



Casa abierta al tiempo

## **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

---

### **UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

**MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

#### **LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

**“EFECTO DE LAS PROPIEDADES DE DIFERENTES TIPOS DE GLICERIL  
BEHENATO SOBRE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS Y EL PERFIL DE  
LIBERACIÓN DE TABLETAS CONTENIENDO IBUPROFENO”**

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS QUE PARA OBTENER EL  
GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

#### **PRESENTA:**

QFI. ANA CAROLINA GUTIÉRREZ ZAMORA

MATRICULA: 210280175

#### **COMITÉ TUTORAL:**

Tutora: M. en C. María de Lourdes Garzón Serra


Asesor: Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda

Asesor: M. en C. Carlos Ramos Mundo

DICIEMBRE, 2012

**“EFECTO DE LAS PROPIEDADES DE DIFERENTES TIPOS DE GLICERIL BEHENATO SOBRE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS Y EL PERFIL DE LIBERACIÓN DE TABLETAS CONTENIENDO IBUPROFENO”**

Visto Bueno (Vo. Bo.) del Comité Tutoral:



**Tutora:** M. en C. Maria de Lourdes Garzón Serra



**Asesor:** Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda



**Asesor:** M. en C. Carlos Ramos Mundo



Q.F.I. Ana Carolina Gutiérrez Zamora (Matricula 210280175)

**Sustentante**

**“EFECTO DE LAS PROPIEDADES DE DIFERENTES TIPOS DE GLICERIL BEHENATO SOBRE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS Y EL PERFIL DE LIBERACIÓN DE TABLETAS CONTENIENDO IBUPROFENO”**

Jurado del Examen de Grado:

Presidente: Dra. María Josefa Bernad Bernad



Vocal: Dra. Dea Herrera Ruíz



Secretario: M. en C. María de Lourdes Garzón Serra



## RESUMEN

El conocimiento de las propiedades y el desempeño de los materiales farmacéuticos, es crítico para el diseño de formas farmacéuticas seguras y efectivas. El impacto de las características específicas de los excipientes depende de la cantidad y función de un componente particular en la formulación.

El Compritol® es una familia de derivados de glicéridos compuesta por el Compritol® 888 ATO (gliceril behenato NF), el Compritol® HD5 ATO (Behenoil polioxil-8 glicerido NF) y el Compritol E ATO® (gliceril dibehenato E741). El Compritol® 888 ATO es el más estudiado y usado para sistemas de liberación sostenida, sin embargo las características del HD5 ATO y del E ATO también los hacen susceptibles para tal fin.

El propósito de esta investigación fue evaluar el efecto del Compritol® 888 ATO y HD5 ATO en las propiedades mecánicas y los perfiles de liberación de matrices cargadas con Ibuprofeno; así mismo se evaluó el efecto de la técnica de fabricación (compresión directa y fusión fármaco-excipiente). Para ello se empleó un diseño experimental Simplex centroide de tres componentes (dos tipos de Compritol® y Avicel® PH-102). Se elaboraron 19 lotes de tabletas (10 de compresión directa y 9 de fusión fármaco-excipiente), se realizaron análisis de interacciones mediante Calorimetría Diferencial de Barrido, Espectroscopia IR y Difractometría de Rayos X y se obtuvieron los perfiles de disolución de las matrices.

Los resultados indican que la fusión fármaco-excipiente induce la formación de dispersiones sólidas. Además, se observó que tanto el tipo y proporción de Compritol®, como la técnica de fabricación tienen efectos significativos sobre las propiedades mecánicas de las tabletas y sobre los perfiles de disolución de ibuprofeno. La liberación de ibuprofeno se ajusta a la cinética de raíz cuadrada (Higuchi).

## **AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES**

En primer lugar quisiera agradecer a dos instituciones sin las cuales este trabajo no hubiese sido posible. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico a través de la beca con número de registro: 242239 para realizar los estudios de maestría y a la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, por alojarme en sus aulas e instalaciones y haberme permitido expandir mi visión.

A los laboratorios de Excipientes y de Farmacia Molecular y Liberación controlada a cargo de la M. en C. María de Lourdes Garzón Serra y el Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda respectivamente por las facilidades brindadas para la realización de esta investigación.

A la Maestría en Ciencias Farmacéuticas y al Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada por los apoyos económicos para la presentación de trabajos en el Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas en el periodo 2011-2012.

Al Departamento de Sistemas Biológicos por permitir el acceso sin restricción al Laboratorio de Uso Común, así como a los docentes responsables por su apoyo y capacitación en el uso de los equipos empleados en la parte experimental de este trabajo.

Al Instituto de Física de la Universidad Nacional Autónoma de México a través del Dr. José Reyes Gasga por las facilidades brindadas para la realización de los análisis de Difractometría de Rayos X.

## AGRADECIMIENTOS PERSONALES

*Un sólo pensamiento de gratitud hacia el cielo, es la oración más perfecta...*  
Gotthold E. Lessing

A Dios, porque sus tiempos y formas son perfectos.

A mi madre, a quien debo mi existencia, el apoyo incondicional y el infinito cariño brindado durante todas las etapas de mi vida, por sus palabras y consejos. No me alcanzan las palabras para darte las gracias por todo lo que haces por mí, sin ti nada de esto sería posible.

A aquellos que creyeron en mí y me impulsaron a seguir adelante cuando todo parecía ir en contra, gracias por hacerme reír, reflexionar, respirar y tomar vuelo una y otra vez.

A la M. en C. María de Lourdes Garzón por aceptar ser mi tutora cuando todo parecía perdido, por su paciencia, sus consejos y su apoyo para poder realizar este trabajo. Por confiar en mí su laboratorio y sus grupos de docencia.

Al Dr. Tomás Quirino por escuchar y apostar a favor de mis propuestas e ideas por inverosímiles que parecieran. Por todo el tiempo y la experiencia aportadas a la realización y revisión de este trabajo. Gracias por confiar en mí.

A la M. en C. Norma Angélica Noguez por esas buenas charlas y todo el apoyo brindado incondicionalmente para la realización de este trabajo.

Al M. en C. Carlos Ramos Mundo, por el tiempo dedicado a la asesoría y revisión de este trabajo de investigación.

## DEDICATORIA

Sirva este trabajo como un homenaje a la mujer que con su ejemplo me enseñó que la honestidad, la preparación y el trabajo duro son los pilares de un excelente profesionalista,  
mi madre.

A todo aquel que apueste por alcanzar nuevos horizontes, sepa que el hecho de que un grupo de personas no conozca algo no quiere decir que no exista. La ciencia se construye todos los días abriendo la mente y rompiendo paradigmas.

# ÍNDICE

<b>1. ANTECEDENTES</b>	<b>4</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1. FÁRMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES	6
2.1.1. Ibuprofeno ((±)-2-(4-isobutilfenil) ácido propiónico)	7
2.2. SISTEMAS ORALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA	11
2.2.1. Formas farmacéuticas orales	11
2.2.1.1. <i>Tabletas</i>	12
2.2.2. Sistemas de entrega de fármacos de liberación modificada	13
2.3. EXCIPIENTES	15
2.3.1. Gliceril behenato NF/ Glicerol dibehenato EP (Compritol® 888 ATO)	18
2.3.2. Behenoil polioxil-8 glicerido NF (Compritol® HD5 ATO)	20
2.4. DISPERSIONES SÓLIDAS	22
2.4.1. Tipos y métodos para la formación de dispersiones sólidas	23
2.4.2. Método de Fusión	24
2.5. ASPECTOS GENERALES DE LA DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS	25
2.6. ENFOQUES EN EL DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS	28
2.6.1. Calidad mediante Análisis y los antiguos sistemas de aseguramiento de la calidad farmacéutica	29
2.6.2. Calidad por Diseño (Quality by Design)	30
2.6.3. Elementos que conforman QbD	32
2.7. DISEÑO DE EXPERIMENTOS (DdE)	36
2.7.1. Tipos de diseños experimentales	38
2.7.2. Diseños con mezclas (Simplex)	38
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>41</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>41</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>42</b>
5.1. GENERAL	42
5.2. PARTICULARES	42

<b>6. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>43</b>
6.1. MATERIAS PRIMAS	43
6.2. REACTIVOS	43
6.3. EQUIPOS	43
6.4. ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS	45
6.4.1. Análisis fisicoquímicos	45
6.4.2. Control de calidad de los excipientes	45
6.4.3. Análisis complementario mediante técnicas instrumentales	45
6.5. DESARROLLO DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE IBUPROFENO EN PRUEBAS DE LIBERACIÓN <i>in vitro</i> (PRUEBA DE DISOLUCIÓN)	46
6.6. DISEÑO EXPERIMENTAL SIMPLEX	46
6.7. FABRICACIÓN DE TABLETAS	47
6.7.1. Fabricación de tabletas por compresión directa de las mezclas físicas.	48
6.7.2. Fabricación de tabletas con dispersiones sólidas elaboradas por el método de fusión.	49
6.8. PRUEBAS A TABLETAS	50
6.8.1. Propiedades mecánicas	50
6.8.2. Perfil de Disolución	51
6.9. ANÁLISIS DE INTERACCIONES FÁRMACO-EXCIPIENTE	52
6.9.1. Comportamiento térmico por calorimetría diferencial de barrido (DSC)	53
6.9.2. Espectroscopía Infrarroja (IR)	53
6.9.3. Difractometría de rayos X de polvos (DRXP)	53
6.10. ANÁLISIS DE DATOS	53
<b>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>54</b>
7.1. ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS	54
7.1.1. Análisis de Principio Activo	54
7.1.2. Caracterización de los excipientes mediante técnicas instrumentales de análisis	57
7.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE IBUPROFENO EN PRUEBAS DE LIBERACIÓN <i>in vitro</i> (PRUEBA DE DISOLUCIÓN)	60
7.2.1. Ensayos para la fase ácida (HCl 0.1N)	60

7.2.2.	Ensayos para la fase amortiguada (Buffer de fosfatos 0.05M, pH 7.5)	62
7.3.	PRUEBAS REALIZADAS A LAS TABLETAS	63
7.3.1.	Análisis de interacciones fármaco-excipientes	63
7.3.2.	Propiedades Mecánicas	73
7.3.3.	Prueba de Disolución	87
8.	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>92</b>
9.	<b>REFERENCIAS</b>	<b>94</b>
10.	<b>ANEXOS</b>	<b>102</b>

## 1. ANTECEDENTES

En comparación con el siglo XX, a la fecha existen mayores posibilidades de administrar medicamentos debido a que el desarrollo de la ciencia y la tecnología han incrementado las opciones de vías de administración y de las formas de dosificación disponibles en el mercado. No obstante, la vía oral y las formas sólidas orales de dosificación siguen siendo sin duda las más utilizadas, no sólo porque esta vía es la más cómoda fisiológicamente, sino porque las formas farmacéuticas sólidas orales presentan indudables ventajas, por su estabilidad física y química, la sencillez de su administración y su seguridad, entre otras.

Por otra parte, la necesidad de maximizar la actividad terapéutica y de reducir al mínimo los efectos secundarios producto de la farmacoterapia, ha conducido a un continuo desarrollo de nuevos sistemas de entrega de fármacos, de modo que la innovación se ha dirigido también hacia el diseño de formas sólidas orales cuyo fin ulterior es el control de la dosificación.

El objetivo principal del diseño de las formas de liberación modificada o controlada, es crear medicamentos capaces de proporcionar niveles terapéuticos del principio activo en una ubicación y/o en periodos de tiempo específicos y mantenerlos durante todo el tratamiento farmacoterapéutico. Lo anterior puede lograrse mediante la modificación de la tasa, el tiempo y/o el lugar de la liberación del fármaco. Dicha modificación en la liberación también tiene como finalidad reducir los efectos tóxicos que pudieran presentarse por las características intrínsecas del principio activo, como ocurre con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), (Del Arco y col., 2009).

Los AINES se utilizan ampliamente en el tratamiento del dolor, fiebre e inflamación. El principal mecanismo por el cual los AINES ejercen su efecto anti-inflamatorio es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, lo cual a su vez ocasiona los efectos adversos asociados a este grupo terapéutico como irritación y ulceración de la mucosa gastrointestinal (Lee B.S. y col., 2009). Por lo tanto, las formas farmacéuticas orales que

estén diseñadas para evitar o minimizar dichos efectos, representan una excelente opción terapéutica para el paciente.

En años recientes, los expertos en formulación han reconocido que el uso de un solo aditivo para compresión directa, no siempre provee el desempeño requerido para que la formulación cumpla con las condiciones exigidas en cada etapa del proceso de fabricación, así como con el perfil de liberación necesario para garantizar el efecto terapéutico deseado. En respuesta a este problema, las nuevas formulaciones se realizan mediante el uso de combinaciones de excipientes y materiales excipientes co-procesados comerciales de diferentes fabricantes (Mineá L.A. y col., 2011). Lo anterior hace indispensable la caracterización y selección de las materias primas adecuadas o excipientes, como los excipientes, con los cuales se pueden fabricar productos de calidad que garanticen la eficacia y seguridad para el paciente. Todo esto es el objetivo de la Calidad por Diseño (QbD, Quality by Design), un enfoque integral y sistemático para el desarrollo de medicamentos basado en la aplicación de fundamentos científicos y herramientas de gestión de riesgos, que inicia con la definición de objetivos y termina con la comprensión del comportamiento de los productos y de los procesos.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. FÁRMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), son un grupo de fármacos que a pesar de ser químicamente diferentes, comparten una serie de características clínicas y farmacológicas. Representan una clase terapéutica ampliamente utilizada, debido a sus propiedades analgésicas, anti-piréticas y anti-inflamatorias que interfieren con una variedad de enzimas y sistemas celulares.

Aunque en un principio se les conoció como fármacos “similares a la aspirina” (ácido acetilsalicílico AAS), en la actualidad dichos anti-inflamatorios se les conoce más por el acrónimo AINES para diferenciarlos de los glucocorticoides, el otro gran grupo de fármacos usados para el tratamiento de la inflamación. Los AINES se encuentran entre los grupos de fármacos más prescritos y consumidos en el mundo, con cifras que hablan de casi un 10 % del total de las prescripciones, y en muchos países cada vez existen más fármacos de este grupo disponibles sin receta (OTC) en muchos países (Pepper G., 2000).

