniendo en cuenta las diferentes formulaciones conteniendo PADAS y distintas cantidades y tipo de excipiente modificador de la liberación del fármaco desde la matriz (L, M, CM o F), se ha realizado el estudio de ANOVA multifactorial utilizando las $ABC_{in vitro}$ para evaluar la influencia en la liberación de K considerando dos factores: a) concentración de PADAS/comprimido y b) tipo de excipiente modificador de la liberación. Además, se ha aplicado la prueba de mínimas diferencias significativas (LSD) para discriminar cuales son las medias estadísticamente diferentes.

El análisis estadístico pone de manifiesto que cada uno de los factores influye significativamente en la liberación de K ($p \leq 0,05$). De la comparación múltiple de las medias $ABC_{in vitro}$ se detectan tres grupos diferentes de fórmulas, correspondientes a cada una de las concentraciones de PADAS (50%, 33,33% o 16,67%) y también, cuatro grupos de comprimidos estadísticamente diferentes según el tipo de excipiente que incorporen (L, M, CM o F). La interacción entre ambos factores se puede observar en la figura 4.15.

Si consideramos el *contenido de polímero* en el comprimido, en términos generales, cuanto mayor es la cantidad de polímero en el comprimido menor es el porcentaje de ketoprofeno liberado, es decir mayor es la retención del fármaco en la matriz. Este hecho se produce de forma más intensa cuando el excipiente es el fosfato cálcico dibásico, cualquiera que sea la concentración de polímero.

Considerando el *tipo de excipiente* incluido en la matriz polimérica, la menor retención se produce cuando el excipiente es celulosa microcristalina.

En posición intermedia se sitúan las formulaciones que contienen lactosa y manitol. Las formulaciones con fosfato cálcico dibásico son las que originan mayor retención. En resumen, podríamos decir que PADAS retiene la liberación de ketoprofeno y que la sustitución parcial del polímero por otros excipientes (L, M, CM, o F) tiene influencia significativa en la liberación del fármaco desde los comprimidos.

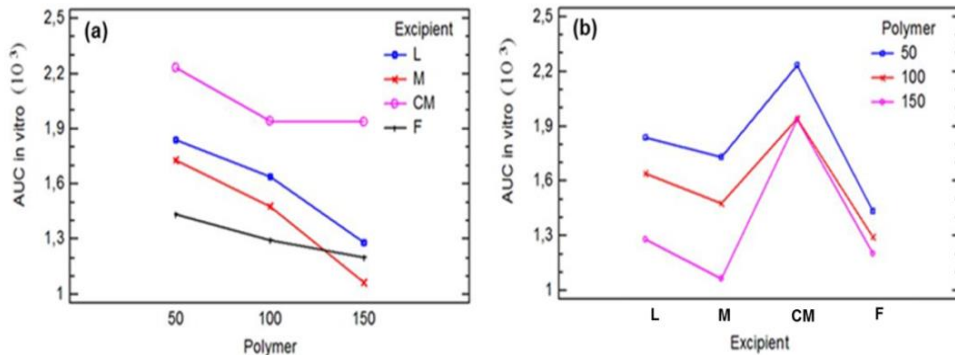


Figura 4.15. Interacción entre los factores de formulación: (a) cantidad de PADAS y (b) tipo de diluyente.

4.2.3.2. Formulaciones con dexketoprofeno trometamol

La liberación de dexketoprofeno trometamol desde los comprimidos formulados con 33,33% de PADAS y diferentes excipientes (L, M, CM y F), se ilustran en las figuras 4.16 y 4.17. Las fórmulas que no contienen PADAS (DK-T PO L, DK-T PO M, DK-T PO CM y DK-T PO F), liberan rápidamente el DK-T. En efecto, en los primeros 30 minutos de ensayo liberan el 80% de la dosis de fármaco. Solo la celulosa microcristalina, por su capacidad de hidratación, genera una mayor retención del fármaco liberando esta cantidad (en 90 minutos (80% de la dosis).

La sustitución parcial del diluyente por polímero (DK-T P100) retarda la liberación del fármaco, siendo este efecto menos acusado en el caso de los excipientes hidrosolubles (L y M) los cuales ejercen un efecto sinérgico con el fármaco favoreciendo la formación de canales en el seno del comprimido y su posterior disgregación. En ensayos similares con ketoprofeno (apartado

4.2.3.1), hemos comprobado cómo el fosfato cálcico dibásico forma comprimidos matriciales erosionables tanto cuando sea el único excipiente del comprimido como en combinación con el polímero objeto de estudio, PADAS.

Sin embargo, con este fármaco (DK-T) la sustitución parcial de fosfato cálcico dibásico por PADAS (DK-T P100 F) afecta al perfil de liberación de los comprimidos mostrando una liberación más lenta en los tres primeros; sin que ello tenga repercusión como formas de liberación prolongada (figura 4.17).

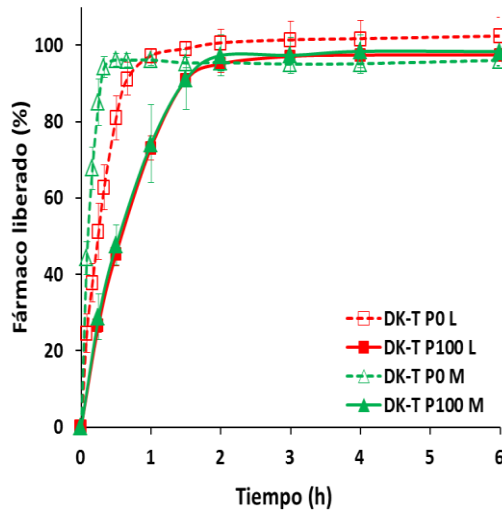


Figura 4.16. Perfiles de liberación de dexketoprofeno trometamol desde los comprimidos de PADAS y lactosa o manitol como diluyente.

La fórmula DK-T P200 con un 66,67% de polímero, considerada de referencia (estudiada en el capítulo 1, figura 4.6) muestra un perfil de la curva por la que la poliesteramida no tiene capacidad suficiente para retener el DK-T. Las recomendaciones de la RFE 5ª ed., 2015, para los estudios de disolución/liberación de formas de acción prolongada establece que debe producirse una liberación del más del 50% a las 6 h. Por tanto, no se puede considerar la fórmula DK-T P200 como de liberación prolongada. A pesar de este comportamiento de liberación del antiinflamatorio, los comprimidos matriciales inertes no sufren deterioro durante las 24 h de ensayo de disolución/liberación manteniendo su morfología y estructura. La liberación debería ser controlada por la matriz, sin embargo la solubilidad del fármaco

constituye, entre otros, un factor determinante de la difusión a través de la estructura matricial.

Se obtienen perfiles de liberación característicos de una liberación convencional por lo que a estas formulaciones no se les ha realizado los estudios cinéticos propios de una liberación prolongada.

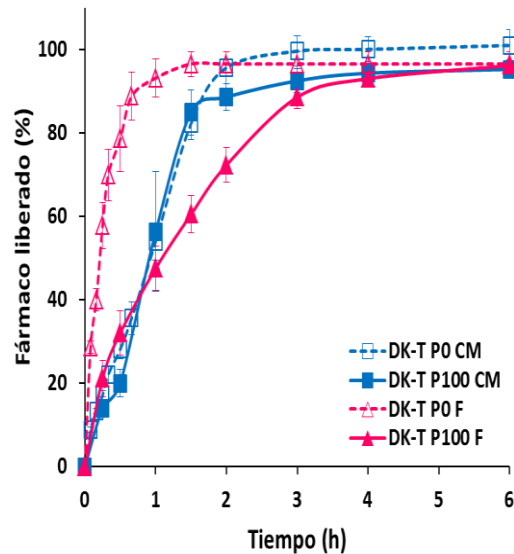


Figura 4.17. Perfiles de liberación de dexketoprofeno trometamol desde los comprimidos de PADAS y celulosa microcristalina o fosfato cálcico dibásico como diluyente.

Sin embargo, para obtener una aproximación del mecanismo principal de liberación hemos utilizado la ecuación de Peppas y Sahlin. Los parámetros cinéticos (tabla 4.10) y los parámetros modelo independiente (tabla 4.11) revelan que todas las formulaciones se ajustan a cinéticas de primer orden (r^2 entre 0,909 y 0,994) con eficiencia de disolución alta, de 95,88% a 84,4%. La comparación de las constantes K_d y K_r (tabla 4.10) revela que la difusión es el principal mecanismo de liberación de DK-T de los comprimidos estudiados.

Considerando las diferencias observadas en la liberación de K y DK-T desde formulaciones con la misma composición pueden ser debidas a la

diferente solubilidad del fármaco. Usando el 80% de la dosis liberado como parámetro de comparación para formulaciones con estos dos fármacos. La baja solubilidad de K podría ser la responsable de que el 80% de la dosis se libere en un largo período de tiempo (entre 8 y 24 h), respecto a las formulaciones con DK-T, que liberan la misma cantidad entre la 1 h y 2,5 h de ensayo, dependiendo del tipo de diluyente utilizado, debido a su mayor solubilidad.

Tabla 4.10. Parámetros cinéticos de liberación del dexketoprofeno trometamol en las formulaciones estudiadas

	<i>Primer Orden</i>		<i>Peppas-Sahlin</i>		
	$K_1 (h^{-1})$	r^2	$K_d (h^{0.45})$	$K_i (h^{0.89})$	r^2
DK-T P0 L	-3,69	0,994	137,42	-41,76	0,950
DK-T P100 L	-1,28	0,959	74,81	-13,52	0,887
DK-T P0 M	-6,98	0,959	142,54	-52,95	0,850
DK-T P100 M	-1,78	0,983	75,06	-13,70	0,885
DK-T P0 CM	-1,82	0,945	87,76	-13,95	0,916
DK-T P100 CM	-0,79	0,909	77,42	-13,46	0,870
DK-T P0 F	-2,29	0,958	131,93	-41,51	0,952
DK-T P100 F	-0,58	0,974	70,74	-11,64	0,965

Tabla 4.11. Parámetros in vitro de las formulaciones de dexketoprofen trometamol

	<i>ABC in vitro (%·h)</i>	<i>ED (%)</i>	<i>TMD (h)</i>
DK-T P0 L	575.91 ± 18.26	95.98 ± 3.04	0.24 ± 0.18
DK-T P100 L	2287.90 ± 24.48	95.33 ± 1.06	1.12 ± 0.25
DK-T P0 M	561.95 ± 10.36	93.66 ± 1.73	0.38 ± 0.10
DK-T P100 M	2290.27 ± 91.16	95.43 ± 3.80	1.09 ± 0.91
DK-T P0 CM	506.39 ± 13.54	84.39 ± 2.26	0.94 ± 0.13
DK-T P100 CM	2212.07 ± 32.69	92.17 ± 1.36	1.88 ± 0.33
DK-T P0 F	552.18 ± 17.82	92.03 ± 2.97	0.48 ± 0.18
DK-T P100 F	2205.35 ± 50.91	91.89 ± 2.12	1.95 ± 0.51

Capítulo 3

INFLUENCIA DE EXCIPIENTES LIPÍDICOS Y TRATAMIENTO TÉRMICO POST-COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS MATRICIALES DE PADAS EN LA LIBERACIÓN DE DK-T

4.3. INFLUENCIA DE EXCIPIENTES LIPÍDICOS Y TRATAMIENTO TÉRMICO POST-COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS MATRICIALES DE PADAS EN LA LIBERACIÓN DE DK-T

4.3.1. Características reológicas de las materias primas

Análisis del volumen y densidad aparente. Los parámetros obtenidos en el ensayo de fluidez se recogen en la tabla 4.12. La variación de volumen aparente entre V_0 - V_{500} está relacionada con la reordenación y empaquetamiento de las partículas tras el vertido en la cámara de compresión. Como hemos indicado en los capítulos anteriores, un valor de este parámetro inferior a 20 ml, indica mayor reordenación de las partículas, dejando pocos espacios interparticulares, lo que significa que el polvo fluye con facilidad. El dexketoprofeno trometamol y los productos lipídicos muestran escaso empaquetamiento y PADAS buenas propiedades de flujo. Contrastando los valores de IC e IH del ensayo con los de la escala de fluidez de la USP 37 se ha asignado a nuestros materiales las cualidades de flujo recogidas en la tabla 4.12. El polímero y los excipientes lipídicos presentaron buen grado de fluidez y el fármaco pobres propiedades de flujo.

Tabla 4.12. Valores de densidad aparente (d_0), densidad golpeada (d_r), índice de Carr (IC), índice de Hausner (IH), velocidad de flujo, tiempo de flujo y ángulo en reposo de las materias primas

Parámetros	DK-T	PADAS	CPT	CHD	PCR
V_0 - V_{500} (mL)	30.5	18	48.6	42	34
d_0 (g/mL)	0.234	0.44	0.4	0.43	0.33
d_r (g/mL)	0.36	0.54	0.53	0.55	0.41
IC (%)	35	18.89	24.8	21.94	19.11
IH	1.53	1.23	1.32	1.28	1.23
Fluidez	Muy pobre	Adecuado	Aceptable	Aceptable	Adecuado
Velocidad de flujo (g/s)	---	8.1	12.14	9.34	9.62
Tiempo de flujo (s)	---	9.41	8.67	11.43	11.34
Ángulo en reposo (°)	---	31.7	38.47	41.43	37.4

Análisis de velocidad de flujo y ángulo en reposo. El estudio de flujo de polvo a través de un orificio mostró que la poliesteramida es la que presenta mejor fluidez, con tiempo de flujo de 9,41 s en boquilla de 15 mm, y ángulo en reposo inferior a 32 de la tabla de fluidez (USP 37). El DK-T no fluye a través de orificios y CPT, CHD y PCR revelaron entre adecuadas-aceptables propiedades de flujo (tiempo de flujo entre 8,67 s y 11,43 s en boquilla de 25 mm). El ángulo en reposo (tabla 4.12) se sitúa entre los valores 36 y 45 de la escala de fluidez de la USP 37 (tabla 3.13), por tanto los materiales lipídicos mostraron una fluidez entre aceptable y buena (valores entre 37,4 y 41,43).

4.3.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se utilizó para evaluar el comportamiento térmico de los productos puros y de las mezclas de las formulaciones comprimidas (con y sin tratamiento térmico), con el objetivo de detectar posibles interacciones entre los componentes cuando se mezclan en diferentes proporciones. Así mismo, la presencia de cambios estructurales de los comprimidos debidos al tratamiento térmico (fusión-solidificación de algunos de los componentes).

La figura 4.18 recoge las curvas de DSC de cada componente de la formulación y de las formulaciones de comprimidos (sin y con tratamiento térmico) agrupadas en función del excipiente lipídico incorporado. En el anexo I se recogen las curvas originales de DSC de los componentes y de las formulaciones estudiadas.

La curva de DSC de dexketoprofeno trometamol muestra dos picos endotérmicos; el primero intenso y estrecho a 104,15°C, correspondiente a la fusión del dexketoprofeno y el segundo, amplio y poco pronunciado a 196°C atribuible a la sal de trometamol (Alcalá et al., 2006 y Blanco et al., 2006). El análisis térmico de PADAS muestra similares resultados a los aportados por Paredes et al., 1998, la poliesteramida es estable a la fusión y presenta un doble pico de fusión a 104,10°C y 123,15°C y, un pequeño evento térmico que relacionamos con la transición vítrea debida a la porción amorfa del polímero.

El estudio térmico de los excipientes lipídicos reveló que son estables y tienen temperatura de fusión más baja que la del polímero y la del fármaco. Las

curvas de DSC muestran picos endotérmicos intensos a 73,4°C (compritol® 888 ATO) 60,95°C (compritol® HD5 ATO) y 60,7°C (precirol® ATO 5) (Brubach et al., 2007, Hamdani et al., 2003 y Pivette et al., 2014). Las curvas de DSC de las formulaciones, sin y con tratamiento térmico, reflejan las características de fusión del fármaco y de los excipientes (figura 4.18).

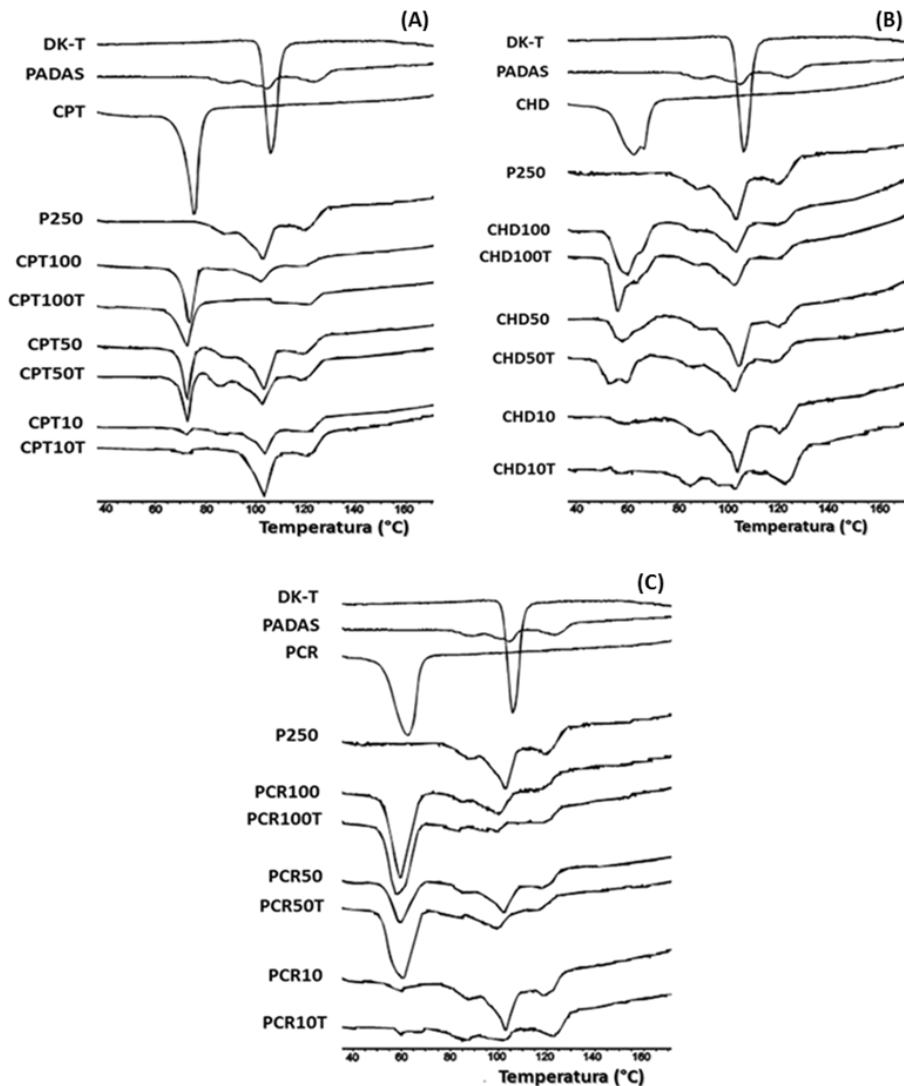


Figura 4.18. Curvas de DSC de los productos puros, formulación base y formulaciones con los excipientes lipídicos: A) compritol® 888 ATO, B) compritol® HD5 ATO, C) precirol® ATO 5.

El fármaco funde en la región del polímero y al variar la proporción fármaco/poliésteramida/excipientes lipídico, el pico de fusión de DK-T pasa a ser amplio y de baja intensidad debido a la mezcla de los componentes. Las formulaciones tratadas térmicamente (T) muestran curvas de DSC similares (picos principales) a sus homólogas sin tratamiento. Se destaca la inexistencia de interacciones entre los componentes y la escasa influencia de la temperatura aplicada a los comprimidos en la estabilidad de los componentes de la formulación.

4.3.3. Microscopía electrónica de barrido ambiental (ESEM) aplicada al estudio de comprimidos PADAS/lípidos/DK-T

Desde el punto de vista macroscópico, los comprimidos formulados con cualquiera de los lípidos después de ser sometidos a sinterización no muestran diferencias morfológicas respecto a los comprimidos de origen que no fueron calentados.

Se ha aplicado esta técnica de microscopía electrónica (ESEM) con la pretensión de que aporte información sobre la microestructura de los comprimidos y, a través de las microfotografías, permita un mejor conocimiento de la matriz plástico-lipídica: por un lado, lípido y de la temperatura aplicada sobre los comprimidos y, por otro, de la acción del medio de disolución sobre el comprimido y, si es posible, patentizar la posición y tamaño de los huecos en las muestras examinadas antes y después del ensayo de disolución,

Con todo ello, la finalidad de este estudio es tener fundamentos para poder justificar el especial comportamiento de liberación de DK-T desde las matrices formuladas.

Las fotografías (x250 aumentos) corresponden a campos de la superficie lisa de las bases, y del corte transversal del comprimido efectuado por fractura.

Las figuras 4.19 a 4.21 recogen imágenes ESEM representativas de comprimidos de PADAS, lípido y DK-T de las formulaciones con menor y mayor cantidad de producto lipídico (10 ó 100 mg/comprimido).

Antes de la disolución, en términos generales, estas microfotografías nos dan idea de la configuración de la matriz. La superficie del comprimido de la matriz plástico-lipídica expone el acoplamiento de las partículas, el tamaño y posición de los espacios interparticulares y orificios que se configuran por la consolidación en la compresión. La sección transversal de los comprimidos muestra una estructura compacta por empaquetamiento de unas partículas con otras.

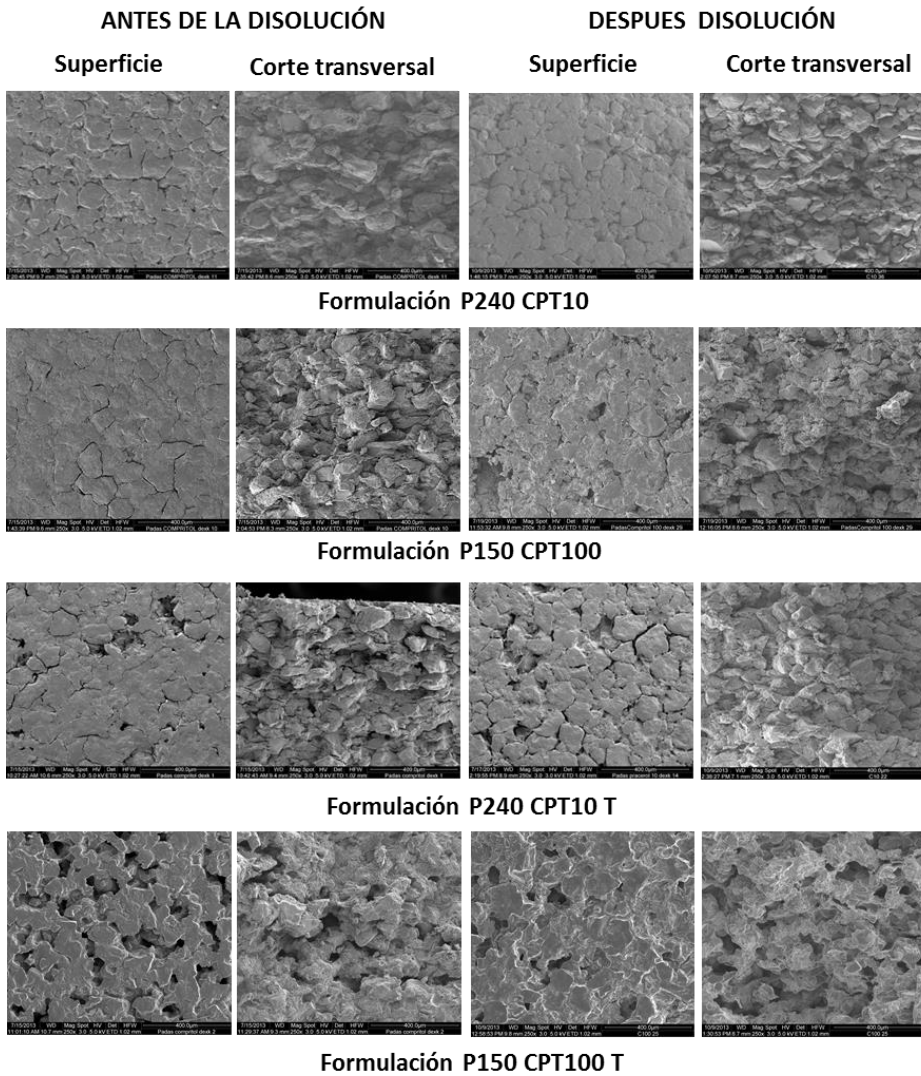


Figura 4.19. Fotografías ESEM de comprimidos PADAS/compritol® 888 ATO y DK-T sin y con tratamiento térmico (T).

Estos aspectos tienen su singularidad ocasionada por la presencia del excipiente lipídico. La fórmula con mayor proporción de CPT (P150 CPT100) muestra una superficie con menores espacios interparticulares que la P240 CPT10, posiblemente debido a la cantidad y plasticidad del lípido. Después del contacto de 24 h con el líquido de disolución ambas formulaciones mantienen su estructura como matriz y el efecto del contacto prolongado del medio líquido ha provocado microerosiones en la superficie de P150 CPT100.

El efecto de la temperatura (sinterización) afecta a la estructura matricial, manifestándose en la superficie y corte del comprimido por la aparición de múltiples oquedades, muy manifiestas en los comprimidos con mayor contenido en CPT. Son ocasionadas por ablandamiento/fusión del lípido y redistribución de éste sobre la superficie de las partículas del comprimido de mayor punto de fusión (PADAS y fármaco). No obstante, no se descarta que a 80 °C (temperatura del tratamiento) la superficie de las partículas del polímero pudiera contribuir a este fenómeno por relajación de las cadenas poliméricas de la superficie de la partícula de poliesteramida. En suma, no es de extrañar que el recubrimiento de las partículas por el lípido, pueda afectar a la disolución/liberación del DK-T en el sentido de ralentizarlo.

Después del contacto con el agua del medio de disolución, los campos fotografiados del corte transversal muestra los posibles canalículos de acceso del líquido de disolución, y en la superficie de la base del comprimido aparecen orificios menos cuantiosos y cambios que pueden corresponder a una ligera absorción de agua por formación de puentes de hidrógeno con los grupos amida de la cadena polimérica, y a un comienzo de hidratación de la poliesteramida (hinchamiento de la capa superficial); aquella que ha estado en contacto directo con el agua durante 24 horas.

Las microfotografías del comprimido con *compritol*[®] HD5 ATO exponen como carácter diferencial una mayor compacidad de su estructura respecto a los comprimidos con el otro lípido lo que queda patente tanto en la superficie como en el corte del comprimido. El mayor acoplamiento aparente o cohesión de las partículas da lugar a un aspecto uniforme de la superficie, sin espacios apreciables entre las partículas. En la observación del corte transversal del

comprimido, a pesar de la rugosidad de su superficie, solo se vislumbran algunos canales entre las partículas del comprimido. No se diferencia el perfil de las partículas, parecen aglutinadas por el CHD, de punto de fusión inferior (próximo a 65°C) al producto lipídico CPT.

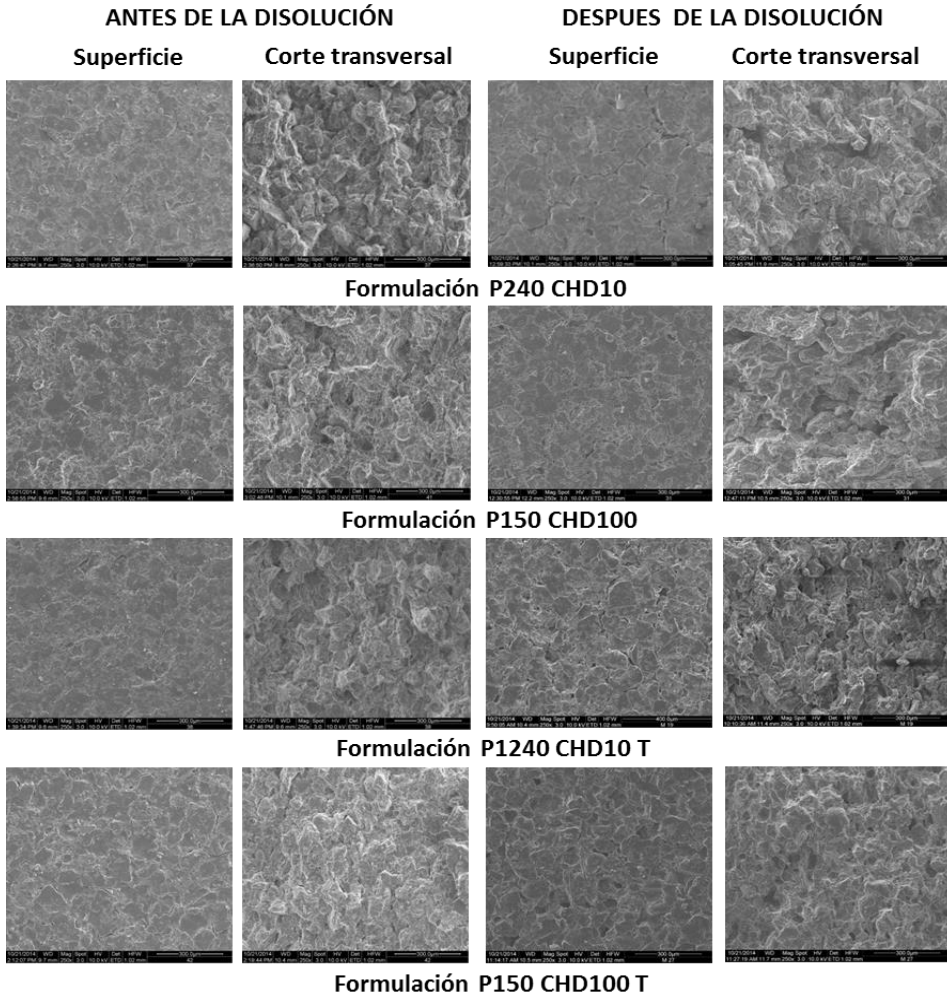


Figura 4.20. Fotografías ESEM de los comprimidos de compritol HD5 ATO sin y con tratamiento térmico (T).

Tras el ensayo de disolución, mantienen su estructura como matriz. El aspecto de la superficie sigue siendo compacto, apareciendo algunas grietas y estrechos espacios de separación entre ciertas partículas. En la imagen del

campo transversal observado, el aspecto es similar a los anteriores con algunos vacíos (canales).

Las microfotografías de la superficie de los comprimidos de compritol® HD5 ATO sometidos a tratamiento térmico (65°C/30 minutos) siguen siendo compactas y uniformes. El ablandamiento/fusión del compritol remarca las partículas de polímero levemente o de forma más marcada en función de la cantidad en el comprimido. No ocasiona una redistribución tan patente como en los comprimidos con CPT. Después del ensayo de liberación aparece un moderado número de orificios en superficie y corte.

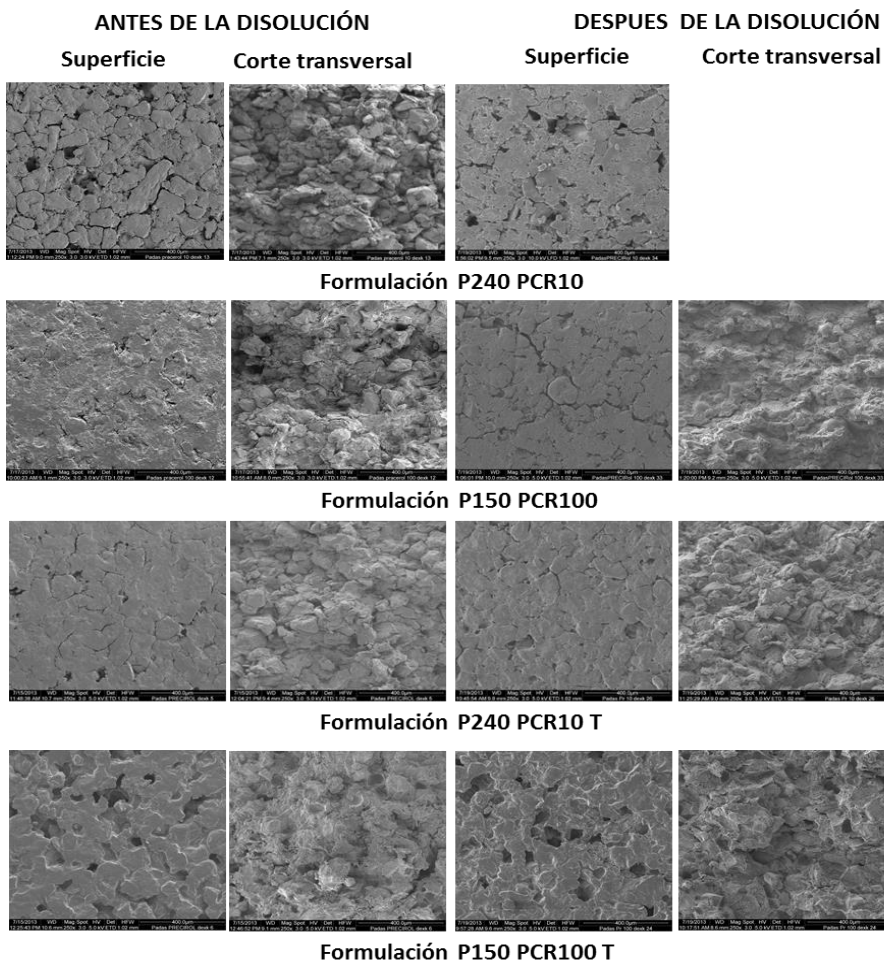


Figura 4.21. Fotografías ESEM de los comprimidos de precirrol ATO 5 sin y con tratamiento térmico (T).

En las microfotografías de los comprimidos con precirol® ATO 5 puede intuirse una estructura más o menos compacta del comprimido matricial. Su superficie muestra un aspecto ligeramente agrietado debido a los espacios entre las partículas que no se han terminado de acoplar, más patente en la fórmula con menos contenido de lípido.

Tras la disolución, la superficie de ambas formulaciones exhibe un aspecto algo rugoso y algunos poros o canalículos, probablemente debidas a la disolución de las partículas de fármaco de la superficie, y por donde difundiría el fármaco al exterior.

El tratamiento térmico (65°C/30 min) de los comprimidos produce un ablandamiento/fusión del producto graso y su posterior redistribución por los huecos que existen entre las partículas dentro de la estructura matricial, recubriendo las partículas de fármaco y excipiente. Se observa así, un aspecto con pequeñas cavidades en la superficie, más visible en la fórmula con mayor contenido en precirol (P150 PCR 100).

4.3.4. Estudios de disolución/liberación

En capítulos anteriores (1 y 2) los estudios de liberación de formulaciones de comprimidos de PADAS y diclofenaco sódico o ketoprofeno, han comprobado la capacidad de la poliésteramida para formar comprimidos matriciales inertes Bonillo et al., 2017a y 2017b.

Los comprimidos de fórmula básica de dexketoprofeno trometamol y PADAS como excipiente único (formulación DK-T P250), tras 24 h de ensayo de disolución/liberación, conservan su estructura y morfología prácticamente inalterada (figura 4.22), lo que hizo suponer una retención del fármaco en la matriz polimérica intacta, con liberación prolongada de DK-T. Sin embargo, la trayectoria de la curva de liberación (figura 4.24) indica que se produce una retención del fármaco insuficiente para que pueda ser considerada de liberación prolongada. El 80% de la dosis se libera alrededor de las 6 h de ensayo siendo su TMD de 5,38 h (tabla 4.14).

Los parámetros del proceso de liberación calculados aplicando diferentes ecuaciones matemáticas se recogen en la tabla 4.13. Mostraron un buen ajuste a la raíz cuadrada del tiempo, por lo que la liberación del DK-T es fundamentalmente por difusión del fármaco disuelto a través de los canales llenos de agua de la matriz. El valor de $n=0,44$ del modelo de Korsmeyer-Peppas y el predominio del valor de k_d sobre k_r en la ecuación de Peppas-Sahlin indicaron que el mecanismo principal de liberación del fármaco es por difusión Fickiana. La poliésteramida retiene la liberación de DK-T pero no en cantidad y velocidad adecuada para conseguir la liberación prolongada del fármaco.



Figura 4.22. Comprimidos de PADAS/DK-T (DK-T P250) después de 24 h de ensayo de disolución.

Con estos antecedentes, hemos recurrido a la aplicación de otros recursos tecnológicos, que algunos autores proponen para retardar la liberación de los fármacos hidrosolubles (Rao et al., 2009; Sudha et al., 2010 y Vithani et al., 2013). Así: a) se ha sustituido parcialmente el polímero por productos lipídicos (compritol® 888 ATO, compritol® HD5 y precinol® ATO 5) y b) se efectúa un tratamiento térmico de los comprimidos post-compresión (sinterización).

En el anexo 2 se incluyen las tablas 28 a 45 donde se recogen los valores concentración/tiempo obtenidos en el ensayo de disolución/liberación de las matrices formuladas con PADAS/lípido y DK-T.

4.3.4.1. Comprimidos PADAS/compritol® 888 ATO/DK-T

Los comprimidos con cantidades crecientes de compritol (P240 CPT10, P200 CPT50 y P150 CPT100) *no tratados térmicamente*, después del ensayo de disolución/liberación (24 h) mantienen su forma y tamaño sin erosión

superficial apreciable (figura 4.23) lo que indica que, por compresión directa, se formó una sólida estructura matricial inerte constituida por la mezcla de dos productos insolubles, PADAS y CPT.

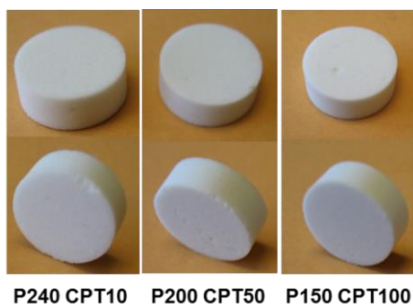


Figura 4.23. Comprimidos de PADAS/compritol® 888 ATO y DK-T sin tratamiento térmico después de 24 h de ensayo de disolución/liberación.

Las curvas de liberación de DK-T de los comprimidos con distinta proporción de este material lipídico (CPT) se muestran en la figura 4.24. Las tablas 4.13 y 4.14 recogen los parámetros cinéticos del proceso de disolución/liberación y los parámetros modelo independiente, respectivamente.

La sustitución parcial del polímero por CPT retarda la liberación del fármaco y este efecto es más acusado al incrementarse el producto lipídico en la formulación. Los resultados de liberación revelan que el 20% de la dosis se libera entre los 15 min y 30 min, alcanzando el 50% de liberación a 1,5 h (P240 CPT10) y 3 h (P200 CPT50 y P150 CPT100). Todas las formulaciones liberan aproximadamente el 80% de DK-T a las 12 h de ensayo.

Comparando los valores no paramétricos con los de la formulación sin CPT (DK-T P250) observamos un incremento de 1 a 2 h en el TMD y una pequeña disminución en la ED con el incremento de la cantidad de lípido (tabla 4.14).

Este comportamiento lo atribuimos a la disminución de la mojabilidad del comprimido como consecuencia del incremento de su lipofilia debida al componente lipídico, de HLB 2, en la formulación.

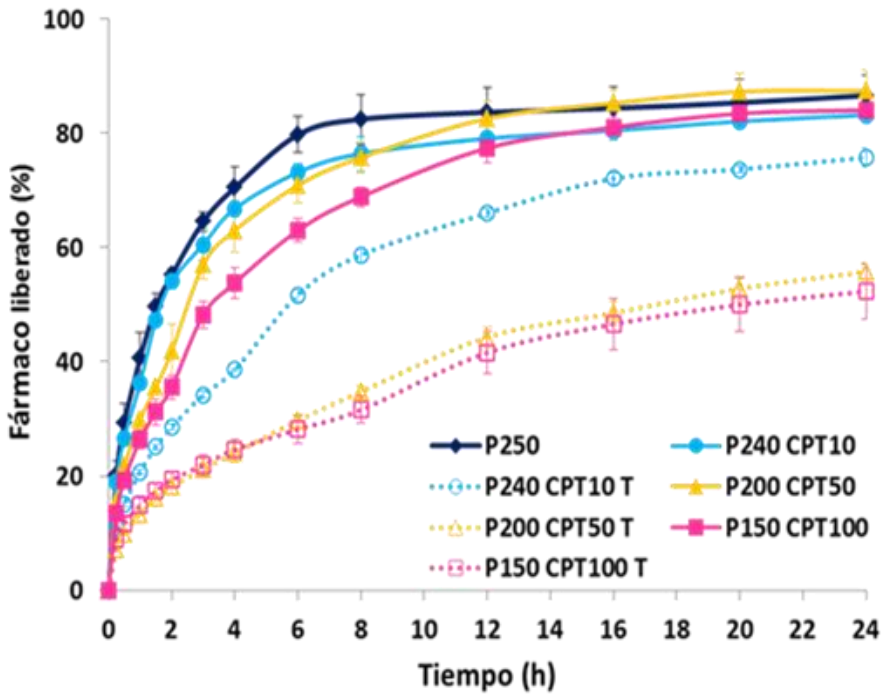


Figura 4.24. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos matriciales inertes de PADAS y compritol® 888 ATO (CPT).

Estos resultados concuerdan con los de Feng-Qian, et al. 2006 y los de Sudha et al., 2010. Los primeros compararon los perfiles de disolución de comprimidos de ferulato sódico y diferentes porcentajes de CPT, obtenidos por compresión directa o por compresión de la dispersión sólida de igual proporción de agente matricial. Los segundos estudiaron la influencia de varias proporciones de aceite de algodón hidrogenado en la liberación de hidrocloreto de tramadol (muy soluble en agua) disminuyendo con la concentración del aceite. Los comprimidos mantienen tamaño y forma durante el ensayo de disolución.

El *tratamiento térmico* de los comprimidos (80°C/30 min), origina una intensa retención de la liberación del DK-T, respecto a los no tratados (no sinterizados). En la figura 4.24 observamos que los factores tratamiento térmico y cantidad de agente lipídico influyen en la liberación de DK-T. Los

comprimidos con 3,33% de CPT liberan el 20% de la dosis en la primera hora de ensayo alcanzando el 75,75% al final del ensayo. Sin embargo, los comprimidos con 15% (P200 CPT50 T) y 33,33% (P150 CPT100 T) de producto lipídico muestran perfiles de liberación más bajos y similares, alcanzando un 20% de liberación a las 3 h y un 55,74% y 52,30% a las 24 h de ensayo, respectivamente. El TMD se incrementa de 9,77 h (P240 CPT10 T) a casi 15 h en las formulaciones con 50 y 100 mg de contenido en CPT/comprimido.

Tabla 4.13. Análisis cinético. Constante de velocidad (k) y coeficiente de correlación (r^2) de cada modelo cinético estudiado para las formulaciones con compritol® 888 ATO (CPT)

MODELO CINÉTICO	DK-T P250	P240 CPT10	P200 CPT50	P150 CPT100	P240 CPT10 T	P200 CPT50 T	P150 CPT100 T
Orden cero	k_0	8.911	4.06	3.11	4.63	4.18	2.48
	r^2	0.778	0.625	0.695	0.809	0.877	0.910
Orden uno	k_1	-0.21	-0.097	-0.087	-0.102	-0.077	-0.032
	r^2	0.938	0.793	0.878	0.944	0.962	0.959
Higuchi	k_H	29.74	20.01	18.17	21.20	18.62	11.57
	r^2	0.959	0.864	0.896	0.968	0.990	0.996
Korsmeyer Peppas	n	0.412	0.35	0.39	0.45	0.47	0.46
	k_p	39.07	36.53	30.54	26.50	20.87	13.31
Peppas-Sahlin	r^2	0.981	0.937	0.954	0.987	0.996	0.998
	k_d	50.42	48.98	45.08	37.82	27.58	13.65
	k_r	-6.53	-7.19	-5.54	-3.94	-1.95	0.04
	r^2	0.994	0.990	0.986	0.989	0.988	0.996

Comparando las ED (%) de cada formulación no tratada con su homóloga tratada térmicamente (tabla 4.14), se observa la disminución de este parámetro desde un valor de alrededor del 70% (sin T) a cifras que oscilan entre el 59,31% y 37,68%.

Esta retención de DK-T en la matriz la asignamos a la redistribución del producto lipídico, que debido a su fusión, las partículas lipídicas desaparecen de la superficie originando huecos. Tras la solidificación, el lípido ha penetrado en los espacios vacíos del interior de la matriz recubriendo las partículas sólidas y, en consecuencia, formando una fina red de lípido, cuya hidrofobicidad dificulta el acceso del agua al interior del comprimido. Las microfotografías de ESEM (figura 4. 19) muestra la redistribución del lípido y la formación de huecos, cuya cuantía varía según la cantidad de CPT contenido en la matriz. Estos resultados

concuerdan con los aportados por Billa et al., 1998, utilizando matrices de Eudragit® NE40D con diclofenaco sódico como sustancia activa.

Tabla 4.14. Parámetros modelo independiente de las formulaciones con compritol® 888 ATO

	AUC _{in vitro} (%·h)	ED (%)	TMD (h)
DK-T P250	1866.29 ± 80.85	77.76 ± 3.37	5.38 ± 0.81
P240 CPT10	1761.54 ± 23.18	73.40 ± 0.96	6.38 ± 0.23
P240 CPT10 T	1423.38 ± 13.73	59.31 ± 0.57	9.77 ± 0.14
P200 CPT50	1791.84 ± 55.49	74.66 ± 2.31	6.08 ± 0.55
P200 CPT50 T	948.57 ± 22.23	39.52 ± 0.93	14.51 ± 0.22
P150 CPT100	1663.12 ± 33.83	69.29 ± 1.41	7.37 ± 0.34
P150 CPT100 T	904.39 ± 77.86	37.68 ± 3.24	14.96 ± 0.78

El ajuste de los datos a las distintas ecuaciones matemáticas (apartado.3.3.3.2), muestra que la ecuación de Higuchi explica adecuadamente la liberación de DK-T, por tanto la difusión del fármaco disuelto, a través de los poros llenos de agua de la matriz será su mecanismo principal de liberación. Los valores de k_H muestran escasa variación en las formulaciones no tratadas térmicamente. Sin embargo, en las formulaciones tratadas térmicamente la velocidad de liberación (k_H) es más baja, y disminuye a medida que aumenta el porcentaje de CPT en los comprimidos (tabla 4.13), el K_H de la fórmula no tratada es mayor que el K_H de la tratada térmicamente.

El exponente de liberación (n) de las formulaciones con 3,33% (P240 CPT10 T) y 15% (P200 CPT50 T) de producto lipídico con tratamiento térmico 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. En el resto de las formulaciones es inferior a 0,45 indicando una liberación Fickiana. En todas las fórmulas, la ecuación de Peppas-Sahlin es la que mejor explica el mecanismo de liberación, con valores de $k_r \ll k_d$, indicando un claro predominio de la difusión sobre la erosión.

Las fotografías de la figura 4.25 muestran la integridad de los comprimidos después del tratamiento térmico y 24 h en contacto con el líquido de disolución lo que sustenta el predominio de la difusión sobre la erosión.



Figura 4.25. Comprimidos de PADAS/compritol® 888 ATO y DK-T con tratamiento térmico después de 24 h de ensayo de disolución/liberación.

4.3.4.2. Comprimidos PADAS/compritol® HD5 ATO/DK-T

Los comprimidos de PADAS con el excipiente modificador de la liberación CHD (producto lipídico con HLB de 5), muestran un comportamiento característico de las matrices inertes (figura 4.26). Tras el ensayo de disolución (24 h), los comprimidos P240 CHD10 y P200 CHD50 mantienen su forma con ligera erosión superficial. Sin embargo, los comprimidos P150 CHD100 sufren erosión y/o fragmentación. Esta deficiencia en la integridad matricial se explica por la hidrofilia que introduce la mayor proporción de componente lipídico.



Figura 4.26. Comprimidos de PADAS/compritol® HD5 ATO y DK-T sin tratamiento térmico después de 24 h de ensayo de disolución.

La figura 4.27 recoge las curvas de liberación de todas las formulaciones (con y sin tratamiento térmico). Observamos que la sustitución parcial de la poliesteramida por cantidades crecientes de CHD (3,33%, 15% ó 33,33%)

disminuyen la cantidad de DK-T liberada y también la velocidad de liberación, respecto a la fórmula tipo DK-T P250 (sin modificador de la liberación).

Las curvas de liberación de los comprimidos *sin tratamiento térmico* (figura 4.27) muestran la escasa influencia de CHD sobre la liberación de DK-T.

La formulación P240 CHD10 manifiesta, al inicio del ensayo de disolución, una velocidad de liberación similar a la formulación tipo DK-T P250 (sin compuesto lipídico). En la primera hora de ensayo ha liberado el 34,63% de la dosis y el 50% a las 2 h de ensayo.

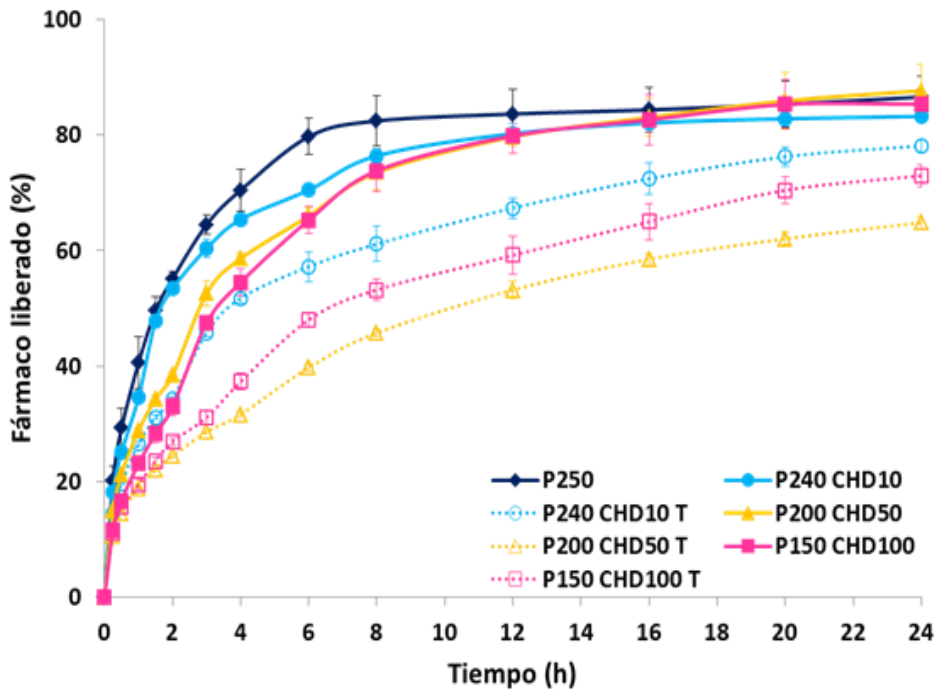


Figura 4.27. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos matriciales inertes de PADAS y compritol® HD5 ATO (CHD).

Cuando la concentración del compuesto lipídico es del 15% ó 33,33% los perfiles de las curvas de liberación son similares y casi superponibles, señalando la escasa influencia de la concentración del producto anfílico (CHD) en la liberación de DK-T. Ambas formulaciones liberan el 50% de la dosis alrededor de las 3 h y más del 80% a las 16 h de ensayo.

Todas las formulaciones han liberado el 80% de la dosis a las 12 h de ensayo, seguida de una cesión muy lenta del DK-T, alcanzando una liberación entre el 83,25% y 87,69% al final del ensayo (24 h).

Los comprimidos sometidos a *tratamiento térmico* (65 °C/30 min), después del ensayo de disolución, mantienen su tamaño y forma con muy ligera erosión en parte de sus bordes como se muestra en la figura 4.28.



Figura 4.28. Comprimidos de PADAS/compritol® HD5 y DK-T con tratamiento térmico después de 24 h de ensayo de disolución/liberación.

El tratamiento térmico retarda y prolonga la liberación del DK-T. El perfil de las curvas de liberación (figura 4.27) refleja la influencia en la liberación del tratamiento térmico al que se someten los comprimidos y el porcentaje de CHD. Las formulaciones con 3,33% de CHD (P240 CHD10 T) presentan un porcentaje de liberación de 51,75% a las cuatro horas de ensayo, mientras que las que contienen un 15% de CHD (P200 CHD50 T) la liberación se reduce a casi la mitad (31,63%), a igual tiempo. La cantidad máxima cedida no llega al 80% de la dosis (50 mg) en ninguno de ellos.

El incremento de la cantidad CHD hasta un 33,33% (P150 CHD100 T) facilita la cesión del DK-T, respecto a la formulación que contiene un 15% (P200 CHD50 T) de CHD. Este comportamiento lo relacionamos con el valor de HLB=5 del producto lipídico. En efecto, la esterificación del glicerol con cadenas de PEG incrementa la hidrofilia del CHD y, en consecuencia, disminuye la hidrofobicidad del comprimido promoviendo su mojabilidad. Adicionalmente, la solubilidad del DK-T en el medio acuoso, podría colaborar en la formación de

canalículos en la estructura del comprimido, facilitando la difusión del principio activo disuelto.

Según Zhang y Schwartz, 2000 y 2003 y Rao et al., 2009 el tratamiento térmico origina la fusión del lípido y su redistribución e induce el recubrimiento de la superficie del comprimido por el producto graso, incidiendo en el ángulo de contacto superficie del comprimido/medio de disolución y, en consecuencia, la liberación del fármaco, lo que justificaría el hecho de que ocurra la mayor liberación en la formulación con mayor contenido de CHD.

Considerando el TMD de estas formulaciones, respecto a las que no contiene modificador de la liberación (DK-T P250, TMD=5,38 h) se observa un incremento de este parámetro de 8,92 h para la formulación P240 CHD10 T y casi el doble (más de 10 h) en las formulaciones con mayor contenido en CHD.

De la comparación de las ED de cada formulación no tratada con su homóloga tratada térmicamente (tabla 4.15), se comprueba que el proceso de sinterización de los comprimidos ejerce un efecto considerable en la disminución de la velocidad de liberación del fármaco. En las formulaciones sin tratamiento térmico el valor de este parámetro apenas muestra variación con el incremento de la cantidad de CHD (entre 70,92% y 73,80%), y disminuye apreciablemente con el tratamiento térmico (entre 48,18% y 62,82%) así mismo con el incremento de la concentración de CHD.

Tabla 4.15. Parámetros modelo independiente de las formulaciones con compritol® HD5 ATO (CHD)

	AUC_{in vitro} (%·h)	ED (%)	TMD (h)
P240 CHD10	1771.32 ± 16.49	73.80 ± 0.69	6.29 ± 0.16
P240 CHD10 T	1507.67 ± 40.74	62.82 ± 1.69	8.92 ± 0.41
P200 CHD50	1735.54 ± 55.87	72.31 ± 2.33	6.64 ± 0.56
P200 CHD50 T	1156.95 ± 15.37	48.18 ± 0.64	12.43 ± 0.15
P150 CHD100	1702.98 ± 67.44	70.96 ± 2.80	6.97 ± 0.67
P150 CHD100 T	1317.65 ± 43.60	54.90 ± 1.82	10.82 ± 0.44

El proceso de liberación de estas formulaciones se estudia tratando los resultados de liberación mediante las ecuaciones de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas. Los valores obtenidos de estos modelos y el r^2 se recogen en la tabla 4.16. Todas las formulaciones originan perfiles de liberación que muestran buenos ajustes a los modelos propuestos por Higuchi y Korsmeyer-Peppas y, por tanto, consideramos que la difusión del fármaco es el mecanismo más importante en la liberación de DK-T.

En la fórmula sin tratamiento térmico el K_H aumenta con el aumento de la cantidad de CHD y en las fórmulas tratadas térmicamente el valor de K_H es similar, siendo el K_H de la fórmula no tratada térmicamente mayor que el de la tratada térmicamente. El valor del exponente n entre 0,32 y 0,50 y la amplia diferencia entre $k_d \gg \gg k_r$ (tabla 4.16) apoya que la difusión es el mecanismo más importante en la liberación de DK-T.

Tabla 4.16. Análisis cinético. Constante de velocidad (k) y coeficiente de correlación (r^2) de cada modelo cinético estudiado para las formulaciones con compritol® HD5 ATO (CHD).

MODELO CINÉTICO		P240 CHD10	P200 CHD50	P150 CHD100	P240 CHD10 T	P200 CHD50 T	P150 CHD100 T
Orden cero	K_0	2.52	3.14	4.98	2.73	2.39	2.73
	r^2	0.569	0.738	0.814	0.759	0.871	0.853
Orden uno	k_1	-0.062	-0.085	-0.114	-0.059	-0.041	-0.052
	r^2	0.724	0.916	0.938	0.903	0.946	0.948
Higuchi	k_H	15.39	18.04	22.72	15.58	13.11	15.07
	r^2	0.803	0.923	0.964	0.936	0.986	0.980
Korsmeyer Peppas	n	0.32	0.40	0.50	0.37	0.40	0.42
	k_p	35.83	29.27	24.10	26.71	18.73	20.30
Peppas-Sahlin	r^2	0.903	0.969	0.982	0.978	0.997	0.994
	k_d	48.49	40.73	39.77	33.61	19.97	28.83
	k_r	-6.97	-4.55	-4.10	-3.56	-1.00	-1.38
	r^2	0.990	0.990	0.975	0.994	0.997	0.994

4.3.4.3. Comprimidos PADAS/precirrol® ATO 5/DK-T

Después del ensayo de disolución/liberación, se han examinados morfológicamente los comprimidos elaborados con PADAS y diferentes

proporciones de PCR observando que mantienen su tamaño y forma original. Únicamente los comprimidos P150 PCR100 con mayor contenido en lípido (33,33%) muestran leve erosión superficial (figura 4.29). Este hecho indica que, por compresión directa, también con la mezcla PADAS/precirol® ATO 5 se han formado estructuras matriciales inertes y que esta matriz consolidada se mantiene sin sufrir disgregación después del contacto con el líquido de disolución.



Figura 4.29. Comprimidos de PADAS/precirol® ATO 5 y DK-T sin tratamiento térmico después de 24 h de ensayo de disolución/liberación.

Se han representado en la figura 4.30 los perfiles de liberación de las formulaciones P240 PCR10, P200 PCR50 y P150 PCR100 sin y con tratamiento térmico. Comparando las formulaciones *sin tratamiento térmico* con la fórmula base (P250) observamos una disminución en la velocidad de liberación y en la cantidad de DK-T liberado por efecto del PCR. Las curvas de liberación revelan un leve retardo en la cesión con el aumento de la concentración de PCR en la formulación, lo que indica la pequeña influencia de la cantidad de este producto lipídico (HLB=2) sobre la liberación de DK-T.

En esta misma línea, las microfotografías de ESEM (figura 4.21) muestran en la superficie de los comprimidos espacios interparticulares para difusión más reducidos en la fórmula P150 PCR100, con mayor contenido lipídico, que los observados en la fórmula P240 PCR10 que lleva menor cantidad de lípido.

La formulación P240 PCR10 con la menor cantidad de compuesto lipídico (3,33%) ha liberado el 35,24% de la dosis en la primera hora y el 50% se alcanza antes de 1,5 h de ensayo. El incremento del porcentaje de lípido en las formulaciones (15% ó 33,33%) originó una moderada disminución en la

liberación en la primera hora de ensayo (entre el 30,67% y 28,05%) y una liberación del 50% de la dosis aproximadamente a las 3 h. Todas las formulaciones con PCR han liberado el 80% de la dosis a las 12 h de ensayo, seguida de una cesión muy lenta e incompleta del DK-T, encontrando en el medio de disolución al final del ensayo entre el 81,35% y 83,81% de la dosis.

Similares resultados fueron observados por Qing-Ri et al., 2007 que estudiaron la liberación de un producto muy soluble (citrate potásico) desde comprimidos con varias proporciones de cera carnauba o la combinación de esta cera con alcohol estearílico o ácido esteárico. Además, estudios realizados por Özyazıcı et al., 2006 con comprimidos de metronidazol y diversos productos lipídicos observaron que la liberación del fármaco desde las formulaciones con compritol® 888 ATO era más rápida que desde las que contenían precirol y a su vez intermedia entre los que contenían ácido esteárico o cera carnauba.

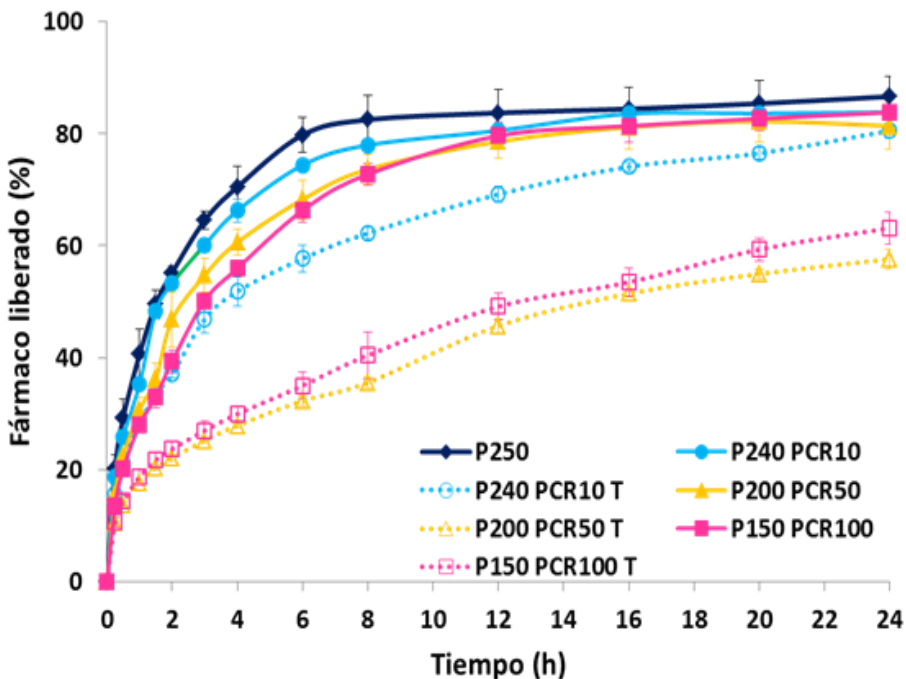


Figura 4.30. Perfiles de disolución/liberación de dextetoprofeno trometamol desde comprimidos matriciales inertes de PADAS y precirol® ATO 5 (PCR).

El *tratamiento térmico* (65°C/30 min) aplicado a los comprimidos P240 PCR10 T, P200 PCR50 T y P150 PCR100 T colabora en la consolidación de la estructura matricial, mostrando la figura 4.31 su macromorfología sin alteración



Figura 4.31. Comprimidos de PADAS/precirol® ATO 5 y DK-T con tratamiento térmico después de 24 h de ensayo de disolución/liberación.

El perfil de las curvas de liberación (figura 4.30) refleja la influencia, sobre la liberación del fármaco, tanto del tratamiento térmico al que se someten los comprimidos, como de la cantidad del producto lipídico en la formulación. El resultado es un retardo y prolongación de la liberación de DK-T, respecto a los no tratados.

Los comprimidos con 3,33% de PCR liberan el 20% de la dosis a los 30 min de ensayo y el 50% se alcanza a las 4 h. Sin embargo, al final del ensayo, sólo se observan escasas diferencias en el porcentaje de fármaco cedido al medio de disolución (80,49%) respecto a los comprimidos no tratados térmicamente (83,81%).

Los comprimidos con 15% y 33,33% de PCR, muestran perfiles de liberación muy lentos, similares y casi superponibles, llegando a un 28% y 30% de liberación a las 4 h de ensayo, seguida de una liberación lenta, progresiva y casi lineal. Al final del ensayo han liberado el 57,59% y 63,11% de la dosis (50 mg) respectivamente.

Las microfotografías de ESEM (figura 4.21) apoya esta retención del fármaco al observarse que a consecuencia de la fusión/redistribución del lípido y recubrimiento de las partículas sólidas (DK-T y PADAS), la superficie de los comprimidos con bajo contenido lipídico muestran pocas cavidades en comparación con la fórmula de mayor cantidad de producto graso.

Comparando cada formulación no tratada con su homóloga tratada térmicamente (figura 4.30), se comprueba que el procedimiento térmico ejerce un efecto considerable en la disminución de la velocidad de liberación del fármaco. Al ser las formulaciones P200 PCR50 T y P150 PCR100 T de perfiles de liberación superponibles llegamos a la consideración de que una cantidad superior al 15% de lípido no aporta diferencia en la liberación de DK-T y que el 3,33% de PCR en la matriz es suficiente para conseguir una liberación controlada de DK-T.

Comparando los valores no paramétricos de estas formulaciones (tabla 4.17) con los de la formulación DK-T P250, sin producto lipídico, (tabla 4.14: ED=77,76%, TMD=5,38 h) observamos en las formulaciones sin tratamiento térmico una pequeña variación en la ED (entre 70,73% a 74,84%) y en el TMD (entre 6,03 y 7,02 h). Por el contrario, las formulaciones sometidas a calor muestran una fuerte disminución de la ED (entre 41,87% y 64,04%), el TMD es de 1,5 a 3,5 veces mayor que el de la formulación sin PCR.

Tabla 4.17. Parámetros modelo independiente de las formulaciones con precirol® ATO 5 (PCR)

	AUC_{in vitro} (%·h)	ED (%)	TMD (h)
P240 PCR10	1796.18 ± 6.50	74.84 ± 0.27	6.03 ± 0.06
P240 PCR10 T	1536.87 ± 22.13	64.04 ± 0.92	8.63 ± 0.22
P200 PCR50	1713.62 ± 63.14	71.46 ± 2.63	6.86 ± 0.63
P200 PCR50 T	1004.89 ± 9.65	41.87 ± 0.40	13.95 ± 0.09
P150 PCR100	1697.51 ± 37.48	70.73 ± 1.56	7.02 ± 0.37
P150 PCR100 T	1082.82 ± 50.66	45.12 ± 2.11	13.17 ± 0.51

La tabla 4.18 recoge los parámetros cinéticos del ajuste de los datos de disolución de estas fórmulas a las ecuaciones cinéticas antes indicadas. Comparando el parámetro r^2 en las ecuaciones cinéticas de orden cero, primer orden e Higuchi, comprobamos que la cinética de raíz cuadrada es a la que

mejor se ajustan todas las formulaciones. Los valores de k_H disminuyen a medida que aumenta el porcentaje de material lipídico en los comprimidos no tratados térmicamente. Sin embargo, las formulaciones tratadas térmicamente presentan un valor de k_H menor en los tres casos y similar para las formulaciones P200 PCR50 T y P150 PCR100 T.

Tabla 4.18. Análisis cinético: constante de velocidad (k) y coeficiente de correlación (r^2) de cada modelo cinético estudiado para las formulaciones con precirol® ATO 5 (PCR).

MODELO CINÉTICO		P240	P200	P150	P240	P200	P150
		PCR10	PCR50	PCR100	PCR10 T	PCR50 T	PCR100 T
Orden cero	k_0	5.81	4.42	3.03	2.73	2.08	2.26
	r^2	0.695	0.724	0.719	0.761	0.889	0.890
Orden Uno	k_1	-0.134	-0.102	-0.076	-0.061	-0.032	-0.037
	r^2	0.859	0.882	0.869	0.914	0.950	0.959
Higuchi	k_H	24.08	20.93	17.57	15.61	11.30	12.29
	r^2	0.915	0.926	0.912	0.938	0.989	0.991
Korsmeyer Peppas	n	0.39	0.41	0.40	0.36	0.37	0.38
	k_{K-P}	36.02	30.92	20.01	28.46	17.32	18.26
	r^2	0.959	0.967	0.963	0.982	0.995	0.998
Peppas-Sahlin	k_d	49.62	44.79	41.37	33.84	15.20	16.64
	k_r	-7.19	-5.92	-4.83	-3.6	-0.40	-0.47
	r^2	0.991	0.990	0.988	0.997	0.994	0.997

Según la ecuación de Korsmeyer-Peppas, el valor del exponente de liberación n es inferior a 0,45 en todas las formulaciones mostrando escasa variación tanto en los comprimidos sin tratar térmicamente como en los tratados. En consecuencia, el DK-T se libera por difusión a través de los canalículos acuosos de la matriz, es decir liberación Fickiana. El valor de las constantes $k_d \gg \gg \gg k_r$ de la ecuación de Peppas Sahlin, sugiere que la difusión es el principal mecanismo de liberación del DK-T desde todas las formulaciones con PCR.

Resulta paradójico que todas las matrices formuladas con PADAS/DK-T y PADAS/lípido/DK-T no cedan al medio de disolución la totalidad de la dosis, sea cual sea su perfil de liberación. Esta liberación incompleta de DK T podía ser debido a un problema metodológico o a la resistencia de la propia matriz a la

penetración del líquido de disolución en las zonas más internas del comprimido, disolviendo el DK-T para su difusión al exterior, y/o a la influencia del componente lipídico de las matrices plástico-lipídicas sobre la mojabilidad del comprimido.

Para comprobar si los resultados de los ensayos de disolución se pueden atribuir a la estructura matricial inerte o inerte-lipídica de los comprimidos, se determinó la cantidad de DK-T remanente en los comprimidos después del ensayo de liberación. Los resultados obtenidos indican que, el porcentaje medio retenido por las formulaciones frente al porcentaje teórico fue:

	<u>% Experimental</u>	<u>% Teórico</u>
<i>Formulación DK-T P250</i>	11,77	13,40
<i>Formulaciones con CPT</i>	15,23	15,17
<i>Formulaciones con CHD</i>	16,84	17,04
<i>Formulaciones con PCR</i>	16,55	14,58

4.3.4.4. Estudio estadístico

Se ha realizado el estudio de ANOVA multifactorial ($p \leq 0,05$), utilizando las ABC *in vitro*, para evaluar la influencia en la liberación de DK-T de los factores: a) tipo de excipiente lipídico (CPT, CHD y PCR), b) concentración de excipiente lipídico modificador de la liberación (3,33%, 15% y 33,33%) y c) procedimiento térmico post-compresión aplicado a los comprimidos. Además, se ha aplicado la prueba de mínimas diferencias significativas (LSD) para discriminar cuales son las medias estadísticamente diferentes.

El análisis estadístico pone de manifiesto que cada uno de los factores influye significativamente en la liberación de DK-T ($p \leq 0,05$).

La interacción entre los factores (tipo y cantidad de lípido y tratamiento térmico) se puede observar en la figura 4.32 y 4.33.

Comparando las fórmulas no tratadas y tratadas térmicamente se observa que el proceso térmico produce una intensa disminución de la liberación de DK-T. Además, cada lípido influye de forma diferente en la

liberación, considerándose tres grupos de comprimidos estadísticamente diferentes según el tipo de excipiente graso que incorporen (CPT, CHD y PCR).

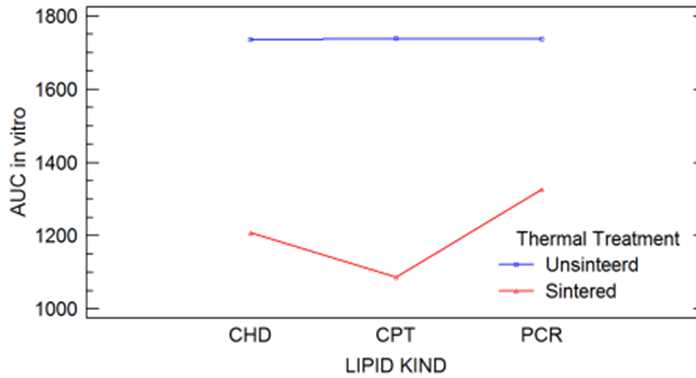


Figura 4.32. Comprimidos matriciales PADAS/lípido/DK-T. Interacción entre los factores tipo de lípido y tratamiento térmico

A baja cantidad de producto lipídico (10 mg) el efecto sobre la liberación es semejante. El incremento de la cantidad de lípido en la fórmula (50 ó 100 mg) origina una intensa disminución de la liberación del DK-T en los tres lípidos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) entre las formulaciones con un porcentaje alto de CPT o PCR. El efecto de CHD sobre la liberación de DK-T es menor que en los otros productos grasos detectando tres grupos diferentes de comprimidos correspondientes a cada una de las concentraciones de lípidos.

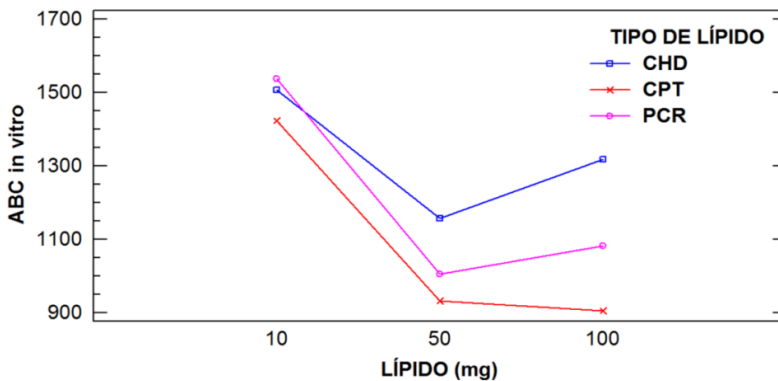


Figura 4.33. Comprimidos matriciales PADAS/lípido/DK-T sometidos a tratamiento térmico. Interacción entre los factores tipo y cantidad de lípido

CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados obtenidos en el estudio farmacotécnico de la poliesteramida poli(L-alanina-dodecanodiol-L-alanina-sebácico), y del desarrollo de formulaciones de comprimidos matriciales de PADAS para la liberación controlada de antiinflamatorios no esteroídicos, se extraen las siguientes conclusiones:

1. Relativas a la caracterización tecnológica de PADAS y su potencialidad como excipiente de comprimidos y excipiente soporte formador de comprimidos matriciales inertes.

Los estudios reológicos de volumen aparente, velocidad de flujo y ángulo en reposo han determinado que PADAS posee propiedades de flujo adecuadas para su utilización como excipiente de formas farmacéuticas que requieran dosificación por flujo libre (comprimidos).

Sometidas a compresión las partículas de PADAS han originado comprimidos. La observación de superficie y corte transversal de estos comprimidos mediante microscopía electrónica de barrido ambiental ha mostrado acoplamiento y deformación plástica de las partículas. No se ha observado modificaciones en la estructura del comprimido por inmersión en agua (24 h).

Los estudios tecnológicos revelan que los comprimidos no sufren expansión elástica, y presentan integridad física y resistencia mecánica suficientes para considerarlos una matriz inerte.

2. Relativas a la compatibilidad entre los componentes de las formulaciones.

A través de calorimetría diferencial de barrido no se ha detectado desplazamiento o aparición de nuevos picos en las curvas de las formulaciones estudiadas, por lo que en las condiciones de nuestro estudio, puede decirse que no existen interacciones entre los distintos componentes integrantes de las formulaciones de los comprimidos.

El tratamiento térmico post-compresión establece curvas de DSC similares a las curvas de las formulaciones homólogas sin tratar, sugiriendo la escasa influencia de la temperatura/tiempo en la interacción entre los componentes de la formulación.

3. Relativas a la disponibilidad farmacéutica de los comprimidos

- **De los comprimidos PADAS/AINEs**

La poliesteramida poli(L-alanina-dodecanodiol-L-alanina-sebácico), en una concentración de 66,67%, es capaz de formar comprimidos matriciales indeformables con los AINEs estudiados, logrando una liberación controlada para diclofenaco sódico y ketoprofeno. La matriz polimérica retiene el dexketoprofeno trometamol pero no de forma suficiente para ser considerada de liberación controlada. El aumento de la presión de compresión y el incremento del porcentaje de polímero en los comprimidos no supuso el control de DK-T por la matriz polimérica.

La solubilidad de los AINEs modelo interviene en el comportamiento de liberación, pero no influye en la pérdida de integridad de la matriz polimérica.

De los comprimidos PADAS/excipientes de compresión

La sustitución parcial de la poliesteramida por cantidades crecientes de los excipientes solubles, lactosa y manitol, mantiene el control de la liberación, favoreciendo la difusión del ketoprofeno en función del incremento del contenido de excipiente soluble. Las formulaciones con menor cantidad (16,67%) de excipiente soluble ceden el fármaco más lentamente y mantienen su estructura las 24 h de ensayo.

La celulosa microcristalina se hidrata generando una presión interna que provoca la expansión axial del comprimido en función del tiempo y de su proporción en la matriz, promoviendo la liberación de K. Las formulaciones con 50 y 100 mg/comprimido de CM originan perfiles de disolución/liberación similares, acercándose a los criterios que la USP establece para cápsulas de ketoprofeno de liberación prolongada.

El fosfato cálcico dibásico retiene al fármaco de forma similar a la poliesteramida. Las diferentes proporciones de PADAS/fosfato cálcico dibásico no suponen variaciones significativas en la liberación de ketoprofeno, si bien la retención se ve favorecida con el aumento de la proporción de PADAS en el comprimido matricial.

En los comprimidos de PADAS formulados con dexketoprofeno trometamol, la adición de cualquiera de los diluyentes estudiados favorece la liberación del fármaco, siendo las propias características del DK-T las más implicadas en su liberación desde la matriz.

- **De los comprimidos de PADAS/excipientes lipídicos/DK-T**

Estos comprimidos mantienen su tamaño y forma con ligera erosión superficial tras 24 horas de ensayo de disolución lo que indica la formación, por compresión directa, de una estructura matricial inerte constituida por la mezcla de dos productos insolubles.

Los tres productos lipídicos (CPT, CHD y PCR) influyen de manera similar en la liberación de DK-T. Su efecto es poco intenso pues presenta una velocidad de liberación semejante a la formulación P250 (sin compuesto lipídico). El incremento del porcentaje de lípido en la formulación de un 15% o 33,33% origina moderada disminución en la liberación por lo que serán suficientes concentraciones en lípido inferiores al 15% para retardar la liberación de DK-T.

- **Del tratamiento térmico post compresión**

El tratamiento térmico aplicado a los comprimidos retiene el dexketoprofeno trometamol en la matriz disminuyendo en velocidad y cantidad el proceso de disolución/liberación.

Compritol® ATO 888 y precirol® 5 ATO liberan de forma análoga el DK-T desde las matrices. Las formulaciones con mayor concentración (15% ó 33,33 %) no originan diferencias en velocidad y cantidad de fármaco liberado (perfiles de liberación similares).

Concentraciones altas de compritol® HD5 en el comprimido incrementan la cantidad de fármaco liberado. Ello podría estar relacionado con el valor de HLB del lípido (HLB=5) que proporcionaría mayor hidrofília al sistema, promoviendo la liberación de dexketoprofeno trometamol.

- **Del estudio cinético**

La difusión Fickiana es el mecanismo de liberación predominante en los comprimidos PADAS/AINEs.

Los comprimidos de ketoprofeno con diferentes proporciones PADAS/excipientes de compresión muestran buenos ajustes a los modelos propuestos por Higuchi y Korsmeyer-Peppas. El valor del coeficiente n sugiere un transporte anómalo (difusión no Fickiana) en la que se combinan fenómenos de difusión y erosión. El predominio de K_d sobre K_r en la ecuación de Peppas-Sahlin indica que la difusión es el principal mecanismo de liberación. La liberación de DK-T desde los comprimidos con PADAS/excipientes de compresión se realiza según una cinética de primer orden.

La liberación de DK-T de las formulaciones con distintas proporciones de PADAS/lípido, sin tratamiento térmico o sinterizadas, se ajustan a los modelos propuestos por Higuchi y Korsmeyer-Peppas por lo que la difusión es el mecanismo más importante en la liberación de DK-T.