#### *Mecanismo de acción*

Fue en la época de los años 70 cuando se inició una etapa fundamental en la comprensión de algunos mecanismos de acción de los AINES. Inicialmente se descubrió el rol de las prostaglandinas sobre la fiebre, dolor, contracción uterina, circulación sanguínea, secreción y protección gástrica. Posteriormente se descubrió que los AINES inhiben la enzima ciclo-oxigenasa (COX) que interviene directamente en la vía metabólica del ácido araquidónico, que a su vez está involucrado en la producción de prostaglandinas y tromboxanos, por lo que la inhibición de la síntesis de dichas enzimas, es responsable de la actividad terapéutica y de varios de los efectos tóxicos que presenta este grupo de fármacos (Duarte D.A., 2010).

#### *Efectos adversos*

Además de compartir propiedades terapéuticas, los AINES tienen en común una serie de efectos adversos indeseables. El más frecuente es la propensión a inducir úlceras

gástricas o intestinales, que a veces se acompañan de anemia por la pérdida hemática resultante; ocasionan también la prolongación del parto (inhibición de la motilidad uterina), inhibición de las funciones renales mediadas por prostaglandinas, reacciones de hipersensibilidad y un efecto anti-trombótico por bloqueo de la agregación plaquetaria. Esto último ha sido utilizado a favor en la prevención de enfermedades cardiovasculares (Roberts J.L. y Morrow J.D., 2004).

*Clasificación* (Roberts J.L. y Morrow J.D., 2004)

Los principales grupos o familias de los fármacos AINES se encuentran en la siguiente tabla:

**Tabla 1.** Clasificación de los fármacos pertenecientes al grupo de los AINES.

Ácido salicílico y derivados	Derivados de para-aminofenol	Fenamatos	Derivados del Ac. Acético	Derivados del Ac. propiónico
• AAS (aspirina)	• Acetaminofen	• Ác. Mefenámico	• Indometacina	• Fenbufeno
• Ácido salicílico	/ Paracetamol	• Meclofenamato	• Sulindaco	• Fenoprofeno
• Salicilato de metilo		sódico	• Etodolac	• Flurbiprofeno
• Diflunisal			• Diclofenaco	• Ibuprofeno
• Salsalato			• Ketorolaco	• Ketoprofeno
• Sulfalazina			• Aceclofenaco	• Naproxeno
			• Tolmetina	

AAS: Ácido Acetil Salicílico

### 2.1.1. Ibuprofeno ((±)-2-(4-isobutilfenil) ácido propiónico)

El ibuprofeno es el AINE más usado y prescrito en el mundo. Es un inhibidor no selectivo de la COX-1 y COX-2; debido a esto, a pesar de que sus propiedades anti-inflamatorias pueden ser menores que las de otros AINES, tiene una actividad importante como analgésico y antipirético.

Se encuentra en el mercado en presentaciones de 200 a 800 mg. La dosis usual es de 400 a 800 mg tres veces al día, pero puede variar dependiendo si se desea un efecto analgésico o anti-inflamatorio (Tabla 2). Los principales usos del ibuprofeno son para el

tratamiento de: artritis reumatoide, osteoartritis, dolor dental, fibrosis cística, dismenorrea, fiebre y dolor de cabeza, entre otros (Bushra R. y Aslam N., 2010).

**Tabla 2.** Dosis de Ibuprofeno para adultos e infantes (Bushra R. y Aslam N., 2010).

Paciente	Efecto	Dosis
Adulto	Analgésico	200-400 mg cada 4 – 6 h 300 mg cada 6 – 8 h
	Antiinflamatorio	400-800mg 3 – 4 veces al día.
Infante	Analgésico	5-10 mg/kg cada 6h. (máximo 40 mg/kg al día)
	Antiinflamatorio	20-40 mg/kg/día en 3 – 4 dosis divididas

#### *Farmacocinética y metabolismo*

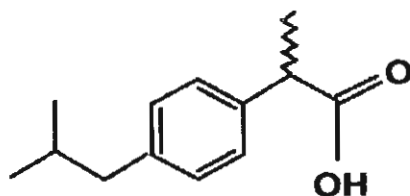
Se absorbe con rapidez y después de 15 a 30 minutos de su administración, se detectan las concentraciones máximas en plasma. La vida media en plasma es de 2 horas aproximadamente. Se une ampliamente a proteínas plasmáticas (99%). Su excreción es rápida y completa, más del 90% de la dosis ingerida se excreta por orina en forma de metabolitos y sus conjugados (Roberts J.L. y Morrow J.D., 2004).

#### *Efectos secundarios*

A pesar de la variedad de efectos secundarios que presentan la mayor parte de los AINES, el Ibuprofeno muestra pocos, los más comunes incluyen afecciones en el tracto gastrointestinal (TGI), en el riñón y en las propiedades de coagulación de la sangre (Nanau R.M. y Neuman M.G., 2010).

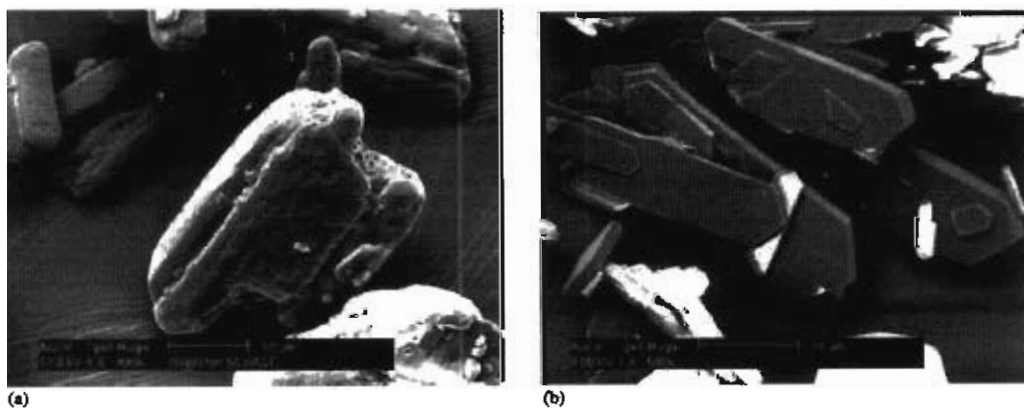
#### *Propiedades fisicoquímicas (PubChem, 2012)*

- Es un sólido cristalino estable e incoloro con olor característico.
- Si peso molecular es de 206.28 g/mol.
- Su punto de fusión es: 75-77°C.
- Es relativamente insoluble en agua y fácilmente soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos.



**Figura 1.** Estructura química del ibuprofeno (Bushra R. y Aslam N., 2010)

desde el punto de vista fisicoquímico, farmacotécnico y de biodisponibilidad, otro aspecto importante del Ibuprofeno, es que no presenta polimorfismo, es decir, en estado sólido es isomórfico. La figura 2 muestra dos hábitos cristalinos para el Ibuprofeno isomórfico, una en forma de aguja (a) y otra en forma de placa (b), las cuales presentan propiedades termodinámicas similares (tabla1) (Rasenack N. y Müller B.W., 2002).



**Figura 2.** Imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido del hábito cristalino de dos muestras I y II de Ibuprofeno (Rasenack N. y Müller B.W., 2002).

**Tabla 3.** Temperatura y entalpía de fusión de cristales de Ibuprofeno de hábito I y II (tomado y modificado de Rasenack N. y Müller B.W., 2002)

Datos calorimétricos		
	Hábito I (forma de aguja)	Hábito II (forma de placa)
Onset $T_f$ (°C) ( ± DE)	75.2 ± 0.1	75.1 ± 0.1
$\Delta H_f$ (J/g) ( ± DE)	125.8 ± 3.3	126.1 ± 2.9

Onset  $T_f$ : Temperatura de inicio de fusión

Por otra parte, Cano H. y col., 2001; Garekani H.A. y col, 2001; Nokhodchi A. y col., 2010; Di Martino P. y col., 2002, han estudiado el efecto de distintos medios

disolventes y técnicas de cristalización del Ibuprofeno sobre su estado cristalino, habiéndose conseguido únicamente la modificación de su hábito.

En otro estudio de cristalización del Ibuprofeno, realizado por Rasenack y Müller (Rasenack N. y Müller B.W., 2002) se evaluó el impacto del hábito cristalino sobre sus propiedades reológicas y de compactación en tabletas, concluyendo que, para el isomorfo del ibuprofeno, los hábitos cristalinos (I y II), presentaron similitud en propiedades físicas como la temperatura y entalpía de fusión (Tabla 3), pero mostraron diferencias en propiedades de flujo, compactación y adherencia a los punzones (Tabla 4).

**Tabla 4.** Comparación de las características mecánicas de los hábitos del Ibuprofeno (Rasenack N. y Müller B.W., 2002).

	Hábito I (forma de aguja)	Hábito II (forma de placa)
<b>Flujo</b>	Cohesivo	Libre, no cohesivo
<b>Adherencia a los punzones</b>	Adhesivo	No adhesivo
<b>Recuperación elástica (%)</b>	24	19
<b>F<sub>max</sub> (kN)</b>	16	15

F<sub>max</sub>: Fuerza máxima del punzón superior

Di Martino y colaboradores (Di Martino P. y col., 2002), obtuvieron cuatro hábitos cristalinos para el Ibuprofeno (acicular, laminar y dos formas poliédricas), demostrando que el hábito cambia el flujo y la densificación del material cristalino, particularmente en el primer estadio de la compactación, por lo que esta característica afecta levemente su capacidad de reducción de volumen al ser sometido a presión (compresibilidad).

Dichos investigadores también observaron que en las siguientes fases de la compactación del Ibuprofeno, los cuatro hábitos estudiados, presentaron no sólo una alta compresibilidad, sino también alta compactabilidad (tabletability) o capacidad para deformarse y formar la tableta, lo cual atribuyeron a la mayor interacción que presentaron entre sí las partículas, independiente al hábito, adjudicando dicho resultado

a la baja temperatura de fusión del Ibuprofeno, que puede inducir la fusión parcial de partículas y a la formación de puentes sólidos durante la compresión.

Por todo lo anterior, se demostró que independientemente del hábito cristalino, cuando el Ibuprofeno es sometido a presión de compactación se comporta como un material elástico-plástico con baja recuperación elástica y una ligera tendencia a la fragmentación, donde esto último sólo depende en algunos casos del tipo de hábito y tiene poca influencia sobre las propiedades mecánicas intrínsecas de este principio activo (Di Martino P. y col., 2002).

En general, las características termodinámicas o mecánicas no son las únicas que pueden variar en los principios activos de un hábito a otro; éstos también pueden tener efecto sobre la estabilidad, la cinética de disolución, las propiedades farmacodinámicas y la absorción vía oral (Rasenack N. y Müller B.W., 2002).

## 2.2. SISTEMAS ORALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA

### 2.2.1. Formas farmacéuticas orales

Los objetivos que se persiguen con la integración de un principio activo en una forma farmacéutica, son numerosos; cabe señalar, como las más habituales:

- Posibilitar la administración de principios activos usados en dosis muy reducidas o muy elevadas.
- Proteger al principio activo de los efectos destructivos del medio gástrico.
- Mejorar las características organolépticas del principio activo.
- Posibilitar la administración de principios activos a través de una determinada vía.
- Controlar la absorción del principio activo.
- Dirigir selectivamente el principio activo a determinados órganos o tejidos.
- Mejorar el cumplimiento del esquema terapéutico.
- Modificar los esquemas de liberación.
- Controlar la cantidad de fármaco disponible para absorción.

La vía de administración oral es considerada la más conveniente y es ampliamente estudiada durante el desarrollo de productos farmacéuticos. Se ha estimado que aproximadamente el 84% del total de ventas de los productos OTC (*over the counter*) o de venta libre más vendidos, son administrados por esta vía. Por lo tanto, es obvio que los esfuerzos en el descubrimiento de fármacos se enfoquen necesariamente en la identificación y desarrollo de compuestos que sean fácilmente administrados por vía oral y que tengan los perfiles farmacocinético y farmacodinámico más apropiados (Walker R.B., 2008).

#### *2.2.1.1. Tabletas*

Las tabletas pueden ser definidas como el sistema de dosificación hecho de una sola pieza, que tiene el propósito de ser administrado en forma oral en un número variable de repeticiones al día que depende, entre otros factores, de la dosis terapéutica del fármaco, su vida media en el organismo y del sistema de liberación con el cual fue diseñado (Marshall K., 1999).

Las tabletas comprenden el grupo más grande de sistemas de dosificación de todos los medicamentos de prescripción y OTC. Por lo tanto, es muy importante conocer en forma detallada los factores de diseño, desarrollo y manufactura que permiten obtener tabletas estables, seguras y eficaces. El tipo de tableta y la liberación del principio activo dependerán de los componentes de la formulación, así como de la técnica de elaboración empleada.

#### *Ventajas y desventajas de las tabletas*

Entre las ventajas que presentan estas formas farmacéuticas orales pueden destacarse su gran estabilidad física, química y biológica, la exactitud en la dosificación, su fácil desarrollo para poder lograr el control de la liberación a partir de la formulación, su práctico y sencillo modo de aplicación, así como su bajo costo y un alto nivel de aceptación y cumplimiento de parte del paciente.

Entre las desventajas de las tabletas como forma de dosificación, está la posibilidad de que se presenten problemas de biodisponibilidad, debido al hecho de que la disolución

debe preceder a la absorción del principio activo (PA). Esto requiere que las tabletas de liberación inmediata (la forma más popular elaborada con la intención de ser deglutida entera y liberar el fármaco rápidamente en el estómago) deban desintegrarse rápidamente después de la ingestión para facilitar la disolución del PA.

Es posible que altas concentraciones de PA en el sitio puedan causar irritación en el tracto gastrointestinal. Además, desde el punto de vista del paciente, una pequeña proporción de personas tienen dificultad para ingerir tabletas, y por lo tanto, el tamaño y forma se vuelven consideraciones importantes (Marshall K., 1999).