La aplicación de **microscopía electrónica de barrido ambiental (ESEM)** al estudio del desarrollo galénico de comprimidos matriciales de PADAS y de PADAS/lípido/DK-T ha resultado ser una técnica útil en los estudios de disolución/liberación. Ha permitido conocer la estructura de la matriz a través de las microfotografías de superficie y sección transversal del comprimido antes y después de la liberación de DK-T y la acción del tratamiento térmico sobre estas fórmulas matriciales.

*REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

Alcalá M. Utilización de la espectroscopía NIR en el control analítico de la industria farmacéutica. Desarrollos iniciales en PAT. [Tesis]. [Barcelona]: Universitat Autònoma de Barcelona; 2006.

Aleksovski A, Van Bockstal PJ, Roškar R, Sovány T, Regdon G, De Beer T, Vervaet C, Dreu R. Comparison of metoprolol tartrate multiple-unit lipid matrix systems produced by different technologies. *Eur J Pharm Sci.* 2016; 88: 233–245.

Alfrey EF, Gurnee EF, Lloyd WG. Diffusion in glassy polymers. *Journal of Polymer Science.* 1966; Part C, 12: 249-261.

Alla A, Oxelbark J, Rodríguez-Galán A, Muñoz-Guerra S. Acylated and hydroxylated polyamides derived from L-tartaric acid. *Polymer.* 2005; 46: 2854-2861.

Álvarez C. Influence of enantiomorphism on the solubility and dissolution rate of different racemic drugs. [Tesis]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid, 2002.

Amit K, Mahalaxmi R, Srinivas P, Deepak K. Enhancement of solubility and dissolution of poorly soluble drug: Ketoprofen as a model drug. *J Chem Pharm Res.* 2011; 3 (1): 268-276.

Anderson E, Noble M, Garty S, Hongyan M, Bryers J, Shen T, Ratner B. Sustained release of antibiotic from poly(2-hydroxyethyl methacrylate) to prevent blinding infections after cataract surgery. *Biomaterials.* 2009; 30: 5675-5681.

Ando T, Kanay Y, Asahina K. Changes in physical characteristics of ethylaminobenzoate tablets during storage. *Chem Pharm Bull.* 1985; 33: 3440-3446.

Angelova N, Hunkeler D. Rationalizing the design of polymeric biomaterial. *Trends Biotechnol.* 1999; 17: 409-421.

Anselmo AC, Mitragotri S. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems. *J Control Release.* 2014; 190: 15–28.

Aran JL, Brossard C. Mise au point et developpement technologiques de matrices hydrophiles par compression directe sur machine rotative. *Sci. Tech Pharm.* 1985; 1: 516-522.

Aravamudhan A, Ramos DM, Nada AA, Kumbar SG. Natural Polymers: Polysaccharides and Their Derivatives for Biomedical Applications. *Natural and Synthetic Biomedical Polymers.* Elsevier Inc. 2014; 67-89.

Auton ME. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2ª edición (2004).

Ayyappan J, Umapathi P, Quine D. Development and evaluation of a directly compressible co-processed multifunction sustained release agent for gliclazide sustained release tablets, *Pharm. Sci. Res.* 2010; 2: 394–400.

Azarmi S, Ghaffari F, Lobenberg R, Nokhodchi A. Mechanistic evaluation of the effect of thermal treating on Eudragit RS matrices. *Il Farmaco.* 2005; 60: 925-930.

Baccarin MA, Evangelista RC, Lucinda-Silva RM. Ethylcellulose microspheres containing sodium diclofenac: development and characterization. *Acta Farm. Bonaerense.* 2006; 25 (3):401-404.

Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clinical pharmacokinetic.* 2001; 40: 245-262.

Barreneche C, Gil A, Sheth F, Fernández AI, Cabeza LF. Effect of D-mannitol polymorphism is its thermal energy storage capacity when it is used as PCM. *Solar energy.* 2013; 94: 344-351.

Barthelemy P, Laforet JP, Farah N, Joachim J. Compritol 888 ARO, an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 1999; 47:87-90.

Bhamre V. Stability study of stavudine sontered matrix tablet. *International Research Journal of Pharmacy.* 2013; 4 (1): 182-186.

Billa N, Yuen KH, Peh K. Diclofenac Release from Eudragit- Containnig Matrices and Effects of Thermal Treatment. *Drug and Develop. and Ind. Pharma.* 1998; 24 (1): 45-50.

Blanco M, Alcalá M, González J, Torras E. Near infrared spectroscopy in the study of polymorphic transformations. *Analytica Chimica Acta.* 2006; 567: 262-268.

Botha SA, Lotter AP. Compatibility study between ketoprofen and tablet excipients using differential scanning calorimetry. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1989; 15: 415-426.

Botha SA, Lotter AP. Compatibility study between naproxen and tablet excipients using differential scanning calorimetry. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1990; 16: 673-683.

- Brian J, Sweetman FRCP, PhD, MD. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral). *Acute Pain*. 2003; 4: 109-115.
- Brittain HG, Bogdanowich SJ, Bugay DE, DeVincentis J, Lewen G, Newman AW. Physical characterization of Pharmaceutical solids. 1991; 8: 963-973.
- Bruni G, Berbenni V, Milanese C, Girella A, Cofrancesco P, Bellazzi G, Marini A. Physico-chemical characterization of anhydrous D-mannitol. *J. Thermal Anal. Calor*. 2009; 95: 871-876.
- Brubach JB, Jannin V, Mahler B, Bourgaux C, Lessieur P, Roy P, Ollivon M. Structural and thermal characterization of glyceryl behenate by X-ray diffraction coupled to differential calorimetry and infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007; 336: 248–256.
- Buonerba C. A comprehensive outlook on intracerebral therapy of malignant gliomas. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2011; 80: 54-68.
- Campiñez MD, Ferris C, De Paz MV, Aguilar-de-Leyva A, Galbis J, Caraballo I. A new biodegradable polythiourethane as controlled release matrix polymer. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 480: 63–72.
- Caraballo I, Millán M, Rabasco AM, Leuenberger H. Zero-order periods in inert matrices. Influence of the distance to the percolation threshold. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. 1996; 71: 335-339.
- Carli F, Simioni L. The effect of compression on the capillary microstructure of tablets. *J Pharm Pharmacol*. 1981; 33: 129-135.
- Carbacoso AM, Chiappetta DA, Hocht C, Blake MG, Boccia MM, Baratti CM, Sosnik A. In vitro/in vivo characterization of metl molded gabapentin-loaded poly (epsilon- caprolactone) implants for sustained release in animal studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2008; 70: 666-673.
- Casas M, Ferrero C, Jiménez-Castellanos MR. Graft tapioca starch copolymers as novel excipients for controlled-release matrix tablets. *Carbohydrate Polymers*. 2010; 80: 71–77.
- Cevik E, Cinar O, Salman N, Bayir A, Arziman A, Ardic S, Youngquist ST. Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dexketoprofen trometamol for the treatment of renal colic. *American Journal of Emergency Medicine*. 2012; 30: 1486-1490.

- Chadha R, Bhandari S. Drug–excipient compatibility screening—Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014; 87: 82-97.
- Chatterjee L, Rades T, Tucker IG. Mechanical properties of excipients do not affect polymer matrix formation. *Int J Pharm*. 2010; 384: 87-92.
- Chawhan M, Weiner A, Bhagat H. Drug delivery: Ophthalmic Route. En: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. ed. Swarbrick J. 2007; 2:1220-1225.
- Chena Q, Lianga S, Thouas GA. Elastomeric biomaterials for tissue engineering. *Progress in Polymer Science*. 2013; 38: 584–671.
- Chien YW, Lin S. Drug delivery: Controlled release. En: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. ed. Swarbrick J. 2007; 6: 3726-3751.
- Colthrust MJ, Williams R L, Hiscott PS, Gierson I. Biomaterials used in the posterior segmnt of the eye. *Biomaterials*. 2000; 21: 649-665.
- Collet J, Moreton C. Forma farmacéutica oral de liberación modificada. En: *Farmacia: Ciencia y diseño de formas farmacéuticas*. ed: Aulton M, 2004.
- Costa E, Arancibia A, Aiache JM. Sistemas matriciales. *Acta Farm.Bonaerense*. 2004; 2(2): 259-265.
- Costa P, Sousa JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci*. 2001; 13: 123-133.
- Cranck J. *The Mathematics of diffusion*. 2nd Ed. Oxford University Press, 1975.
- Dabbagh MA, Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE. Effects of polymer oparticle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose. *Int. J. Pharm*. 1996; 140 (1): 85-95.
- Danjo K, Otsuka A. The effect of temperature on diametral compression strength of delta-phenylbutazon and barbital (form II) tablets. *Chem Pharm Bull*. 1988; 36: 763-768.
- Day M, Cooney JD, Shaw K, Watts J. Thermal analysis some environmentally degradable polymers. *J. Thermal Anal. Calorimetry*. 1998; 52: 261-274.
- D’Emanuele A, Dinarvand R. Preparation, characterization, and drug release from thermoresponsive microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*. 1995; 118: 237-242.

Derakhshandeh K, Soleymani M. Formulation and in vitro evaluation of nifedipine controlled release tablet: Influence of combination of hydrophilic and hydrophobic matrix forms. *Asian J. Pharm.* 2010. 4 (4), 185-193.

Devi K, Bhosale UV. Formulation and optimization of polymeric nano drug delivery system of acyclovir using 32 full factorial design. *Int. Journal of Pharm. Tech Research.* 2009; 1 (3): 644-653.

Domenech J, Martínez J, Pla JM. *Biofarmacia y farmacocinética: biofarmacia. Volumen II. Síntesis*, 1998.

Duvvuri S, Gaurav K, Ashim KM. Effect of polymer blending on the release of ganciclovir from PLGA microspheres. *Pharmaceutical research.* 2006; 24 (1): 215-223.

Eaves T, Walker SE, Ganley J, UK Patent Application. 1981;1: 598-458.

Elsaesser F, Hayashi S, Parvizi N, Ellendorf F. In vitro characterization of secretion rates from silastic micropellets containing estradiol. *Steroids.* 1989; 54 (2): 159-168.

Enayatifard R, Saeedi M, Akbari J, Haeri Y. Effect of hydroxypropyl methylcellulose and ethyl cellulose content on release profile and kinetics of diltiazem HCl from matrices. *Tropical Journal of Pharmaceutical research.* 2009; 8 (5): 425-432.

Farfadih B, Borodkin S, Buddenhagen JD. Drug Delivery from methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer matrix. I. Kinetics of release. *J Pharm Sci.* 1971; 60: 209-212.

Fernandez-Arévalo M, Holgado-Villafuerte MA, Gines-Dorado JM, Rabasco-Alvarez AM. Effects of different fillers and wetting liquids on the dissolution behavior of carteolol hydrochloride controlled released inert matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 1993; 95: 117-125.

Ferrero C, Jiménez-Castellanos MR. In vitro release testing of matrices based on starch-methylmethacrylate copolymers: Effect of tablet crushing force, dissolution medium pH and stirring rate. *Int. J. Pharm.* 2014; 461: 270- 279.

Flórez J. *Farmacología humana* 4ª ed. Masson, 2014.

Folkman J, Long DM. The use of silicic rubber as a carrier for prolonged drug therapy. *J. Surg. Res.* 1964; 4: 139-142.

Ford JL, Timmins P. *Pharmaceutical Thermal Analysis: Techniques and Applications.* Ellis Horwood Limited. London, 1989.

- Freire G, Petrovick M, Thommes M, Breitzkreutz J. Spheronization of solid lipid extrudates: A novel approach on controlling critical process parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015; 92: 15–21.
- Fuertes I, Caraballo I, Miranda AM. M. Study of critical points of drug with different solubilities in hydrophilic matrices. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010; 383: 138-146.
- Furlanetto S, Cirri M, Maestrelli F, Cort IG, Mura P. Study of formulation variables influencing the drug release rate from matrix tablets by experimental design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006; 62: 77-84.
- Gaspar R, Duncan R. Polymeric carriers: Preclinical safety and the regulatory implications for design and development of polymer therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009; 61: 1220–1231.
- Giunchedi P, Maggi L, Conte U, Caramella C. Ketoprofen pulsatile absorption from “multiple unit” hydrophilic matrices. *International Journal of Pharmaceutics*. 1991; 77: 177-181.
- Gökce M, Akata R, Kiremitci-ümüsderelioglu M. 5-FU loaded PHEMA drainage implants for glaucoma-filtering surgery: device design and in vitro release kinetics. *Biomaterials*. 1996; 17 (9): 941-949.
- González-Rodríguez ML, Fernández-Hervás MJ, Caraballo I, Rabasco AM. Design and evaluation of a new central core matrix Tablet. *Int. J. Pharm.* 1997; 146: 175-180.
- Grangeiro S, Stratmann RR, Albuquerque MM, Araújo AS, Matos JR, Rolim Neto PJ. In vitro evaluation of dissolution profiles and thermal properties of some commercial formulations of nevirapine tablets. *Acta Pharm. Bonaerense*. 2006; 25: 76-82.
- Grund J, Koerber M, Bodmeier R. Predictability of drug release from water-insoluble polymeric matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013; 85: 650–655.
- Grund J, Koerber M, Walther M, Bodmeier R. The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 2014; 469: 94-101.
- Grund S, Bauer M, Fischer D. Polymers in Drug Delivery-State of the Art and future trends. *Advanced Engineering Materials*. 2011; 13 (3): 61-87.

Gu B, Burgess DJ. Polymeric materials in drug delivery. Natural and Synthetic Biomedical Polymers. Elsevier, 2014.

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. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003; 260: 47–57.

Hasanzadeh D, Ghaffari S, Monajjemzadeh F, Al-Hallak MK, Soltani G Azarmi S. Thermal treating of acrylic matrices as a tool for controlling drug release. *Chem. Pharm. Bull.* 2009; 12: 1356-1362.

Hashem F, El-Shaboury M, Gabr K. Formulation and release kinetics of sustained release phenylpropanolamine hydrochloride granules and tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1994; 20, 1795-1809.

Heller J. Use of Polymers in Controlled Release of Active Agents. In: Robinson, J., Lee, V. (Eds.), *Controlled Drug Delivery*. 1987; 29: 179-212.

Herrero-Varell R; Molina-Martínez IT. PLA and PLGA microparticles for intravitreal drug delivery: an overview. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2007; 17 (1): 11-17.

Higuchi T. Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *Journal Society Cosmetics Chemical*. 1961a; 11: 85-97.

Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointments bases containing drugs in suspensions. *Journal Pharm. Science*. 1961b; 50: 874-875.

Hiremath SP, Saha RN. Design and study of rifampicin oral controlled release Formulations. *Drug Delivery*. 2004; 11 (5): 311–317.

Jannin V, Pochard E, Chambin O. Influence of poloxamers on the dissolution performance and stability of controlled-release formulations containing Precirol® ATO 5. *International Journal Pharm.* 2006; 309: 6-15.

Jannin V, Cuppok Y. Hot-melt coating with lipid excipients, *Int. J. Pharm.* 2013; 457: 480–487.

Jannin V, Rosiaux Y, Doucet J. Exploring the possible relationship between the drug release of Compritol®-containing tablets and its polymorph forms using micro X-ray diffraction. *Journal of Controlled Release*. 2015; 197: 158–164.

Jannin V, Cuppok Y. Hot-melt coating with lipid excipients, *International Journal Pharmaceutics*. 2013; 457: 480–487.

Jelvehgari M, Barar J, Valizadeh H, Delf B, Ziapour M. Preparation of diclofenac sodium composite microparticles with improved initial release property. *Transaction F: Nanotechnology. Scientia Iranica*. 2010; 17, (2): 79-89.

Jeong K, Seung Woo H, Kim CJ, Lee KH, Jeona JY, Lee SY, Kanga J, Leeb S, Choic YW. Formulation of a modified-release pregabalin tablet using hot-melt coating with glyceryl behenate. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 495: 1–8.

Jug M, Maestrelli F, Bragagni M, Mura P. Preparation and solid-state characterization of bupivacaine hydrochloride cyclodextrin complexes aimed for buccal delivery. *Journal of Pharmaceutical And Biomedical Analysis*. 2010; 52: 9-18.

Katz AR, Tumer RJ. *Surg Gynecol Obstet*. 1970; 131-701.

Kaul D, Venkataram S. Sustained release tablet formulation for a new iron chelator. *Drug Dev. Ind. Pharm*. 1992;18, 1023-1035.

Khan M, Rehman N, Ahmed S, Ashraf M, Mooshin S. Ethyl cellulose-based solid matrix system for sustaining release of naproxen. *Pak. J. Bio. Sci*. 2007;10 (4): 668-672.

Kim S, Kim J-H, Jeon O, Kwonb IC, Park K. Engineered polymers for advanced drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009; 71: 420–430.

Kincl M, Vreçer F, Veber M. Characterization of factors affecting the release of low- solubility drug from prolonged release tablets. *Anal. Chem. Acta*. 2004; 502 (1): 107–113.

Kondaiah A. Design of controlled release non-erodible polymeric matrix tablet tablets of theophylline using sintering technique. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*. 2002; 64: 239-243.

Korsmeyer RW, Lustig SR, Peppas NA. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. I. Mathematical modelling. *J. Polymer. Sci. Polymer. 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. Polymer. Sci. Polymer. Phys.* 1986b; 24: 409-434.
- Kuentz M, Holmb R, Elder DP. Methodology of oral formulation selection in the pharmaceutical industry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2016; 87: 136–163.
- Kulkarni RJ, Moore EG, Hegyeli AF, Leonard F. J. *Biomed. Mater Res.* 1971; 5:169.
- La Fisco M, Marchetti M, Gomez Morales J, Hernandez-Hernandez MA, García Ruiz JM, Roveri N. Silica gel template for calcium phosphates crystallization. *Crystal Growth and Design.* 2009; 9: 4912-4921.
- Laakso T, Edman P, Brunk U. Biodegradable microspheres. VII: Alterations in mouse liver morphology after intravenous administration of polyacryl starc microparticles with different biodegradability. *J. Pharm. Sci.* 1988; 77: 138-144.
- Lakshmi SN, Cato TL. Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery. *Adv. Biochem Engin/Biotechnol.* 2006; 102: 47-90.
- Lamas C, Bregni C, Marinelich D, Salamano M. Microesferas de hidrogeles conteniendo flutamida para la elaboración de comprimidos de liberación sostenida. *Acta Farm. Bonaerense.* 1999; 18 (2):103-108.
- Lamoudi L, Chaumeil JC, Daoud K. Swelling, erosion and drug release characteristics of Sodium. Diclofenac from heterogeneous matrix tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2016; 31: 93-100.
- Langer R, Cima LG, Tamaand JA, Wintermantel E. Future directions in biomaterials. *Biomaterials.* 1990; 11: 738-745.
- Lee PI. Kinetics of drug release from hydrogels matrices. *J. Control Release.* 1985; 2: 277-288.
- Levis SR, Deasy PB. Production and evaluation of size reduced grades of microcrystalline cellulose. *Int, J. Pharm.* 2001; 213: 13-24.
- Ley 29 de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, 2006.
- Li JH. The sintering of ibuprofen. Ph D. Dissertation. Purdue University. West Lafayette, IN. 1990.

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. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006; 324: 152–157.

Li L, Li J, Si S, Wang L, Shi C, Sun Y, Liang Z, Mao S. Effect of formulation variables on in vitro release of a water-soluble drug from chitosane sodium alginate matrix tablets. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2015; 10: 314-321.

Lin SY., Lin TL. Different types of direct compressible excipients affecting the release behavior of theophylline controlled-release tablets containing Eudragit resins. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993; 13: 1613-1621.

Liu J, Zhang F, McGinity J.W. Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2001; 52 (2): 181-190.

Luk CL, Jane HL. Sintering in pharmaceuticals. Swarbrick and Boylan JC (2nd eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 14: 87–101. Marcel Dekker, New York, 1996.

Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained released hydrophilic matrices. *J Control Release*. 2011: 154: 2-19.

Maestrelli F, Zerrouk N, Cirri M, Mura P. Comparative evaluation of polymeric and waxy microspheres for combined colon delivery of ascorbic acid and ketoprofen. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 485: 365-373.

Mainardi F, Maggioni F, Pezzola D, Zava D, Zanchin G. Dexketoprofen Trometamol in the acute treatment of migraine attack: A phase II, randomized, double-blind, crossover, placebo controlled, dose optimization study. *The Journal of Pain*. 2014; 15: 388-394.

Maniruzzaman M, Islam MT, Halsey S, Amin D, Douroumis D. Novel Controlled Release Polymer-Lipid Formulations Processed by Hot Melt Extrusion. *AAPS PharmSciTech*. 2016; 17: 1.

Mao HQ, Kdaiyala I, Leong KW, Zhao Z, Dang W. Biodegradable polymers: poly (phosphoester)s. In Mathowitz E. (editor) *Encyclopaedia of Controlled Drug Delivery* (1): 45-60. New York: John Wiley and Sons, 1999.

Marinich JA, Ferrero C, Jimenez-Castellanos MR. Graft copolymers of ethyl methacrylate on waxy maize starch derivatives as novel excipients for matrix

tablet: Drug release and front movements kinetics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012; 80: 674-681.

Miller TA, York P. Physical and chemical characteristics of some high purity magnesium stearate and palmitate powders. *International Journal of Pharmaceutics*. 1985; 23: 55-67.

Miyagawa Y, Okabe T, Yamaguchi Y, Miyajima M, Sato H, Sunada H. Controlled-release of diclofenaco sodium from wax matrix granule. *Int. J. Pharm.* 1996; 138 (2): 215-224.

Moretto A, Tesolin L, Marsilio F, Schiavon M, Berna M, Veronese FM. Slow release of two antibiotics of veterinary interest from PVA hydrogels. *Farmaco*. 2004; 59 (1): 1-5.

Morita R, Honda R, Takahashi Y. Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS): I. Design of SCRS and its release controlling factor. *Journal of controlled release*. 2000; 63 (3): 297-304.

Muñoz A, Muñoz N, Monedero MC, Velasco MV, Jiménez Castellanos MR. Determinación de la fluidez de sólidos a granel (I). *Industria farmacéutica*. 1993; 8: 49-57.

Mura P, Manderioli A, Bramanti G, Furlanetto S, Pinzauti S. Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients. *Int. J. Pharm.* 1995; 119: 71-79.

Nair LS, Laurencin CT. Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery. *Adv. Biochem Engin/biotechnol*. 2006; 102: 47-90.

Nanjwade BK, Mhase SR, Manvi FV. Formulation of extended-release metformin hydrochloride matrix tablets, *Trop. J. Pharm. Res.* 2011; 10: 375-383.

Nesic M. Consolidation mechanism of ethyl cellulose and iron sulphate- ethyl cellulose system. *Acta Pharm. Jugosl.* 1997; 37:175-182.

Ojoe E, Mitie E, Cobo T, Olga V. Formulation and in vitro evaluation of theophylline-Eudragit sustained-release tablets. *Revista Brasileira de Ciencias Farmaceuticas*. 2005; 41 (3): 377-385.

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.

- Özyazıcı M, Gökçe EH, Ertan G. Release and diffusional modeling of metronidazole lipid matrices. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006; 63 (3): 331–339.
- O’Sullivan M, Clancy JM, Roche JF, Corrigan OI. Controlled delivery of oestradiol-17-b from silastic implants: in vitro and in vivo evaluation. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 1991; 3: 478-482.
- Palomo ME, Ballesteros MP, Frutos P. Analysis of diclofenac sodium and derivatives. *J Pharm Biom Anal.* 1999; 21: 83-94.
- Paredes N, Rodríguez-Galán A, Puiggalí J, Peraire C. Studies on the biodegradation and biocompatibility of a new poly (ester amide) derived from L-alanine. *J. Applied. Polym. Sci.* 1998; 69: 1537-1549.
- Park K. Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *Journal of Controlled Release.* 2014; 190: 3-8.
- Pawatekar TS, Rode RB. A review on sintering method in pharmaceutical sciences. *Asian J. Pharm. Rech.* 2014; 4, (2): 106-109.
- Pedersoli Junior JL. Effect of cellulose crystallinity on the progress of termal oxidative degradation of paper. *J. Applied. Polymer. Sci.* 1999; 78: 61-66.
- Peplow PV. Identification of two different rate-limiting echanism controlling the release of NSAIDs from silastic polymeric devices, and possible implications. *Prostaglandins leukotrienes and essential fatty acids.* 1993; 48 (5): 391-395.
- Peppas NA, Sahlin J.J. 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; 50:27-40.
- Petrovick GF, Pein M, Thommes M, Breitzkreutz J. Spheronization of solid lipid extrudates: A novel approach on controlling critical process parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2015; 92: 15–21.
- Pillai O., Panchagnula R. Polymers in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology.* 2001; 5: 447-451.
- Pilpei 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.

Pinank V, Vandana B, Patel P. Formulation, evaluation and optimization of sustained release matrix tablets of captopril. *J. Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2012; 4 (5): 77-78.

Pivette P, Faivre V, Brubach JB, Daste G, Ollivon M, Lesieur S. Polymorphism of glyceryl behenates: From the individual compounds to the pharmaceutical excipient. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2014; 183: 191–203.

Porter SC, Felton LA. Techniques to assess film coatings and evaluate film-coated products, *Drug Dev Ind Pharm*. 2010, 36 (2) 128–142.

Proikakis C, Mamouzelos N, Tarantili P, Andreopoulos A. Swelling and hydrolytic degradation of poly (lactic acid) in aqueous solutions. *Polymer Degradation and Stability*. 2006; 91 (3): 614-619.

Qing-Ri Cao, Tae-Wan Kim, Beom-Jin Lee. Photoimages and the release characteristics of lipophilic matrix tablets containing highly water-soluble potassium citrate with high drug loadings.

Qingguo X, Czernuszka JT. Controlled release of amoxicillin from hydroxyapatite-coated poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres. *Journal of Controlled Release: official journal of the controlled release society*. 2008; 127 (2): 146-153.

Quadir MA, Chanda E, Haider SS, Reza MD, Datta BK. Evaluation of ethylcellulose as matrices for controlled release drug delivery. *Pak. J. Pharm. Sci*. 2005; 18 (2): 29-34.

Rao J, Vijaya D, Panduranga K. Implantable controlled delivery systems for proteins based on collagen-PHEMA hydrogels. *Biomaterials*. 1994; 15 (5): 383-389.

Rao BS, Seshasayana A, Kumar RN. Studies on release of rifampicin from sintered matrix tablet. *Indian Journal of pharmaceutical science*. 2001; 63(5):371-378.

Rao BS, Seshasayana A, Himasankar K. Design and evaluation of ethylene vinyl acetate sintered matrix tablets. *Indian J Pharm Sci*. 2003; 65:496-502.

Rao M, Ranpise A, Borate S, Thanki K. Mechanistic evaluation of the Effect of sintering on compritol 888 ATO matrices. *AAPS Pharm Sci*. 2009; 10(2):355-360.

Rawat A, Burgess DJ. Effect of ethanol as a processing co-solvent on the PLGA microsphere characteristics, *Int. J. Pharm*. 2010. 394 (1–2) 99–105.

Ré MI, Biscans B. Preparation of microspheres of ketoprofen with acrylic polymers by a quasi-emulsion solvent diffusion method. *Powder Technology*. 1999; 101: 120-133.

Real Farmacopea Española, 2015. Ministerio de Sanidad y Consumo 5ª ed., (on line).

Reyes G, Deng H, Rajabi-Siahboomi R. Application of ethylcellulose in preparation of extended release theophylline inert matrix tablets by wet granulation. *American association of pharmaceutical scientists Annual meeting*, 2008.

Reza MS, Quadir MA, Haider S.S. Development of theophylline sustained release dosage form based on Kollidon_ SR Pak. *J. Pharm. Sci.* 2002; 15: 63–70.

Reza MS, Quadir MA, Haider SS. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2003; 6 (2):282–291.

Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for the description of solute release. II Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Control Release*. 1987; 5: 37-42.

Roblegg E, Jäger E, Hodzic A, Koscher G, Mohr S, Zimmer A, Khinast J. Development of sustained-release lipophilic calcium stearate pellets via hotmelt extrusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011; 79: 635–645

Roda A, Sabatini L, Mirasoli M, Baraldini M, Roda E. Bioavailability of a new ketoprofen formulation for once-daily oral administration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002; 241: 165-172.

Rodríguez-Galán A, Franco L, Puiggali J. Degradable poly(esteramide)s for biomedical applications. *Polymers*. 2011b;3:65–99.

Rodríguez MJ, Contreras D, Gálvez R, Castro A, Camba MA, Busquets C, Herrera J. Double-blind evaluation of short-term analgesics efficacy of orally administered dexketoprofen tometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003; 104: 103-110.

Rodríguez-Galán A, Fuentes L, Puiggali J. Studies on the degradability of a poly(esteramide) derived from L-alanine, 1, 12-dodecanodiol and 1,12-dodecanodioic acid. *Polymer*. 2000; 4: 5967-5970.

Rosiaux Y, Jannin V, Hughes S, Marchaud D. Solid lipid excipients . Matrix agents for sustained drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2014; 188: 18–30.

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.

Saad B, Hirt TD, Welti M, Uhlschmid GK, Neuenschwander P, Suter UW. *J. Biomed. Mater Res*. 1997; 36:65.

Sabino MA, González S, Márquez L, Feijoo JL. *Polymer Degrad Stab*. 2000; 69: 209.

Sangalli ME, Zema L, Maroni A, Foppoli A, Giordano F, Gazzaniga A. Influence of betacyclodextrin on the release of poorly soluble drugs from inert and hydrophilic heterogeneous polymeric matrices. *Biomaterials*. 2001; 22: 2647-2651.

Sarat CC, Das Sudip K. Effect of formulation variables on dissolution profile of diclofenac sodium from ethyl- and hydroxypropylmethyl cellulose tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1996; 22 (7): 555-559.

Sarker A, Haque A, Shrestha D, Kibria G, Jalil R. Investigation of in vitro release kinetics of carbamazepine from Eudragit RS PO and RL PO matrix tablets. *Tropical J. Pharm. Res*. 2009; 8 (2): 145-152.

Savaşer A, Özkan Y, İşimer A. Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium. *Il Farmaco*. 2005; 60:171-177.

Savolainen M, Herder J, Khoo C, Löfvqvist K, Dahlqvist C, Glad H, Juppo AM. Evaluation of polar lipid-hydrophilic polymer microparticles. *Int. J. Pharm*. 2003; 262, 47-62.

Chillin SU, Bruce CD, Shah NH, Malick AW, McGinity JW. Citric acid monohydrate as a release-modifying agent in melt extruded matrix tablets. *Int J of Pharm*. 2008; 361: 158-168.

Schmitt EA, Kendall P, Sun Y, Geoffroy JM. Rapid, practical and predictive excipient compatibility screening using isothermal microcalorimetry. *Thermochimica Acta*. 2001; 380, 175-183.

Skoog DA, Holler FJ, Nieman TA. Principios de Análisis instrumental. Mc Graw Hill, 2001.

Siepmann J, Peppas N. Mathematical modeling of drug delivery systems: Fifty years after Takeru Higuchi's model. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 18: 1-148.

Sinchaipanid N, Junyaprasit V, Mitrevej A. Application of hot-melt coating for controlled release of propranolol hydrochloride pellets. *Powder Tech*. 2004; 141: 203-209.

Singh R, Poddar SS, Chivate A. Sintering of wax for controlling release from pellets. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8 (3), Article 74.

Sinha D, Rohera BD. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2002; 16: 193-199.

Shao ZJ, Farooqui MI, Diaz S, Krishna AK, Muhammad, NA. Effects of formulation variables and post-compression curing on drug release from a new sustained-release matrix material: polyvinylacetate-povidone, *Pharm. Dev. Technol*. 2001; 6: 247-254.

Solinis MA, De La Cruz Y, Hernández RM, Gascón AR, Calvo B, Pedraz JL. Release of ketoprofen enantiomers from HPMC K100M matrices—diffusion studies. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002; 239: 61-68.

Sosnika A, Neves J, Sarmiento B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review *Progress in Polymer Science*. 2014; 39 (12): 2030-2075

Soulas D, Papadokostaki K. Regulation of proxiphylline's release from silicone rubber matrices by the use of osmotically active excipients and a multi-layer system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 408 (1-2):120-129.

Sudha BS, Sridhar BK, Srinatha A. Modulation of Tramadol Release from a Hydrophobic Matrix: Implications of Formulations and Processing Variables. *AAPS PharmSciTech*. 2010; 11: 1.

Sutanata W, Craig DQM, Newton JM. An evaluation of the mechanisms of drug release from glyceride bases. *J. Pharm. Pharmacol*. 1995; 47: 182-187.

Swarbrick J, Boylan JC.. *Encyclopedia of pharmaceutical technology. Flow properties of solids*. Marcel Dekker. New York. 2006; 6: 141-169.

Sweetman BJ, FRCP, PhD, MD. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral). *Acute Pain*. 2003; 4, 109-115.

Swuinyard EA, Gennaro AR. *Analgesics and antipiretics*, 18 th ed. Mack, 1990.

Szepes A, Fiebig A, Ulrich J, Szabó- Révész P. Structural study of lactose monohydrate subjected to microwave irradiation. *J. Therm. Anal. Calor*. 2007; 89: 757-760.

Tiwary AK, Sapra B, Jain S, *Recent Pat. Drug Delivery. Formul*. 2007; 1: 23.

Thombre Thombre GA, Cardinal JR. *Biopolymers for Controlled Drug Delivery*. En: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. eds. Swarbrick J, Boylan JC. 1990; 2: 61-86.

Tiwari SB, Krihna M, Raveendra P, Mehta P, Chowdary PB. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *AAPS PharmSciTech*. 2003; 4 (3): art. 31.

Tiwari S, DiNunzio J, Rajabi- Siahboomi. Drug-Polymer matrices for extended releas. En: Wilson C., Crowley P. (editores). *Controlled release in oral drug delivery*. 2011; 31-161.

Trigo RM, Blanco MD, Teijón JM, Sastre R. Anticancer drug, ara-C, release from PHEMA hydrogels. *Biomaterials*. 1994; 15:1181-1186.

Tu J, Shen Y, Mahalingman R, Jasti B, Li X. *Polymers in oral modified release systems*. En: *Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice*. 2010.

Ueda H, Tabata Y. *Adv Drug Delivery Rev*. 2003; 55: 501.

Uhrich KE, Cannizzaro SM, Langer RS, Shakesheff KM. Polymeric systems fo controlled drug release. *Chem*. 1999; 3181-3198.

United States Pharmacopoeia 37 ed., 2015. *National Formulary* Ed. The United States Pharmacopeial Convention. Rockville.

Vass S, Deng H, Rajabi-Siahboomi. Investigation of ethylcellulose in the preparation theophylline extended release inert matrix tablets. *American association of pharmaceutical scientists Annual meeting*, 2008.

Vaidya MP, Avachat AM. Investigation of the impact of insoluble diluents on the compression and release properties of matrix based sustained release tablets. *Powder Tech*. 2001; 214: 375-381.

Vera P, Zaoata L, Gich I, Mancebo J, Betbesé AJ. Hemodynamic and anti pyretic effects of paracetamol, metamizol and dexketoprofen in critical patients. *Med Intensiva*. 2012; 36: 619-625.

Vergote GJ, Vervaet C, Van Driessche I, Hoste S, De Smedt S, Demeester J, Jain RA, Ruddy N, Remon JP. An oral controlled release matrix pellet formulation containing nanocrystalline ketoprofen. *International Journal of Pharmaceutics*. 2001; 219: 81-87.

Vithani K, Maniruzzaman M, Slipper IJ, Mostafa S, Miolane C, Cuppok Y, Marchaud D, Douroumis D. Sustained release solid lipid matrices processed by hot-melt extrusion (HME). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013; 110: 403– 410.

Villanova JCO, Ayres E, Oréface RL. Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011; 79: 664–673.

Viness P, Reza F. Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method. *Journal of Controlled Release*. 1998; 55: 45-55.

Vithania K, Maniruzzamana M, Slippera IJ, Mostafab S, Miolanec C, Cuppok Y, Marchaudc D, . Douroumisa D. Sustained release solid lipid matrices processed by hot-melt extrusion (HME). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013; 110: 403–410.

Vueba ML, Batista de Carvalho LAE, Velga F, Sousa JJ, Pina ME. Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004; 58 (1): 51-59.

Wai-Yip T, Robinson J. Sistema de suministro de drogas de liberación controlada. En: *Farmacia Remington*. Ed. Panamericana, 2010; 2: 1047-1065.

Wahab A, Majid G, Akhkaq M, Rahim N, Hussain A, Zeb A, Rehman A, Ullah K. Pre-formulation investigation and in vitro evaluation of directly compressed ibuprofen-ethocel oral controlled release matrix tablets: a kinetic approach. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011; 5 (19): 2118-2127.

Wang SH, Yin L, Liang Z, Lu S, Zeng S. Stereoselective behavior of a novel biodegradable racemic ketoprofen injectable implant in rats. *Chirality*. 2007; 19: 769-774.

Wong TW. Alginate graft copolymers and alginate-co-excipient physical mixture in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy Pharmacology*. 2011; 63: 1497–1512.

Yasutaka W, Takashi M. Pseudo-polymorphism and crystalline transition of magnesium stearate. *Thermochimica Acta*. 1992; 196: 63-84.

Yucel E, Ozdemir Kol I, Duger C, Kaygusuz K, Gursoy S, Mimaroglu C. Bloqueo de los Nervios Ilioinguinal e Ilio-hipogástrico con Dexketoprofeno Intravenoso Mejora la Analgesia después de la Histerectomía Abdominal. *Rev Bras Anestesiología*. 2013; 63: 334-339.

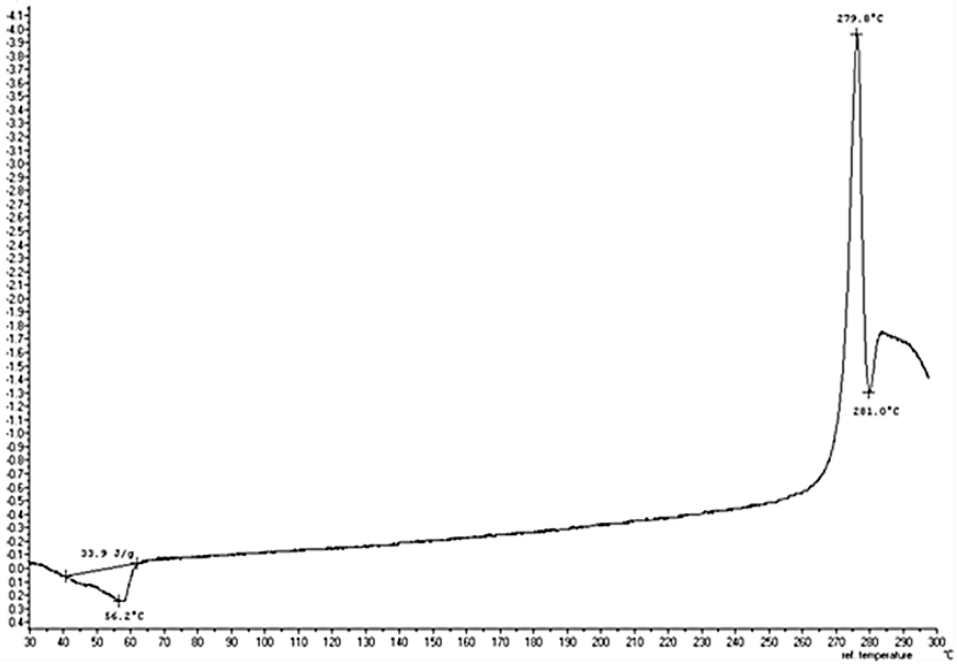
Zema L, Loreti G, Melocchi A, Maroni A, Gazzaniga A. Injection molding and its application to drug delivery. *J. Control. Release*. 2012; 159: 324–331.

Zhang YE, Schwartz JB. Effect of diluents on tablets integrity and controlled drug release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000; 26: 761-765.

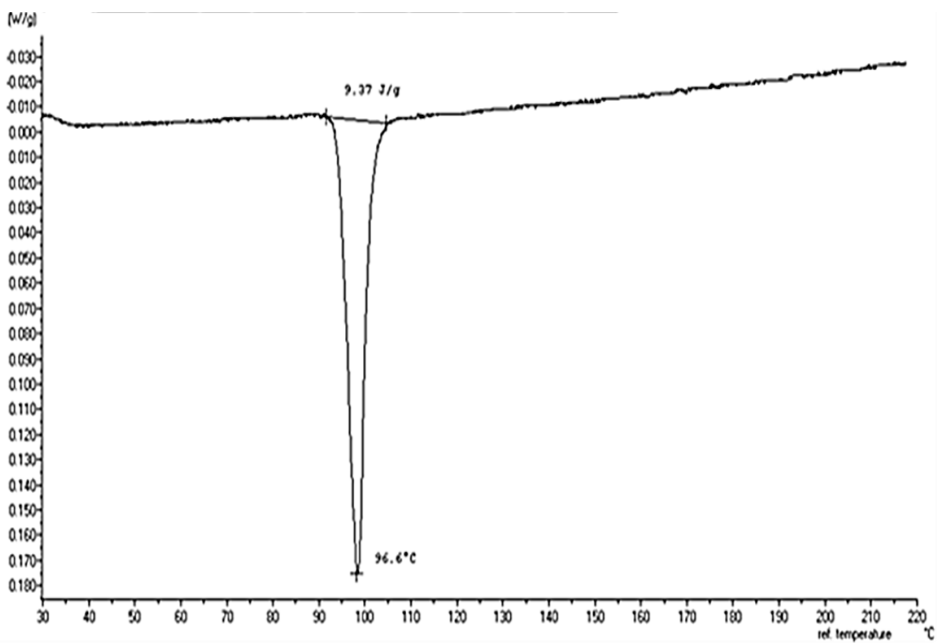
Zhang YE, Schwartz JB. Melt granulation and heat treatment for wax matrix controlled drug release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2003; 29: 131-138.

ANEXO I:
CALORIMETRÍA
DIFERENCIAL DE BARRIDO
(DSC)