### 2.2.2. Sistemas de entrega de fármacos de liberación modificada

Los sistemas convencionales de dosificación de fármacos, a menudo sólo alcanzan concentraciones del principio activo dentro de la ventana terapéutica, cuando se toman varias veces al día. En contraste, los sistemas de liberación modificada están diseñados para mantener la liberación de principio activo a una tasa específica (y en ciertos casos, en un lugar determinado) durante un periodo de tiempo definido, con objeto de mantener la concentración plasmática en el rango terapéuticamente eficaz. . Así, el perfil de liberación de un sistema de entrega de fármacos de este tipo, puede permitir una reducción en la frecuencia de dosificación y mejorar el cumplimiento y la eficacia global del tratamiento (Jayant K. y Rainer H., 2010).

En síntesis, se denomina sistema de liberación modificada a cualquier preparación farmacéutica cuya velocidad de liberación de la sustancia activa sea diferente a la de una forma farmacéutica convencional administrada por la misma vía. De esta manera, se distinguen cuatro tipos de sistemas de liberación (Bernad M.J. y col., 2003):

*Liberación acelerada:* se aplica a preparaciones farmacéuticas cuya velocidad de liberación es mucho más rápida que la de una forma de liberación convencional destinada a su uso por la misma vía.

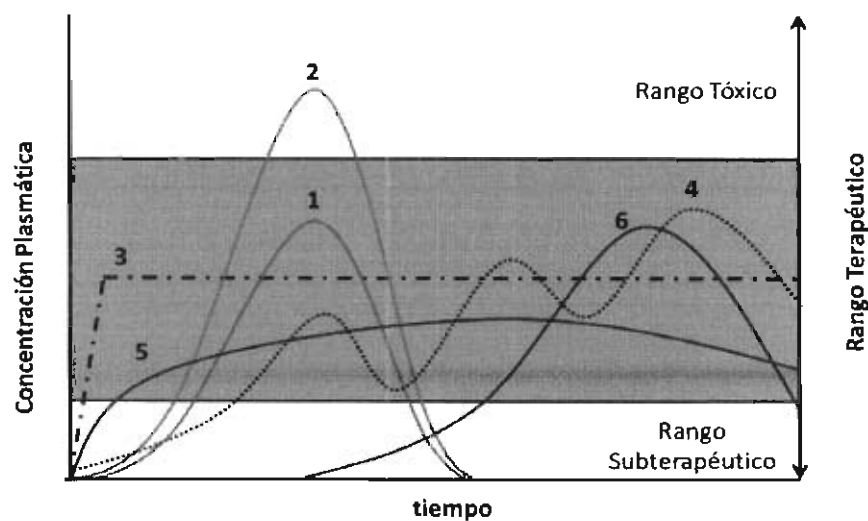
*Liberación diferida o retardada:* se aplica a preparaciones farmacéuticas cuya velocidad de liberación se retarda en el organismo gracias al diseño de la formulación; esto es, la preparación libera el principio activo en un momento diferente al de la administración y

permite retrasar la liberación del fármaco hasta que el sistema alcanza un cierto punto en el tracto gastrointestinal.

*Liberación prolongada o extendida:* describe a las preparaciones farmacéuticas que permiten una reducción de al menos dos veces la frecuencia de administración, en comparación con una forma convencional.

*Liberación controlada:* hace referencia a sistemas que tienen varias definiciones afines, tales como sistemas inteligentes, dirigidos, programados, entre otros. Todos coinciden en que el sistema es capaz de proveer el control en la concentración del activo liberado, de su ubicación en el organismo o ambos. En otras palabras el sistema intenta controlar la liberación del activo en forma planeada y predecible en el tejido blanco. Estos sistemas tratan de mantener niveles plasmáticos semejantes a los logrados con una infusión intravenosa continua (Bernad M.J. y col., 2003).

En la gráfica 1 se esquematizan los perfiles de concentración plasmática que se pueden presentar a partir de cada uno de los diferentes sistemas de liberación modificada en comparación con una forma oral convencional.



**Grafica 1.** Concentración plasmática contra tiempo para diferentes sistemas de liberación de activos: 1) Liberación convencional, 2) Liberación inmediata doble dosis (intoxicación), 3) Liberación a velocidad constante (sistema de liberación controlada o infusión i.v. continua), 4) Liberación repetida, 5) Liberación prolongada, 6) Liberación retardada o diferida. Tomado y modificado de (Bernad M.J. y col., 2003).

### *Ventajas y desventajas*

Los sistemas de liberación controlada presentan claras ventajas con relación a las formas farmacéuticas convencionales, la principal es que permiten mantener concentraciones plasmáticas constantes por periodos extensos. Como resultado de esto, las variaciones en el nivel del activo previenen los efectos adversos y el efecto causado por la intervención del paciente es menor. Esto es particularmente importante cuando la medicación es administrada para tratar condiciones crónicas o patologías que requieren mantener niveles homogéneos para conseguir una eficacia óptima, por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión.

Las desventajas van ligadas a los efectos de toxicidad provocados por el mal funcionamiento de los sistemas de liberación controlada, que pueden causar la pronta liberación de toda la carga del activo estimada para periodos largos, y que resultarán tóxicas, si son liberadas prematuramente. Otra desventaja es la imposibilidad de poder retirar el sistema en casos de efectos adversos (a excepción de productos transdérmicos o dispositivos). Un tercer punto es el costo efectivo de manufactura, el cual es generalmente mayor que el de su dosificación equivalente con una forma farmacéutica convencional (Bernad M.J. y col., 2003).

### 2.3. EXCIPIENTES

La Farmacopea y el Formulario Nacional de los Estados Unidos de América (USP-NF) define a los excipientes como: sustancias, diferentes del principio activo o producto terminado, cuya seguridad ha sido adecuadamente evaluada y que son incluidos en todos los sistemas de liberación de fármacos para: 1) ayudar en el procesamiento de los productos farmacéuticos durante su manufactura; 2) proteger, mantener o mejorar la estabilidad, biodisponibilidad o la aceptación del paciente; 3) ayudar a la identificación del producto; o 4) mejorar algún otro atributo generalmente relacionado con la seguridad, efectividad o la liberación del activo (USP, 2002).

La comisión internacional de los excipientes los define como: "*Sustancias, diferentes del principio activo, que se encuentran en una forma de dosificación, las cuales se han evaluado de manera apropiada respecto a su seguridad y que se incluyen en un*

*sistema de suministro de fármacos para ayudar en su procesamiento o manufactura, para proteger, apoyar y mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad o la aceptabilidad por el paciente, para apoyar en la identificación del producto, para mejorar cualesquiera de otros atributos de seguridad y efectividad de la forma de dosificación durante su almacenamiento y durante su uso” (IPEC., 2011).*

La definición anterior incluye a los disolventes utilizados durante la producción, a pesar de que no se conserven en el producto terminado. Los excipientes son considerados como componentes funcionales de una formulación; ayudan en la fabricación y en el desempeño de las formas de dosificación, cuyo propósito para el caso de los productos farmacéuticos sólidos, sería principalmente tener una función como diluyente, aglutinante, desintegrante o lubricante.

El conocimiento de las propiedades y el desempeño de los materiales farmacéuticos es crítico para el diseño de formas farmacéuticas seguras y efectivas. Así mismo, la elección de los materiales (excipientes) está en función de varios factores (propiedades del fármaco, proceso de fabricación, vía de administración, etcétera) (ver figura 3).

De tal forma, el desempeño que se desea en los productos farmacéuticos se considera dividido en niveles de importancia. En un primer nivel se encontrarían propiedades como la solubilidad, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad. En segundo término, propiedades como la estabilidad física y química y en un tercer nivel de importancia estarían, por ejemplo, las propiedades mecánicas de las formas farmacéuticas (Hamad M.L. y col., 2010).

El impacto de las características específicas de los excipientes depende de la cantidad y función de un componente particular en la formulación. Generalmente, el efecto de un componente es reducido cuando éste se encuentra presente en concentraciones relativamente bajas, pero hay algunas excepciones notables. Por ejemplo, bajas concentraciones de lubricantes como estearato de magnesio y deslizantes como el talco, pueden afectar de manera significativa (más que proporcional) la dureza de las tabletas (Hlinak A.J., 2006).

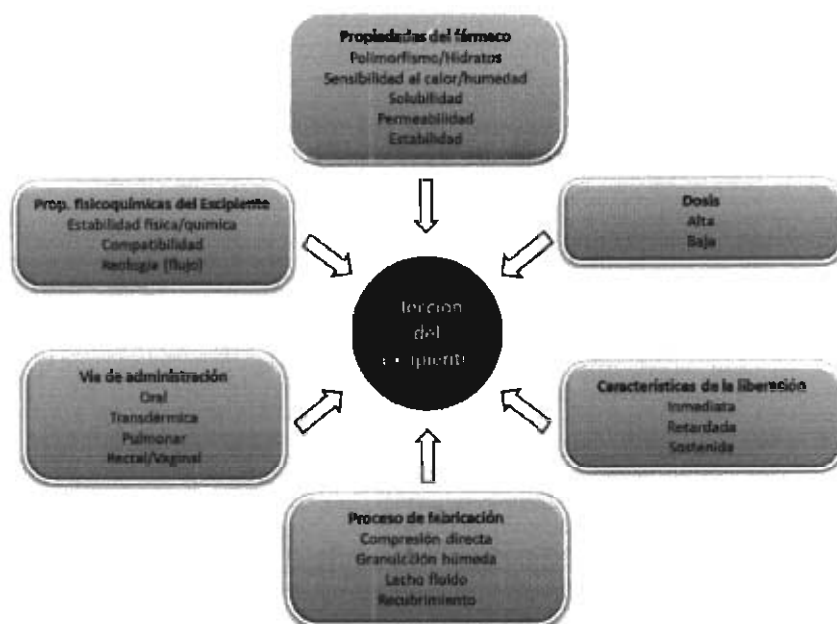


Figura 3. Factores a considerar en la elección de excipientes (Cruz R.R., 2012)

Por otro lado, el desempeño funcional de los excipientes puede ser múltiple y esta situación sería benéfica en el diseño de una formulación. Los excipientes multifuncionales incluyen materiales pre-procesados y co-procesados que proveen mayor funcionalidad como fluidez, compresibilidad, distribución del tamaño de partícula, forma, porosidad, etcétera, a las formulaciones. El término multifuncionalidad se aplica también a productos que cumplen varios objetivos en una formulación (Patel A., 2009).

En el mercado se encuentran varios tipos y de diferentes marcas comerciales de excipientes multifuncionales para tabletas se encuentran en el mercado varios tipos y de diferentes marcas comerciales, como: co-procesados de lactosa (Ludipress®), la celulosa microcristalina (Avicel®), el aceite vegetal hidrogenado (Lubritab®, Serotex®) y el monoestearato de glicerilo destilado (Myvaplex 600P®). El behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO®) y el palmitato estearato de glicerilo (Precirol ATO®) se han usado como lubricantes para tabletas y cápsulas, así como agentes para prolongar la liberación (Villafuerte R.L, 2011).

Cabe señalar que los excipientes de naturaleza lipídica cada vez son más utilizados en el desarrollo de nuevas formas de dosificación. Han sido recomendados como vehículos para preparar matrices acarreadoras o bien para preparar dispersiones

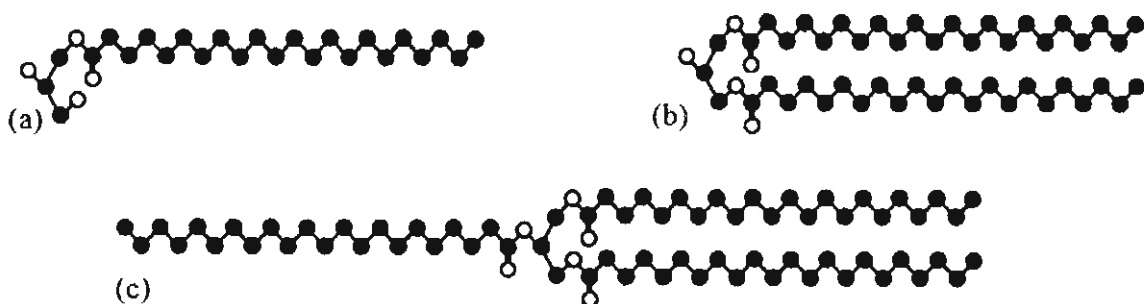
sólidas en sistemas de liberación sostenida. El Compritol® es una familia de derivados de glicéridos compuesta por el Compritol® 888 ATO (gliceril behenato NF), el Compritol® HD5 ATO (Behenoil polioxil-8 glicérido NF) y el Compritol E ATO® (gliceril dibehenato E741). El Compritol® 888 ATO es el más estudiado y usado para sistemas de liberación sostenida, sin embargo las características del HD5 ATO y del E ATO también los hacen susceptibles para tal fin. (Fini A. y col., 2011; Barthelemy P. y col., 1999; Li F.Q. y col., 2006).

### 2.3.1. Gliceril behenato NF/ Glicerol dibehenato EP (Compritol® 888 ATO)

El gliceril behenato (Compritol® 888 ATO) es un material lipídico de origen vegetal, originalmente utilizado como lubricante y aglutinante para tabletas en concentraciones de 1-3%. Sin embargo, recientemente ha tenido una amplia aplicación como agente para liberación modificada en concentraciones por arriba del 10% (Obaidat A. y Obaidat R.M., 2001).

#### *Características fisicoquímicas*

Es un polvo blanco, de partículas esféricas, que consiste en una mezcla de monogliceril behenato (12-18% p/p), diglicerilbehenato (45-54% p/p) y trigliceril behenato (28-32% p/p) (ver figura 4). Funde a 69-74°C y tiene un HLB  $\approx$  2 (Fini A.y col., 2011). Su solubilidad en distintos disolventes a 20°C se muestra en la Tabla 5.



**Figura 4.** Estructura química de a) monogliceril behenato, b) diglicerilbehenato y c) trigliceril behenato (Brubach J.B. y col., 2007).