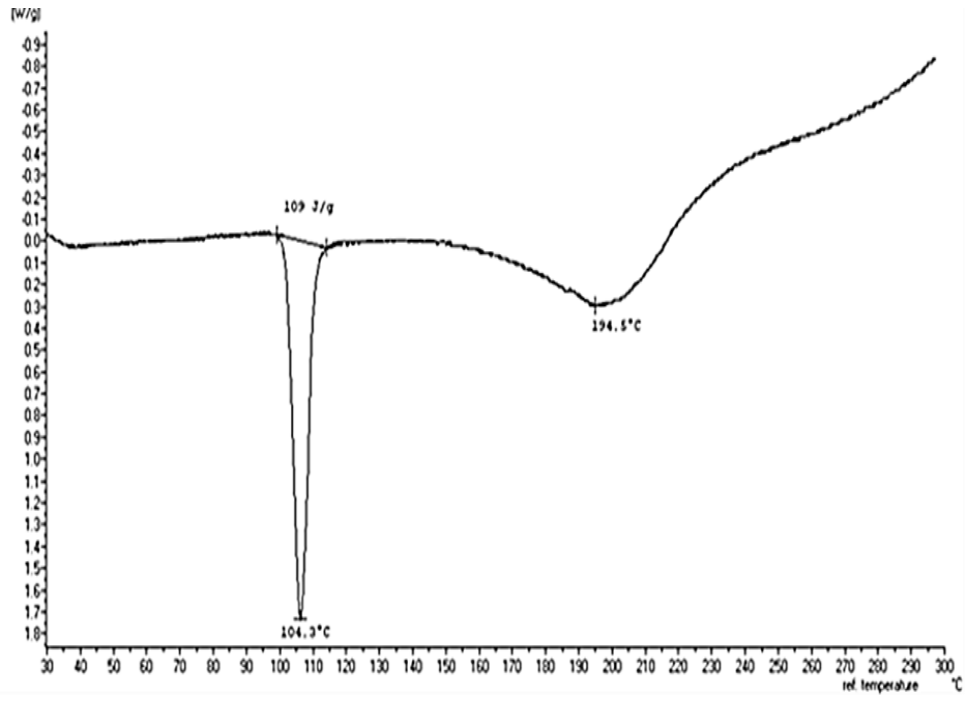
Diclofenaco sódico



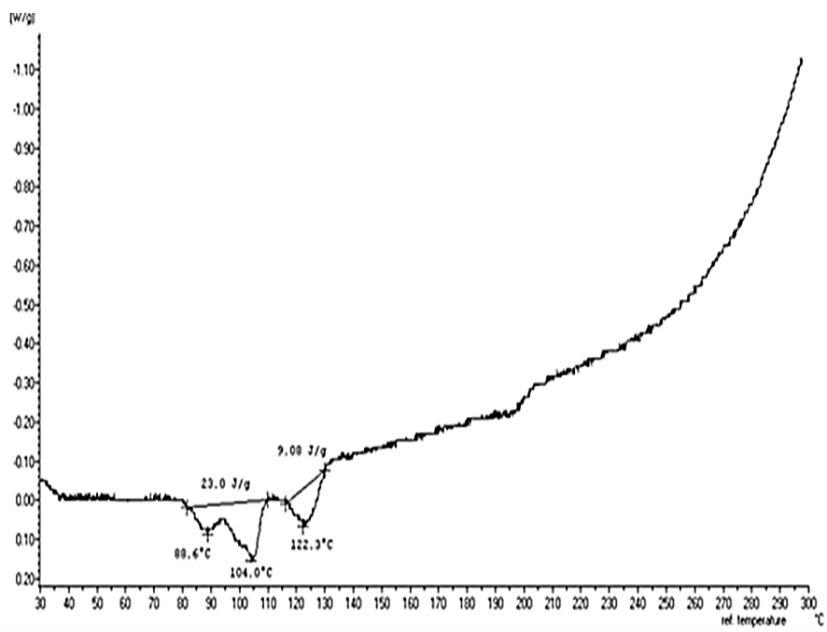
Ketoprofeno



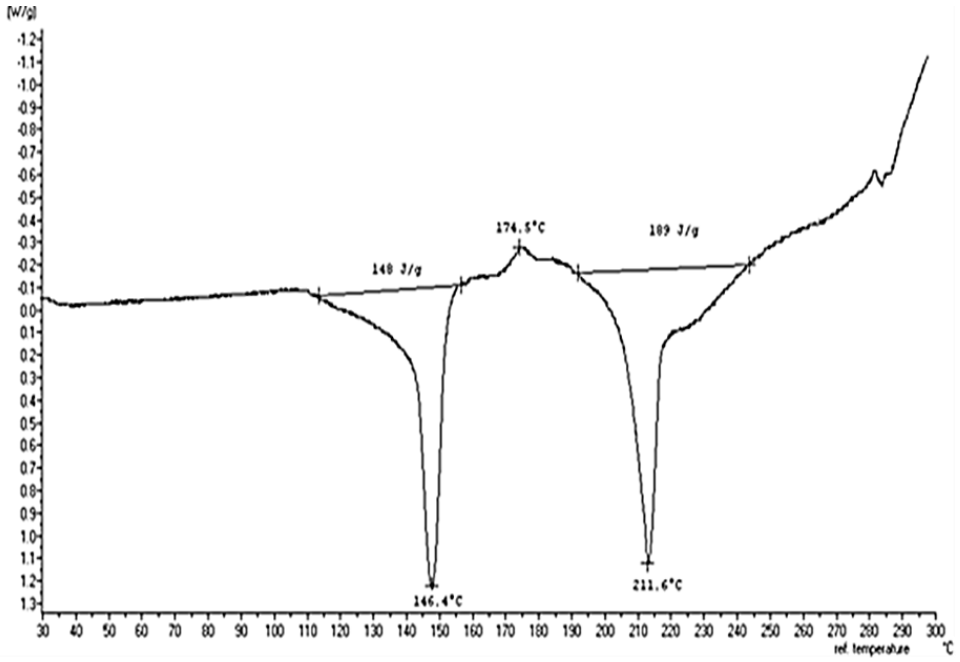
Dexketoprodeno trometamol



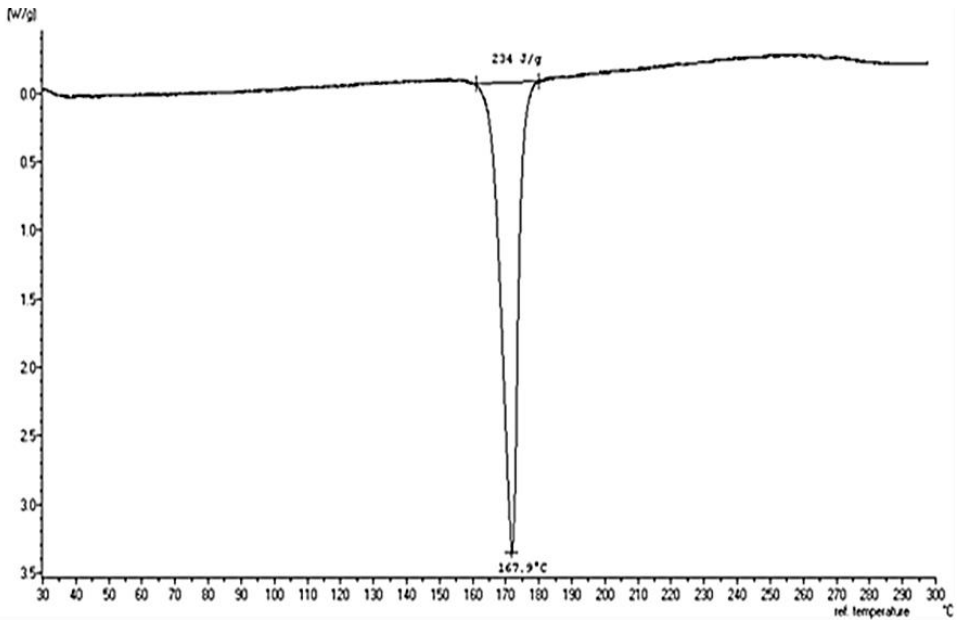
PADAS



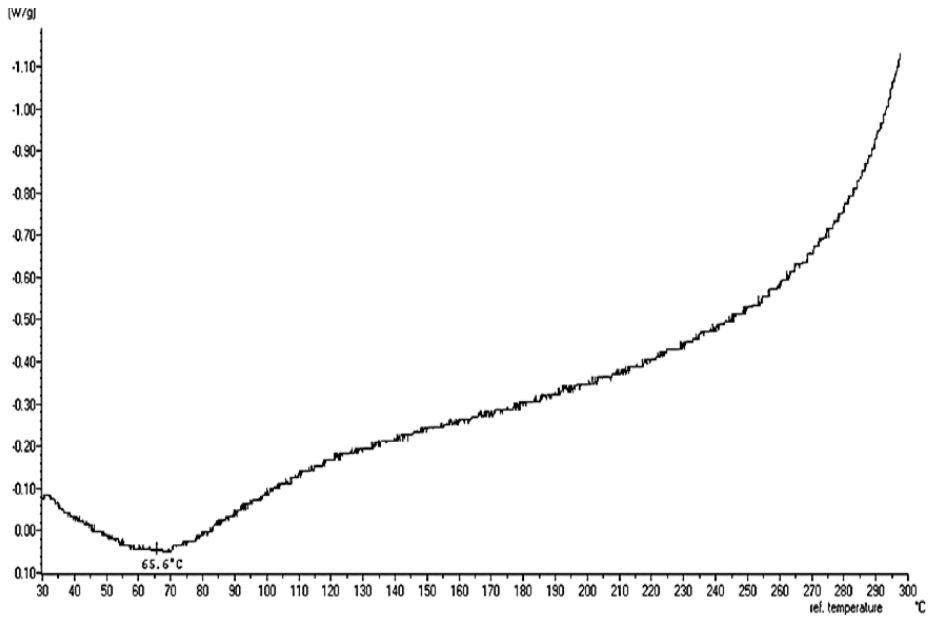
Lactosa



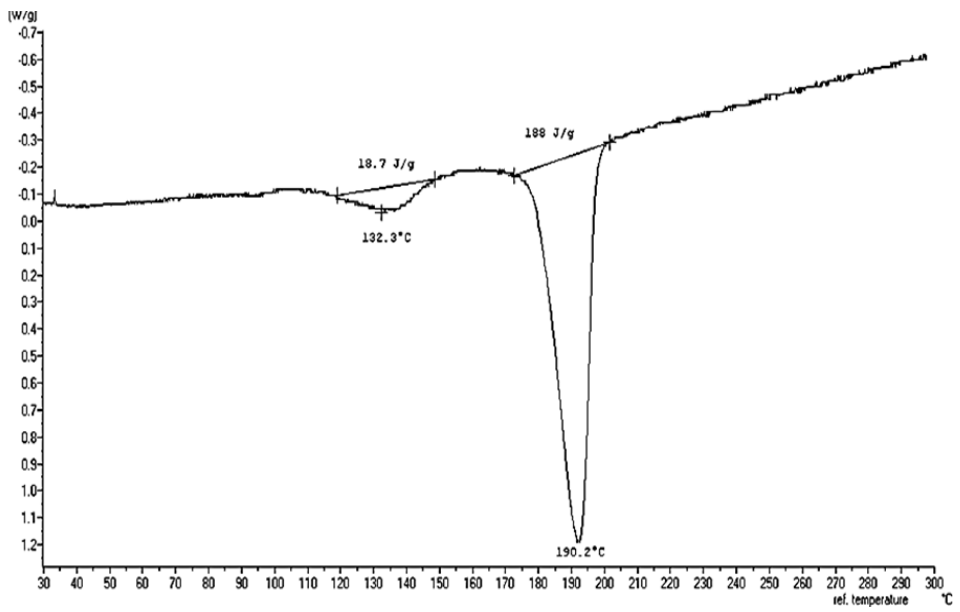
Manitol



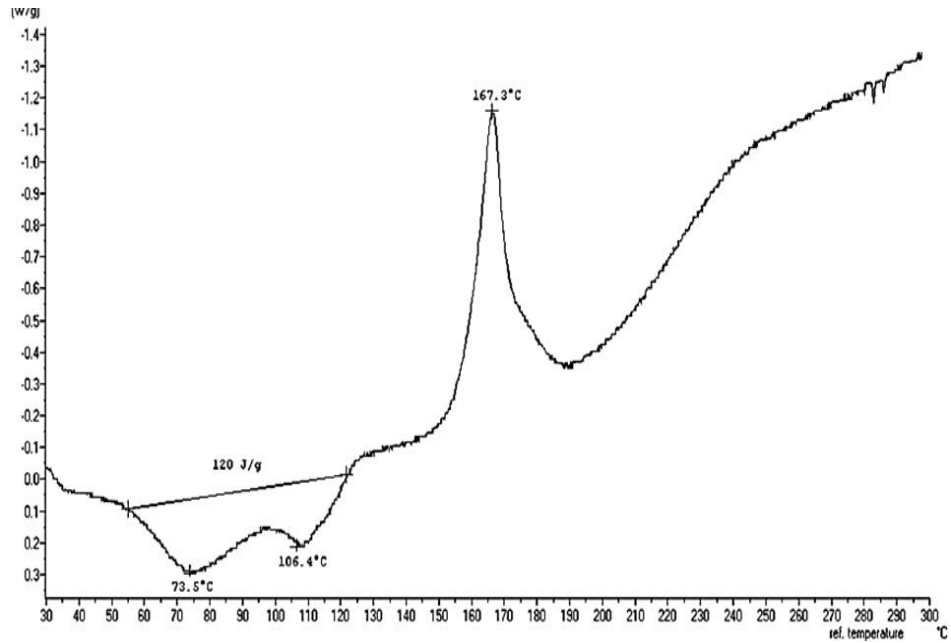
Celulosa microcristalina



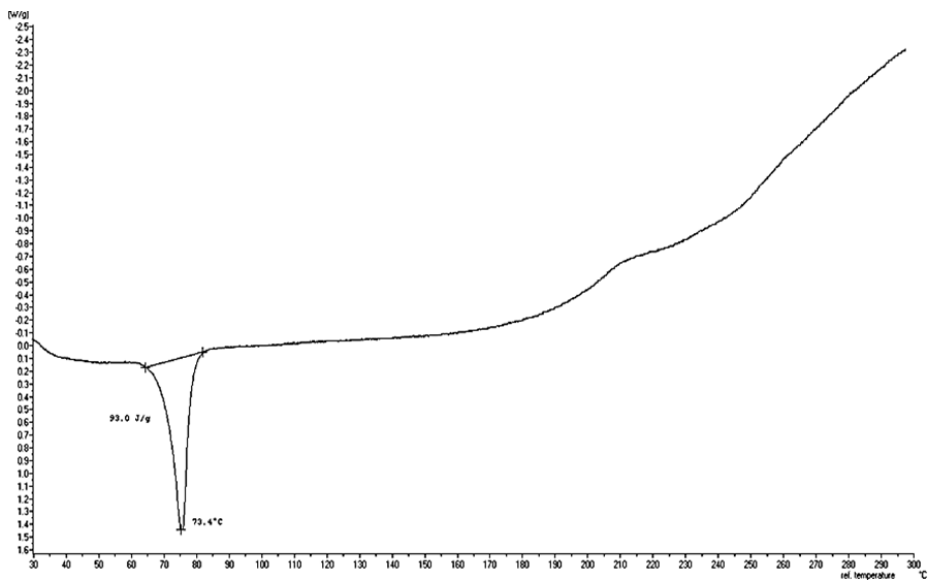
Fosfato básico dicálcico



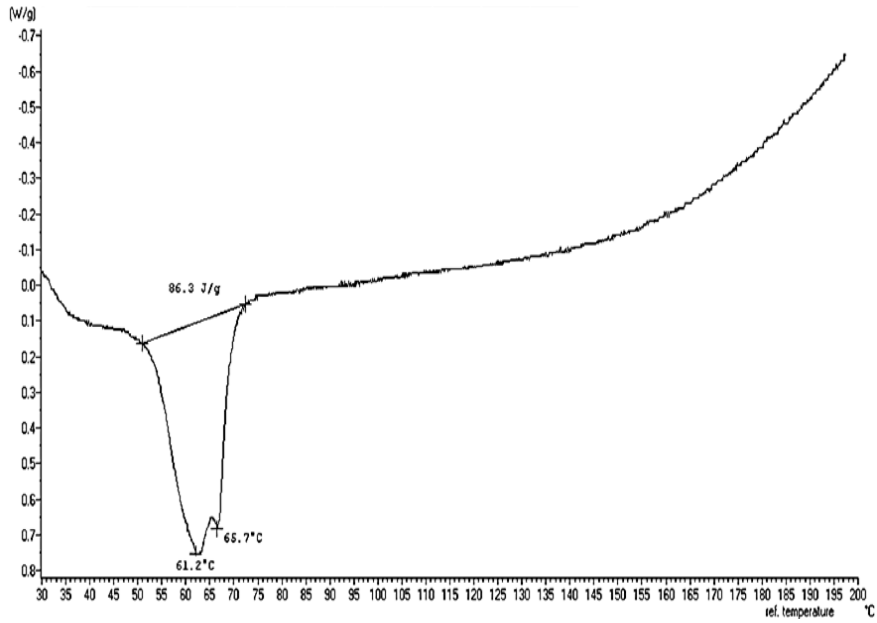
Estearato magnésico



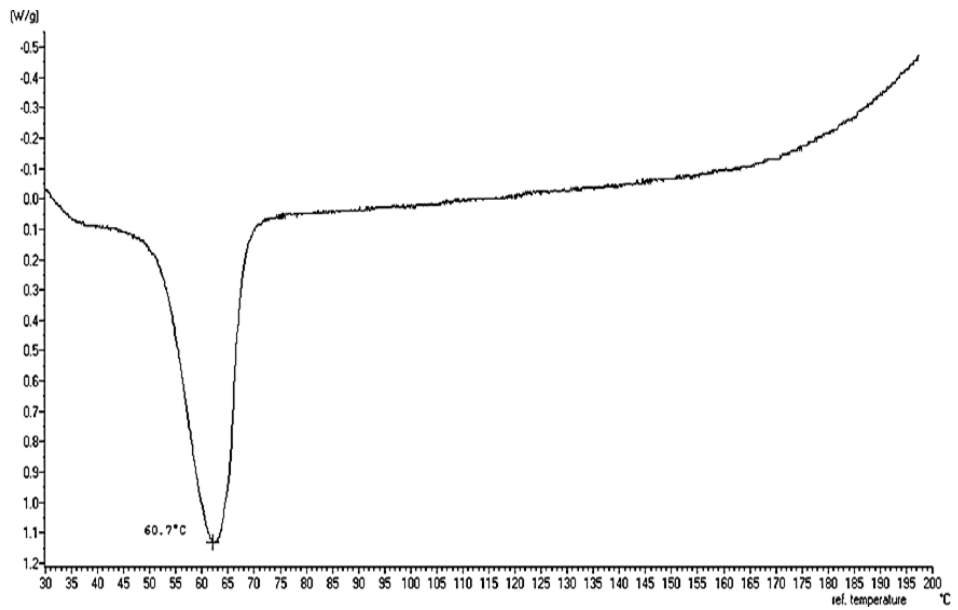
Comprito® I ATO 888



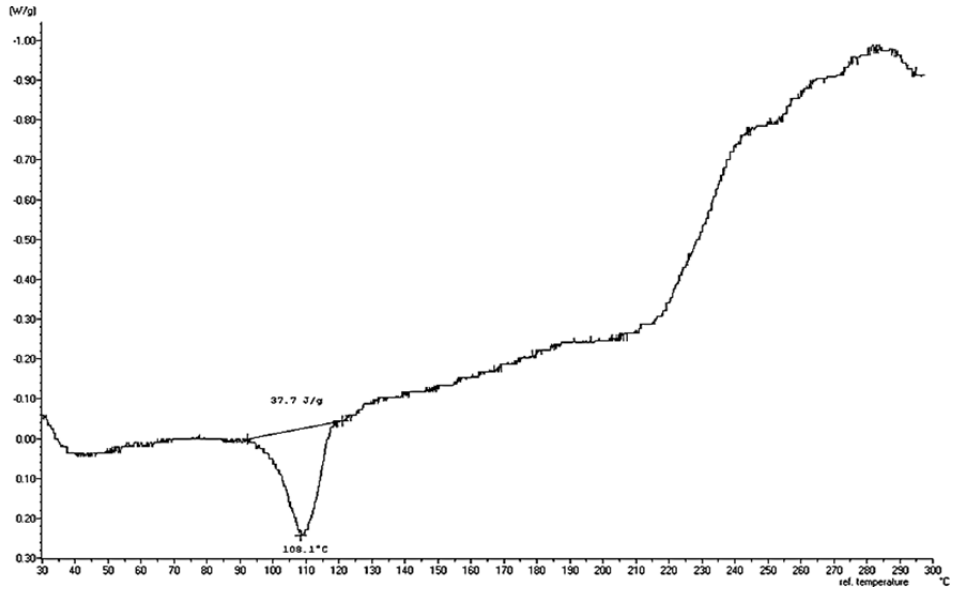
Comprito® I HD5



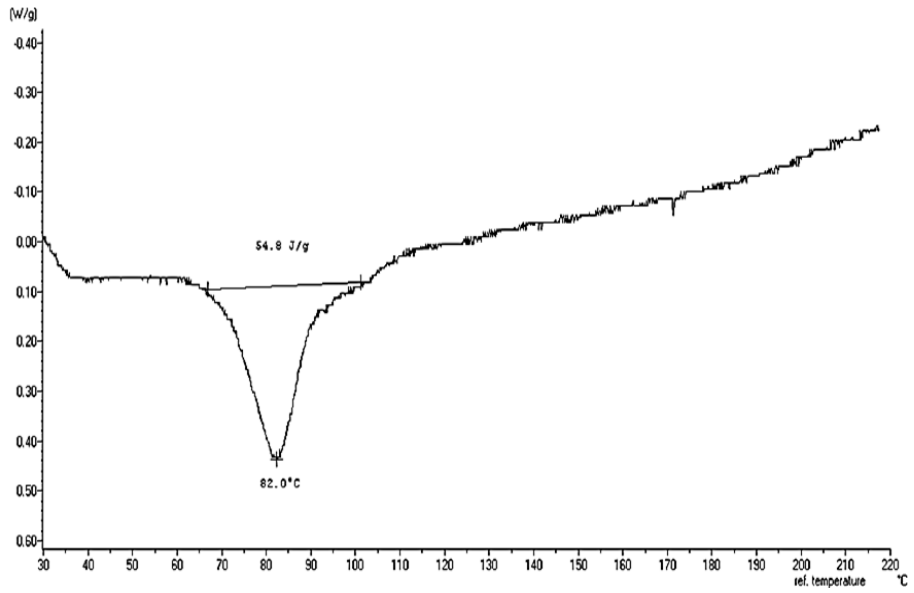
Precirol® 5 ATO



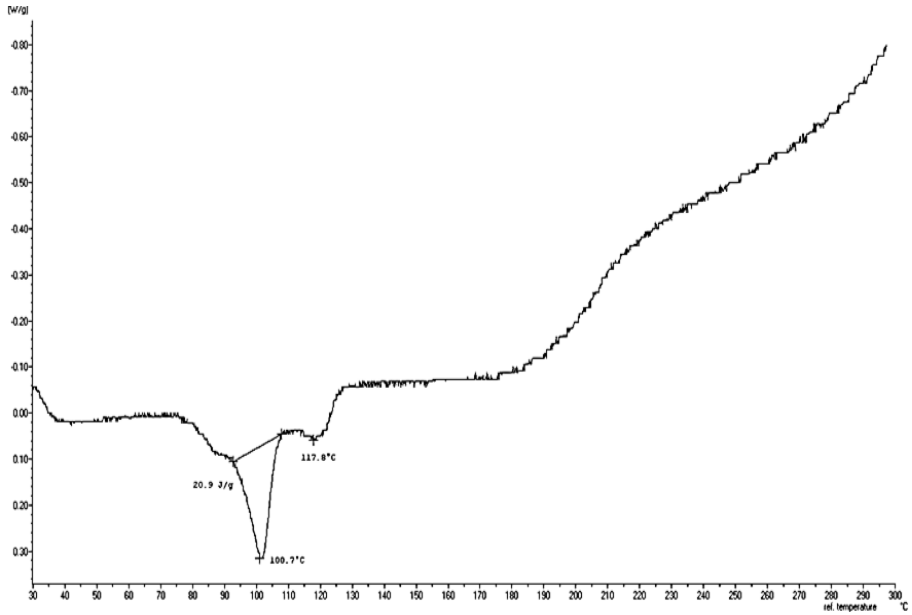
DF P200



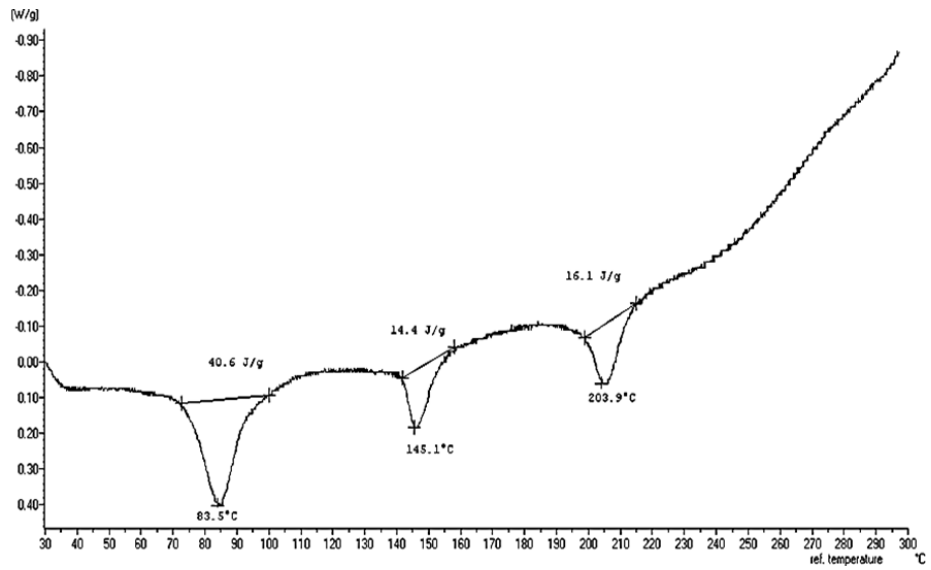
K P200



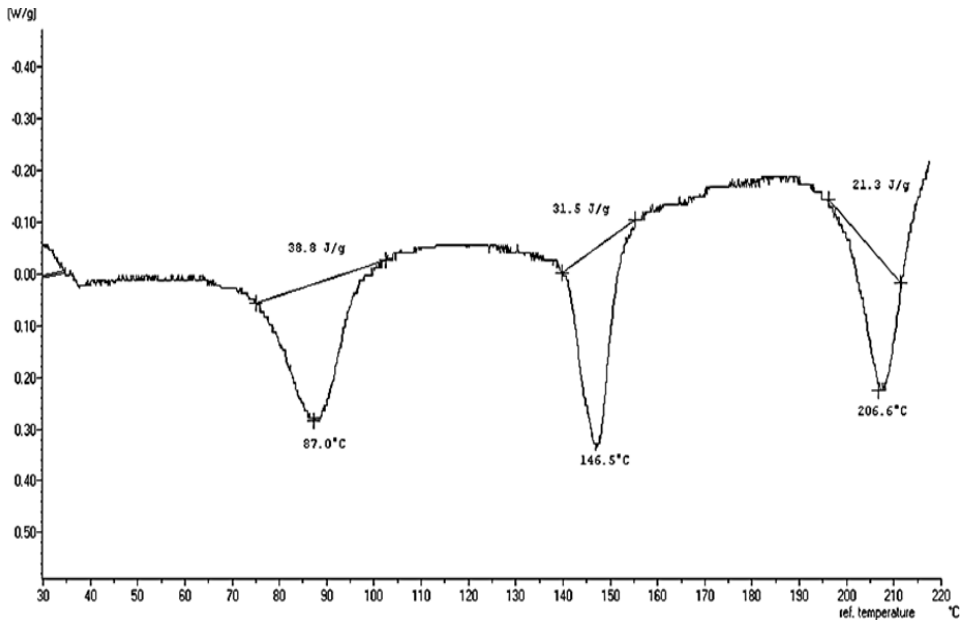
DK-T P200



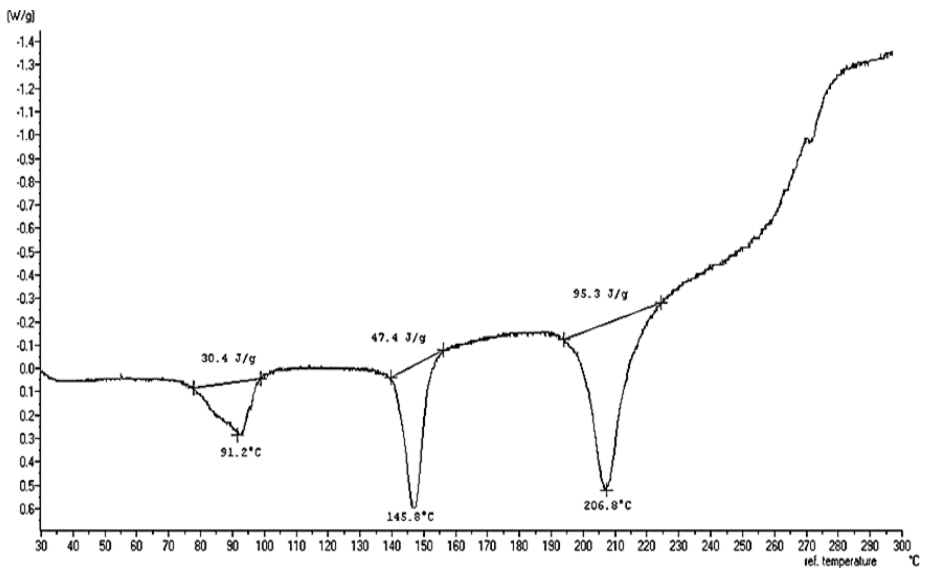
K P150 L



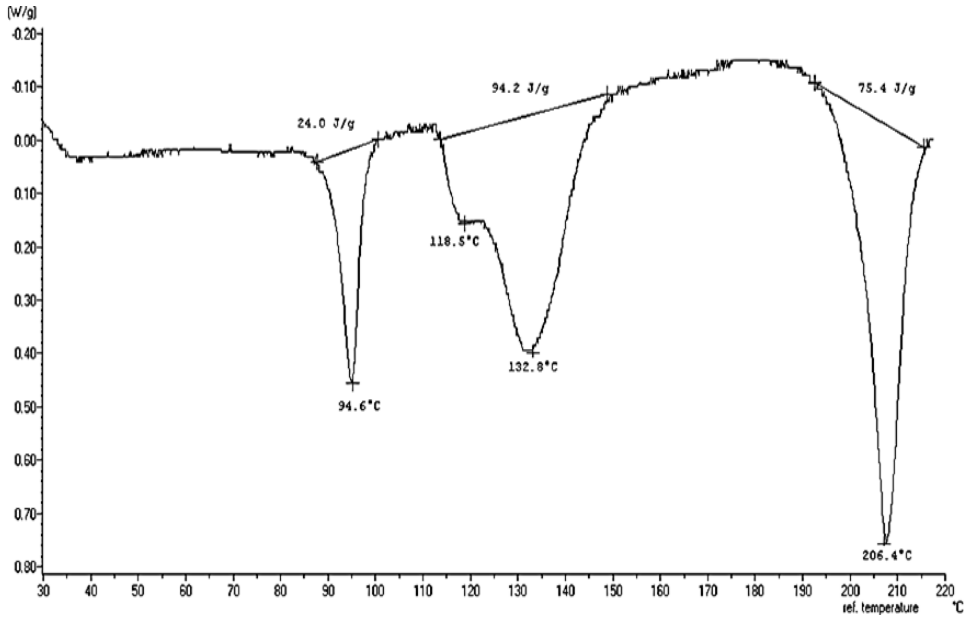
K P100 L



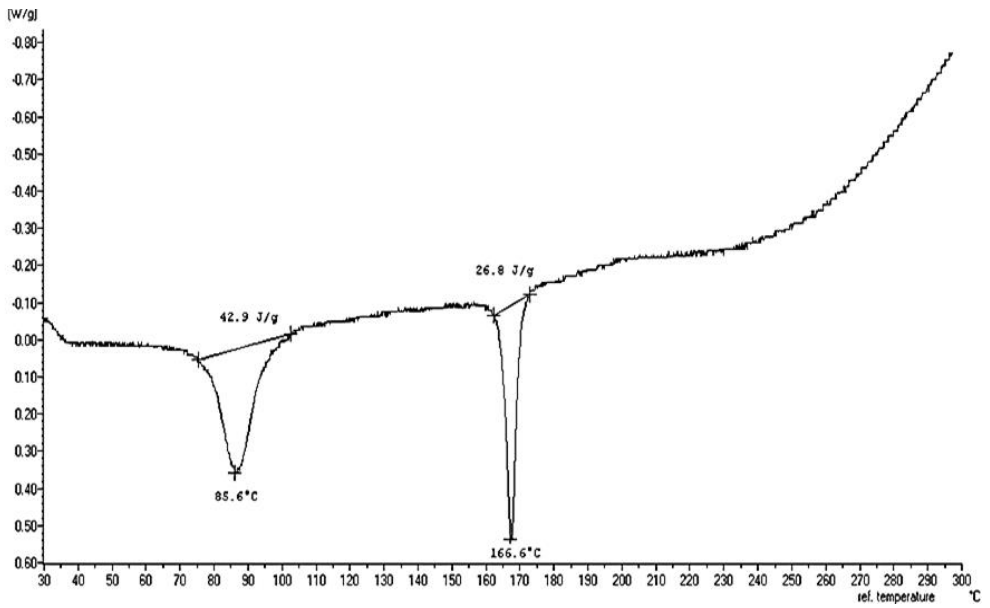
K P50 L



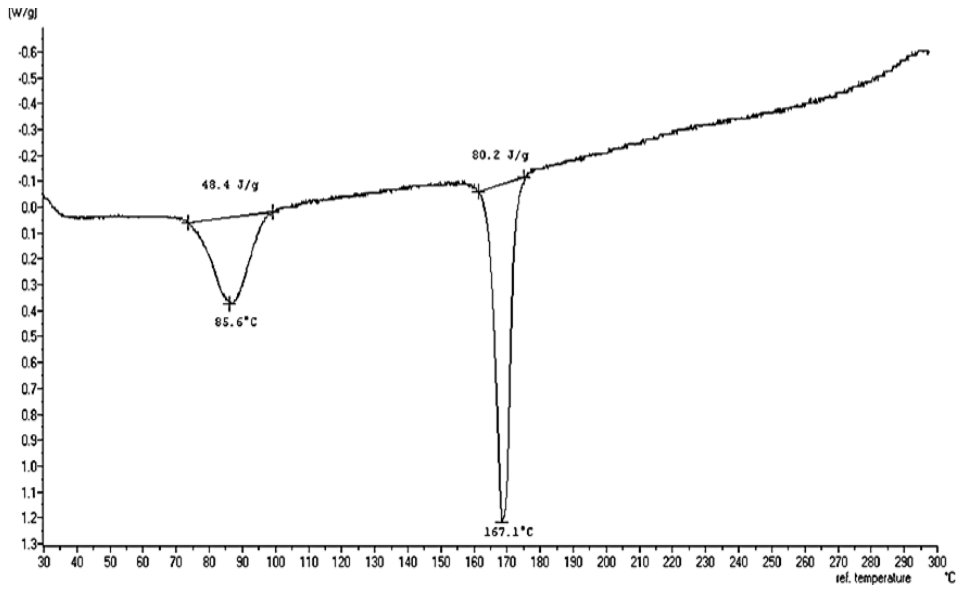
K P O L



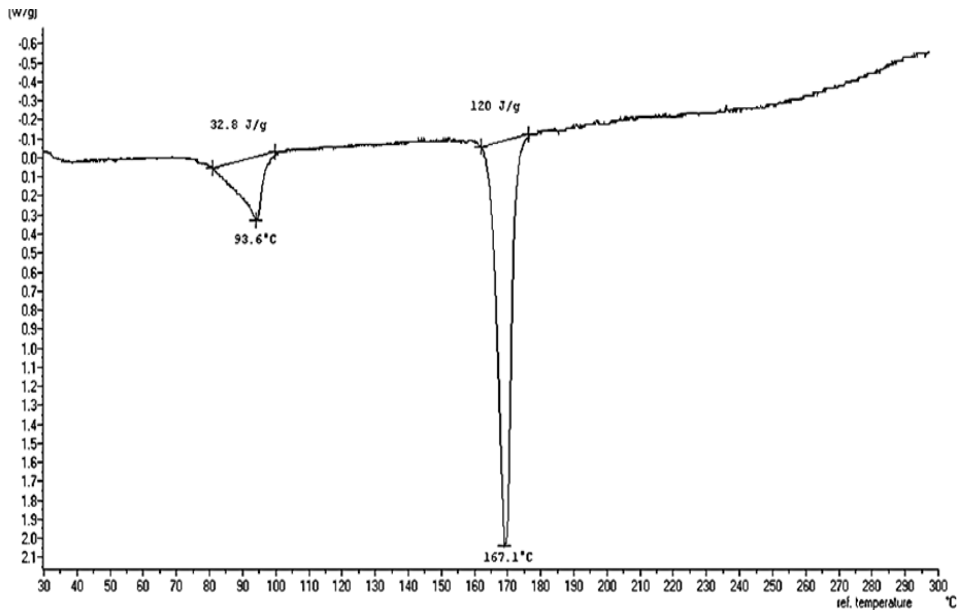
K P150 M



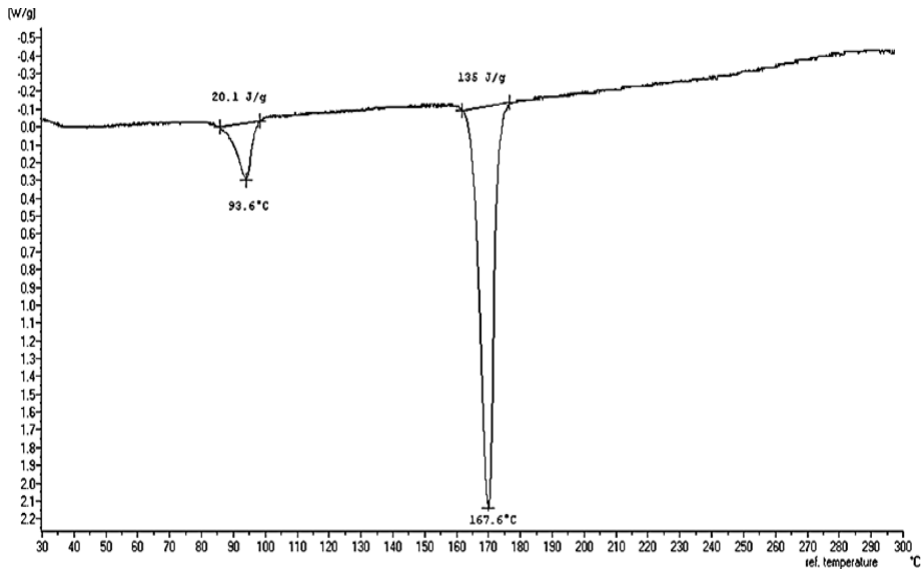
K P100 M



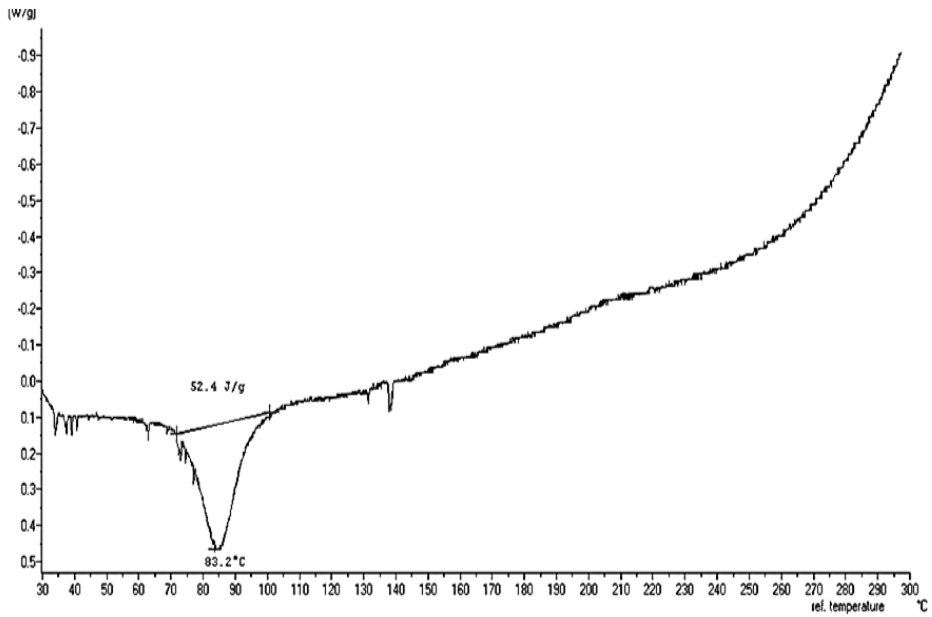
K P50 M



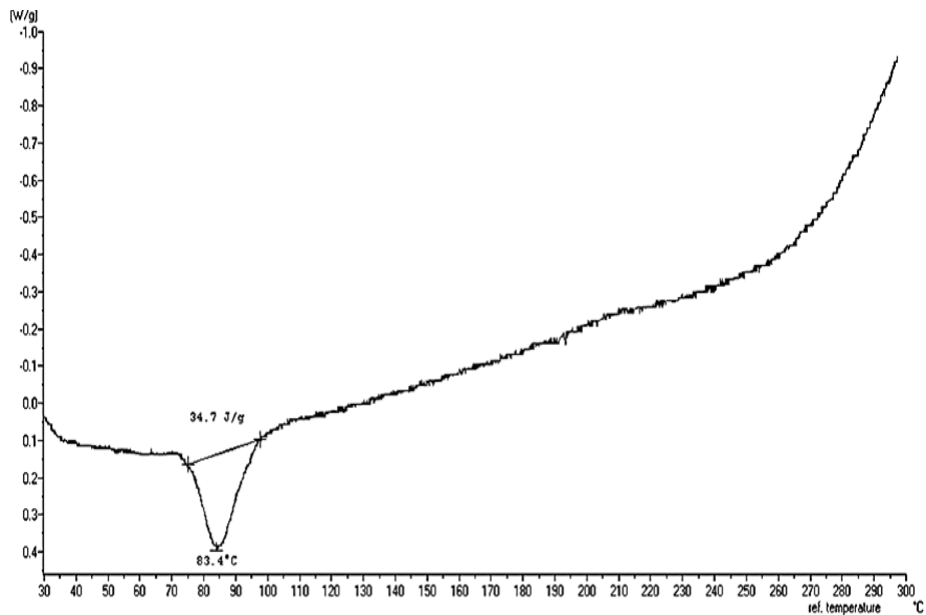
K PO M



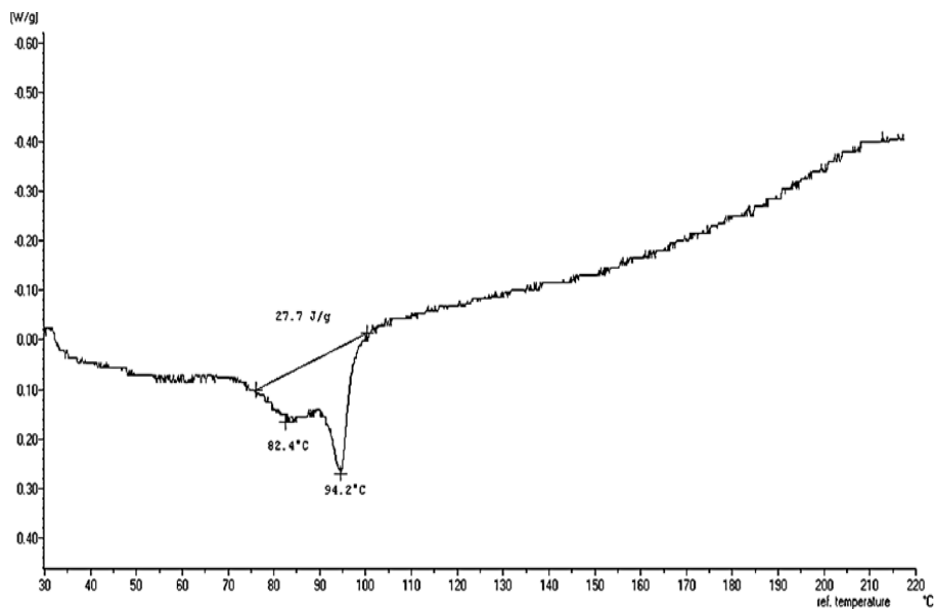
K P150 CM



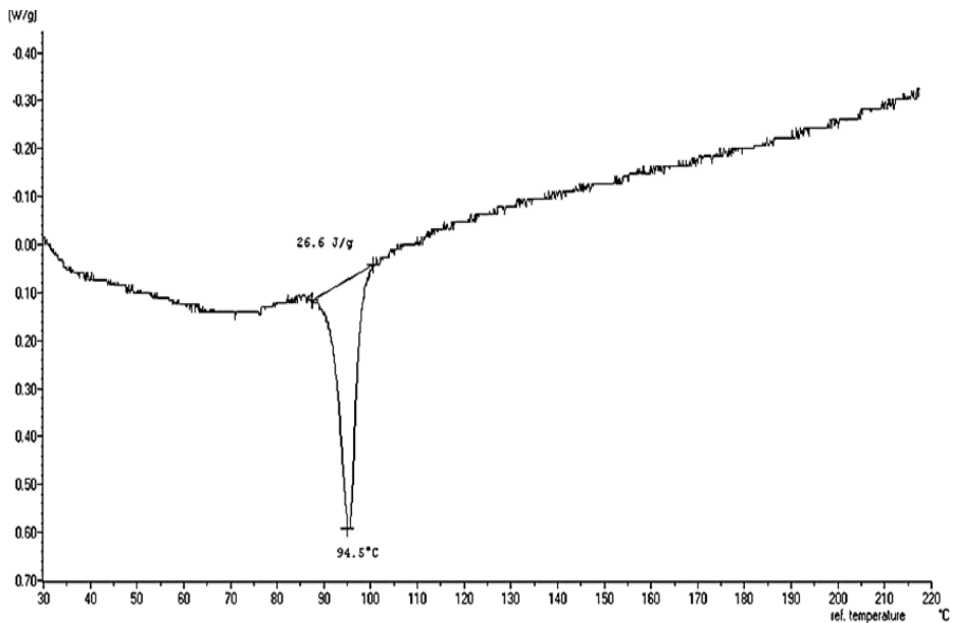
K P100 CM



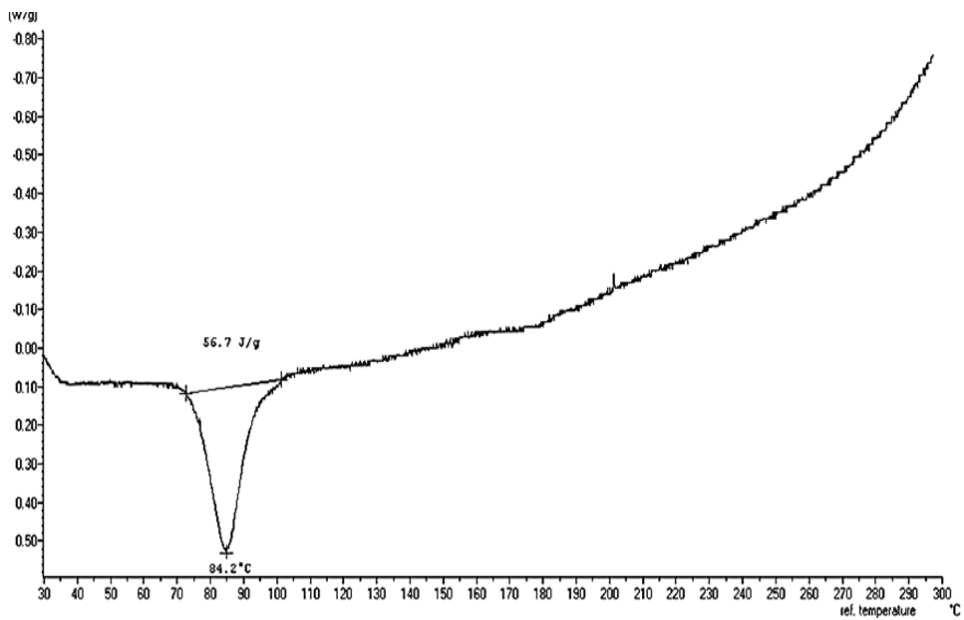
K P50 CM



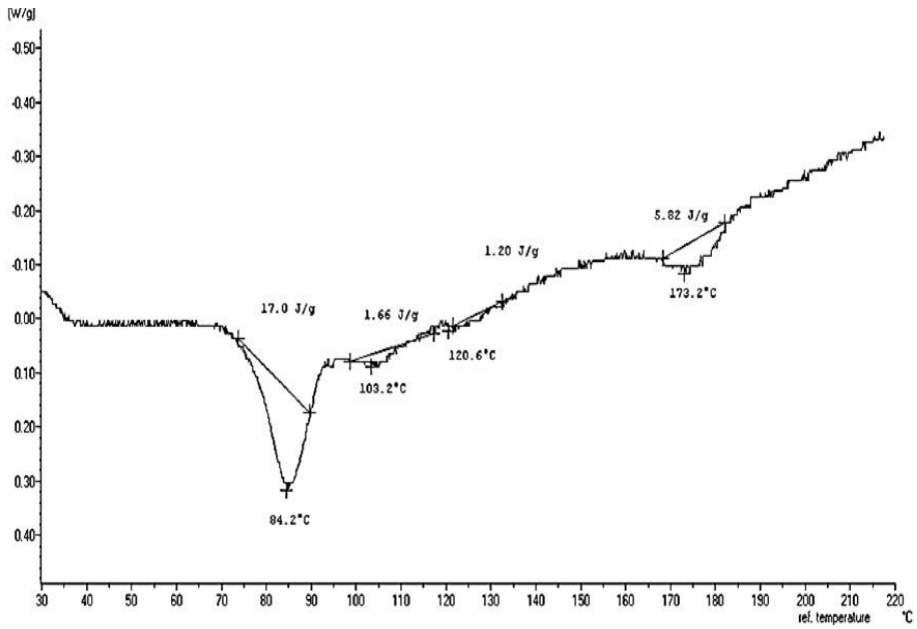
K P0 CM



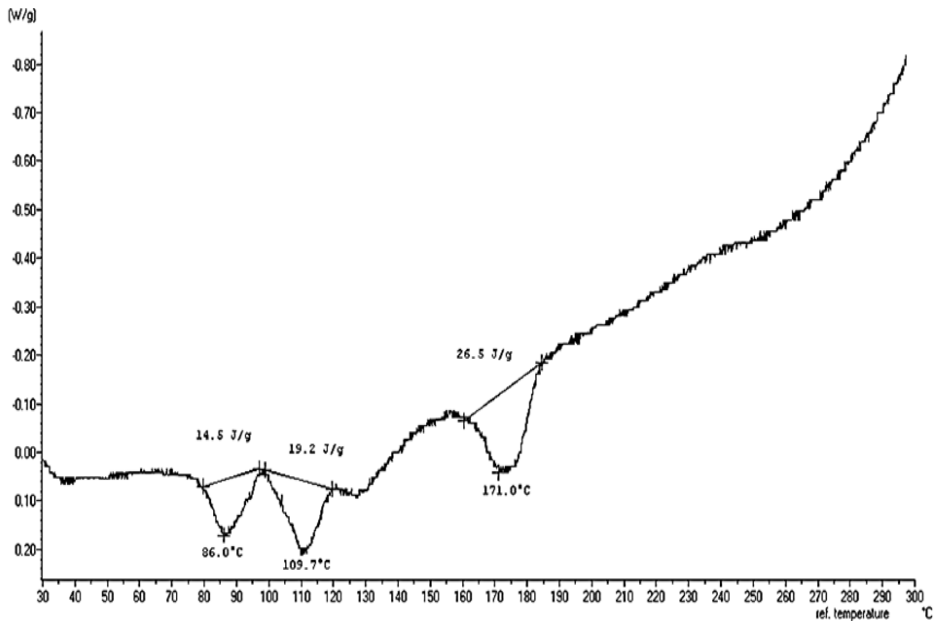
K P150 F



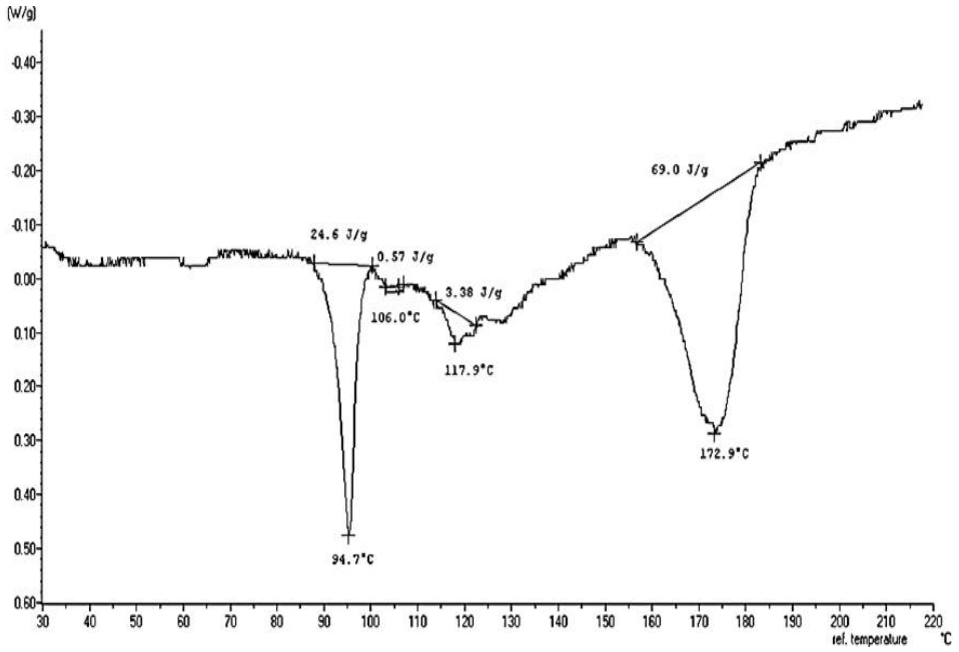
K P100 F



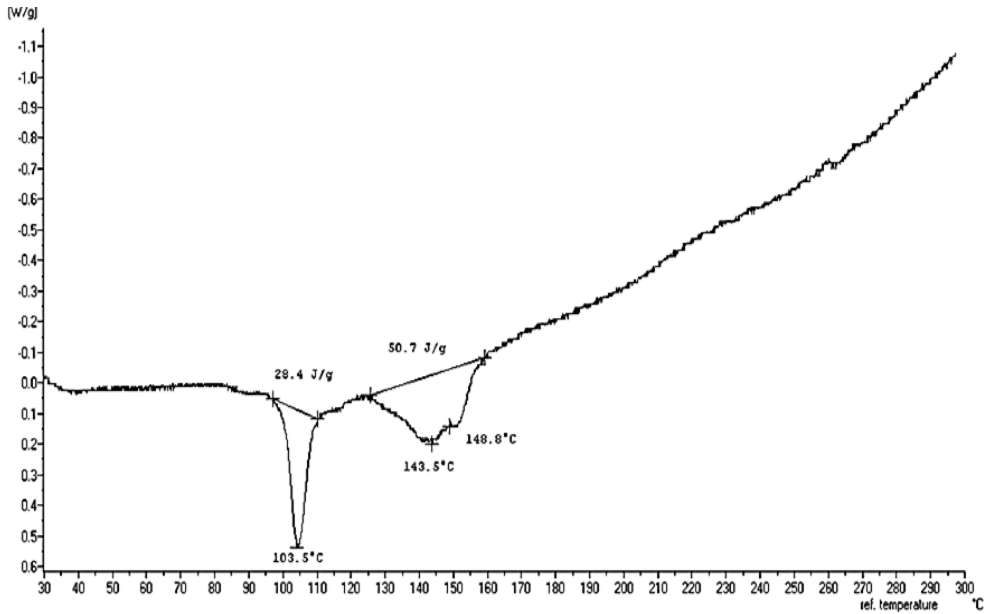
K P 50 F



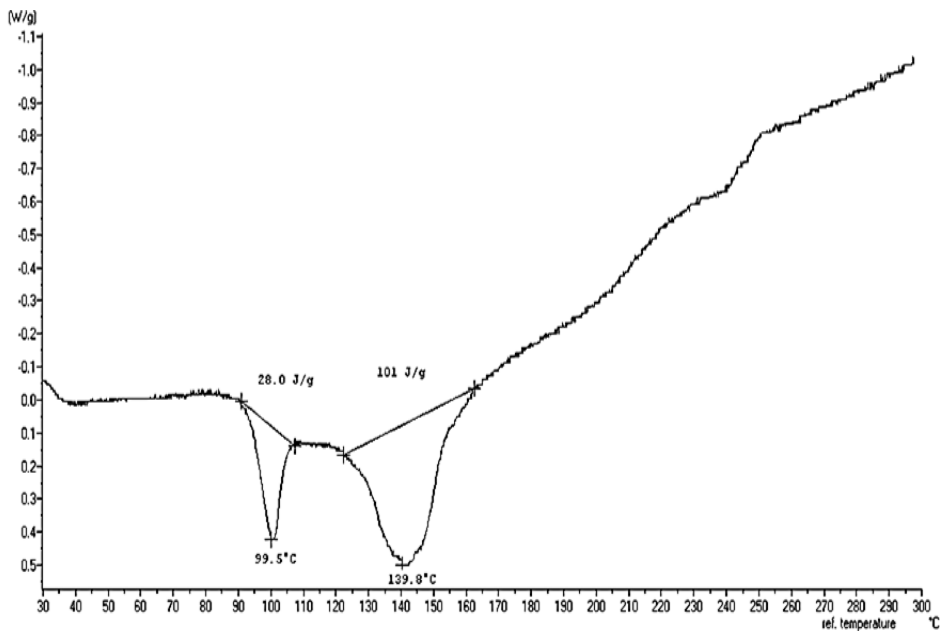
K P O F



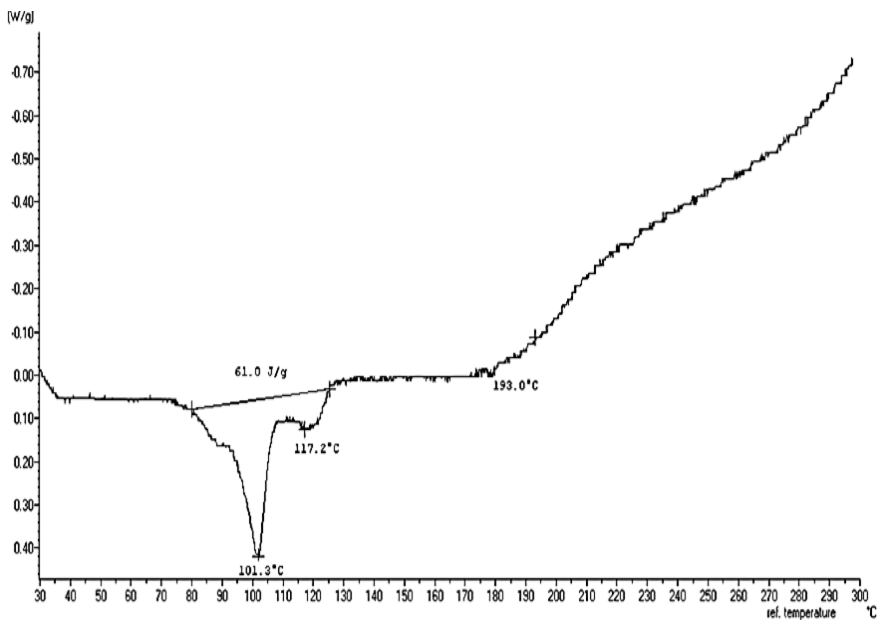
DK-T P100 L



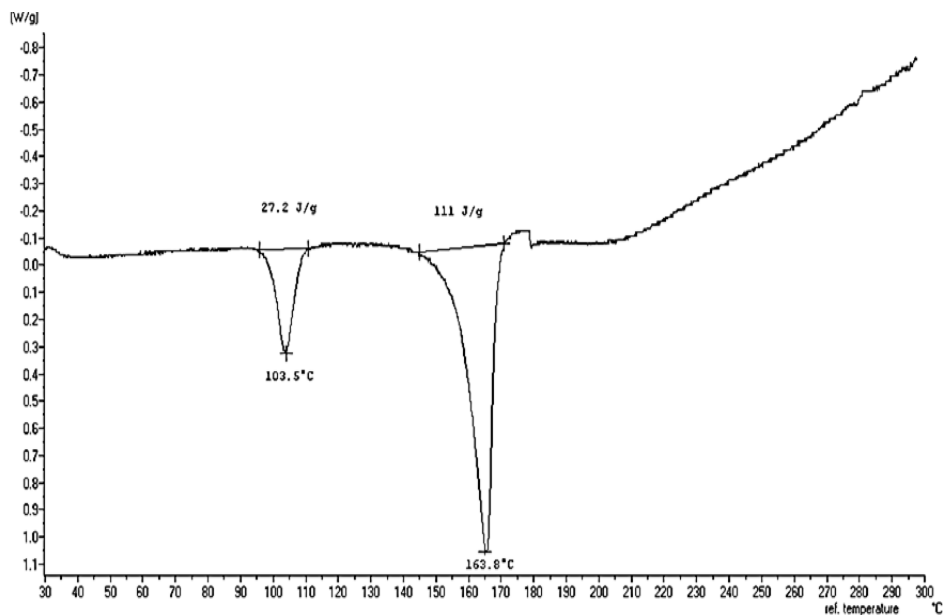
DK-T P0 L



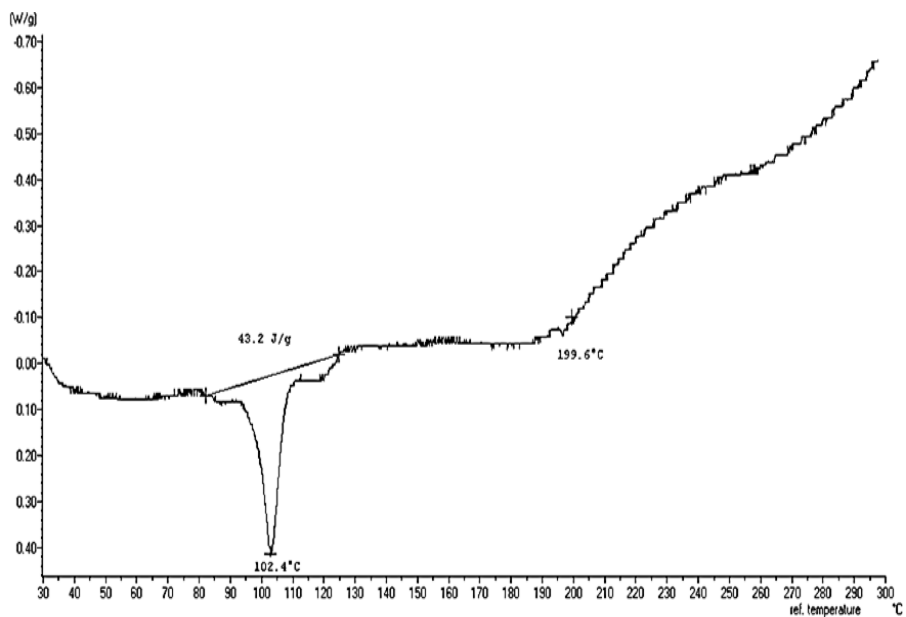
DK-T P100 M



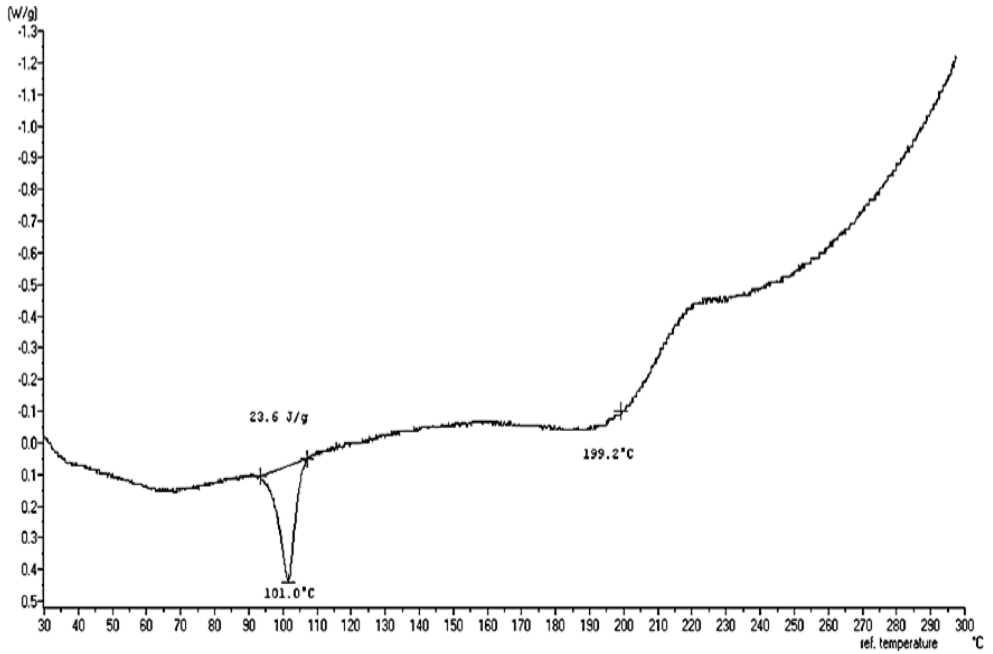
DK-T P0 M



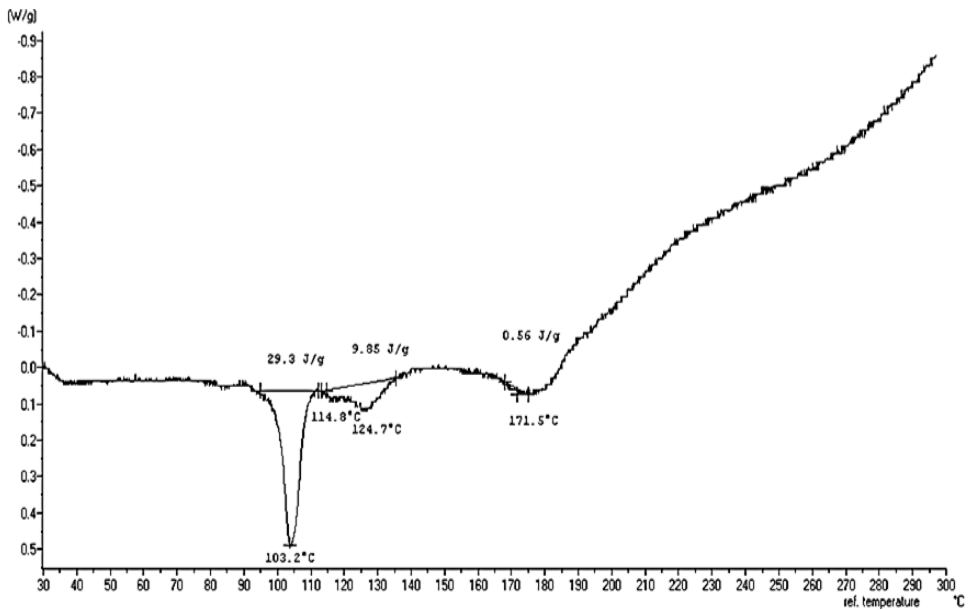
DK-T P100 CM



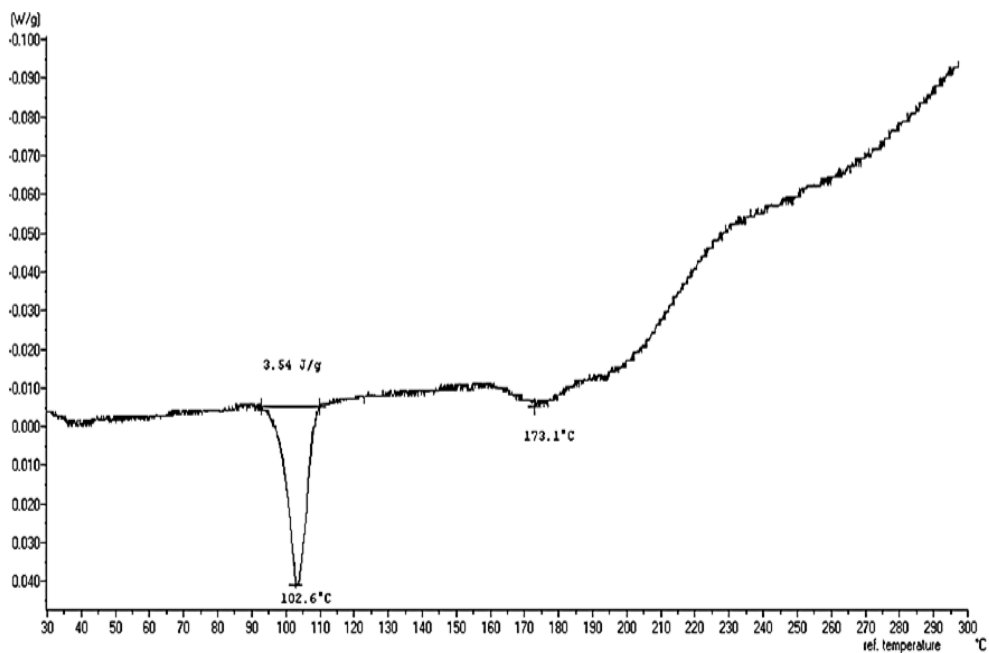
DK-T PO CM



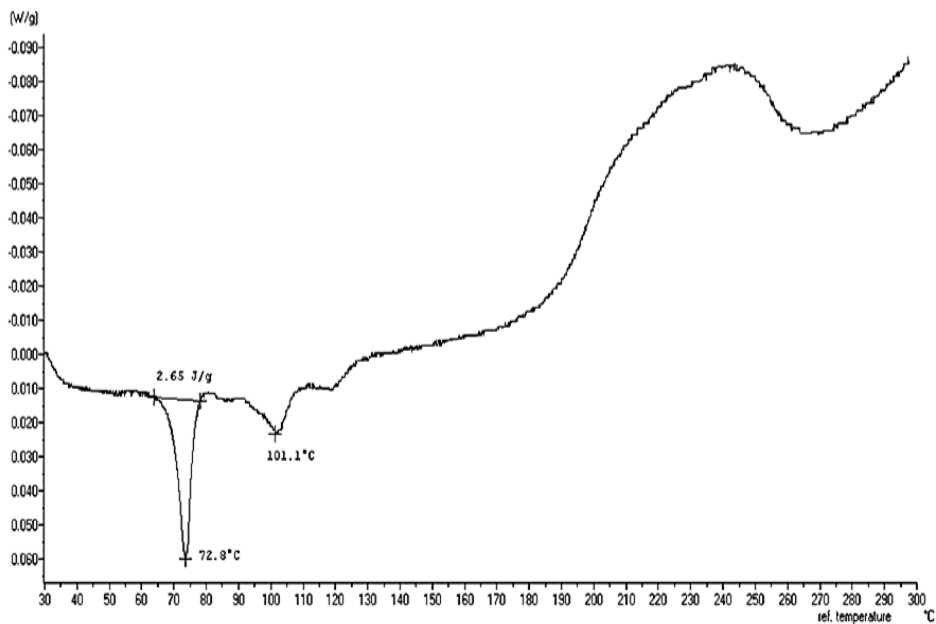
DK-T P100 F



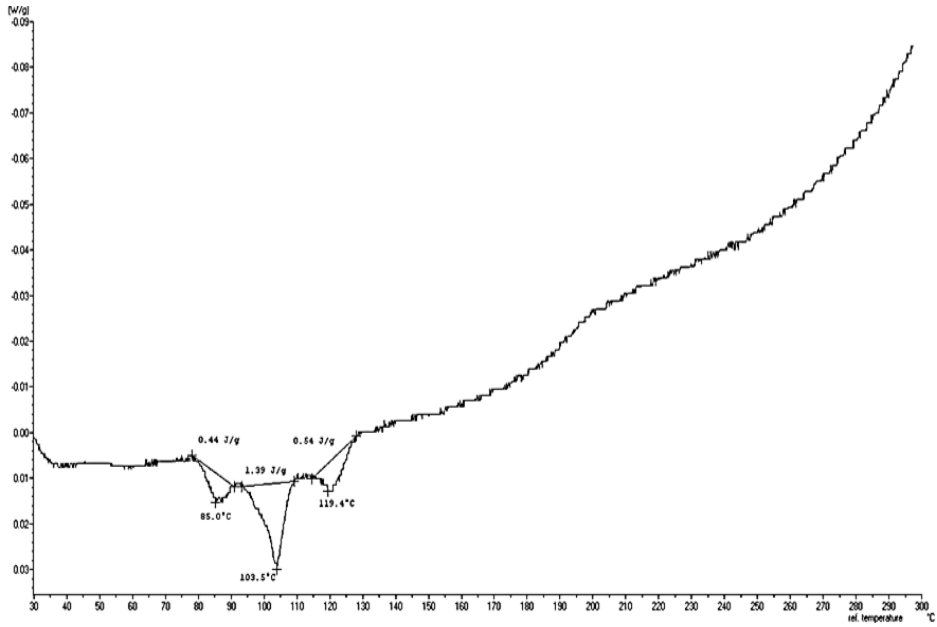
DK-T PO F



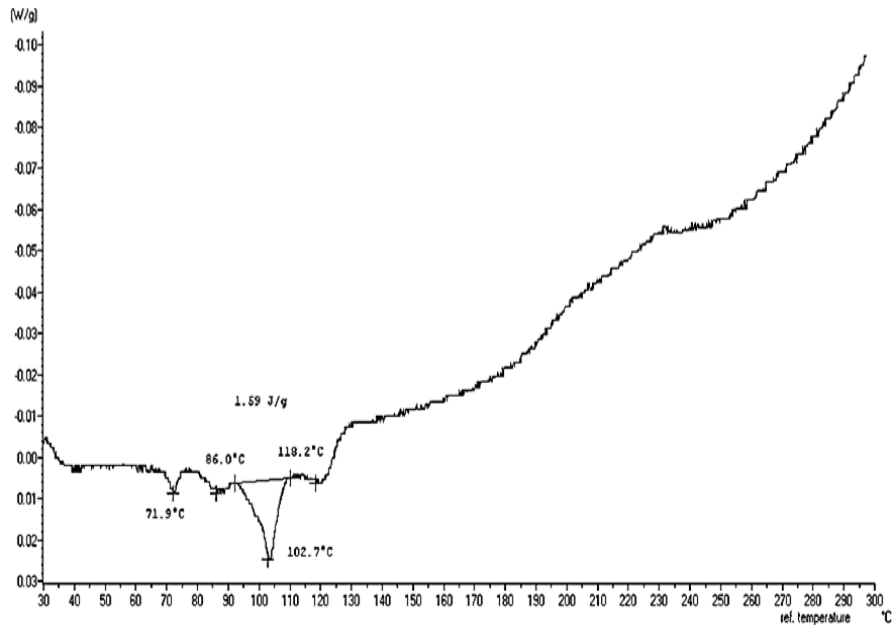
DK-T P150 CPT100



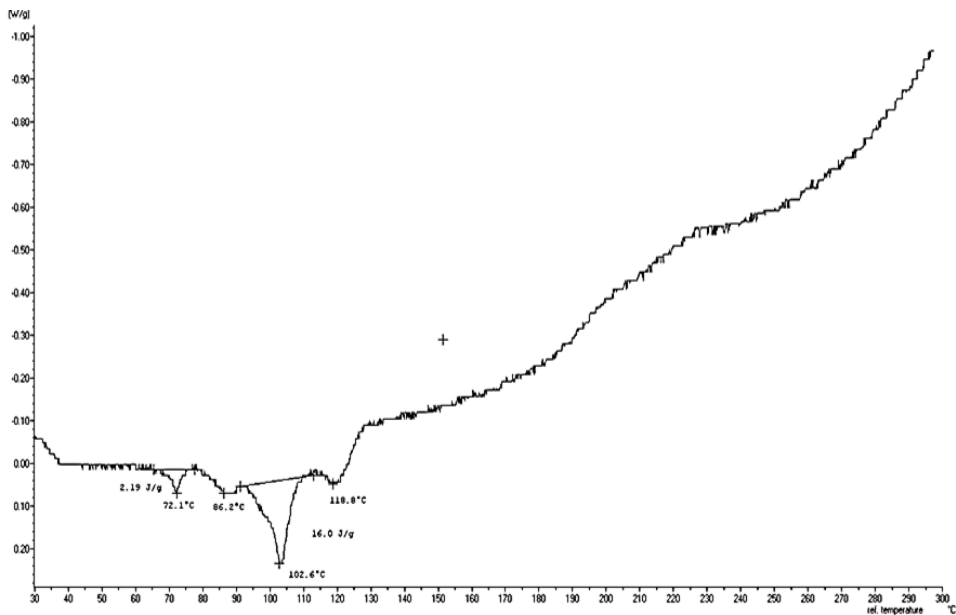
DK-T P150 CPT100 T



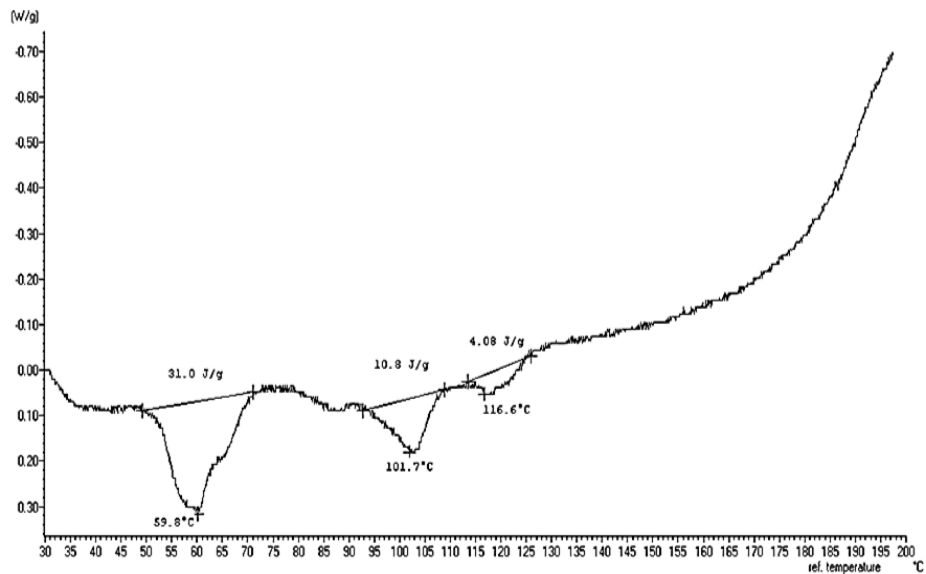
DK-T P240 CPT10



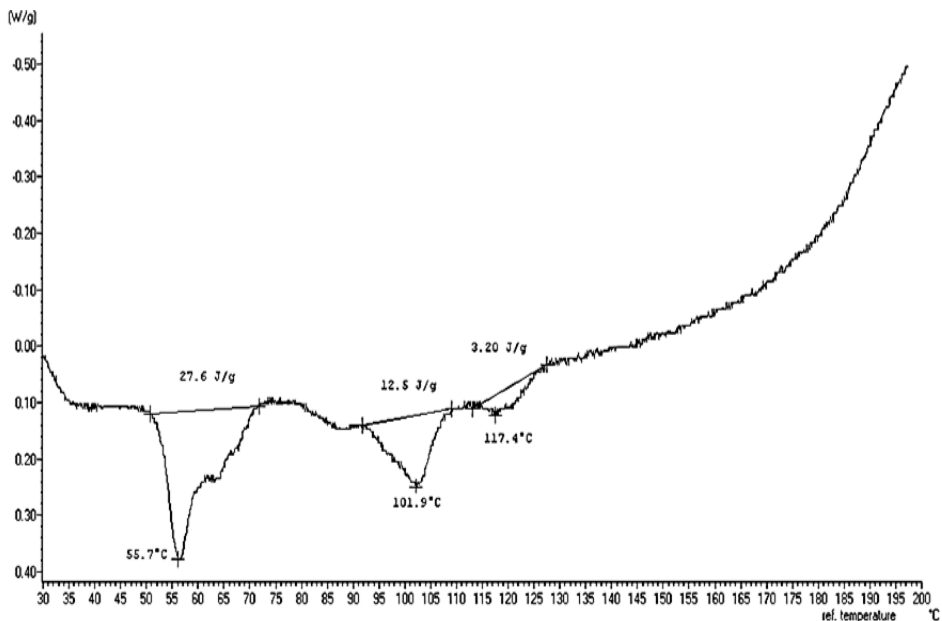
DK-T P240 CPT10 T



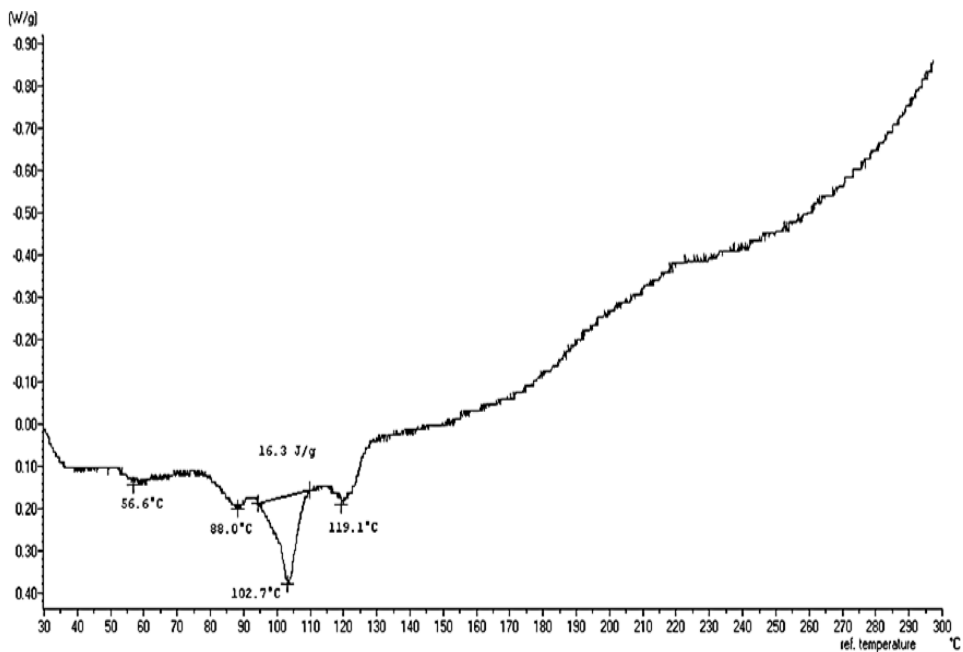
DK-T P150 CHD100



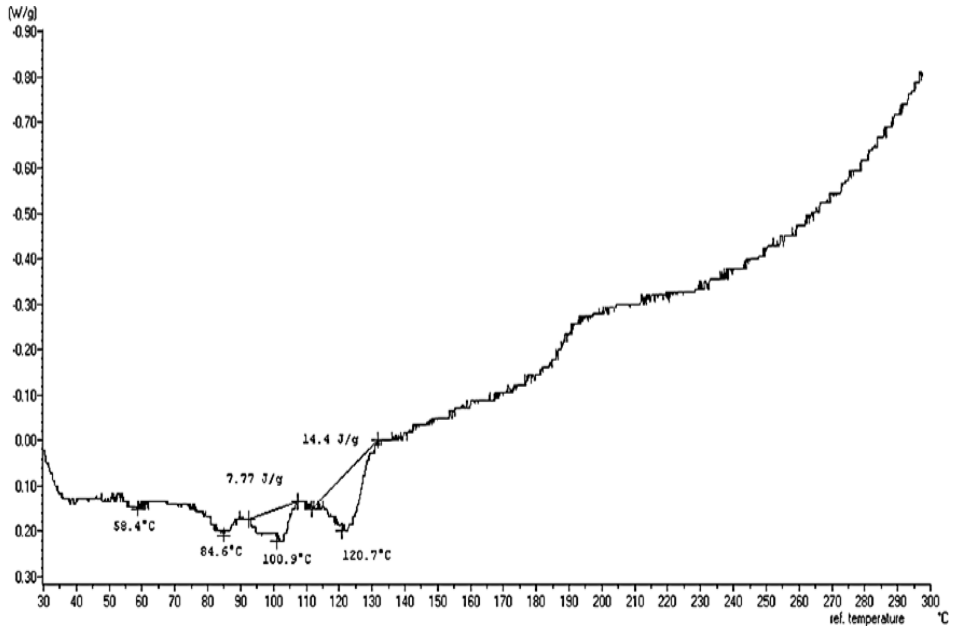
DK-T P150 CHD100 T



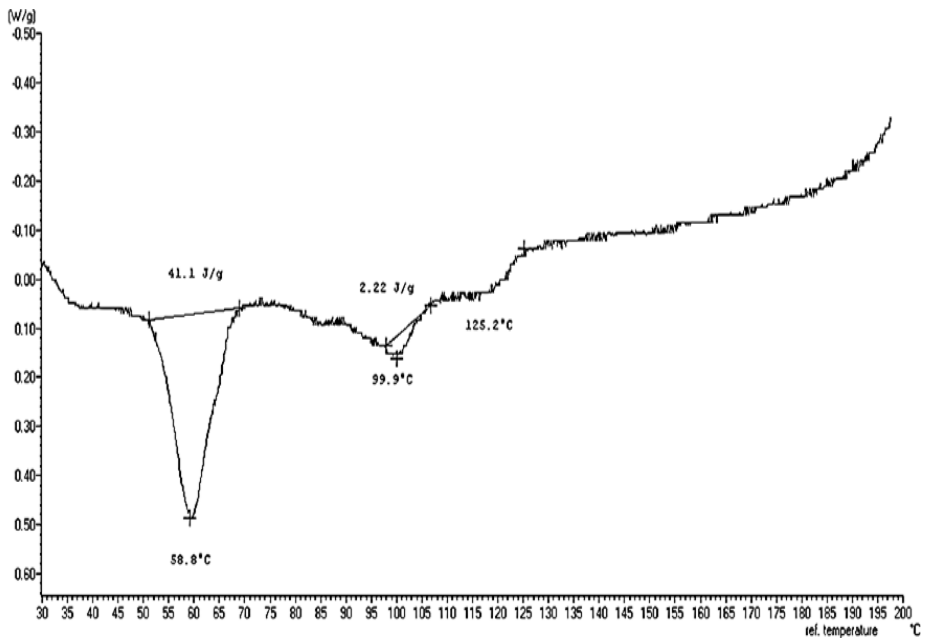
DK-T P240 CHD10



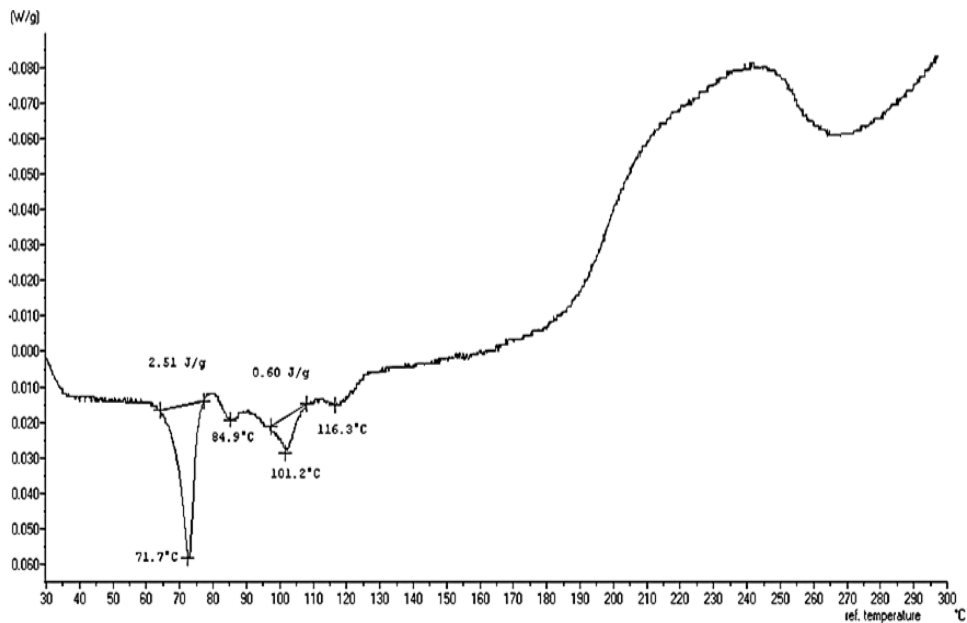
DK-T P240 CHD10 T



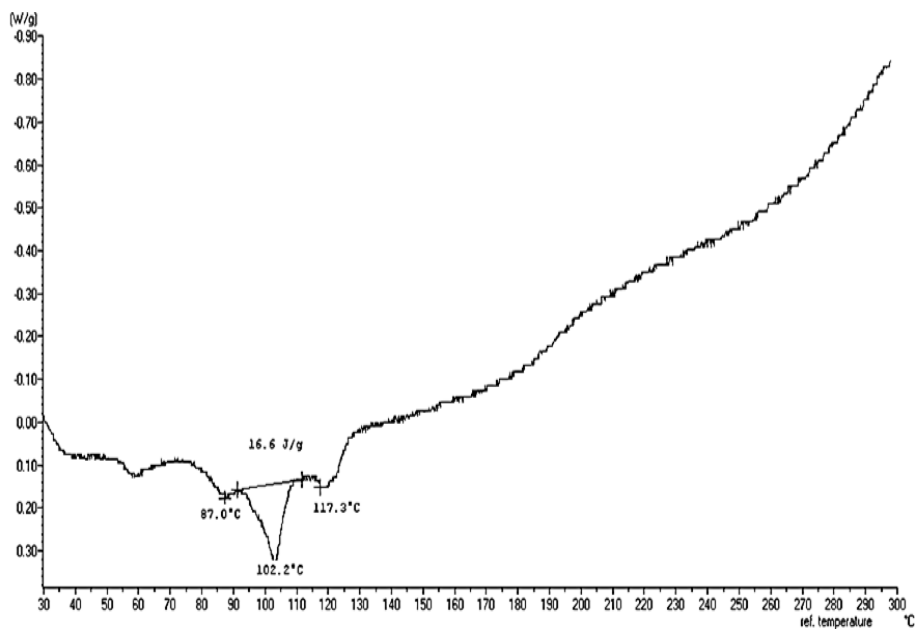
DK-T P150 PCR100



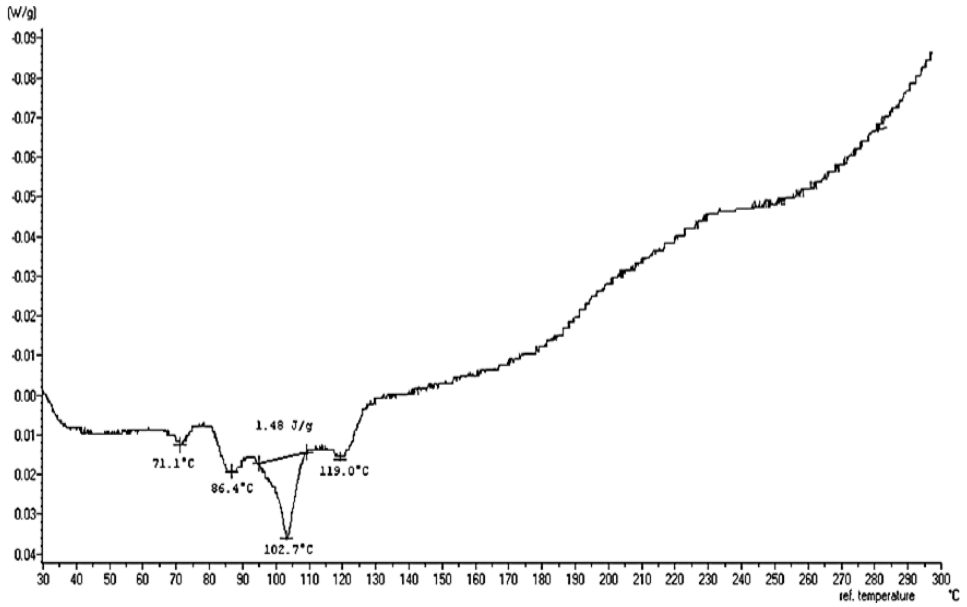
DK-T P150 PCR100 T



DK-T P240 PCR10



n DK-T P240 PCR10 T



ANEXO II:
DISOLUCIÓN/LIBERACIÓN

Tabla 1. Liberación de diclofenaco sódico desde comprimidos DF P200

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	4,517	4,549	4,549	4,225	6,103	7,172	5,186	0,157
0,5	7,561	7,496	7,399	6,946	8,597	10,022	8,003	0,277
1	13,228	13,325	13,228	12,322	13,940	14,167	13,368	0,471
1,5	17,44	17,795	17,374	16,532	18,377	17,438	17,460	0,525
2	20,677	21,098	20,742	19,932	22,296	20,547	20,81	0,489
3	25,664	26,700	26,053	25,664	27,510	25,210	26,33	0,488
4	29,939	31,266	30,392	30,748	31,201	28,708	30,376	0,561
6	35,158	33,568	34,863	35,834	33,834	32,272	34,255	0,950
8	39,340	40,959	40,959	40,635	37,720	35,130	39,124	0,770
12	46,788	48,731	48,408	48,731	43,550	41,606	46,302	0,930
16	53,913	52,294	54,561	55,208	50,674	46,140	52,131	1,250
20	58,771	55,856	60,066	61,037	57,151	52,617	57,583	2,251
24	62,333	59,095	64,924	64,600	59,094	55,532	60,929	2,688

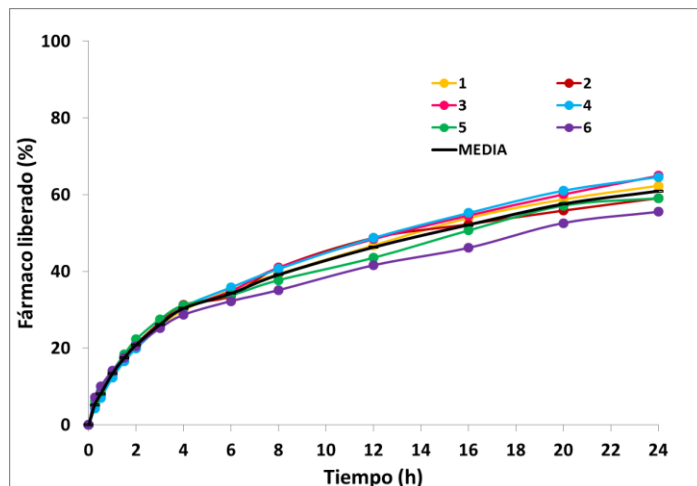


Figura 1. Perfiles de disolución/liberación de diclofenaco sódico de comprimidos DF P200.

Tabla 2. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P200

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	4,585	4,613	4,544	4,613	4,641	4,599	4,599	0,032
0,5	6,682	6,874	6,806	6,778	6,792	6,792	6,787	0,061
1	9,839	9,852	9,825	9,784	9,743	9,811	9,809	0,040
1,5	12,105	12,187	12,105	12,092	12,010	12,173	12,112	0,063
2	13,222	12,124	13,723	13,086	13,629	13,222	13,168	0,569
3	15,177	14,368	16,256	16,930	16,796	15,852	15,897	0,986
4	20,198	19,527	18,856	19,929	19,661	19,124	19,549	0,497
6	23,831	24,899	23,165	24,632	23,964	23,564	24,009	0,652
8	27,160	27,824	27,027	27,957	26,762	27,425	27,359	0,465
12	32,566	32,830	32,698	34,283	32,302	33,491	33,029	0,731
16	38,966	39,097	39,229	39,097	38,309	37,258	38,659	0,760
20	42,682	42,421	43,205	41,898	41,113	41,506	42,137	0,777
24	46,097	46,357	45,967	45,707	43,886	44,796	45,468	0,942

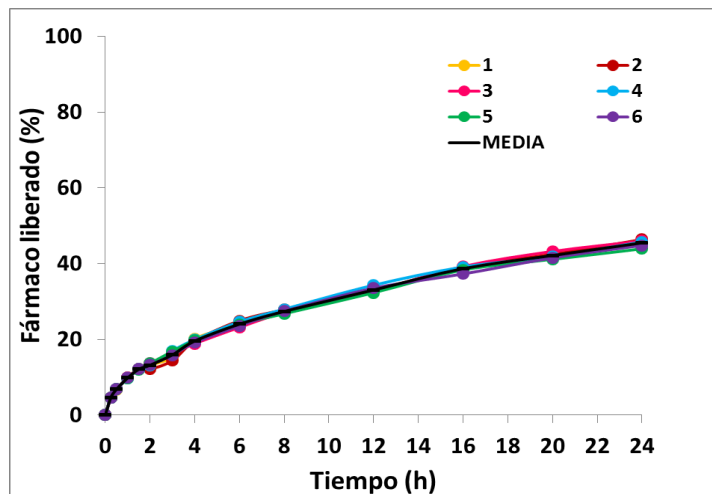


Figura 2. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P200.

Tabla 3. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	16,972	17,204	17,437	18,367	15,111	17,669	17,127	1,098
0,5	27,439	27,439	27,671	28,602	27,904	27,904	27,826	0,433
1	41,628	40,465	42,325	39,302	39,302	41,628	40,775	1,288
1,5	49,304	53,258	53,723	49,304	52,327	50,699	51,436	1,948
2	57,677	58,84	60,236	55,351	58,84	59,538	58,414	1,725
3	70,936	71,634	70,936	73,494	73,262	68,61	71,479	1,794
4	80,007	80,24	79,542	80,473	81,636	77,914	79,969	1,226
6	85,707	88,614	88,381	85,031	89,312	87,451	87,416	1,707
8	87,218	91009	89,544	86,986	93,033	89,544	89,556	2,292
12	89,777	91,638	91,87	91,172	92,103	90,009	91,095	0,983
16	91,172	92,335	92,335	94,661	93,033	92,801	92,723	1,146
20	94,429	92,683	92,916	96,986	92,801	94,429	94,041	1,65
24	94,846	92,638	92,683	96,544	94,894	94,894	94,417	1,506

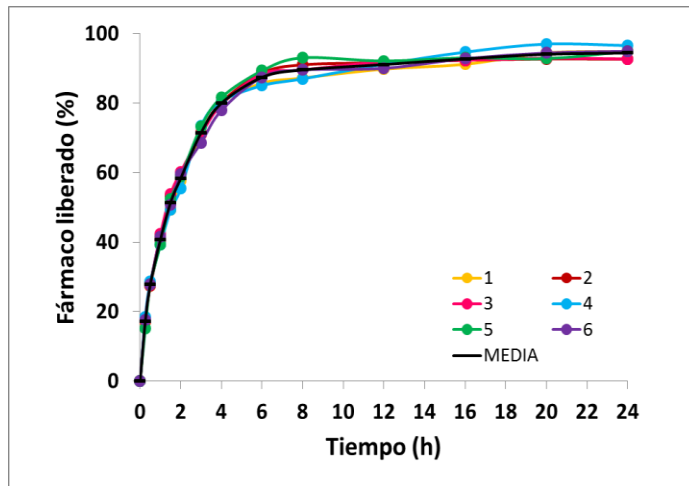


Figura 3. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200.

Tabla 4. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P150 L

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	5,789	5,733	6,316	5,444	7,690	7,201	6,3626	0.898
0,5	8,970	9,147	9,639	8,474	12,151	11,454	9,9729	1.481
1	13,675	13,965	14,27	13,046	17,891	18,041	15,148	2.220
1,5	17,307	17,724	17,77	14,738	22,515	20,444	18,434	2.699
2	17,81	23,166	24,126	17,561	26,655	25,338	22,443	3.867
3	22,515	24,443	24,057	22,078	34,559	31,364	26,502	5.181
4	27,596	28,449	28,643	25,654	40,582	38,135	31,519	6.219
6	32,866	35,813	35,618	32,429	48,674	48,119	38,918	7.469
8	40,958	41,685	42,469	38,263	57,708	56,579	46,277	8.542
12	52,815	52,544	52,544	47,861	71,447	70,882	58,016	10.35
16	61,096	62,924	61,141	57,271	80,292	76,904	66,605	9,531
20	68,247	70,825	68,236	63,858	85,421	83,687	73,378	8,956
24	74,458	76,407	78,209	68,375	90,031	90,842	79,722	8,940

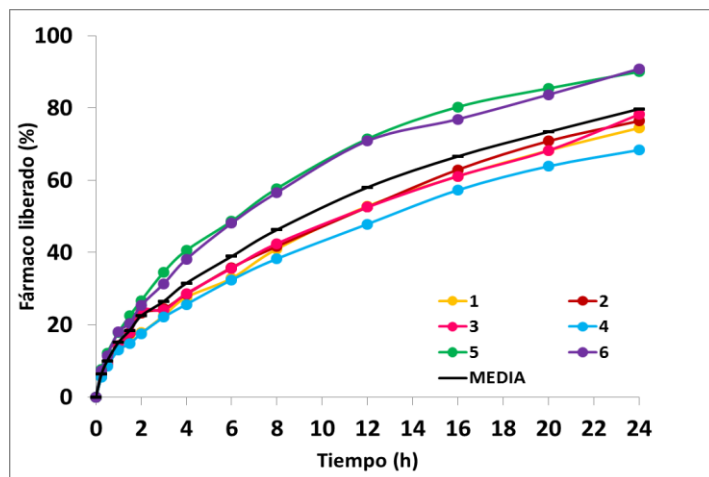


Figura 4. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P150 L.

Tabla 5. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P100 L