**Tabla 5.** Solubilidad de Compritol 888 ATO ® a 20°C en distintos disolventes (Gatefossé).

Disolvente	Solubilidad
Etanol 96°	Insoluble
Cloroformo, Cloruro de metileno	Soluble bajo calentamiento
n-Hexano	Insoluble
Agua	Insoluble
Aceites minerales	Insoluble

#### Usos (Gatefossé)

Productos de administración dérmica: Espesante

Productos de administración oral: Agente modificador de la liberación.

Lubricante para tabletas y cápsulas.

Excipiente para compresión directa.

Los gliceril behenatos actúan de manera diferente a otros excipientes utilizados en la elaboración de matrices de liberación controlada. A diferencia de la Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), que al ser hidrofílica se hincha en contacto con el agua y por ello causa la eventual desintegración de la matriz; los gliceril behenatos, forman matrices hidrofóbicas que pueden proveer una nueva solución para la liberación controlada de fármacos muy solubles en agua que se pretendan formular en sistemas de liberación controlada o sostenida.

Existen más de 30 artículos en los que se han notificado diferentes características del Gliceril Behenato (Compritol® 888) en el área cosmética y farmacéutica. Entre algunos trabajos de interés para esta investigación se mencionan los siguientes:

- *Microesferas de Compritol cargadas con teofilina preparadas por aspersion asistida por ultrasonido* (Fini A. y col., 2011). Se comparó la eficiencia para controlar la liberación de teofilina de nueve dispersiones sólidas elaboradas por fusión a diferentes proporciones de teofilina con tres tipos de Compritol (Compritol® 888 ATO, HD5 ATO y E ATO).

- *Compritol® 888 ATO: un agente innovador para recubrimiento por fusión para formulaciones de liberación prolongada de fármacos* (Barthelemy P. y col., 1999). Se evaluaron las condiciones de recubrimiento de gránulos de azúcar y lactosa con Compritol® 888 y se empleó teofilina como fármaco modelo para evaluar la liberación y la cinética de disolución.
- *Tecnología de recubrimiento por fusión: la influencia de Compritol 888 ATO y el tamaño del gránulo en la liberación de cloroquina* (Faham A. y col., 2000). Se empleó una técnica de aspersion tangencial en lecho fluidizado para cubrir gránulos de cloroquina con Compritol® 888 ATO. Se analizó el tamaño de los gránulos y la liberación del fármaco.
- *Gliceril Behenato y su aptitud para la producción de nanopartículas lipídicas sólidas de aceclofenaco* (Chawla V. y Saraf S.A, 2011). Se estudió al Gliceril Behenato como candidato lipídico para la producción de nanopartículas lipídicas sólidas usando aceclofenaco como modelo. Se determinó potencial zeta, tamaño de partícula, disolución *in vitro* y bio-distribución.

### 2.3.2. Behenoil polioxil-8 glicerido NF (Compritol® HD5 ATO)

Es un excipiente recomendado para usos en formulaciones de administración oral, tópica, rectal y vaginal (Gatefossé).

#### *Características fisicoquímicas*

Es una mezcla 50:50 de polietilen glicol behenato y gliceril behenato, con morfología y solubilidad similar al Compritol 888 ATO®, con punto de fusión en el rango de 60-67°C y HLB  $\approx$  5 (Fini A. y col., 2011). Su solubilidad a 20°C en distintos disolventes se muestra en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Solubilidad de Compritol® HD5 ATO a 20°C en distintos disolventes (Gatefossé)

<b>Disolvente</b>	<b>Solubilidad</b>
<b>Etanol 96°</b>	<b>Insoluble</b>
<b>Cloroformo, Cloruro de metileno</b>	Soluble bajo calentamiento
<b>Agua</b>	<b>Dispersable</b>
<b>Aceites vegetales</b>	Soluble bajo calentamiento
<b>Aceites minerales</b>	Soluble bajo calentamiento

#### Usos

Productos de administración oral: Lubricante para tabletas efervescentes (Gatefossé).

A diferencia del Compritol® 888 ATO a la fecha se han realizado pocos estudios sobre el Compritol® HD5 ATO. Algunos de estos estudios se resumen a continuación:

- *Estudio comparativo de la función lubricante de Compritol® HD5 ATO y Compritol® 888 ATO: efecto del polietilenglicol behenato en la capacidad lubricante* (N'Diaye A. y col., 2003). Se comparó la capacidad lubricante del Compritol® HD5 y 888 en presencia de Lactopress® ( $\alpha$ -lactosa monohidratada). Se analizó tamaño de partícula, la compresibilidad, la cohesividad y la resistencia a la expulsión en el proceso de compresión.
- *Liberación in vitro y estudios microbiológicos y toxicológicos in vivo de gránulos lipídicos de ketoconazol* (Ozyazic M. y col., 2007). Se evaluó la influencia de Compritol® HD5 y 888 ATO en gránulos con ketoconazol en comparación con tabletas comerciales de ketoconazol. Se prepararon seis lotes de gránulos para liberación sostenida con diferentes concentraciones de lípidos. Se evaluó la liberación *in vitro* del fármaco, el efecto sobre un modelo murino de candidiasis vulvo-vaginal, los niveles de estrés oxidativos y la toxicidad hepática.

## 2.4. DISPERSIONES SÓLIDAS

Cuando se administra una sustancia activa vía oral, primero debe disolverse en el fluido gástrico o intestinal antes de atravesar las membranas del TGI para alcanzar la circulación sistémica; un fármaco con una solubilidad pobre, presentará una absorción limitada por la baja tasa de disolución. Por lo anterior la investigación farmacéutica aborda varias vías para mejorar la biodisponibilidad de los principios activos. Uno de estos medios es mejorar la solubilidad y la velocidad de disolución de activos poco solubles, mediante técnicas como la formación de dispersiones sólidas (Lewis S.D. y col., 2009).

El término dispersión sólida se refiere a un grupo de productos sólidos obtenidos por lo menos a partir de dos componentes diferentes, generalmente una matriz hidrofílica y un principio activo hidrofóbico. La matriz se denomina transportador o acarreador (carrier) y puede ser cristalina o amorfa y el activo puede estar disperso de forma molecular, en agregados de partículas amorfas (clusters), en partículas cristalinas o en mezclas complejas de estos estados físicos.

En la literatura farmacéutica se reportan numerosos sistemas con dispersiones sólidas que han demostrado mejorar las propiedades de disolución de fármacos poco solubles en agua. La formulación mediante dispersiones sólidas ofrece una variedad de opciones de procesos y de excipientes, que permiten tener flexibilidad para formular sistemas de administración oral de fármacos poco solubles (Lewis S.D. y col., 2009), pero también permiten la formulación de sistemas de liberación controlada dependiendo de la técnica, de la matriz y del principio activo (Tran P.H. y col., 2011).

### *Ventajas de la preparación de dispersiones sólidas*

La modificación del perfil de liberación usando dispersiones sólidas se alcanza mediante la manipulación física o química del acarreador y de las partículas de la dispersión sólida. Parámetros como el peso molecular y la composición del acarreador, la cristalinidad del principio activo, la porosidad y la humectabilidad de las partículas, pueden producir un mejoramiento en la biodisponibilidad cuando son controladas. La

formación de dispersiones sólidas presenta características que ofrecen ventajas tales como (Vasconcelos T. y col., 2007):

- Generan una reducción de tamaño de partícula mayor que los métodos de molienda y micronización.
- Producen partículas con mejor humectabilidad y porosidad.
- Presentan el fármaco en estado amorfo.
- Dan paso a formas farmacéuticas sólidas, las cuales son mejor aceptadas por el paciente que las formas líquidas (por ejemplo, los inyectables).

#### 2.4.1. Tipos y métodos para la formación de dispersiones sólidas

De acuerdo al arreglo molecular que pueden tomar, se distinguen cuatro tipos de dispersiones sólidas (Patidar K. y col., 2011):

- I. Mezclas eutécticas simples.
- II. Soluciones sólidas.
- III. Suspensión/solución cristalina.
- IV. Precipitados amorfos en matrices cristalinas.

Estos tipos de dispersiones sólidas pueden obtenerse mediante diferentes métodos que se resumen en la figura 5.

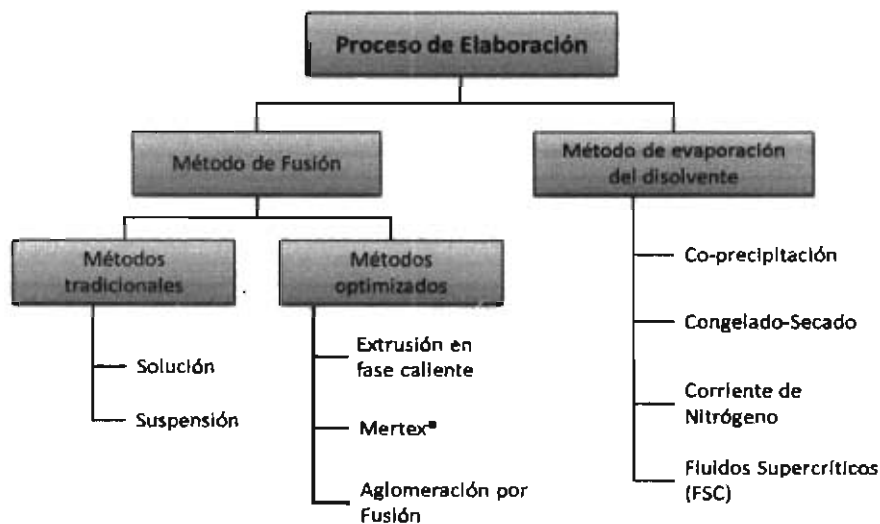


Figura 5. Distintos procesos para elaboración de dispersiones sólidas (extraído de Tran P.H. y col., 2011).

#### 2.4.2. Método de Fusión

El método de fusión es uno de los más empleados para la formación de dispersiones sólidas, consiste en fundir el principio activo con el acarreador, seguido de un enfriamiento, posterior pulverizado y homogenización de tamaño del producto obtenido. En este proceso la movilidad molecular del acarreador es lo suficientemente alta para garantizar la incorporación del fármaco.

Una modificación común en este método consiste en suspender el principio activo en el acarreador fundido, en lugar de fundir ambos. Esto reduce la temperatura del proceso cuando el activo presenta un punto de fusión muy superior al del acarreador.

Para enfriar y solidificar la mezcla fundida a nivel laboratorio se pueden usar diversos métodos como: agitación en baño de hielo, refrigeración, solidificar en cajas petri a temperatura ambiente en un desecador, rociar en platos sobre hielo seco, inmersión en nitrógeno, entre otras (Vasconcelos T. y col., 2007).

A pesar de ser un procedimiento ampliamente utilizado, el método de fusión tiene sus limitaciones (Lewis S.D. y col., 2009):

- 1) El método sólo puede ser aplicado cuando el fármaco y el acarreador son compatibles y se mezclan bien a la temperatura de calentamiento. Cuando son incompatibles, se puede observar la separación de las fases o una suspensión en la mezcla caliente, lo cual forma una dispersión sólida no homogénea.
- 2) Otro problema puede surgir durante el enfriamiento, cuando la miscibilidad fármaco-acarreador cambia. En este caso puede ocurrir una separación de fases, de hecho, se ha observado que cuando la mezcla se enfría lentamente, el fármaco solidifica en su forma cristalina, mientras que con un enfriado rápido se favorece la forma amorfa.
- 3) Puede presentarse la degradación del fármaco y/o del acarreador a las temperaturas necesarias para la fusión de éstos componentes.

## 2.5. ASPECTOS GENERALES DE LA DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS

Desde que se sabe que la disolución de un fármaco tiene un efecto significativo en la biodisponibilidad y el desempeño clínico, el análisis de disolución de sólidos farmacéuticos se ha convertido en una de las pruebas más importantes en el desarrollo y producción de formas farmacéuticas así como en la evaluación de la calidad de las mismas (Lee S.L. y col., 2008).

La disolución es el proceso por el que una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares. En el caso de la disolución de un sólido en un líquido, el producto a disolver (sólido) pasa al disolvente para dar origen a una solución (dispersión molecular homogénea). Lo anterior involucra una transferencia de masa o materia, generalmente a través de un proceso de difusión. La cuantificación de los cambios de concentración del soluto en una solución respecto al tiempo, representa un proceso cinético denominado *velocidad de disolución* (Cárdenas R. y Cortés A., 2000).

### *Teorías de disolución*

Las teorías de disolución se han derivado a partir de modelos que consideran las siguientes condiciones:

- a) La disolución de una partícula única de forma esférica, de un compuesto puro.
- b) El volumen del disolvente deberá ser entre cinco y diez veces mayor al de saturación, es decir, la solución final es infinitamente diluida (condición "sink").

Estas condiciones permiten la obtención de expresiones matemáticas sencillas con las cuales se puede cuantificar el proceso cinético, lo cual se consigue por medio de la denominada *constante de disolución* (Higuchi W.I., 1967).

Se han desarrollado distintos modelos con la finalidad de explicar la disolución particularmente de cápsulas y tabletas, de modo que a la fecha las teorías de disolución más conocidas son (Singhvi G. y Singh M., 2011):

- Teoría de la capa estacionaria (Nernst y Brunner).
- Teoría de la renovación superficial (Dankwerst).
- Teoría de barrera interfacial (Higuchi).

Estos tres modelos se han empleado solos o en combinación para describir el mecanismo de disolución. Sin embargo, el modelo de la capa estacionaria es el más simple y comúnmente usado para describir el proceso de disolución de una sustancia pura (Lee S.L. y col., 2008).

*Modelos matemáticos de la cinética de disolución* (Singhvi G., 2011; Costa P., 2001)

La interpretación cuantitativa de los valores obtenidos en los ensayos de disolución se facilita por el uso de una ecuación genérica que traduce matemáticamente la curva de disolución en función de algunos parámetros relacionados con las formas farmacéuticas. En algunos casos esa ecuación puede ser deducida mediante un análisis teórico del proceso.

El tipo de principio activo, su forma polimórfica, cristalinidad, tamaño de partícula, solubilidad y la cantidad en la forma farmacéutica pueden influenciar la cinética de disolución. Un fármaco soluble en agua incorporado en una matriz es principalmente liberado por difusión, mientras que en un fármaco poco soluble, el principal mecanismo de liberación es la erosión. Para realizar estos estudios y comparar perfiles de disolución se pueden usar modelos dependientes (ajustes de curvas, análisis estadístico y modelos independientes (Costa P. y Sousa L.J. 2001).

#### Cinética de Orden cero

Esta relación puede ser usada para describir la disolución de varios tipos de formas de liberación modificada, tanto en el caso de algunos sistemas transdérmicos como de tabletas con fármacos poco solubles, formas recubiertas, sistemas osmóticos, entre otros. Las formas farmacéuticas que siguen este perfil liberan la misma cantidad de principio activo por unidad de tiempo y es el método ideal de liberación para alcanzar la acción farmacológica prolongada. Este modelo se puede expresar mediante la siguiente ecuación:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

Donde  $Q_t$  es la cantidad de fármaco disuelto al tiempo  $t$ ,  $Q_0$  es la cantidad inicial de fármaco en la solución y  $K_0$  es la constante de disolución de orden cero.

#### Cinética de primer orden

Las formas farmacéuticas que siguen este perfil de disolución, tales como las matrices porosas que contienen principios activos solubles, liberan el fármaco de forma proporcional a la cantidad de fármaco remanente en el interior, de tal forma que la cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo disminuye. Este modelo se puede expresar mediante la siguiente ecuación:

$$\log Q_t = \log Q_0 + \frac{K_1 t}{2.303}$$

Donde  $Q_t$  es la cantidad de fármaco disuelto al tiempo  $t$ ,  $Q_0$  es la cantidad inicial de fármaco en la solución y  $K_1$  es la constante de disolución de primer orden.

#### Cinética de la raíz cuadrada (Higuchi)

Higuchi, es reconocido en el medio farmacéutico por el desarrollo de varios modelos teóricos para estudiar la liberación de fármacos solubles y poco solubles incorporados en matrices sólidas o semisólidas. Higuchi describe la liberación del fármaco en matrices insolubles, como un proceso de difusión basado en la ley de Fick, dependiente de la raíz cuadrada del tiempo. Esta relación puede ser usada para describir la disolución de principios activos desde varios tipos de sistemas de liberación modificada, como el caso de algunos sistemas transdérmicos y tabletas con fármacos solubles. En forma general es posible resumir el modelo de Higuchi con la siguiente expresión:

$$Q_t = K_H \sqrt{t}$$

Donde  $Q_t$  es la cantidad de fármaco disuelto al tiempo  $t$  y  $K_H$  es la constante de disolución de Higuchi.

## 2.6. ENFOQUES EN EL DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS

Desde hace tiempo el aseguramiento de la calidad en la manufactura convencional de medicamentos se logra mediante procesos validados y realizando el análisis de materias primas, producto intermedio y producto terminado, es decir, un esquema de calidad mediante el análisis (Quality by Testing, QbT). En este caso la autoridad sanitaria supervisa la calidad de los productos farmacéuticos revisando los registros e inspeccionando el cumplimiento de los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en las instalaciones de producción de los fabricantes. Estas medidas han contribuido a asegurar la calidad de los productos farmacéuticos y generar confianza en los consumidores sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos (Jiang W. & Yu L.X., 2009).

Cabe señalar que la industria farmacéutica, a diferencia de la industria alimentaria, de la química y de la semiconductores, entre otras, no se ha beneficiado en gran medida de los recientes avances de la ciencia de la manufactura para mejorar sus procesos y reducir costos, a pesar de que existe la necesidad de mejorar el desarrollo y los métodos de fabricación de formas farmacéuticas, para que impacten en los costos, y de crear regulaciones más modernas para asegurar su seguridad y eficacia (FDA, 2004).

En todos los estudios de desarrollo de medicamentos, el producto debe ser diseñado para alcanzar el desempeño esperado del producto y cubrir las necesidades del paciente. Las estrategias para el desarrollo de productos varían de compañía a compañía y de producto en producto. El formulador puede elegir tanto un enfoque empírico, uno más sistemático o la combinación de ambos en el desarrollo del producto. Un enfoque sistemático de desarrollo, también definido como calidad por diseño (Quality by Design, QbD) puede incluir, por ejemplo, la incorporación de conocimiento previo, resultados de estudios usando diseño de experimentos, uso de la gestión de riesgos y la administración de conocimiento a través del ciclo de vida del producto (ICH, 2009).

### 2.6.1. Calidad mediante Análisis y los antiguos sistemas de aseguramiento de la calidad farmacéutica

En el enfoque QbT, se asegura la calidad a través de procesos de fabricación ajustados, especificaciones estrechas y resultados de los análisis antes, durante y al término del proceso. Esto quiere decir que la calidad y desempeño del producto se alcanza predominantemente para mantener parámetros dentro de los criterios de especificación establecidos durante el proceso de fabricación y en el análisis del producto terminado (ver figura 6).

Los problemas principales en el uso de este enfoque son: limitado entendimiento entre los atributos de calidad del producto y desempeño clínico, pobre conocimiento mecanístico del producto y del proceso, y una comunicación insuficiente entre la industria farmacéutica y la autoridad regulatoria.

El viejo sistema de evaluación farmacéutica se enfoca más en los resultados del análisis del producto final, en lugar de enfocarse en el cómo una formulación y un proceso de fabricación son diseñados para asegurar la calidad del producto. Es por esto que QbT es considerado un enfoque despilfarrador e ineficiente y el gasto causado por éste puede inflar los costos de producción hasta un 10% (Jiang W. & Yu L.X., 2009).

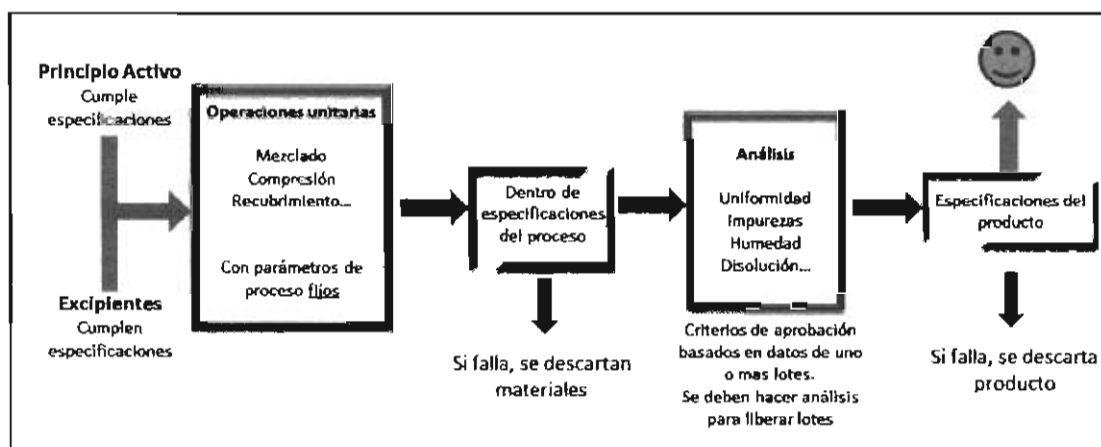


Figura 6. Diagrama simplificado de control de calidad usando QbT. (Modificado de Yu L.X., 2008).

### 2.6.2. Calidad por Diseño (Quality by Design)

Woodcock define la calidad farmacéutica como *la creación de un producto que está libre de contaminación y que es reproducible, brindando el beneficio terapéutico prometido en la etiqueta al consumidor*. Esta definición de la calidad se centra en el desempeño de un producto, y conecta los atributos de calidad de éste con el desempeño clínico. Además, destaca que la calidad farmacéutica no puede derivar meramente de los resultados de analizar lotes, sino que tiene que ser científicamente diseñada en el producto, para alcanzar objetivos específicos (Woodcock J., 2004).

El concepto Calidad por Diseño (QbD) no es nuevo, sus raíces están en los trabajos de Diseño de Experimentos (Design of Experiments, DoE) de Ronald Fisher y Georg Box. El concepto fue popularizado en la década de 1990 por el líder de la calidad Joseph Juran (Snee R.D. y col., 2008) y fue implementado en varias industrias hasta llegar a la farmacéutica.

En la actualidad, el concepto de QbD es un enfoque de trabajo industrial propuesto por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica, que constituye una herramienta eficaz para hacer frente a dichas nuevas directrices de la calidad farmacéutica.

La Conferencia Internacional de Armonización (International Conference of Harmonisation, ICH) en su guía ICH Q8(R1), define Calidad por Diseño como *un enfoque sistemático para el desarrollo de medicamentos que comienza con objetivos, basándose en fundamentos científicos, junto con la gestión de riesgos, para obtener la comprensión del comportamiento de los productos y de los procesos y, en última instancia, lograr que el proceso se mantenga bajo control* (ICH, 2009).

Esto quiere decir que se diseñan y desarrollan formulaciones y sus respectivos procesos de manufactura para asegurar una calidad predefinida. Así que QbD requiere un entendimiento de cómo las variables de la formulación y el proceso impactan la calidad del producto (Lionberger R.A. y col., 2008).

QbD identifica características que son críticas para la calidad desde la perspectiva del paciente, las traduce en los atributos que el producto farmacéutico debe poseer, y establece cómo los parámetros críticos del proceso pueden variar para producir consistentemente un producto con las características deseadas. De acuerdo a las relaciones entre formulación y las variables del proceso de manufactura (incluyendo atributos y parámetros de proceso de principio activo y excipientes), las características del producto están definidas y las fuentes de variabilidad identificadas (Yu L.X., 2008).

El enfoque QbD se apoya principalmente en tres herramientas (figura 7), que se entrelazan y se emplean de forma lógica y secuenciada desde la formulación hasta el proceso para obtener información crítica sobre el desarrollo de las formas farmacéuticas y los procesos de manufactura:

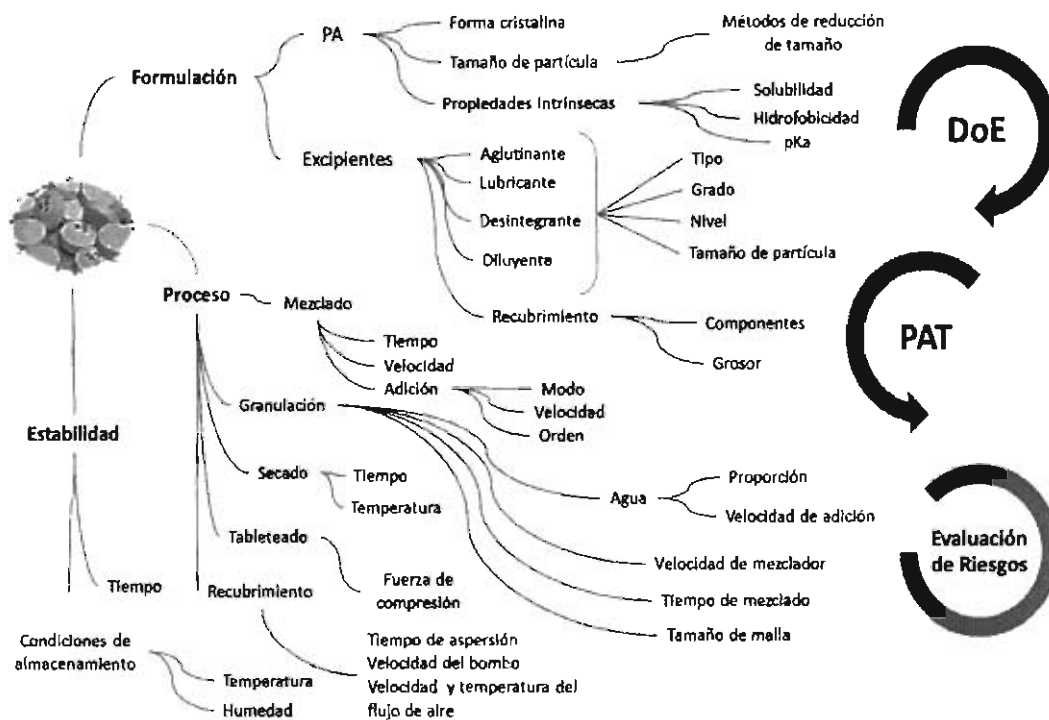
- Diseño de Experimentos (Design of Experiments, DoE)
- Tecnología Analítica en Proceso (Process Analytical Technology, PAT)
- Evaluación de Riesgos.



Figura 7. Principales herramientas de QbD

Si se desea diseñar una nueva forma farmacéutica, por ejemplo una tableta, una característica indispensable para el desempeño, y por tanto para la calidad, es la disolución. Para ello es necesario comprender que la disolución es un proceso multivariado y es necesario obtener información científica sobre todo aquello que pudiera afectar dicha característica. La figura 8 relaciona la disolución de una tableta con algunos parámetros y condiciones a estudiar para el desarrollo y proceso de fabricación con la finalidad de que dicha tableta cumpla con las especificaciones.

Como se observa en la figura 8, la caracterización tanto del principio activo como de los excipientes en la fase de formulación es de vital importancia para conocer la influencia de cada componente en la formulación, incluso podríamos conocer si existen interacciones que provoquen sinergismo o antagonismo de los componentes sobre alguna característica del producto que impacte en el proceso, la estabilidad y/o en la disolución. Por lo anterior resulta indispensable el empleo de métodos estadísticamente válidos para obtener esta información, como el Diseño de Experimentos.



**Figura 8.** Algunos factores importantes de la formulación, proceso y estabilidad que pueden influir en la disolución de tabletas (Cruz R.R., 2012)

### 2.6.3. Elementos que conforman QbD

Para implementar un sistema de desarrollo de productos farmacéuticos bajo el enfoque QbD, la iniciativa de la FDA, se basa en lineamientos que la ICH engloba en sus guías ICH Q8 (Desarrollo Farmacéutico), ICH Q9 (Gestión de Riesgos para la Calidad) e ICH Q10 (Sistemas de Calidad Farmacéutica), que indican cómo el enfoque QbD actúa para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos durante su ciclo de vida (figura 9).