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	6,171	5,716	5,401	7,234	9,024	5,553	6,517	1,395
0,5	9,812	9,445	9,374	10,577	12,848	9,035	10,181	1,405
1	15,168	14,835	15,308	15,563	18,938	14,095	15,651	1,688
1,5	20,063	19,363	17,788	22,164	24,679	19,307	20,561	2,469
2	21,288	20,063	20,764	28,341	28,125	20,357	23,157	3,954
3	26,889	26,014	26,889	36,317	34,611	25,664	29,398	4,755
4	31,965	31,265	32,146	42,649	39,841	33,548	35,232	4,795
6	41,766	41,591	41,942	50,478	47,398	44,916	44,682	3,649
8	53,493	50,342	51,393	59,675	56,807	52,443	54,026	3,548
12	76,421	71,521	73,796	76,482	79,024	74,672	75,319	2,587
16	97,249	91,999	96,025	90,334	93,574	90,793	93,329	2,824
20	100,727	101,605	99,852	94,291	95,531	94,601	97,767	3,314
24	103,177	103,877	101,956	99,497	96,876	97,051	100,411	3,055

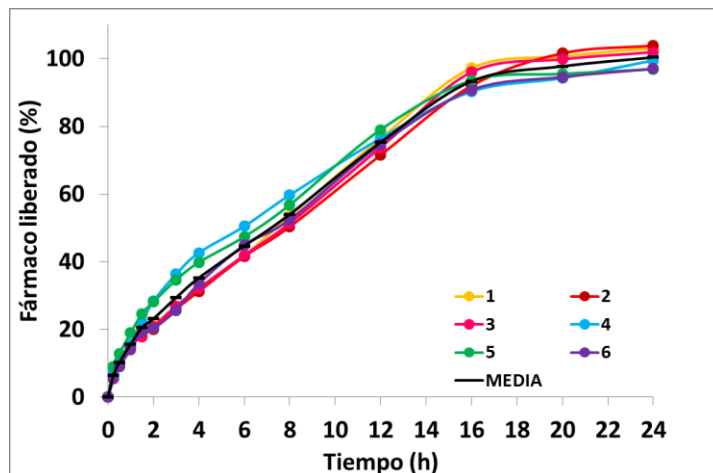


Figura 5. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos desde K P100 L.

Tabla 6. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P50 L

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	5,839	4,999	5,664	6,1838	6,3939	6,3764	5,909	0,533
0,5	9,602	9,304	9,112	10,034	10,857	10,945	9,976	0,781
1	15,430	14,258	14,775	15,982	18,257	18,257	16,147	1,739
15	23,038	21,289	18,948	24,733	23,858	25,083	22,817	2,349
2	23,388	21,989	21,994	29,459	29,459	29,459	25,957	3,875
3	29,514	29,859	28,649	39,085	40,310	40,835	34,697	5,933
4	36,340	35,865	36,989	48,536	49,237	49,587	42,756	6,988
6	49,117	51,077	51,444	63,239	64,464	66,564	57,65	7,896
8	61,544	64,434	65,498	77,066	78,466	82,492	71,583	8,779
12	87,098	80,973	84,124	94,861	101,92	102,35	91,887	9,178
16	94,799	93,049	91,129	101,55	107,13	107,07	99,119	7,108
20	94,624	96,725	94,185	101,92	107,25	107,07	100,33	6,067
24	95,674	94,451	94,012	103,12	107,65	107,07	100,33	6,374

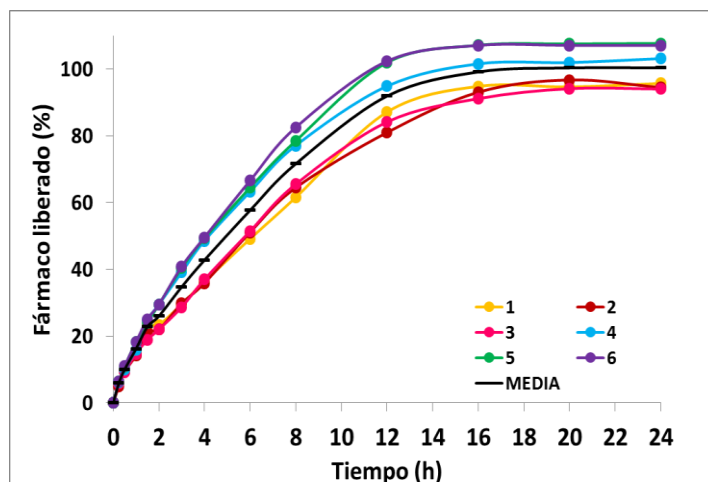


Figura 6. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P50 L.

Tabla 7. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P0 L

% Fármaco liberado /comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,08	3,005	3,259	3,338	2,326	4,635	2,008	3,094	0,922
0,17	7,332	7,370	7,012	5,827	0,871	8,023	6,073	2,648
0,25	9,191	9,302	8,826	9,008	5,576	8,587	8,415	1,414
0,33	12,379	12,348	11,444	12,245	8,587	13,104	11,685	1,606
0,5	15,779	15,938	14,351	18,55	14,234	17,057	15,985	1,643
0,67	22,282	21,495	19,110	22,116	19,503	23,267	21,295	1,646
1	28,627	29,579	25,455	29,29	32,478	36,629	30,343	3,817
1,5	37,034	39,255	37,386	47,357	45,287	46,604	42,154	4,775
2	50,965	50,517	49,730	63,354	59,402	55,637	54,934	5,544
3	73,041	77,898	68,999	81,233	77,281	73,328	75,28	4,337
4	93,027	93,979	82,716	96,101	86,126	83,679	89,272	5,779
5	102,227	102,77	96,833	103,25	90,267	93,089	98,062	5,528
6	103,227	103,793	100,485	107,2	95,167	94,783	100,73	4,920

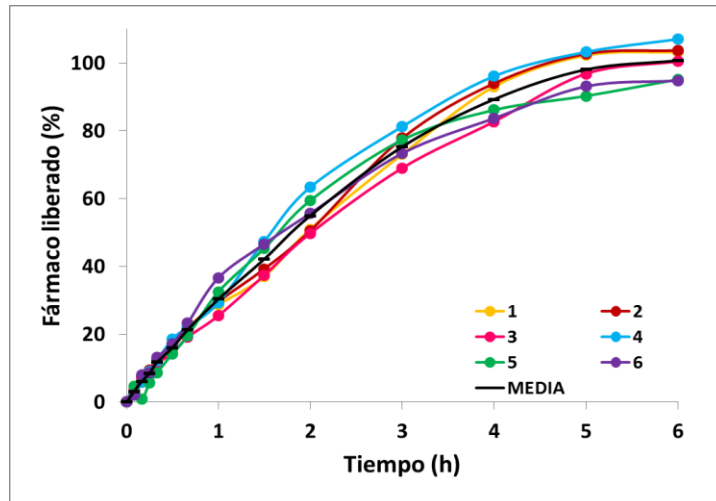


Figura 7. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P0 L.

Tabla 8. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P150 M

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	6,429	3,644	6,071	5,808	6,617	5,996	5,761	1,078
0,5	10,061	6,335	9,177	9,083	9,421	9,101	8,863	1,291
1	14,672	11,097	13,468	13,675	13,901	13,111	13,321	1,208
1,5	18,060	14,804	16,705	17,195	17,213	16,856	16,806	1,087
2	22,891	17,985	17,056	16,869	16,68	16,116	17,933	2,504
3	25,149	21,009	19,879	20,821	21,009	20,633	21,417	1,876
4	25,902	24,028	24,208	25,338	25,526	24,397	24,898	0,786
6	33,618	32,677	30,983	32,301	31,736	31,36	32,113	0,959
8	38,888	37,947	36,817	38,135	37,194	38,135	37,853	0,740
12	48,674	49,239	48,674	47,545	44,91	48,115	47,859	1,555
16	57,896	56,955	57,331	53,379	55,073	56,391	56,171	1,672
20	60,342	63,542	62,413	58,461	60,155	64,107	61,503	2,199
24	67,682	70,694	64,106	67,494	62,978	68,435	66,898	2,860

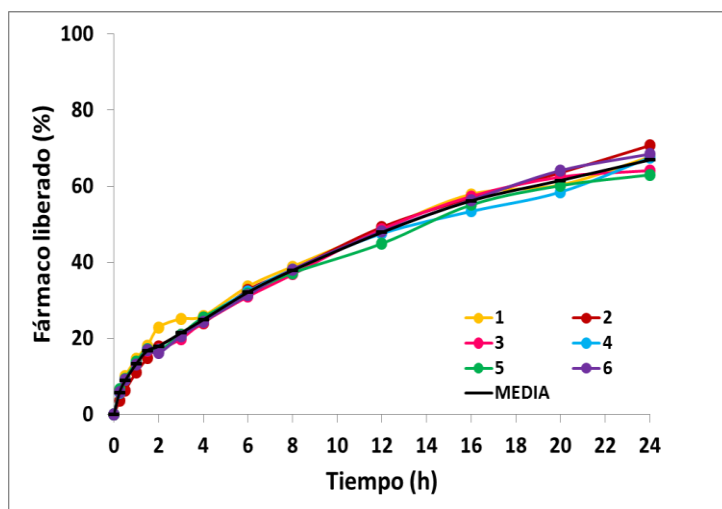


Figura 8. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P150 M.

Tabla 9. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P100 M

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	5,827	5,902	6,053	4,359	4,058	4,246	5,074	0.942
0,5	9,930	9,963	10,099	7,445	7,343	7,426	8,701	1.421
1	15,708	15,77	15,971	14,032	13,868	14,484	14,973	0.951
1,5	18,939	18,269	18,186	16,115	16,946	15,551	17,334	1.340
2	20,821	20,001	19,315	20,632	20,759	19,691	20,203	0.627
3	22,22	25,532	27,407	27,972	25,532	24,773	26,406	1.289
4	32,301	30,321	30,983	33,994	31,461	31,736	31,8	1.268
6	39,829	38,17	39,076	42,087	40,262	40,958	40,064	1.382
8	49,804	47,758	50,932	47,921	47,949	49,239	48,934	1.282
12	70,506	63,868	65,612	68,059	66,158	66,553	66,793	2.271
16	81,045	74,104	78,41	78,410	79,839	81,797	78,934	2.733
20	94,407	82,077	86,502	96,853	91,077	94,218	90,856	5.585
24	98,547	91,228	92,713	98,171	100,63	102,876	97,36	4.524

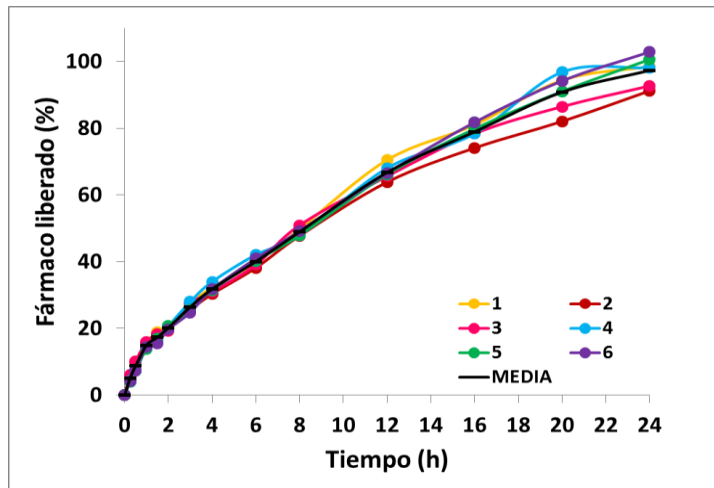


Figura 9. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P100 M.

Tabla 10. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P50 M

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	5,959	5,808	4,773	5,074	4,942	4,773	5,221	0,527
0,5	11,116	11,078	8,443	10,645	10,401	9,930	10,268	0,997
1	14,615	16,304	14,446	18,079	18,098	17,853	16,565	1,713
1,5	21,958	20,068	16,304	18,186	17,81	19,315	18,938	1,963
2	26,467	25,902	21,573	25,337	23,079	24,208	24,427	1,853
3	33,439	34,559	33,430	34,747	33,618	34,748	34,088	0,660
4	45,099	40,77	39,829	40,205	40,017	40,958	41,146	1,984
6	56,014	53,379	49,803	55,826	53,379	54,885	53,881	2,300
8	62,601	64,483	62,224	65,988	62,037	64,107	63,573	1,553
12	82,174	79,351	77,092	77,469	78,975	77,093	78,692	1,962
16	90,455	94,219	100,806	83,491	93,654	83,115	90,956	6,817
20	97,418	105,89	103,441	96,477	106,26	96,289	100,963	4,754
24	108,33	106,83	108,71	105,887	107,02	105,51	107,048	1,278

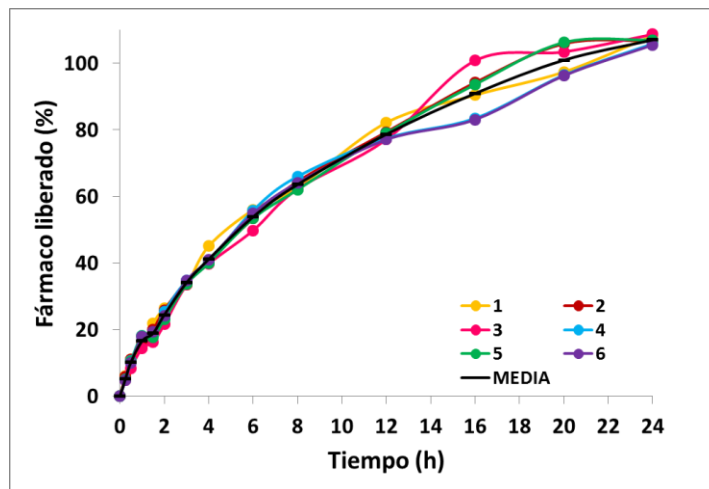


Figura 10. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P50 M.

Tabla 11. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P0 M

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,08	2,352	1,878	1,989	2,965	2,324	3,117	2,437	0,504
0,16	4,408	3,946	4,184	5,402	4,828	6,147	4,819	0,829
0,25	6,485	6,345	6,190	8,146	7,302	8,330	7,133	0,94
0,33	8,753	8,273	8,287	10,168	9,829	10,607	9,319	1,012
0,5	12,993	12,694	12,154	14,088	20,162	13,562	14,275	2,961
0,66	22,123	21,123	20,408	21,123	24,267	17,439	21,080	2,234
1	31,862	29,420	29,276	35,022	34,161	25,902	30,941	3,416
1,5	43,579	41,846	41,846	46,178	47,045	34,559	42,509	4,455
2	53,096	51,789	52,660	60,353	57,015	45,851	53,461	4,931
3	71,321	68,986	73,072	81,972	77,596	65,424	73,062	5,965
4	83,724	83,284	82,697	93,111	91,498	86,879	86,866	4,484
5	98,323	93,309	95,226	98,253	97,926	92,499	95,923	2,616
6	100,072	98,331	101,369	101,115	99,336	100,98	100,2	1,188

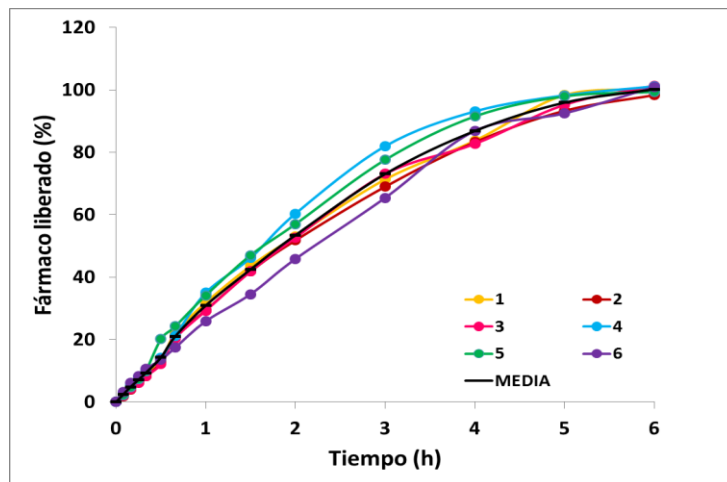


Figura 11. Perfiles dedisolución/ liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P0 M.