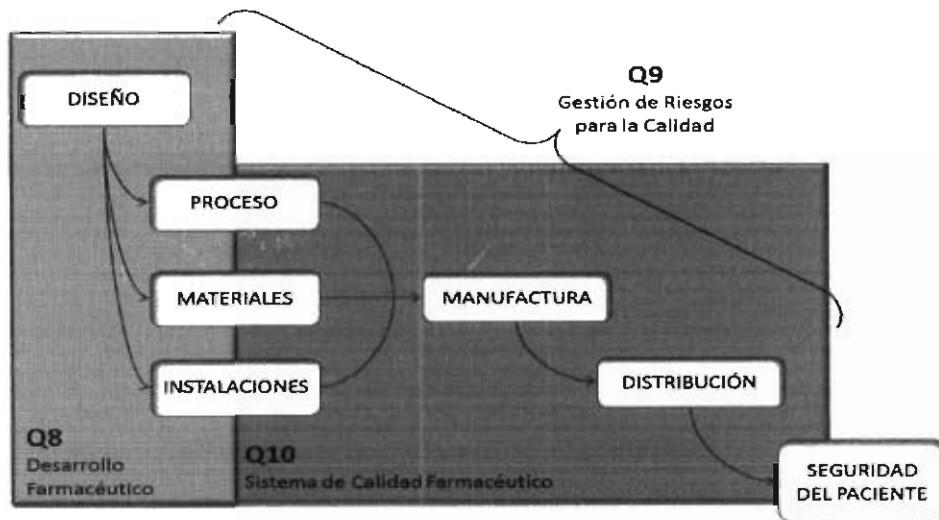
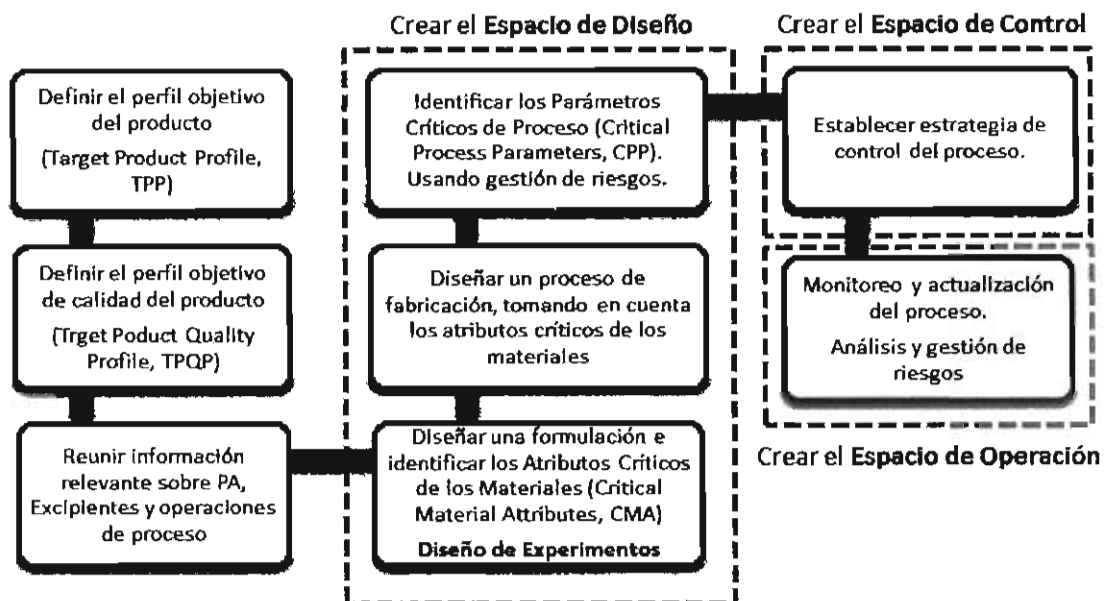


Figura 9. Guías ICH que conforman el enfoque QdD (Cruz R.R., 2012)

En los últimos años los científicos farmacéuticos han proporcionado y discutido muchas definiciones específicas de cuáles son los elementos del enfoque QbD. Estas discusiones generalmente se enfocan en el desarrollo de nuevos fármacos (Lionberger R.A. y col., 2008), a pesar de que este enfoque también puede ser implementado para el desarrollo de productos genéricos, el camino a seguir para el desarrollo de productos mediante calidad por diseño se puede desglosar de la siguiente manera (figura 10):

- a. Se comienza con el perfil del producto objetivo (Target Product Profile, TPP) que describe el uso, seguridad y eficacia del producto.
- b. Se define un perfil de calidad del producto objetivo (Target Product Quality Profile, TPQP) que será usado por los formuladores y los ingenieros de proceso como aspectos cuantitativos relevantes para aspectos de seguridad y eficacia clínica durante el desarrollo del producto.
- c. Se reúnen conocimientos previos acerca del principio activo, posibles excipientes y operaciones unitarias del proceso y evaluar la información para priorizar vacíos de información que puedan ser relevantes para futuras investigaciones.

- d. Se diseña una formulación y se identifican los atributos críticos de los materiales del producto final que deben ser controlados para alcanzar el perfil de calidad del producto objetivo, mediante el uso de **Diseño de Experimentos**.
- e. Se diseña un proceso de manufactura teniendo en cuenta dichos atributos de los materiales.
- f. Se identifican parámetros críticos del proceso (Critical Process Parameters, CPP) y los atributos de materiales que deben ser controlados. En este punto se usan **herramientas para la evaluación de riesgos** para priorizar parámetros de proceso y los atributos de materiales para el diseño de experimentos. Así mismo, se combina el conocimiento previo reunido con los resultados de experimentos para establecer un **Espacio de Diseño** o algún otro tipo de representación para el entendimiento del proceso.
- g. Se establece una estrategia de control para todo el proceso y dicha estrategia debe incluir control en la entrada de materias primas, controles y monitoreo del proceso (haciendo uso de **Tecnologías Analíticas en Proceso** como Espectroscopía de Infrarrojo cercano, Espectroscopía Raman, etc.), espacios de diseño alrededor de una a varias operaciones unitarias y análisis del producto final. Adicionalmente la estrategia debe abarcar cambios esperados (**Espacio de Control**).
- h. Finalmente, se Monitorea constantemente y se actualiza el proceso para asegurar una calidad consistente (**Espacio de Operación**).



**Figura 10.** Esquema de Calidad por Diseño (QbD) para el desarrollo de un producto y proceso. Ver glosario de terminología empleada en el ANEXO 1.

La Calidad por Diseño no es sólo un enfoque más de calidad, es un enfoque destinado a la comprensión de los fenómenos involucrados en todas las etapas del ciclo de vida de un producto (figura 9) empleando personal especializado en las ciencias farmacéuticas y equipos de nueva generación que permiten garantizar la calidad deseada desde el desarrollo (diseño) en menos tiempo y con menos recursos.

Es por esto que las dos agencias reguladoras más importantes (FDA y EMA) han comenzado a establecer caminos más ágiles para el registro de productos farmacéuticos realizados mediante bajo el enfoque Calidad por Diseño (EMA, 2011).

El uso de QbD en el campo farmacéutico para el desarrollo de nuevas formulaciones y procesos y su relación con el Diseño de Experimentos (DDE) como herramienta principal para obtener información confiable, así como las diferentes vertientes y áreas de aplicación de este enfoque se puede encontrar en varios estudios, por citar algunos:

- *Caso de estudio de Calidad por Diseño: Un enfoque multivariable integrado para el desarrollo de productos y procesos farmacéuticos* (Huang J. y col., 2009). Para

facilitar el entendimiento profundo de un proceso y ofrecer oportunidades para el desarrollo de estrategias de control que permitan asegurar la calidad de un producto, se integró una combinación de diseño experimental, optimización y técnicas de multivariables al desarrollo del proceso de un producto farmacéutico.

- *Calidad por Diseño: Secado por aspersión de insulina destinada para inhalación* (Maltesen M.J. y col., 2008). El objetivo de este estudio fue comprender el proceso de secado por aspersión de insulina para administración pulmonar. En particular, los efectos de los parámetros del proceso y la formulación sobre las características de las partículas y la integridad de insulina fueron investigados. Diseño de Experimentos (DoE) y el análisis de datos multivariable se utilizaron para identificar los parámetros más importantes del proceso y las correlaciones entre las características de las partículas.
- *Predicciones del modelo para el escalamiento de recubrimiento por película de tabletas de un producto farmacéutico – Un enfoque de Calidad por Diseño* (Prpicha A. y col., 2010). Este trabajo describe el estudio de dos modelos de recubrimiento bajo un enfoque de Calidad por Diseño para determinar los parámetros de operación para el escalamiento del recubrimiento de tabletas de varenciclina. Los modelos en este estudio fueron usados para establecer los parámetros críticos del proceso.

## 2.7. DISEÑO DE EXPERIMENTOS (DdE)

Al desarrollar una formulación, un producto o un proceso farmacéutico, el resultado generalmente es desconocido desde el inicio. En este caso, la experiencia, la teoría científica y la literatura científica y técnica pueden ser de ayuda para resolver el problema pero además es necesario hacer experimentos. Y antes de empezar la experimentación es necesario determinar cómo será el experimento, es decir, se requiere una estrategia experimental.

El Diseño de Experimentos puede ser definido como *la estrategia para montar experimentos de tal manera que la información requerida se obtiene tan eficiente y*

*precisa como sea posible* (Lewis G.A. y col., 1999), con la finalidad de que ésta pueda ser analizada estadísticamente para llegar a conclusiones válidas.

Los objetivos para cada experimento deben estar claramente delineados, ya que éstos objetivos dictarán la elección y construcción del diseño dependiendo del campo de aplicación. Algunos criterios deseables para planear e experimento, son (Ryan T.P., 2007):

1. Todos los puntos experimentales deben ejercer la misma influencia en la determinación de los coeficientes de regresión y los efectos estimados.
2. El diseño debe ser capaz de detectar la necesidad de términos no lineales.
3. El diseño debe ser robusto.

#### *Algunas aplicaciones del diseño de experimentos*

Las metodologías del diseño experimental han encontrado una amplia aplicación en muchas disciplinas, de hecho, se puede ver a la experimentación como parte del método científico y cómo una de las vías para entender como los sistemas o procesos funcionan.

Algunas aplicaciones el diseño de experimentos incluyen:

- Evaluación del uso de materiales alternativos
- Selección de los parámetros de diseño necesarios para que el producto funcione bajo las condiciones habituales de uso, esto es, que sea un producto robusto.
- Determinación de los parámetros claves del diseño que impactan el desempeño del producto.

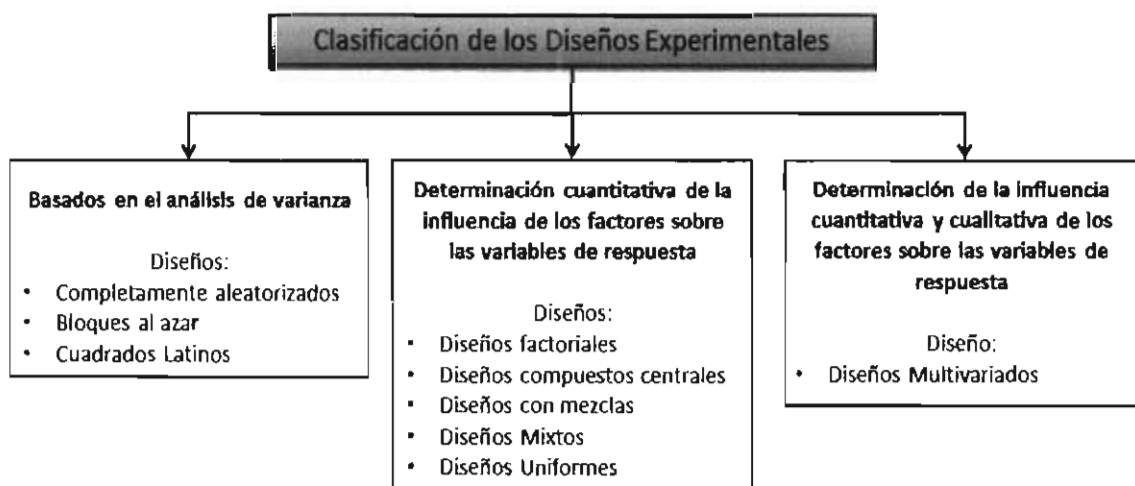
El diseño de experimentos no es sólo una herramienta crítica para mejorar el desempeño de un producto o proceso de manufactura, también tiene una extensa aplicación en el desarrollo de nuevos productos y procesos. Las aplicaciones del DdE durante el desarrollo pueden dar lugar a (Montgomery D.C., 2001):

- a) Mejora en los rendimientos del proceso,
- b) Reducción en la variabilidad y resultados de mayor conformidad a los requerimientos objetivo,

- c) Reducción en el tiempo de desarrollo y,
- d) Reducción de los costos totales.

### 2.7.1. Tipos de diseños experimentales

Para su estudio, los diseños de experimentos han sido agrupados en tres categorías, atendiendo al tipo de problema que se pretenda resolver. En la figura 11 se observan las categorías en las que pueden ser clasificados los DdEs, la primera incluye los diseños basados en el análisis de varianza, la segunda incluye aquellos en los que se pretende encontrar un modelo matemático (por lo general polinomial) que conecte todos los factores con la respuesta, y la tercera categoría incluye solamente diseños multivariados, los cuales permiten definir un modelo matemático similar al descrito para la segunda categoría. Además en éste pueden incluirse variables cualitativas siendo llevadas a numéricas empleando la técnica de análisis de componentes principales (Fernández N.E.G. y col., 2008).



**Figura 11.** Clasificación de los diseños experimentales (modificado de Fernández, 2008)

### 2.7.2. Diseños con mezclas (Simplex)

Es sabido que todos los productos farmacéuticos son elaborados en función de la mezcla de sus componentes, y es claro que el costo del producto final depende de la proporción de los mismos. El problema que se debe resolver al desarrollar una formulación o mezcla, es encontrar una composición dada que proporcione el mejor

balance entre las propiedades del producto y el costo de fabricación (Vázquez R.M. y Ramos M.C., 2004).

Los diseños de mezclas son diseños especializados que son particularmente útiles en el desarrollo de formulaciones en los cuales la respuesta a medir es una función dada únicamente por las proporciones de los componentes en el producto (Franz R.M. y col., 1996).