Tabla 12. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P150 CM

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	8,194	7,709	7,612	10,061	10,404	9,964	8,990	1,285
0,5	12,836	12,807	12,613	15,709	15,639	16,026	14,272	1,671
1	20,281	19,958	20,929	23,732	25,027	24,62	22,424	2,289
1,5	26,593	27,079	27,403	30,368	32,472	32,259	29,362	2,675
2	33,553	33,391	33,715	37,813	39,270	43,172	36,819	3,984
3	44,559	46,825	45,530	47,848	49,143	48,444	47,058	1,762
4	54,432	54,432	55,241	57,074	54,160	53,266	54,768	1,295
6	70,779	68,675	71,750	68,403	66,623	72,398	69,771	2,227
8	84,537	80,490	84,213	76,820	75,849	85,051	81,160	4,082
12	96,028	89,230	100,884	95,594	86,045	88,421	92,709	5,675
16	97,808	99,103	102,179	101,097	92,519	96,028	98,122	3,525
20	99,265	99,589	102,179	102,554	97,213	98,942	99,957	2,042
24	99,919	99,811	102,027	99,641	98,952	99,053	99,899	1,114

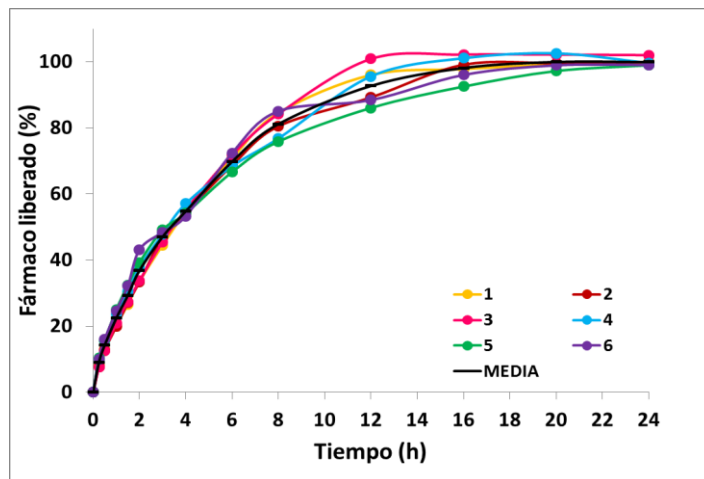


Figura 12. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P150 CM.

Tabla 13. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P100 CM

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	10,149	4,993	7,002	15,651	14,315	14,158	11,045	4,367
0,5	16,830	8,700	11,508	21,227	17,120	16,304	15,281	4,466
1	25,277	14,704	22,124	31,736	21,95	17,470	22,210	5,983
1,5	34,499	18,125	27,25	42,275	39,076	28,664	31,640	8,806
2	41,274	21,513	33,703	50,368	46,416	38,827	38,683	10,224
3	50,684	28,853	40,524	62,977	59,778	50,684	48,916	12,609
4	62,540	33,558	46,076	74,081	67,682	65,880	58,303	15,324
6	74,024	42,403	56,703	88,384	82,362	78,161	70,339	17,386
8	85,877	50,684	64,951	94,407	92,901	85,242	79,010	17,413
12	99,992	63,858	76,689	110,78	103,699	95,582	91,767	17,846
16	105,768	73,08	84,303	111,744	105,485	99,051	96,572	14,851
20	106,285	83,619	90,013	111,873	106,084	105,425	100,55	11,074
24	107,178	90,394	95,406	111,932	106,249	105,99	102,858	8,163

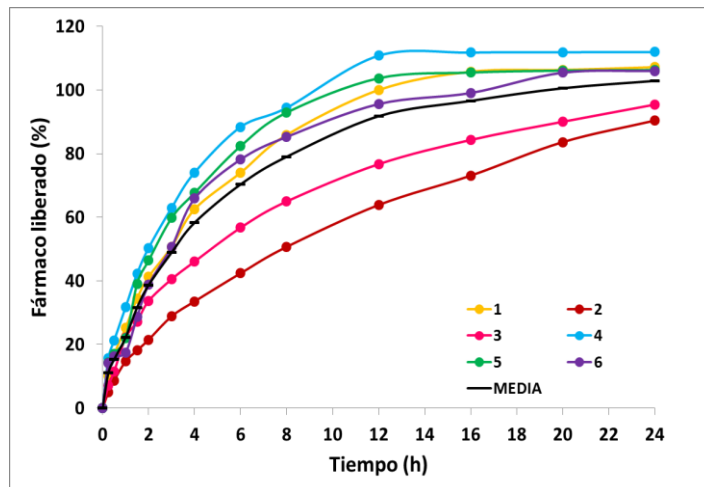


Figura 13. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P100 CM.

Tabla 14. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P50 CM

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	26,411	31,815	35,744	29,686	36,890	28,376	31,487	4,149
0,5	33,943	39,674	47,369	40,656	46,06	48,352	42,676	5,568
1	60,141	50,317	60,796	56,211	57,194	63,743	58,067	4,652
1,5	67,672	58,995	69,615	65,544	64,234	66,035	65,349	3,625
2	73,403	65,216	72,196	71,766	69,801	71,766	70,691	2,922
3	80,935	76,187	80,502	79,625	77,824	81,917	79,498	2,131
4	87,812	84,373	90,541	85,356	85,356	90,595	87,339	2,747
6	96,490	94,689	96,815	92,724	92,724	94,012	94,575	1,781
8	102,33	100,092	97,521	100,092	96,653	97,450	99,023	2,171
12	102,52	99,251	97,521	100,112	98,821	98,012	99,374	1,793
16	103,344	100,51	98,503	100,52	98,892	98,073	99,974	1,943
20	103,344	100,785	98,606	100,571	98,943	98,513	101,128	1,860
24	103,508	101,114	98,667	100,735	99,107	98,513	100,274	1,919

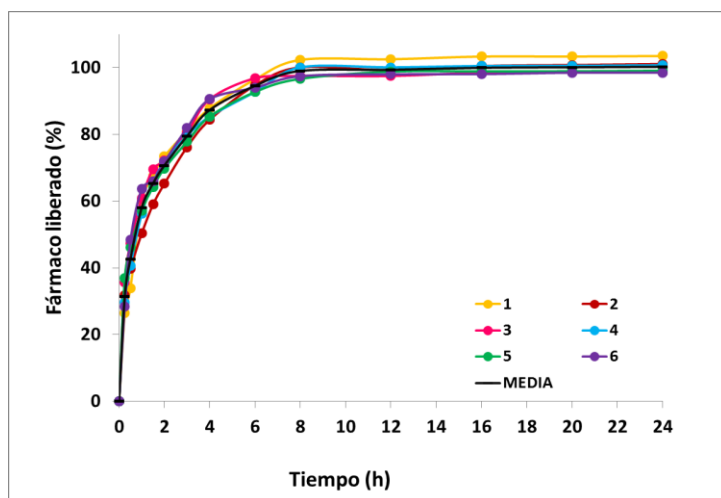


Figura 14. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P50 CM.

Tabla 15. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K PO CM

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.08	15.009	12.194	16.169	31.737	26.271	14.513	19.316	7.808
0.17	28.259	22.628	31.737	46.311	42.005	25.112	32.676	9.502
0.25	41.177	32.399	44.655	54.261	52.108	32.896	42.916	9.276
0.33	48.133	39.852	52.936	57.076	62.541	39.189	49.955	9.373
0.5	59.395	53.267	62.873	71.982	72.478	57.904	62.983	7.800
0.67	64.860	61.216	70.657	77.116	77.612	66.373	69.639	6.707
1	73.969	74.466	76.122	83.948	88.719	76.287	78.919	6.006
1.5	84.113	85.562	85.065	88.037	95.674	85.396	87.308	4.300
2	88.410	89.206	89.702	91.69	100.302	95.830	92.524	4.648
3	91.027	90.034	95.333	95.499	104.443	101.627	96.327	5.715
4	94.671	92.352	95.665	95.665	105.933	103.978	98.044	5.523
5	95.333	97.321	99.142	99.971	106.709	106.099	100.76	4.656
6	94.671	97.818	99.308	100.47	106.618	106.203	100.85	4.728

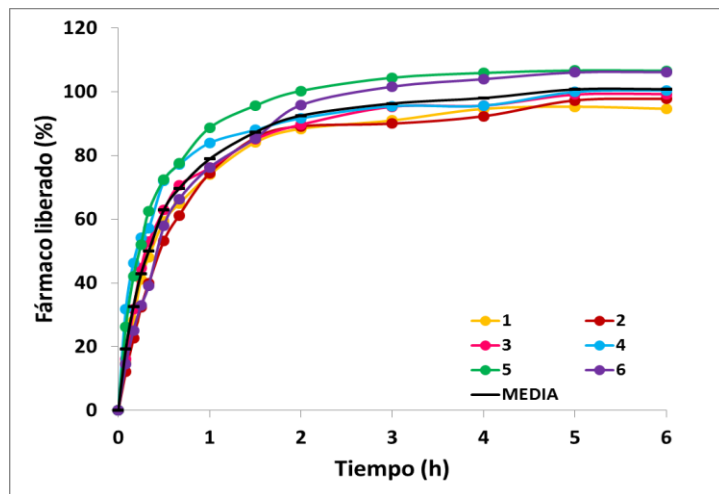


Figura 15. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K PO CM.

Tabla 16. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P150 F

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.S.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	5,808	5,959	5,300	5,210	6,184	4,544	5,501	0,602
0,5	7,953	7,652	6,881	9,826	9,214	7,208	8,122	1,159
1	13,586	10,495	11,229	11,73	14,767	10,920	12,121	1,684
1,5	22,515	13,355	14,974	13,241	18,437	13,299	15,970	3,776
2	25,596	24,585	23,902	17,524	20,821	18,793	21,870	3,311
3	30,925	29,29	29,102	21,807	26,09	23,758	26,828	3,555
4	34,559	34,183	32,301	25,455	31,36	29,468	31,283	3,395
6	40,582	41,523	38,512	33,545	39,641	38,779	38,763	2,792
8	46,416	46,04	47,545	38,938	46,228	44,806	44,995	3,093
12	57,708	54,32	53,568	50,076	57,708	54,006	54,564	2,873
16	66,177	59,214	60,155	58,289	66,365	59,167	61,561	3,696
20	74,694	64,553	65,424	61,717	73,329	64,425	67,357	5,319
24	81,609	70,129	71,07	63,144	80,809	70,4615	72,870	7,078

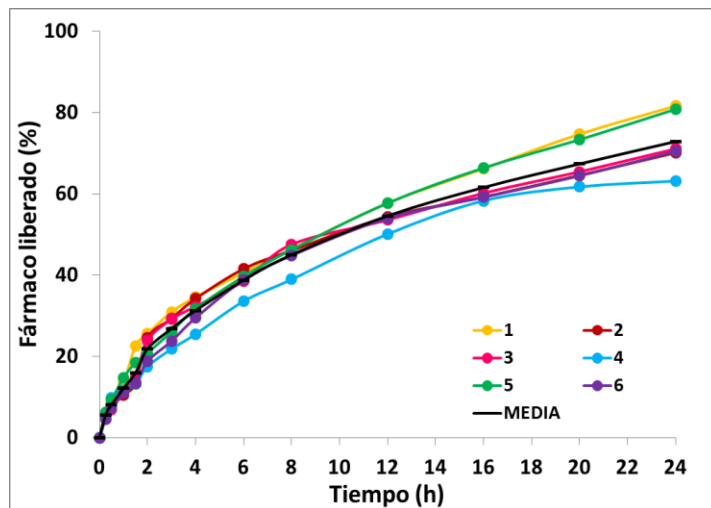


Figura 16. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P150 F.

Tabla 17. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P100 F

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	6,071	5,733	7,972	7,107	4,972	7,533	6,565	1,156
0,5	8,048	7,633	12,056	11,285	7,383	10,354	9,459	2,025
1	11,172	11,400	18,210	16,573	10,238	16,795	14,065	3,494
1,5	13,882	15,527	20,820	18,939	14,346	21,290	17,467	3,298
2	23,961	20,559	24,208	23,456	18,793	25,898	22,812	2,624
3	29,854	28,913	32,677	28,913	22,758	34,804	29,653	4,107
4	35,947	32,947	39,640	35,877	27,675	39,446	35,255	4,482
6	40,393	38,323	48,298	42,464	34,972	46,671	41,853	5,041
8	46,039	43,781	55,626	51,121	39,572	52,207	48,058	5,970
12	55,073	53,18	66,365	62,037	50,834	62,925	58,402	6,208
16	61,848	60,154	74,646	71,823	60,703	69,992	66,528	6,362
20	65,988	66,741	79,786	78,975	65,744	76,935	72,361	6,866
24	72,952	69,941	87,443	84,997	66,061	83,550	77,491	8,948

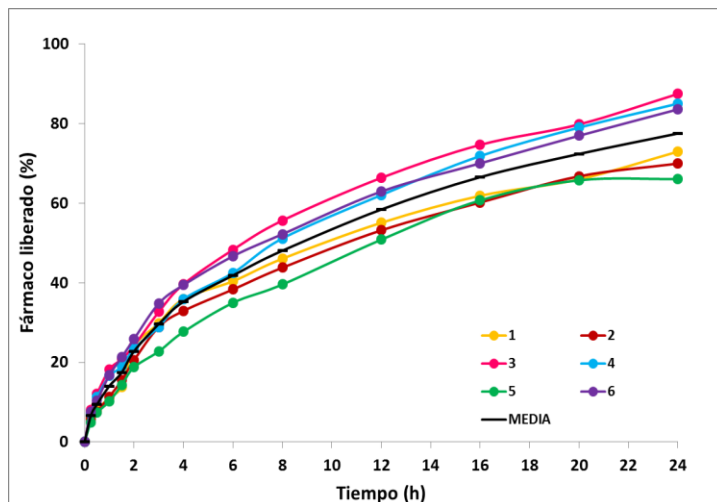


Figura 17. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P100 F.

Tabla 18. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P50 F

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	10,005	8,066	7,107	6,373	8,230	8,305	8,0146	1,234
0,5	11,322	11,303	11,285	10,231	11,108	10,012	10,877	0,594
1	18,971	15,764	17,985	15,896	15,651	14,149	16,403	1,755
1,5	28,348	26,466	22,326	18,562	27,638	17,622	23,515	4,707
2	31,171	30,983	27,031	23,267	30,402	30,018	28,812	3,104
3	35,876	36,065	34,371	30,042	34,418	34,998	34,295	2,201
4	38,699	40,581	41,146	36,817	39,446	38,864	39,259	1,535
6	47,497	47,733	49,991	46,980	47,061	47,062	47,721	1,151
8	53,003	54,132	57,143	54,508	53,384	53,58	54,292	1,496
12	60,331	62,224	68,623	66,741	65,093	64,108	64,521	3,003
16	68,811	68,854	76,355	73,70	73,558	73,559	72,473	3,014
20	77,657	75,963	81,609	80,480	79,723	79,126	79,093	2,025
24	79,915	80,668	90,266	87,255	87,555	84,952	85,102	4,097

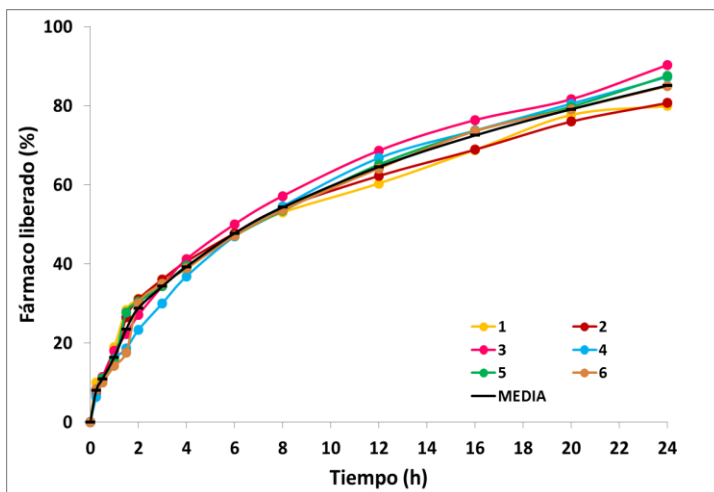


Figura 18. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P50 F.

Tabla 19. Liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P0 F

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	0	0	6,038	4,433	4,821	5,6508	5,236	0,737
0,5	0	0	9,200	6,847	7,411	8,609	8,017	1,078
1	11,832	11,958	13,631	9,935	11,085	12,673	11,85	1,274
1,5	14,388	14,801	16,56	12,323	13,835	15,878	14,63	1,505
2	16,095	16,780	19,187	14,849	16,204	18,78	16,98	1,678
3	20,646	22,145	23,404	17,74	21,786	22,325	21,34	1,976
4	23,659	25,015	25,967	20,735	23,821	26,772	24,33	2,133
6	28,393	29,607	32,507	25,166	29,838	32,507	29,67	2,758
8	32,004	34,419	37,65	31,675	34,331	37,517	34,6	2,577
12	37,846	41,450	43,795	39,7	42,87	44,323	41,66	2,512
16	45,351	43,227	50,135	45,799	46,85	49,478	46,81	2,614
20	48,153	48,946	54,315	47,649	51,178	53,923	50,69	2,917
24	51,843	54,208	57,669	53,638	52,858	57,799	54,7	2,503

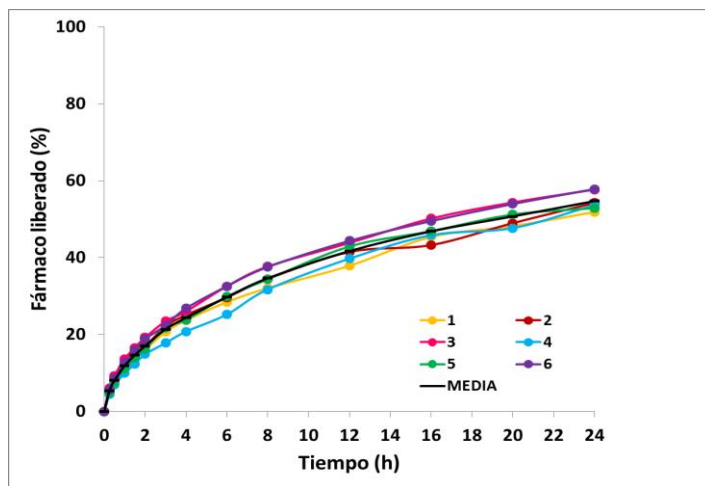


Figura 19. Perfiles de disolución/liberación de ketoprofeno desde comprimidos K P0 F.

Tabla 20. Liberación dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P100 L

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	27,671	27,671	24,647	25,345	25,578	29,765	26,779	1,926
0,5	46,744	48,373	47,443	40,464	42,325	46,512	45,310	3,157
1	75,587	78,146	72,099	71,633	69,54	71,866	73,145	3,13
1,5	91,405	90,452	91,172	89,311	90,475	92,568	90,897	1,097
2	97,220	92,383	95,383	93,244	98,383	94,429	95,173	2,307
3	98,615	97,894	96,057	96,126	98,383	95,592	97,111	1,333
4	98,987	98,615	95,825	96,522	98,22	96,522	97,448	1,318
6	98,615	99,081	94,894	96,359	98,592	97,453	97,499	1,614
8	98,057	99,591	94,801	96,894	98,383	98,151	97,646	1,638
12	98,359	99,057	95,825	97,894	97,918	99,081	98,022	1,197
16	98,661	99,824	96,057	99,081	98,151	99,546	98,553	1,363
20	98,452	99,824	95,592	99,778	99,081	99,779	98,751	1,64
24	99,313	99,220	96,988	99,778	99,779	99,779	99,142	1,086

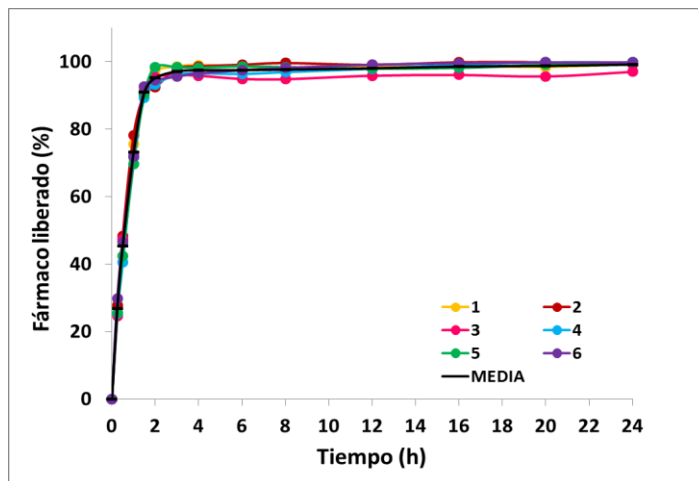


Figura 20. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P100 L.

Tabla 21. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P0 L

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,083	21,158	19,530	32,556	24,414	21,391	28,673	24,620	5,055
0,17	40,464	39,069	38,371	44,418	29,446	35,148	37,819	5,092
0,25	57,444	52,094	51,164	60,701	42,518	43,222	51,191	7,336
0,33	66,051	62,562	66,283	70,470	56,666	55,485	62,924	5,875
0,5	80,122	82,333	82,566	90,707	75,706	74,757	81,032	5,765
0,67	90,126	91,870	90,474	99,313	88,023	87,784	91,265	4,235
1	96,987	97,452	98,150	100,476	95,431	95,431	97,321	1,893
1,5	97,685	97,452	98,150	100,081	101,443	100,202	99,169	1,628
2	97,824	97,359	98,220	100,546	105,39	104,663	100,667	3,558
3	97,731	97,731	98,126	100,081	107,403	107,647	101,453	4,783
4	97,591	97,498	98,661	101,639	107,724	107,499	101,769	4,767
5	97,637	97,522	98,289	103,733	108,047	107,832	102,177	5,024
6	97,568	98,522	98,522	103,824	108,87	107,365	102,445	4,938

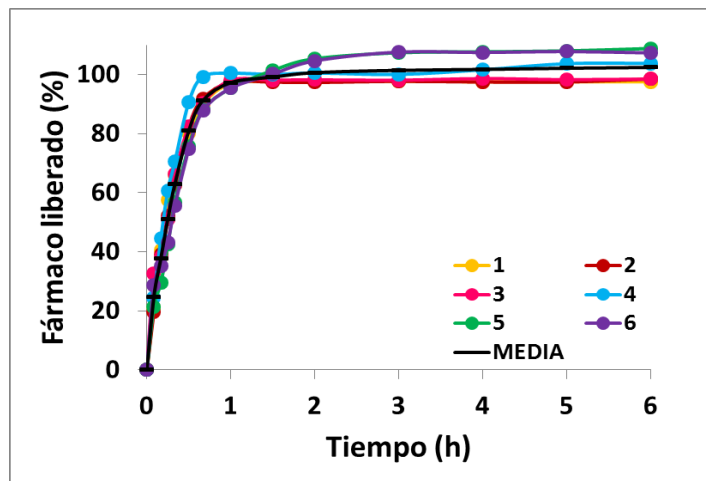


Figura 21. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P0 L.

Tabla 22. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P100 M

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	35,114	27,438	36,742	29,067	22,321	22,787	28,911	6,049
0,5	54,653	44,418	54,188	45,349	43,953	43,488	47,675	5,263
1	87,450	71,633	86,757	67,679	66,051	65,819	74,231	10,19
1,5	101,174	86,520	100,941	83,729	85,589	88,846	91,133	7,862
2	100,011	98,383	105,361	93,266	90,009	96,988	97,336	5,348
3	100,477	98,848	104,198	91,405	94,894	94,429	97,375	4,665
4	101,174	97,918	105,128	97,685	92,800	95,825	98,421	4,282
6	101,174	97,685	103,267	99,779	93,498	94,894	98,383	3,745
8	101,407	98,383	102,802	96,988	94,428	96,29	98,383	3,183
12	100,244	98,848	104,430	95,127	94,196	94,429	97,879	4,062
16	101,64	97,685	100,941	99,081	93,498	96,057	98,150	3,068
20	102,803	94,661	103,267	94,661	93,963	95,825	97,530	4,308
24	103,268	100,244	102,802	95,592	96,522	96,522	99,158	3,405

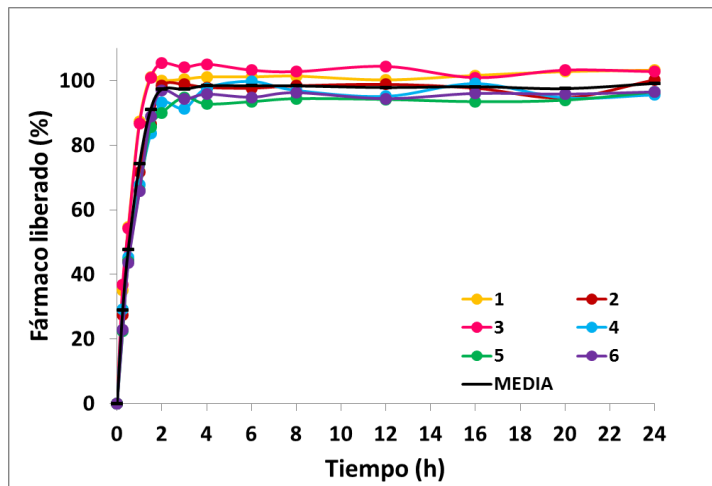


Figura 22. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P100 M.

Tabla 23. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P0 M

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.S.
0	0	0	0	0	0	0	0	
0,08	46,512	47,443	46,978	47,21	37,441	39,999	44,264	4,381
0,16	67,912	75,588	68,145	71,168	60,003	63,725	67,757	5,468
0,25	85,357	90,242	85,823	91,87	74,89	81,868	85,008	6,124
0,33	94,661	95,825	92,568	98,848	91,87	91,870	94,274	2,755
0,5	97,918	95,127	96,988	97,453	93,266	96,522	96,212	1,732
0,66	97,22	96,755	94,196	98,616	94,661	95,126	96,096	1,712
1	97,453	94,429	95,592	96,522	95,127	97,91	96,173	1,362
1,5	96,057	94,429	95,592	96,988	96,057	93,269	95,398	1,336
2	96,29	92,801	95,592	99,081	94,894	94,193	95,476	2,136
3	96,755	94,661	94,429	97,918	92,335	94,429	95,088	1,971
4	97,685	94,429	95,825	98,383	92,103	92,800	95,204	2,555
5	96,522	95,592	94,894	98,383	93,498	95,359	95,708	1,643
6	97,918	95,359	95,127	98,151	93,964	96,057	96,096	1,648

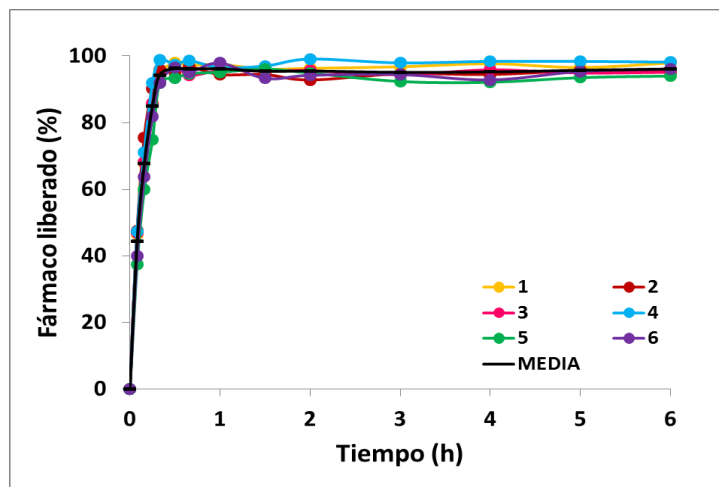


Figura 23. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P0 M.

Tabla 24. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P100 CM

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	13,702	14,607	13,909	14,095	13,607	13,793	13,952	0,363
0,5	20,511	22,554	23,717	20,926	15,111	17,204	20,004	3,261
1	67,107	48,13	71,505	67,571	35,864	48,13	56,384	1,433
1,5	85,606	80,24	88,149	92,801	85,125	77,681	84,934	5,428
2	88,55	89,312	89,009	94,196	85,125	85,636	88,638	3,251
3	94,097	93,731	90,149	96,289	88,149	92,801	92,536	2,932
4	97,635	94,196	91,544	96,29	92,103	94,429	94,366	2,345
6	97,871	95,592	92,707	95,824	93,266	96,522	95,297	1,966
8	97,871	95,825	93,033	96,057	93,242	96,29	95,386	1885
12	98,163	95,661	94,429	95,661	94,429	96,894	95,873	1,452
16	98,814	96,29	96,29	96,29	97,22	96,522	96,904	1,003
20	99,05	96,661	96,127	96,522	96,755	96,894	97,002	1,037
24	98,871	96,522	96,522	97,220	96,196	96,638	96,995	0,978

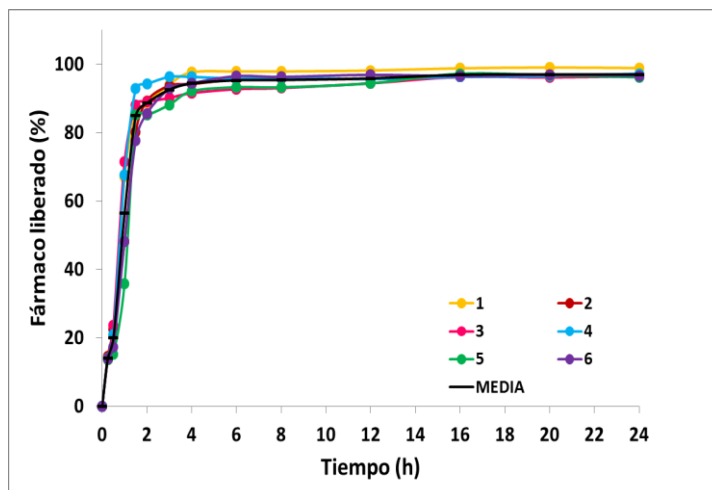


Figura 24. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P100 CM.

Tabla 25. Liberación dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P0 CM

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	
0,08	8,279	7,838	9,466	8,977	8,792	9,442	8,799	0,646
0,17	12,885	13,16	13,886	12,676	12,769	14,235	13,269	0,644
0,25	16,979	16,44	18,724	15,816	18,096	16,738	17,133	1,081
0,33	20,693	22,79	23,717	24,182	22,05	19,119	22,091	1,913
0,5	26,508	29,51	30,904	29,997	27,415	24,880	28,202	2,313
0,67	33,719	40,79	39,278	36,278	32,323	31,164	35,592	3,871
1	50,141	55,7	61,399	55,956	50,769	50,343	54,052	4,474
1,5	79,077	84,19	85,381	85,823	83,496	75,862	82,306	3,967
2	93,266	90,47	98,616	95,825	100,94	94,891	95,669	3,738
3	95,127	96,06	99,337	100,48	103,27	103,733	99,666	3,575
4	96,755	97,22	100,24	99,314	102,8	104,198	100,09	2,974
5	96,988	97,22	100,8	100,87	104,66	105,827	101,06	3,664
6	96,988	97,22	100,01	100,64	106,29	105,129	101,05	3,912

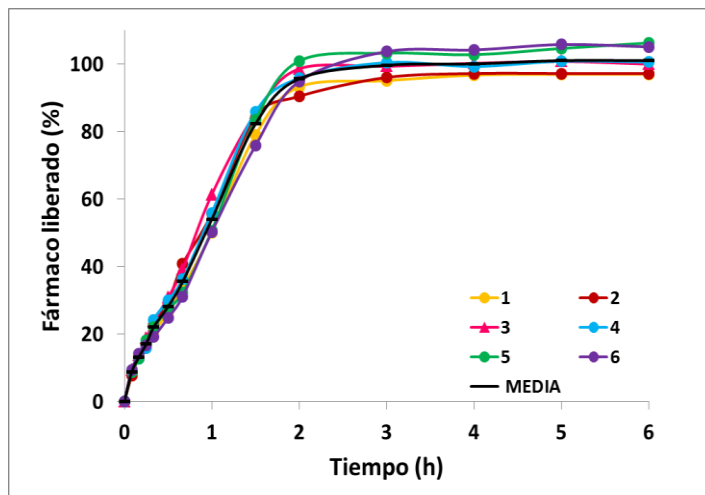


Figura 25. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P0 CM.

Tabla 26. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P100 F

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	
0,25	16,041	18,6	28,834	22,554	20,228	20,461	21,120	4,358
0,5	27,206	28,602	42,093	32,789	30,463	31,160	32,052	5,293
1	45,117	40,930	53,725	51,862	42,558	51,164	47,559	5,375
1,5	59,538	54,886	61,399	65,819	56,282	65,121	60,507	4,487
2	70,238	65,121	74,194	76,518	72,331	75,588	72,332	4,195
3	85,125	89,079	86,986	90,707	92,568	87,218	88,614	2,721
4	92,335	92,103	93,266	93,033	94,429	93,266	93,072	0,825
6	95,127	96,057	96,827	94,894	98,616	95,825	96,224	1,360
8	95,707	95,359	102,78	97,918	98,383	95,127	97,546	2,907
12	95,172	95,825	102,08	97,685	97,220	96,290	97,379	2,479
16	95,405	95,707	102,47	97,707	98,940	96,405	97,773	2,654
20	95,801	95,707	101,85	97,94	98,801	96,777	97,812	2,316
24	95,707	95,172	100,54	97,87	98,196	96,312	97,301	1,985

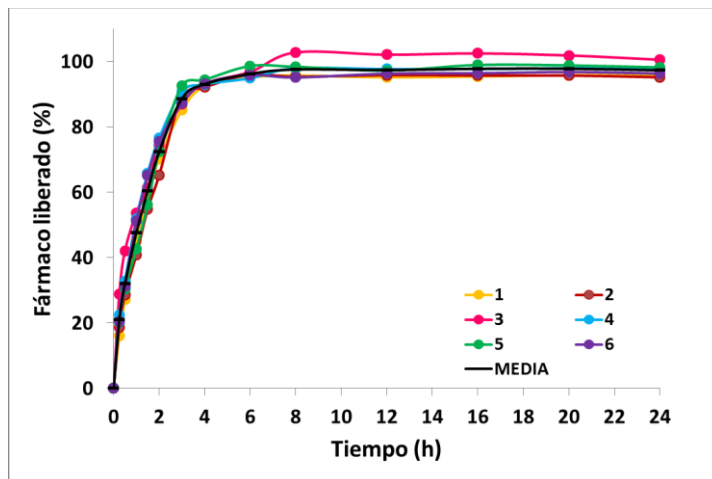


Figura 26. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P100 F.

Tabla 27. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P0 F

% Fármaco liberado/ comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,08	28,601	26,043	29,764	30,230	28,834	27,982	28,576	1,482
0,17	42,092	35,812	43,023	41,395	39,766	37,981	40,011	2,725
0,25	60,236	47,675	61,399	56,049	63,259	58,257	57,812	5,558
0,33	74,890	59,770	73,029	65,585	75,587	70,982	69,974	6,154
0,5	84,892	67,214	79,309	72,098	88,381	79,645	78,590	7,858
0,67	92,335	78,379	91,172	86,055	94,196	90,546	88,780	5,769
1	93,033	85,589	99,546	91,405	95,126	94,564	93,210	4,626
1	93,963	93,498	101,639	96,522	96,057	97,781	96,577	2,955
2	93,963	93,498	101,639	96,522	96,057	97,781	96,577	2,955
3	93,963	93,498	101,639	96,522	96,057	97,781	96,577	2,955
4	93,963	93,498	101,639	96,522	96,057	97,781	96,577	2,955
5	93,963	93,498	101,639	96,522	96,057	97,781	96,577	2,955
6	93,963	93,498	101,639	96,522	96,057	97,781	96,577	2,955

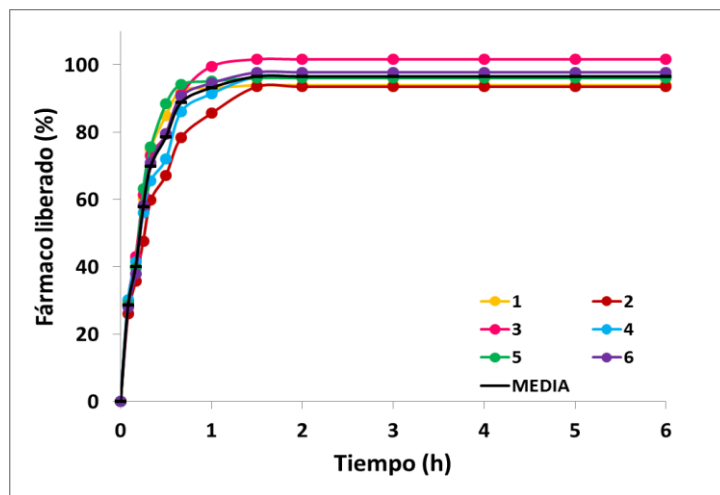


Figura 27. Perfiles de liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P0 F.

Tabla 28. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 CPT100

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	
0,25	14,063	14,927	13,081	12,923	13,159	12,648	13,466	0,859
0,5	20,481	21,302	18,097	18,253	18,644	18,605	19,230	1,329
1	28,001	28,857	24,618	25,201	25,862	25,784	26,387	1,666
1,5	33,355	34,477	29,059	29,678	29,872	30,801	31,207	2,259
2	37,189	38,922	33,493	33,763	34,494	35,149	35,501	2,132
3	49,781	52,079	46,333	46,716	47,099	47,099	48,184	2,265
4	53,717	58,671	53,717	50,668	52,193	53,717	53,780	2,688
6	62,538	66,709	61,401	61,78	64,055	61,401	62,980	2,082
8	69,380	71,643	68,249	69,003	68,626	66,363	68,877	1,714
12	79,899	80,649	76,897	77,273	75,022	74,646	77,397	2,462
16	82,839	83,213	79,854	82,093	78,734	79,48	81,035	1,909
20	83,146	83,517	83,888	85,002	82,403	82,775	83,455	0,921
24	83,075	84,552	84,922	84,552	83,814	83,445	84,06	0,726

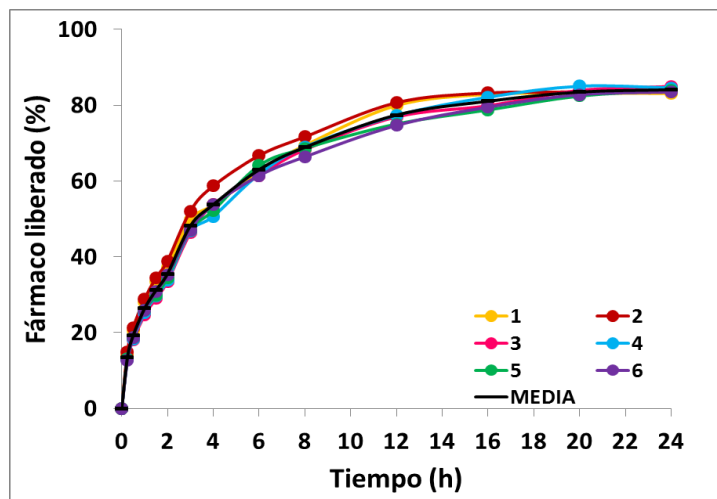


Figura 28. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 CPT100.

Tabla 29. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 CPT100 T

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1T	2T	3T	4T	5T	6T	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	8,916	9,191	8,248	8,523	9,269	9,819	8,994	0,562
0,5	11,725	11,413	10,044	11,256	12,273	13,210	11,653	1,06
1	14,856	14,428	12,833	14,311	15,906	17,189	14,920	1,489
1,5	16,986	16,677	16,29	16,251	18,302	19,694	17,366	1,365
2	18,632	18,709	18,78	18,170	20,403	21,596	19,331	1,359
3	21,372	20,453	20,44	20,912	23,21	24,780	21,895	1,729
4	23,853	23,511	23,472	23,167	26,292	27,359	24,609	1,763
6	27,446	25,816	26,157	27,028	30,971	31,502	28,153	2,465
8	30,547	29,793	29,943	30,056	34,394	34,733	31,577	2,329
12	41,894	38,217	38,517	39,117	46,883	45,007	41,606	3,653
16	45,07	43,951	42,645	43,353	53,729	50,743	46,582	4,55
20	47,135	48,249	46,764	46,021	56,045	55,673	49,981	4,611
24	48,732	52,056	49,84	46,8856	59,441	56,8562	52,3017	4,897

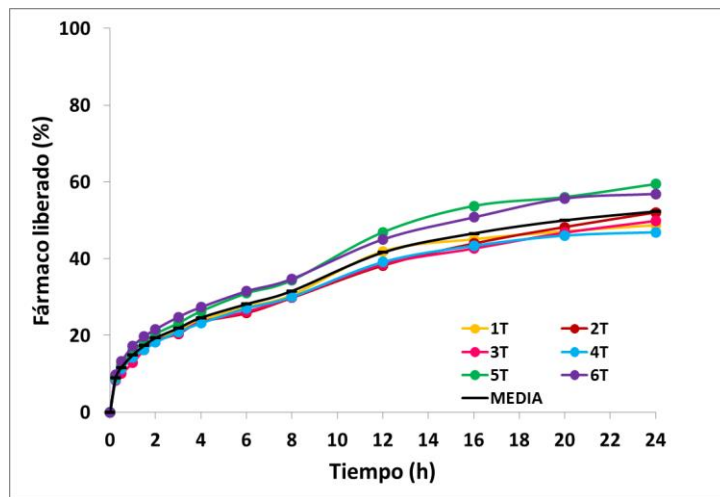


Figura 29. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 CPT100 T.

Tabla 30. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 CPT50

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	15,162	14,377	15,202	15,752	15,281	15,438	15,202	0,457
0,5	21,810	21,615	21,146	21,849	21,302	22,24	21,66	0,397
1	29,556	29,829	29,051	30,272	29,246	31,074	29,838	0,744
1,5	35,018	35,676	34,632	35,637	35,096	37,108	35,528	0,87
2	38,498	38,96	39,037	48,495	38,614	47,341	41,824	4,739
3	56,292	55,909	53,994	58,207	55,909	61,271	56,93	2,514
4	64,767	58,671	59,433	61,719	68,579	64,768	62,99	3,754
6	70,499	68,225	67,088	72,395	75,807	71,258	70,879	3,108
8	75,791	73,529	72,397	76,621	80,317	75,791	75,741	2,749
12	85,526	79,524	80,274	82,525	87,027	80,649	82,588	3,061
16	88,064	82,466	84,332	86,944	86,945	82,839	85,265	2,369
20	88,343	82,403	84,631	91,313	88,715	88,343	87,291	3,206
24	89,722	81,598	84,922	91,199	88,614	88,614	87,445	3,538

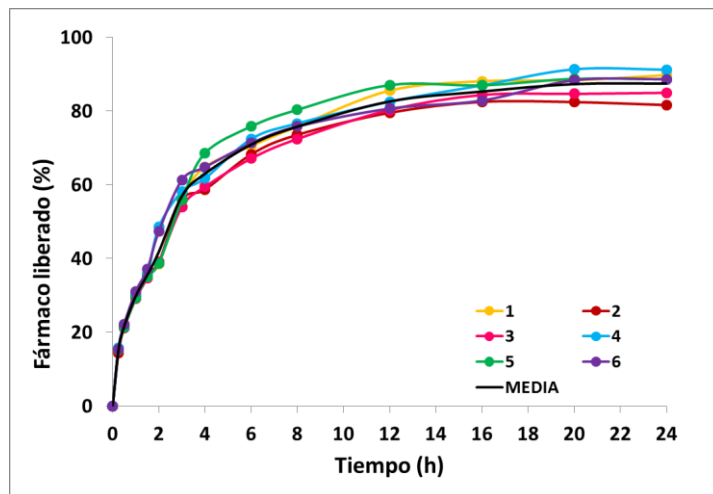


Figura 30. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno desde comprimidos DK-T P200 CPT50.

Tabla 31. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 CPT50 T

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1T	2T	3T	4T	5T	6T	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	7,227	9,614	7,266	7,109	7,266	7,148	7,161	0,120
0,5	9,966	12,955	9,927	9,770	10,005	9,731	9,836	0,153
1	13,494	15,438	13,261	13,222	13,572	13,455	13,326	0,229
1,5	15,941	17,169	17,528	15,709	16,019	15,864	16,083	0,736
2	17,785	20,223	20,596	17,477	17,939	17,901	18,145	1,235
3	20,721	22,71	23,249	20,606	21,295	21,104	21,199	1,072
4	23,206	28,688	27,131	23,282	23,968	23,777	24,012	1,591
6	29,18	34,283	31,403	28,522	30,431	29,976	29,702	1,113
8	33,434	45,008	35,940	34,735	36,018	34,075	34,747	1,042
12	45,008	49,25	41,631	42,756	46,508	44,82	44,288	1,769
16	50,877	53,817	45,892	46,638	50,37	48,131	48,526	2,005
20	55,302	55,748	50,991	50,476	54,56	51,59	52,790	2,026
24	56,118	55,748	55,379	55,01	57,964	54,271	55,748	1,257

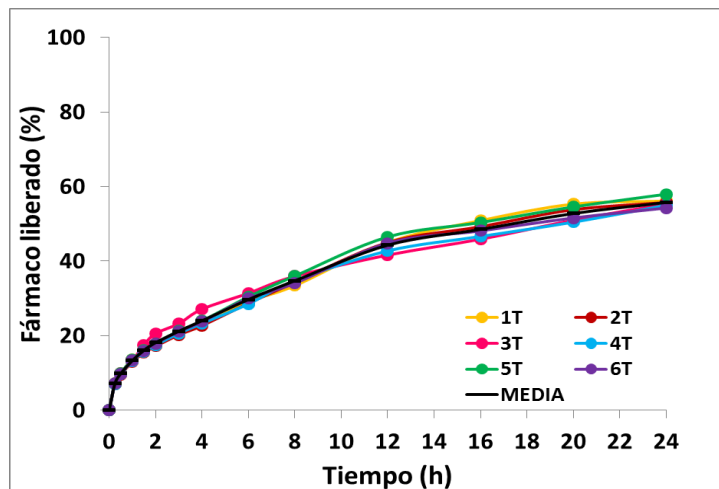


Figura 31. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 CPT50 T.

Tabla 32. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 CPT10

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	18,4627	19,0913	19,1305	19,327	19,052	19,013	19,0127	0,291
0,5	25,8364	25,8754	26,6181	27,244	27,048	26,735	26,5595	0,589
1	35,4296	35,0407	36,402	37,024	37,024	36,83	36,2918	0,858
1,5	48,7432	47,5823	47,9692	46,421	45,647	47,195	47,2598	1,106
2	53,8857	51,5757	55,0407	55,426	54,656	53,886	54,0782	1,372
3	58,9732	56,675	61,2714	62,804	64,336	58,973	60,5053	2,825
4	67,4353	65,53	64,7679	67,816	67,816	67,435	66,8002	1,313
6	75,428	73,1534	74,2907	72,016	72,016	72,016	73,1534	1,439
8	79,94	78,8086	78,4314	73,529	73,151	74,66	76.42	2,976
12	82,525	81,7747	81,3995	77,648	75,772	75,397	79,0859	3,196
16	81,7198	82,093	82,093	79,107	78,361	79,48	80,4757	1,68
20	81,2896	82,4034	82,4034	82,403	81,661	82,403	82,094	0,493
24	82,706	83,8138	83,4445	83,814	82,706	82,706	83,1983	0,556

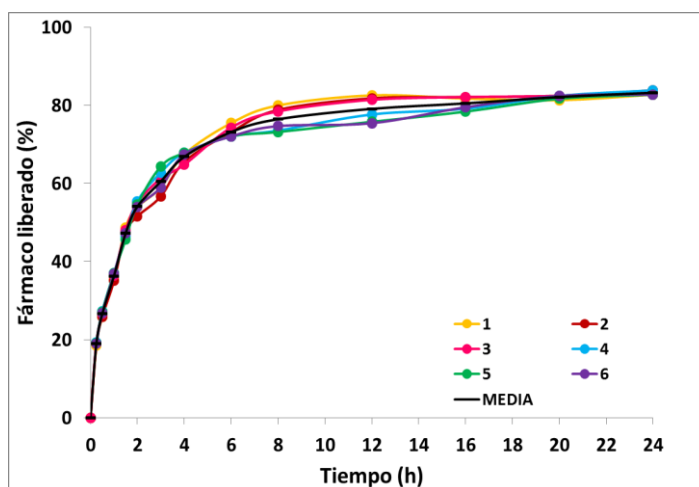


Figura 32. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 CPT10.

Tabla 33. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 CPT10 T

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1T	2T	3T	4T	5T	6T	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	11,0378	10,92	10,841	10,881	11,3913	11,077	11,025	0,201
0,5	15,0478	14,774	14,735	15,009	15,4778	15,321	15,61	0,294
1	20,6505	20,573	20,184	20,573	21,3895	20,962	20,722	0,410
1,5	25,035	24,919	24,416	24,841	25,925	25,267	25,067	0,505
2	28,5653	28,45	27,718	28,334	29,4893	28,681	28,54	0,574
3	34,0885	34,165	33,399	33,897	35,4291	34,242	34,203	0,672
4	38,8675	38,41	37,991	38,410	38,8675	38,829	38,563	0,355
6	51,9236	51,24	49,27	52,682	52,6818	51,544	51,671	1,2611
8	58,8202	59,952	57,689	58,066	60,3288	57,312	58,694	1,2317
12	66,0173	67,143	65,267	66,392	66,0173	65,267	66,017	0,7118
16	72,3895	73,509	72,016	71,643	72,3895	70,523	72,078	0,9851
20	73,1222	74,607	73,493	74,236	73,4935	73,122	73,679	0,61
24	73,8432	75,32	75,32	74,951	78,2746	76,797	75,751	1,5565

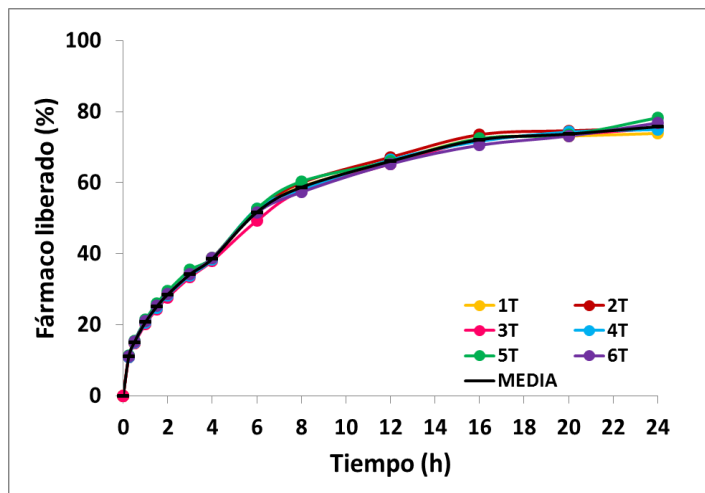


Figura 33. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 CPT10 T.

Tabla 34. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 CHD100

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	12,295	12,334	11,623	11,67	10,92	10,959	11,634	0,615
0,5	17,393	17,08	16,697	18,26	15,712	15,009	16,653	1,114
1	24,306	24,462	22,556	23,894	22,284	21,312	23,136	1,272
1.5	30,027	30,143	27,241	28,719	26,892	26,699	28,287	1,563
2	34,533	34,802	31,757	33,278	31,953	31,299	32,937	1,495
3	47,099	48,631	47,482	48,018	47,099	46,333	47,444	0,801
4	56,003	56,003	53,222	57,718	52,269	51,812	54,504	2,396
6	67,467	65,571	65,382	67,467	64,813	61,022	65,287	2,366
8	77,677	75,791	73,604	74,849	73,906	67,117	73,824	3,600
12	79,524	79,148	80,949	84,776	79,524	75,397	79,886	3,033
16	81,72	83,586	83,437	89,893	80,6	76,681	82,653	4,350
20	89,086	87,601	84,037	89,086	83,814	78,32	85,324	4,158
24	88,245	85,66	83,777	88,688	83,814	81,967	85,359	2,679

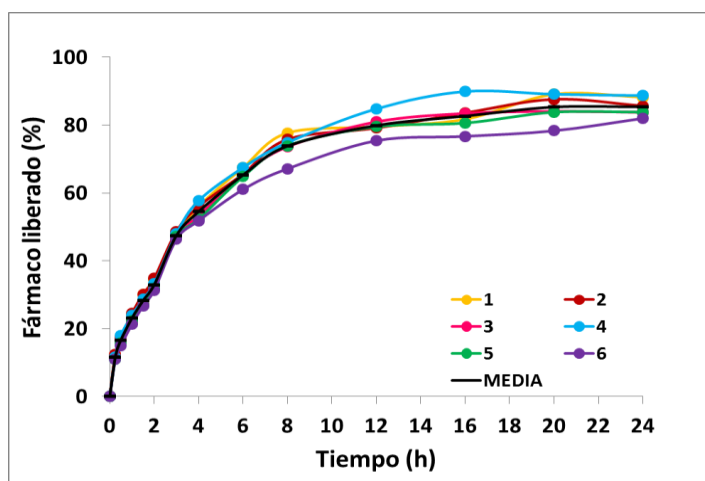


Figura 34. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 CHD100.

Tabla 35. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 CHD100 T

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1T	2T	3T	4T	5T	6T	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	10,684	11,655	10,566	11,391	11,548	10,92	11,127	0,464
0,5	14,930	15,662	16,064	15,086	15,361	16,142	15,541	0,502
1	19,775	20,573	19,133	18,550	18,511	20,456	19,499	0,911
1,.	23,332	24,222	22,597	23,293	23,719	24,30	23,577	0,641
2	26,139	27,38	26,678	26,447	27,102	27,795	26,924	0,616
3	31,330	32,556	30,028	29,798	30,335	32,633	31,113	1,261
4	37,000	38,753	38,257	38,448	35,133	36,162	37,292	1,444
6	47,374	47,753	47,753	46,995	48,133	50,028	48,006	1,063
8	53,917	54,295	50,900	52,031	52,409	55,803	53,226	1,775
12	61,815	63,766	56,638	55,512	57,013	60,39	59,189	3,287
16	67,612	69,031	63,432	60,446	63,432	66,045	64,999	3,156
20	71,266	74,236	67,924	68,296	70,152	70,895	70,461	2,293
24	73,473	74,212	69,411	72,366	73,843	74,582	72,981	1,907

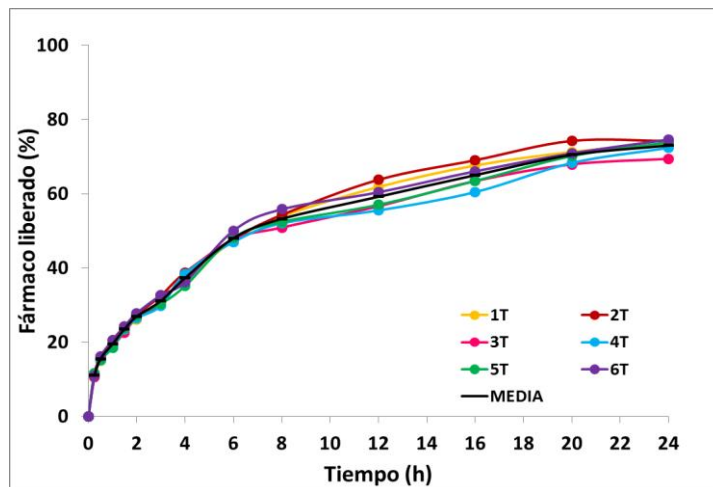


Figura 35. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 CHD100 T.

Tabla 36. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 CHD50

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	14,691	15,045	15,044	14,730	15,006	15,006	14,920	0,163
0,5	20,794	21,224	22,083	21,028	21,458	21,224	21,302	0,442
1	28,701	29,09	29,284	28,312	28,662	29,012	28,843	0,351
1,5	34,245	34,593	35,212	33,586	33,896	34,593	34,354	0,576
2	38,036	39,076	38,267	37,805	38,151	39,191	38,421	0,573
3	55,526	54,760	52,806	50,929	49,780	51,696	52,582	2,228
4	57,147	59,052	58,289	58,289	59,051	59,814	58,607	0,915
6	64,813	66,709	64,813	65,192	65,950	68,604	66,014	1,466
8	75,037	76,546	70,888	71,265	70,511	76,923	73,528	2,969
12	81,775	81,024	78,773	77,647	78,398	80,649	79,711	1,656
16	85,825	87,691	81,719	78,734	82,466	82,093	83,088	3,190
20	91,313	92,427	82,774	80,175	85,002	83,888	85,930	4,884
24	92,677	94,523	84,552	84,552	84,183	85,66	87,691	4,640

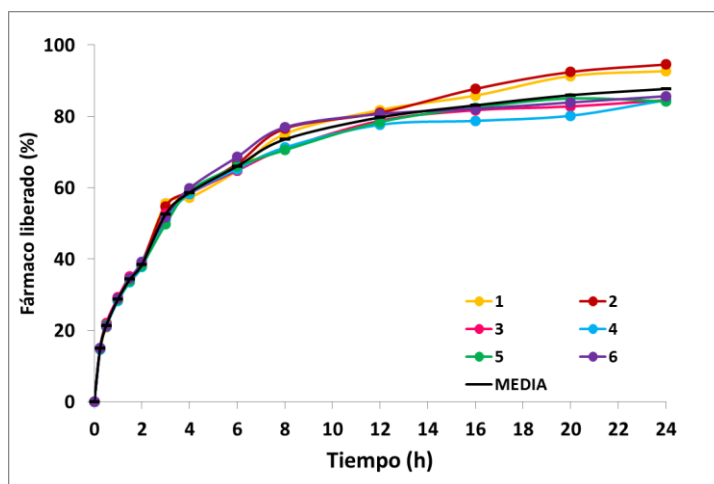


Figura 36. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 CHD50.

Tabla 37. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 CHD50 T

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1T	2T	3T	4T	5T	6T	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	10,448	10,527	10,802	10,331	11,077	10,880	10,678	0,287
0,5	14,500	14,461	14,422	14,501	14,774	14,539	14,533	0,125
1	18,783	18,628	18,705	18,901	19,257	18,939	18,868	0,221
1,5	21,900	21,784	22,016	22,017	22,326	22,132	22,030	0,187
2	24,368	24,138	24,176	24,446	25,023	24,484	24,439	0,319
3	28,419	28,381	28,419	28,381	29,109	28,879	28,598	0,316
4	31,474	31,132	31,512	31,551	32,427	31,703	31,634	0,432
6	39,847	39,203	39,582	39,241	40,909	39,62	39,734	0,625
8	45,997	44,489	45,997	45,62	45,997	46,374	45,746	0,66
12	55,887	52,136	52,511	54,012	51,761	52,886	53,199	1,527
16	60,073	57,834	58,953	58,581	57,461	58,207	58,518	0,927
20	63,469	60,871	62,499	62,099	62,586	60,871	62,052	1,02
24	66,088	63,873	65,349	63,503	65,719	64,611	64,857	1,036

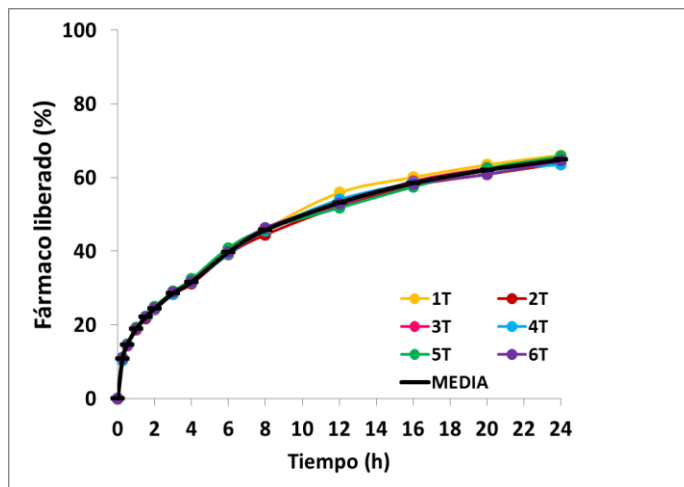


Figura 37. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 CHD50 T.

Tabla 38. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 CHD10

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	18,305	18,031	18,188	18,423	18,07	18,345	18,227	0,157
0,5	25,171	23,882	25,485	25,367	25,289	25,133	25,054	0,589
1	34,651	34,496	34,885	34,73	34,768	34,263	34,632	0,222
1,5	47,195	47,969	48,991	46,268	47,824	48,602	47,808	0,98
2	53,500	51,576	53,886	53,116	54,656	53,886	53,436	1,045
3	61,654	62,037	61,654	58,590	60,122	58,207	60,377	1673
4	64,386	65,911	6553	64,387	67,054	65,149	65,403	1.013
6	71257	68,983	71,258	71,258	70,879	69,362	70,499	1,045
8	74,66	77,677	76,923	77,3	76,546	75,414	76,42	1,16
12	78,398	82,15	80,274	81,4	81,4	78,023	80,274	1,711
16	82,466	82,093	83,959	82,093	81,347	80,6	82,093	1,132
20	83,517	81,661	83,888	82,775	83,517	81,661	82,836	0,98
24	82,706	83,075	84,552	83,445	83,075	82,706	83,259	0,691

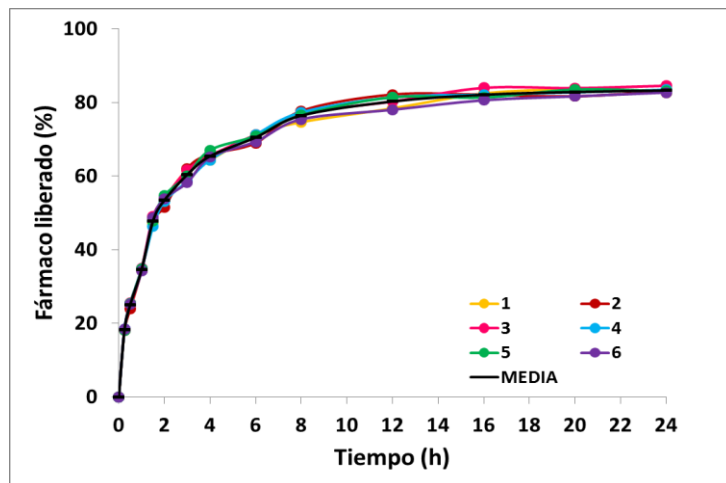


Figura 38. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 CHD10.

Tabla 39. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 CHD10 T

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1T	2T	3T	4T	5T	6T	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	14,494	14,534	14,612	14,613	14,338	14,102	14,449	0,198
0,5	19,621	19,738	19,699	19,66	19,778	19,308	19,634	0,169
1	26,173	26,212	26,523	27,068	26,834	26,562	26,562	0,348
1,5	30,723	30,607	31,226	31,497	31,613	31,226	31,148	0,406
2	34,340	34,032	34,417	34,302	34,648	34,378	34,353	0,199
3	44,801	46,716	45,950	45,95	45,567	45,567	45,758	0,629
4	51,811	50,287	51,430	52,193	51,812	52,954	51,748	0,883
6	54,577	54,198	56,472	60,264	59,885	57,989	57,231	2,593
8	57,311	58,443	60,328	63,723	65,232	61,837	61,145	3,049
12	65,267	65,642	67,518	67,893	70,144	67,893	67,393	1,77
16	70,523	68,657	71,269	73,882	75,375	75,002	72,451	2,706
20	74,607	73,865	76,834	76,835	78,691	76,834	76,277	1,753
24	77,536	76,428	78,274	78,644	79,013	79,013	78,151	1,009

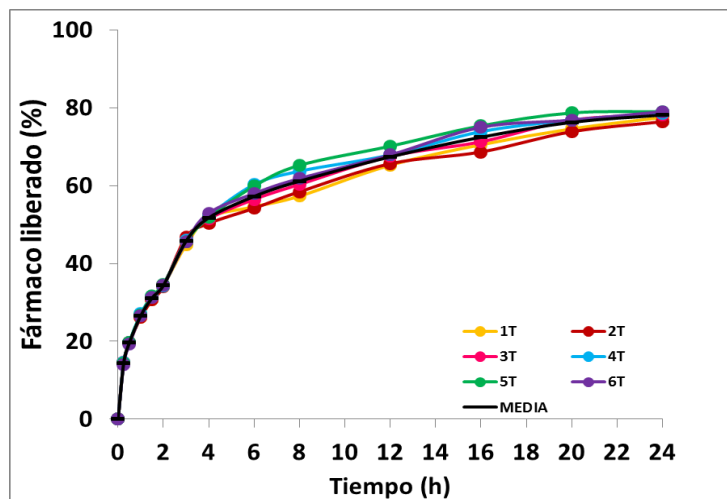


Figura 39. Perfiles dedisolución/ liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 CHD10 T.

Tabla 40. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 PCR100

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	12,648	13,67	13,473	13,866	13,591	14,102	13,558	0,4978
0,5	17,745	20,52	20,364	20,676	20,481	20,833	20,103	1,1668
1	24,968	28,585	28,312	28,545	28,701	29,012	28,020	1,5131
1,5	30,452	30,681	33,509	33,973	34,554	34,863	33,005	1,9475
2	36,535	39,076	38,652	38,575	40,796	42,335	39,328	2,0045
3	50,163	48,631	49,78	51,312	50,546	50,546	50,163	0,9064
4	54,86	56,765	54,86	56,384	56,003	56,765	55,939	0,8828
6	67,467	67,846	63,297	64,054	67,088	67,845	66,266	2,0404
8	70,512	71,266	71,266	74,282	74,66	74,282	72,711	1,8844
12	75,397	80,649	81,4	80,27	78,023	81,774	79,586	2,4362
16	76,122	82,839	83,213	82,462	79,854	83,585	81,346	2,8812
20	80,547	82,775	82,403	83,888	80,547	85,744	82,650	2,0015
24	81,229	83,075	83,814	84,921	82,337	87,137	83,752	2,0813

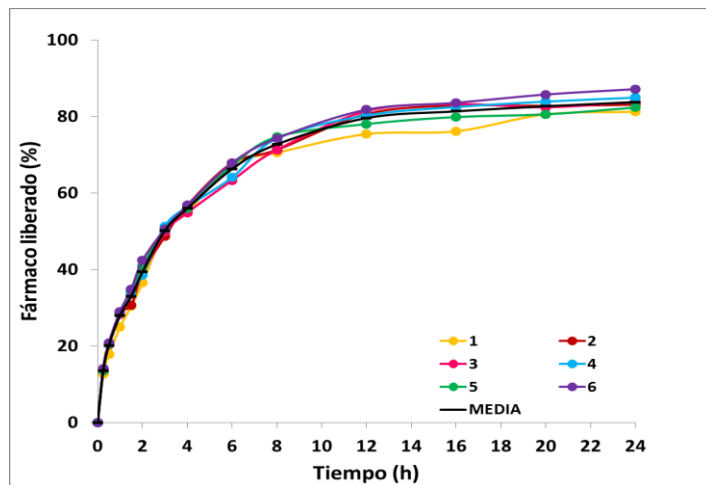


Figura 40. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 PCR100.

Tabla 41. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 PCR100 T

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1T	2T	3T	4T	5T	6T	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	11,271	11,546	10,093	10,053	11,193	9,581	10,623	0,811
0,5	16,022	15,045	13,56	13,833	15,006	1,81	14,381	1,179
1	20,103	19,364	17,653	18,431	19,676	17,07	18,717	1,199
1,5	23,206	22,169	20,505	21,433	22,827	19,925	21,678	1,297
2	25,367	23,750	22,365	23,404	25,175	22,057	23,686	1,381
3	28,915	27,115	24,817	26,923	28,762	25,315	26,975	1,697
4	31,434	29,948	28,691	30,138	31,625	27,776	29,936	1,507
6	37,713	34,381	33,282	35,063	37,827	31,765	35,005	2,415
8	46,729	37,521	37,107	38,389	44,843	37,823	40,402	4,234
12	51,738	47,236	47,986	49,112	52,113	46,486	49,112	2,349
16	54,826	51,467	53,707	55,572	55,573	49,601	53,458	2,438
20	60,477	58,250	58,993	60,477	61,591	56,023	59,302	1,998
24	64,958	60,896	65,328	66,066	62,743	58,68	63,112	2,889

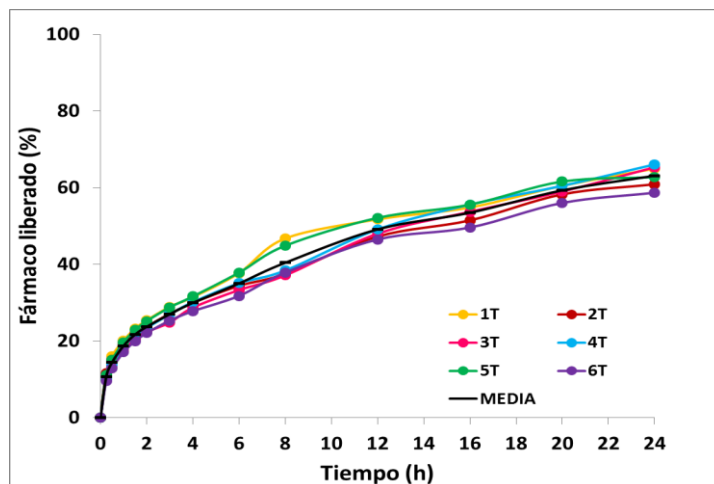


Figura 41. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P150 PCR100 T.

Tabla 42. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 PCR50

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	15,948	16,007	15,489	13,709	16,106	16,184	15,574	0,945
0,5	22,006	23,256	21,224	20,325	23,647	24,195	22,442	1,506
1	30,685	31,385	26,99	29,285	32,629	33,057	30,672	2,259
1,5	35,947	37,302	32,349	33,509	39,043	39,043	36,199	2,811
2	48,111	50,036	37,189	46,571	48,881	50,036	46,804	4,887
3	57,058	56,292	49,014	54,377	54,76	56,675	54,696	2,981
4	60,957	59,052	57,528	64,387	60,957	60,576	60,576	2,299
6	70,5	68,604	62,159	70,121	71,637	66,33	68,225	3,491
8	74,66	75,414	68,249	75,037	74,283	73,906	73,591	2,671
12	78,773	82,9	74,646	76,785	77,273	81,024	78,567	3,003
16	84,332	83,959	77,988	75,748	79,48	85,079	81,098	3,883
20	85,373	84,26	77,577	77,577	85,373	82,775	82,156	3,673
24	84,922	84,183	77,167	74,951	83,814	83,075	81,352	4,202

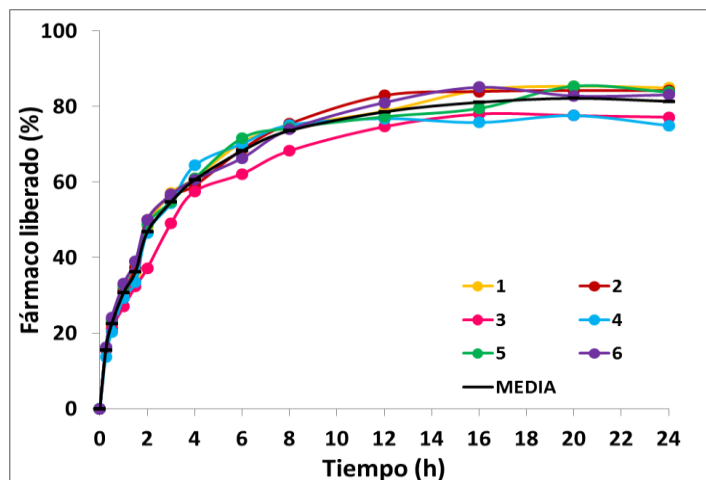


Figura 42. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 PCR50.

Tabla 43. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 PCR50 T

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1T	2T	3T	4T	5T	6T	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	10,72	11,215	9,859	10,37	10,645	9,898	10,451	0,521
0,5	14,227	14,657	13,328	13,328	13,914	13,211	13,777	0,586
1	17,656	18,395	17,422	17,384	17,928	17,306	17,682	0,416
1,5	20,159	21,158	20,237	20,082	20,546	19,966	20,358	0,438
2	21,982	23,098	21,866	21,712	22,251	21,635	22,091	0,539
3	24,877	26,083	25,509	24,934	25,126	24,819	25,224	0,489
4	26,978	28,312	28,045	27,855	28,35	27,817	27,893	0,5
6	30,896	32,185	33,056	32,222	33,132	32,147	32,273	0,809
8	33,866	35,223	36,129	35,902	36,506	35,751	35,563	0,933
12	43,995	45,383	45,008	46,883	47,259	45,383	45,652	1,217
16	52,236	52,236	50,743	51,116	51,49	50,743	51,427	0,685
20	55,674	53,817	54,56	56,045	54,189	55,302	54,931	0,879
24	57,964	55,01	56,487	57,964	60,549	57,595	57,595	1,839

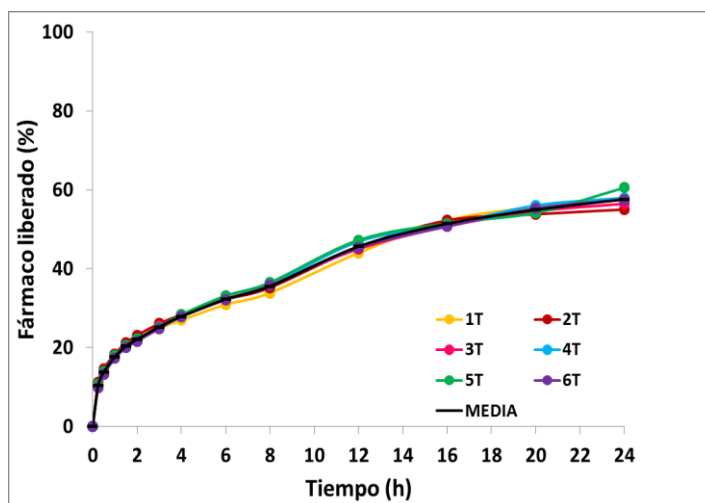


Figura 43. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P200 PCR50 T.

Tabla 44. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 PCR10

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	18,934	19,327	18,777	18,463	18,188	18,423	18,685	0,412
0,5	26,462	26,305	26,11	25,68	25,328	25,485	25,895	0,463
1	36,013	35,352	35663	34,885	34,807	34,768	35,248	0,515
1,5	49,904	49,517	49,13	46,421	47,195	47,582	48,292	1,415
2	52,346	53,886	54,656	53,116	52,731	52,731	53,244	0,867
3	60,505	58,973	62,42	60,122	59,739	58,973	60,122	1,282
4	64,768	67,435	68,96	64,387	64,006	67,816	66,229	2,093
6	73,153	75,049	73,153	75,049	75,807	73,912	74,354	1,11
8	77,677	77,677	78,054	78,054	78,809	77,3	77,929	0,515
12	81,4	80,274	79,524	80,649	81,4	79,899	80,524	0,775
16	83,959	84,705	82,093	82,839	83,959	83,586	83,524	0,927
20	83,888	83,517	83,146	83,146	84,26	83,517	83,579	0,434
24	83,075	83,814	84,552	83,814	84,183	83,445	83,814	0,522

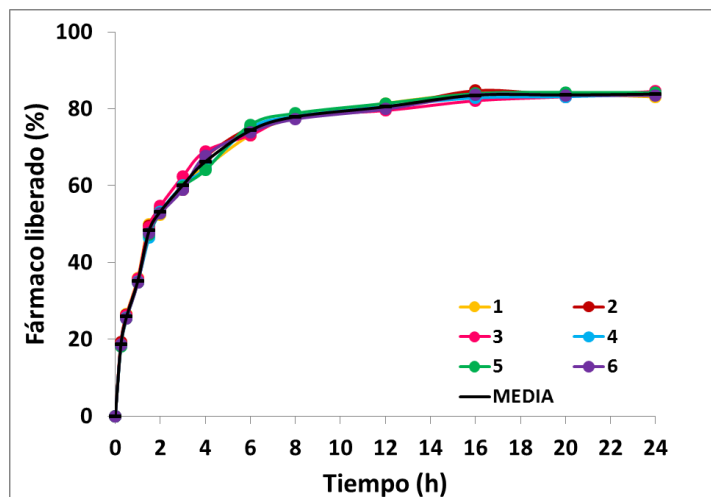


Figura 44. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 PCR10.

Tabla 45. Liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 PCR10 T

% Fármaco liberado/comprimido								
Tiempo (h)	1T	2T	3T	4T	5T	6T	MEDIA	D.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	16,106	16,027	14,927	15,791	15,87	15,948	15,778	0,432
0,5	21,693	21,967	20,598	21,302	21,615	21,302	21,413	0,472
1	28,74	29,168	27,457	27,923	28,507	27,651	28,241	0,67
1,5	33,548	34,051	32,194	34,089	33,548	33,935	33,561	0,711
2	37,112	37,844	35,765	36,727	37,228	37,42	37,016	0,714
3	49,397	49,78	47,482	45,950	44,418	44,035	46,844	2,455
4	53,336	55,622	52,955	48,763	50,287	49,906	51,812	2,585
6	57,61	61,78	57,61	58,368	55,715	54,956	57,673	2,391
8	62,214	64,1	62,592	61,083	61,46	61,837	62,214	1,067
12	70,144	70,144	69,769	67,142	67,518	70,144	69,144	1,417
16	73,882	75,002	74,256	72,762	73,882	74,629	74,069	0,774
20	75,35	77,577	76,463	74,978	77,577	76,835	76,463	1,101
24	80,49	81,967	78,275	80,121	81,967	80,121	80,49	1,382

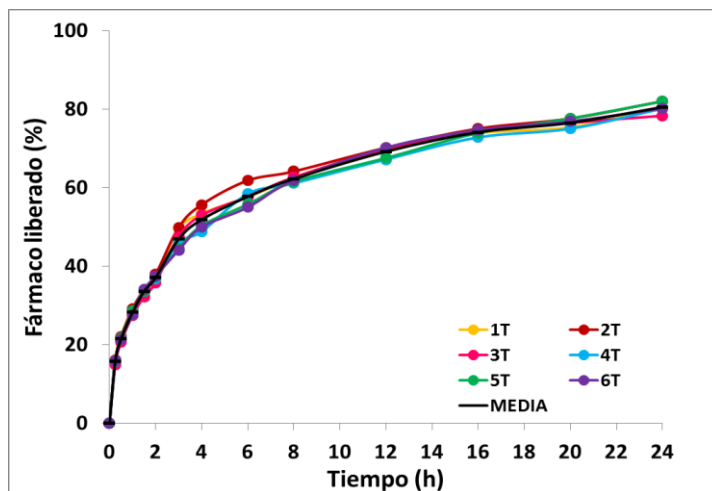


Figura 45. Perfiles de disolución/liberación de dexketoprofeno trometamol desde comprimidos DK-T P240 PCR10 T.