Otra razón que justifica el estudio de las mezclas físicas, radica en el hecho de que la mezcla de varios componentes puede proporcionar un mayor rendimiento que cada componente por separado (sinergismo).

En el caso de los experimentos con mezclas los factores son los componentes o ingredientes de una mezcla  $y$ , por lo tanto, sus niveles no son ingredientes. Por ejemplo si  $x_1, x_2, \dots, x_p$  denotan las proporciones de  $p$  componentes de una mezcla, entonces (Montgomery D.C., 2001):

$$0 \leq x_i \leq 1 \quad i = 1, 2, \dots, p$$

$$y \quad x_1 + x_2 + \dots + x_p = 1 \text{ (p.e. 100 por ciento)}$$

Es decir, la suma de las proporciones (niveles) de los componentes (factores) siempre debe sumar el 100 por ciento y el efecto en la variable en estudio ( $y$ ) depende de la presencia y las proporciones de los componentes.

La elaboración de un diseño simplex consiste en preparar varias formulaciones conteniendo diferentes combinaciones de los ingredientes. Las combinaciones son preparadas de tal forma que los datos experimentales pueden ser usados para predecir la respuesta sobre el espacio de diseño del simplex (la región delimitada por las combinaciones de ingredientes elegidas para el experimento) (Bolton S. y Bon C., 2004).

El diseño experimental con mezclas a través de la metodología simplex ofrece posibilidades para diferentes estadios y objetivos del estudio, además de tener la amplitud para cubrir las etapas de búsqueda, y posteriormente, las etapas de optimización y manejo de proceso.

En general, al inicio del desarrollo de una formulación, el primer problema es la gran cantidad de componentes posibles los cuales deben ser evaluados. El diseño experimental **Simplex Tamiz** ayuda a encontrar o seleccionar los componentes más importantes y necesarios (Vázquez R.M. y Ramos M.C., 2004). Un ejemplo de esto se puede ver en el trabajo de Zambrozi y colaboradores (Zambrozi G.L. y col., 2010) en el que emplean este diseño simplex para determinar el componente principal de las interacciones sinérgicas entre seis solventes y sus combinaciones para la extracción de productos naturales.

Después de esta etapa de selección, se intentará optimizar la formulación y establecer criterios de predicción. Con los diseños **Simplex Látime**, pueden ser explicados los cambios en las propiedades de una mezcla al cambiar las proporciones pueden ser explicados, inclusive se pueden predecir (Vázquez R.M. y Ramos M.C., 2004).

Shin y compañía (Shin S. y col., 2011) emplearon el simplex para determinar los factores (componentes) que influenciaban el hinchamiento de matrices hidrofóbicas de terazosina y encontrar las proporciones (niveles) óptimos. Por su parte Zhu y colaboradores (Zhu W. y col., 2008) reportan el empleo la metodología simplex látime para el diseño de la formulación y optimización de una microemulsión para la aplicación dérmica de penciclovir.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El objetivo principal del diseño de formas de liberación modificada es desarrollar productos farmacéuticos capaces de proporcionar niveles terapéuticos de principio activo en una ubicación específica y mantenerlos durante todo el tratamiento. Lo anterior puede lograrse mediante la modificación de la tasa, tiempo y/o lugar de la liberación del fármaco en comparación con las formulaciones convencionales una vez que ha sido administrada. Dicha modificación en la liberación de principios activos, también tiene como finalidad reducir los efectos tóxicos que pudieran presentarse por las características del fármaco; un ejemplo de esto se presenta en los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como el Ibuprofeno. Este fármaco además de los efectos irritantes a la mucosa gástrica, presenta una vida media muy corta (2 h), por lo que debe ser administrado varias veces al día para lograr una terapia exitosa.

En respuesta a este problema se quiere evaluar el efecto de dos tipos de Compritol® y determinar si pueden ser efectivos en la elaboración de una matriz de liberación controlada, tomando como modelo el Ibuprofeno, ya que sus propiedades físicas (punto de fusión) lo hacen apto para hacer estudio de mezclas físicas y dispersiones sólidas, considerando además, que para dicho fármaco, este tipo de forma farmacéutica no existe en el mercado.

### **4. HIPÓTESIS**

Los perfiles de liberación de Ibuprofeno a partir de matrices de Gliceril Behenato diseñadas para liberación sostenida, dependerán del tipo, de la proporción y de la técnica de elaboración de las tabletas elaboradas con estos excipientes.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. GENERAL

Evaluar mediante un diseño de experimentos, el efecto de dos tipos de Gliceril Behenato (Compritol® 888 ATO y Compritol® HD5 ATO) y de celulosa microcristalina (Avicel® PH102) sobre las propiedades farmacotécnicas y la cinética de liberación del principio activo a partir de matrices diseñadas para liberación sostenida de Ibuprofeno, utilizando dos técnicas de elaboración

### 5.2. PARTICULARES

- A partir del análisis de las propiedades fisicoquímicas del Ibuprofeno, así como de los excipientes en estudio, determinar las condiciones de incorporación del principio activo en formulaciones con dos tipos de Gliceril Behenato y mediante dos técnicas de elaboración (mezcla física y dispersión sólida por fusión fármaco-excipiente).
- Elaborar lotes de tabletas de acuerdo a un diseño simplex tamiz con dos tipos de Gliceril Behenato, celulosa microcristalina y dióxido de sílice coloidal, así como dos procedimientos de elaboración: mezcla física y fusión fármaco-excipiente y analizar el efecto de la composición de la matriz y la técnica de elaboración, sobre las propiedades farmacotécnicas de las tabletas.
- Analizar mediante técnicas de análisis instrumental, la existencia de interacciones entre los componentes de la fórmula, su relación con la técnica de elaboración de las matrices, así como su impacto sobre las propiedades mecánicas de las tabletas y el perfil de liberación del principio activo.
- Desarrollar y validar un método analítico espectrofotométrico aplicable al principio activo, para su cuantificación en las pruebas de liberación *in vitro* (prueba de disolución de tabletas).
- Determinar la cinética y el modelo matemático de liberación de Ibuprofeno a partir de las tabletas de las matrices en estudio.

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

### 6.1. MATERIAS PRIMAS

- ⇒ Ibuprofeno (Química Alkano)
  - Lote: 200303084M
- ⇒ Compritol® 888 ATO (Gattefossé)
  - Lote: 127905
- ⇒ Compritol® HD5 ATO (Gattefossé)
  - Lote: 117363
- ⇒ Avicel PH-102 (FMC Biopolymer)
  - Lote: 7840C
- ⇒ Aerosil 200 NF (Evonik Industries)

### 6.2. REACTIVOS

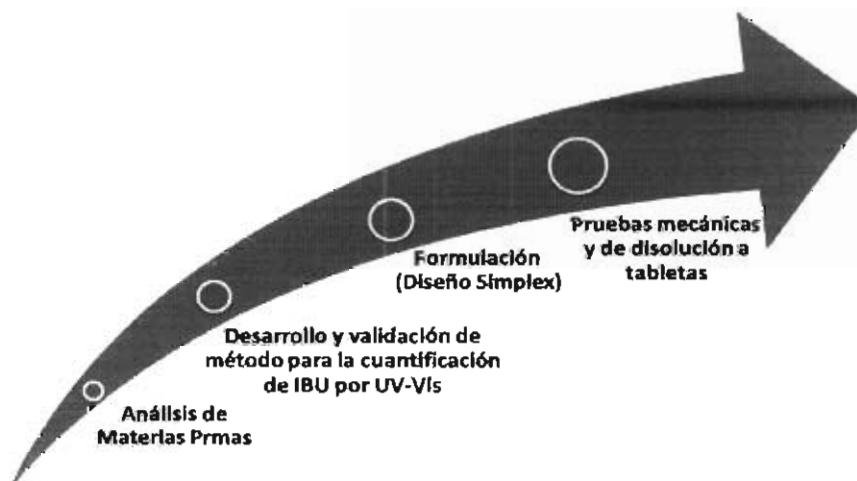
- Ácido clorhídrico, R.A. (Merck)
- Fosfato monobásico de potasio, R.A. (J.T. Baker)
- Hidróxido de sodio, R.A. (J.T. Baker)
- Etanol, R.A. (J.T. Baker)
- Metanol, R.A. (J.T. Baker)
- Acetona, R.A. (Prolabo)
- Cloroformo, R.A. (Merck)
- Agua destilada

### 6.3. EQUIPOS

- Espectrofotómetro Shimadzu UV-Vis Spectrophotometer UV-120-02
- Espectrofotómetro Shimadzu UV-Vis Spectrophotometer UV-1201
- Espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 25
- Espectrómetro Infrarrojo Perkin Elmer XR1
- Calorímetro Diferencial de Barrido Perkin Elmer DSC7
- Disolutor automatizado Sotax AT7, acoplado a espectrofotómetro UV-Vis Perkin Elmer Lambda 35

- Disolutor Vanke! VK7000
- Potenciómetro Corning Pinnacle pH meter 530
- Prensas hidráulicas Enerpac instrumentadas para elaboración de tabletas, con un transductor de presión FLUKE PV53 conectado a un multímetro.
- Dado de compactación de acero inoxidable de 13 mm de diámetro
- Balanza analítica Explorer Pro OHAUS
- Balanza analítica Analytical Plus OHAUS
- Tamices malla 18, 50 y 200
- Mezclador de pantalón de acero inoxidable de 0.3 L de capacidad
- Friabilizador Elecsa
- Estufa B.G.
- Mufla Sybron Thermolyne
- Congelador Samsung
- Parrilla eléctrica Thermolyne
- Termómetros
- Morteros

La metodología general seguida en esta investigación se muestra en el esquema de la figura 12:



**Figura 12.** Metodología para el desarrollo y evaluación de las tabletas de liberación sostenida de Ibuprofeno, elaboradas con dos tipos de Gliceril Behenato y Celulosa microcristalina.

## 6.4. ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS

### 6.4.1. Análisis fisicoquímicos

Se realizaron análisis al Ibuprofeno para evaluar su cumplimiento con los criterios farmacopéicos de identificación, residuo a la incineración y solubilidad en distintos disolventes, conforme a la monografía establecida en la USP (USP, 2009) para el principio activo.

Se determinó la pureza absoluta del Ibuprofeno mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de acuerdo al Método General de Análisis de Análisis Térmico (MGA 0089) de la FEUM (FEUM, 2008). Para ello se utilizaron cápsulas de aluminio y atmósfera de nitrógeno con un flujo de 25 mL/min.

Se realizó un barrido en el espectro UV-Vis para determinar la longitud de onda de máxima absorción para el Ibuprofeno en las condiciones analíticas de trabajo en un espectrofotómetro Shimadzu UV-1201

### 6.4.2. Control de calidad de los excipientes

Todos los excipientes empleados (Compritol® 888 ATO, Compritol® HD5 ATO, Avicel® PH-102 y Aerosil® 200) contaban con certificados de análisis y fecha de caducidad proporcionados por el fabricante, por lo que se utilizaron directamente dentro de su periodo de vida útil.

### 6.4.3. Análisis complementario mediante técnicas instrumentales

#### *6.4.3.1. Caracterización del principio activo mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)*

Se analizó el comportamiento térmico del Ibuprofeno mediante calorimetría diferencial de barrido, con un equipo Perkin Elmer DSC-7, de acuerdo al Método General de Análisis de Análisis Térmico (MGA 0089) de la FEUM (FEUM, 2008) con las mismas condiciones que en el punto 6.4.1.

#### 6.4.3.2. Caracterización de las materias primas mediante Espectroscopía Infrarroja y Difractometría de Rayos X de Polvos.

Para poder tener un referente con relación a los cambios que en el estado físico sufren los materiales por efecto de su mezcla física y los procedimientos realizados para obtener las matrices de tabletas, se obtuvieron los espectros de infrarrojo y de difracción de rayos X, para el Ibuprofeno y los dos tipos de Compritol®. La preparación de la muestra y las condiciones de ambas pruebas se describen más adelante, en el punto 6.9, que se refiere a los estudios para determinar la posible interacción fármaco-excipientes.

#### 6.5. DESARROLLO DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE IBUPROFENO EN PRUEBAS DE LIBERACIÓN *in vitro* (PRUEBA DE DISOLUCIÓN)

Se diseñó y validó el método para la cuantificación del principio activo durante la prueba de disolución. Los parámetros de validación utilizados fueron: especificidad, linealidad, exactitud, precisión, tolerancia y estabilidad (CNQFB, 1995).

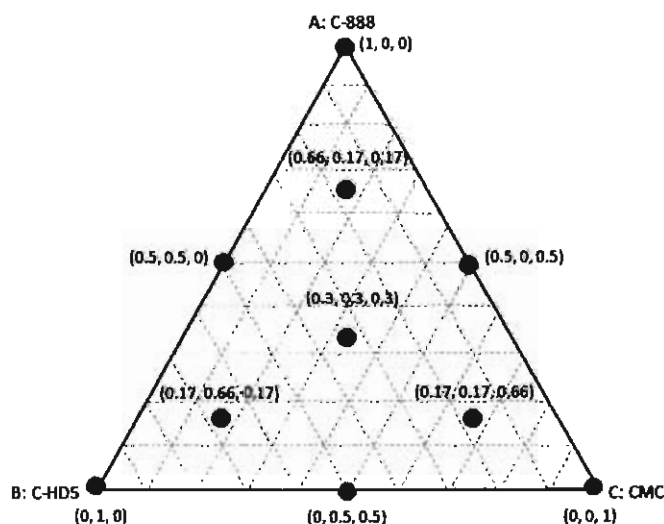
#### 6.6. DISEÑO EXPERIMENTAL SIMPLEX

El diseño experimental seleccionado para el estudio del efecto de los componentes y su proporción sobre las propiedades de las matrices conteniendo Ibuprofeno fue un diseño simplex centroide con puntos adicionales  $\{q=3, m=2\}$  conformado por diez puntos experimentales con las proporciones que se muestran en la tabla 7 y que representan en la figura 13.

**Tabla 7.** Proporciones de los componentes de los puntos experimentales del diseño simplex (expresadas en fracción) de la porción variable en las matrices.

Mezcla	A: C-888	B: C-HD5	C:CMC
1	1.0		0.0
2	0.0	1.0	0.0
3	0.0	0.0	1.0
4	0.66	0.17	0.17
5	0.17	0.66	0.17
6	0.17	0.17	0.66
7	0.33	0.33	0.33
8	0.0	0.5	0.5
9	0.5	0.0	0.5
10	0.5	0.5	0.0

C-888: Compritol®888 ATO; C-HD5: Compritol®HD5 ATO y CMC: Celulosa Microcristalina (Avicel® PH-102)



**Figura 13.** Gráfica de las proporciones del diseño Simplex. C-888: Compritol®888 ATO. C-HD5: Compritol®HD5 ATO y CMC: Celulosa Microcristalina (Avicel® PH-102)

## 6.7. FABRICACIÓN DE TABLETAS

Se fabricaron lotes de tabletas de 500 mg conteniendo 50% (250 mg) de principio activo (PA), 49.5% de la mezcla de excipientes (proporciones establecidas en la tabla 7) así como un valor fijo de 0.5% de Aerosil® 200 (Dióxido de sílice coloidal) como deslizante. Se utilizaron dos técnicas: compresión directa de la mezcla física (Mf) y compresión de

la dispersión sólida fármaco-excipiente (Ds). En la tabla 8 se presentan las cantidades (mg) utilizadas por tableta de cada una de las mezclas:

**Tabla 8.** Peso de principio activo (PA) y excipientes que componen la matriz de las tabletas según los puntos experimentales del diseño Simplex.

CLAVE	A: C-888 (mg)	B: C-HD5 (mg)	C: CMC (mg)	PA (mg)	SiO <sub>2</sub> (mg)	Total (mg)
	Porción Variable			Porción Fija		
A1	247.5	0.0	0.0	250	2.5	500
A2	0.0	247.5	0.0			
A3	0.0	0.0	247.5			
B1	165.0	41.25	41.25	250	2.5	500
B2	41.25	165.0	41.25			
B3	41.25	41.25	165.0			
C1	82.5	82.5	82.5	250	2.5	500
D1	0.0	123.75	123.75	250	2.5	500
D2	123.75	0.0	123.75			
D3	123.75	123.75	0.0			

A1: Compritol® 888 (C-888); A2: Compritol® HD5 (C-HD5); A3: Avicel®PH102 (CMC); B1(C-888 > C-HD5 = CMC); B2 (C-HD5 > C-888 = CMC); B3 (CMC > C-888 = C-HD5), D1(C-HD5 = CMC); D2 (C-888 = CMC); D3 (C-888 = C-HD5). SiO<sub>2</sub>: Aerosil® 200.

Nota:(>) en mayor proporción, (=) misma proporción.

#### 6.7.1. Fabricación de tabletas por compresión directa de las mezclas físicas.

Se realizaron 10 lotes de tabletas de acuerdo a la tabla anterior, después de haber tamizado previamente todas las materias primas por una malla #50, excepto el SiO<sub>2</sub> que se tamizó por malla #200. Se procedió de la siguiente manera:

- Se asignaron claves a cada lote y se aleatorizaron. Posteriormente se pesó cada componente de la formulación correspondiente a 40 tabletas y se mezclaron en un mezclador de pantalón a 25 rpm por 10 min, transfiriendo la mezcla a un recipiente limpio, seco y debidamente identificado con la clave del lote.

- b. Se pesaron con exactitud 500 mg de la mezcla de polvos correspondiente a cada tableta.
- c. Cada unidad se transfirió a la matriz del dado de compactación y se comprimió a 2500 psi por 10 segundos mediante una prensa hidráulica.
- d. Se expulsaron las tabletas determinando la fuerza de expulsión mediante un multímetro conectado a un transductor de presión acoplado a la prensa hidráulica. Se evaluaron las características farmacotécnicas de las tabletas: diámetro, espesor, dureza basal, dureza después de 24 horas, dureza después de 7 días y porcentaje de friabilidad. Las tabletas restantes se almacenaron en un desecador etiquetadas de acuerdo al lote y clave correspondiente.

#### 6.7.2. Fabricación de tabletas con dispersiones sólidas elaboradas por el método de fusión.

Se elaboraron 9 lotes de acuerdo a la tabla 6. No se realizó el lote A3, ya que contiene únicamente Avicel® (CMC) el cual no funde en el intervalo de temperatura utilizado para obtener las dispersiones sólidas con los Gliceril behenatos y el Ibuprofeno. Las materias primas fueron tamizadas de la manera descrita en el caso anterior y se procedió de la siguiente forma:

- a. Se pesaron las cantidades de Ibuprofeno y el Compritol® (888 y/o HD5) correspondientes a 40 tabletas para cada mezcla o lote (tabla 6) y se colocaron en una cápsula de porcelana marcada e identificada con su respectiva clave.
- b. El material (PA y Compritol®) fue sometido a calentamiento 10° C por encima del punto de fusión de los componentes (~85° C).
- c. La masa fundida se agitó constantemente por 15 min e inmediatamente después se colocó en refrigeración a -20°C.
- d. Pasadas 48 horas, la masa solidificada se trituró en un mortero y se obtuvieron gránulos que se tamizaron por malla #18 (1 mm).
- e. Los gránulos se colocaron en un mezclador de pantalón, se adicionaron el Avicel® y Dióxido de sílice Aerosil® 200 en la proporción correspondiente y se mezcló a 25 rpm por 5 min, transfiriendo la mezcla a un recipiente limpio, seco y debidamente identificado.

- f. Se pesaron con exactitud 500 mg de la mezcla de polvos correspondientes a cada tableta.
- g. Cada unidad se transfirió a la matriz del dado de compactación y se comprimió a 2500 psi por 10 segundos mediante una prensa hidráulica.
- h. Se expulsaron las tabletas determinando la fuerza de expulsión, mediante un multímetro conectado a un transductor de presión acoplado a la prensa hidráulica. Se evaluaron las características farmacotécnicas de las tabletas: diámetro, espesor, dureza basal, dureza después de 24 horas, dureza después de 7 días, y porcentaje de friabilidad. Las tabletas restantes se almacenaron en un desecador etiquetadas de acuerdo al lote y clave correspondiente.

## 6.8. PRUEBAS A TABLETAS

### 6.8.1. Propiedades mecánicas

#### 6.8.1.1. Fuerza de expulsión (FE).

La fuerza de expulsión de la tableta se determinó con un multímetro conectado a un transductor de presión acoplado a la prensa hidráulica en que se realizó la compactación de los lotes. Se realizaron 10 determinaciones por lote.

#### 6.8.1.2. Dureza (basal, 24 horas y 7 días)

Se determinó la dureza de las tabletas colocando cada tableta en forma diametral, en una prensa hidráulica instrumentada con transductor de presión. La prueba se realizó por quintuplicado, determinándose el valor basal (0 h), así como los valores de ésta a 24 h y 7 días..

#### 6.8.1.3. Friabilidad

El porcentaje de friabilidad se determinó de acuerdo al método <1216> de la USP (USP, 2009).

### 6.8.2. Perfil de Disolución

El perfil de liberación del Ibuprofeno a partir de las matrices se llevó a cabo mediante el método de disolución para tabletas <711> de la USP (USP, 2009), utilizando el aparato 2 (paletas) y realizando el estudio en dos etapas, con sus respectivos medios de disolución: ácido clorhídrico y solución amortiguadora de fosfatos. El disolutor utilizado para etapa ácida fue un equipo Vankel VK 7000 de 8 vasos, habiéndose tomado las muestras en forma manual. Las alícuotas se diluyeron según el caso y se cuantificó el contenido de PA en un espectrofotómetro UV-Vis Shimadzu UV-1201. Para el ensayo se procedió de la siguiente manera:

⇒ Etapa ácida

Se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones:

Medio 1: ácido clorhídrico 0.1N; volumen: 600mL.

Aparato 2 (paletas); 50 rpm; tiempo: 2 horas; temperatura:  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

Al término de 2 horas, se tomó una porción del medio y se filtró a través de un filtro inerte de nitrocelulosa de  $0.22 \mu\text{m}$ .

⇒ *Procedimiento* de Cuantificación de Ibuprofeno disuelto en la fase ácida de la disolución

*Preparación de referencia:*

Se preparó una solución de referencia de  $20 \mu\text{g/mL}$  de Ibuprofeno, pesando 12.5 mg de Ibuprofeno y aforando a 50 mL con solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M, pH 7.5 (medio 2). Posteriormente se tomó una alícuota de 2 mL y se aforó a 25mL con ácido clorhídrico 0.1N (medio 1).

Se determinó la absorbancia de la referencia y de la muestra a una longitud de onda de 221 nm, usando el medio 1 como blanco de ajuste. Se calculó el porcentaje de Ibuprofeno disuelto por medio de la siguiente fórmula:

$$\%Ibuprofeno = \frac{100CD \left( \frac{Am}{Aref} \right)}{M}$$

Dónde:

C =  $\mu\text{g/mL}$  de la SRef de ibuprofeno en la preparación de referencia

D = Factor de dilución de la muestra

Am = Abs obtenida en la preparación de la muestra

Aref = Abs obtenida de la preparación de referencia

M = Cantidad teórica de fármaco

⇒ Etapa amortiguada

Después de dos horas en medio ácido, se drenaron cuidadosamente los vasos y se recuperaron las tabletas para transferirlas a un disolutor automatizado Sotax AT7.

La toma de muestras en esta etapa se realizó de forma automatizada, mediante el programa informático del fabricante. Los parámetros del método fueron:

Medio 2: Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M, pH 7.5; volumen: 900 mL.

Aparato 2 (paletas) a 100 rpm; temperatura:  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

Tiempo de muestreo: cada 2 horas durante 24 horas.

El porcentaje de ibuprofeno disuelto fue determinado a 221 nm, mediante el programa informático del equipo.

## 6.9. ANÁLISIS DE INTERACCIONES FÁRMACO-EXCIPIENTE

El estudio de las posibles interacciones fármaco-excipientes se realizó utilizando tres técnicas de análisis: Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), Espectroscopía IR y Difractometría de Rayos X de polvos; para ello se analizaron las muestras puras de ibuprofeno, Comprimido® 888 y Comprimido® HD5, así como algunos de los lotes de las tabletas obtenidas tanto de mezcla física (Mf) y de dispersión sólida (Ds), conforme a la Tabla 8.

### 6.9.1. Comportamiento térmico por calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Para observar la presencia de posibles interacciones fármaco-excipiente, se obtuvieron por calorimetría, curvas de comportamiento térmico del principio activo, de los dos tipos de Compritol® y de muestras de lotes de mezcla física (Mf) y de los gránulos obtenidos por dispersión sólida (Ds). Los ensayos se realizaron pesando con exactitud, entre 3 y 5 mg de cada muestra en charolas de aluminio selladas. El análisis se realizó en un calorímetro diferencial de barrido Perkin Elmer DSC-7, con un intervalo de calentamiento de: 30°-100°C a 10°C/min en atmósfera de nitrógeno con un flujo de 25 mL/min.

### 6.9.2. Espectroscopía Infrarroja (IR)

Se prepararon pastillas de KBr con muestras de PA, y de los dos tipos de Compritol®, así como de lotes de mezcla física (Mf) y de dispersión sólida (Ds), en proporción 3:1. El barrido de la muestra comprimida se realizó en un espectrómetro Infrarrojo Perkin Elmer XR1, en la región 4000 a 400cm<sup>-1</sup>.

### 6.9.3. Difractometría de rayos X de polvos (DRXP)

Muestras de polvo del PA, de los dos tipos de Compritol® y de lotes seleccionados de gránulos de dispersión sólida (Ds) obtenidos por fusión, se analizaron en un difractómetro Bruker D8-Advance, utilizando radiación monocromática Cu-K, (con longitud de onda = 0.154 nm), Los patrones de difracción se escanearon con un tamaño de paso de 0.02° 2θ, por 25 s por paso, usando la geometría de Bragg-Brentano.

## 6.10. ANÁLISIS DE DATOS

Los resultados de las variables analizadas en las tabletas (durezas y fuerza de expulsión) se graficaron y se sometieron a un análisis de varianza (ANOVA) con objeto de determinar las diferencias significativas entre lotes evaluados. Por otra parte, los datos arrojados por la prueba de disolución se emplearon para el ajuste del modelo cinético mediante análisis de regresión lineal usando los programas SPSS® 17 y SigmaPlot®.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 7.1. ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS

#### 7.1.1. Análisis de Principio Activo

En la tabla 9 se muestran los resultados de las pruebas farmacopéicas de identificación, absorción en la región UV, residuo de incineración y solubilidad, obtenidas con el Ibuprofeno utilizado en este estudio. Como se puede observar, la muestra cumplió con las especificaciones de calidad, por lo que se consideró apto para ser utilizado en el diseño experimental.

**Tabla 9.** Resultados de las pruebas de calidad farmacopéicas del Ibuprofeno

Análisis (USP)	Criterio (USP)	Resultado
<b>Identificación</b> <b>Absorción en UV</b>	La absorptividades a 264 y 273 nm calculadas con respecto a la sustancia anhidra no difieren más de 3.0%	1.85% (Cumple)
<b>Residuo de incineración</b>	No más de 1%	0.072% (Cumple)
<b>Solubilidad*</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Agua</li><li>• Metanol</li><li>• Etanol</li><li>• Acetona</li><li>• Cloroformo</li></ul>	Muy ligeramente soluble Fácilmente soluble Fácilmente soluble Fácilmente soluble Fácilmente soluble	>1000 partes (Cumple) 4 partes (Cumple) 8 partes (Cumple) 5 partes (Cumple) 10 partes (Cumple)

\*No indicado por USP

#### 7.1.1.1. Comportamiento térmico y determinación de pureza absoluta del Ibuprofeno por calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La curva de comportamiento térmico del Ibuprofeno mostró un pico correspondiente a la temperatura de fusión en 76.95 °C. Tanto la forma del pico como el valor de la temperatura de fusión concuerdan con el isomorfo de Ibuprofeno notificado por la literatura consultada (Xu F. y col., 2004; Maheshwari M. y col., 2003). A partir del

análisis calorimétrico también se obtuvo la pureza del activo, que fue de 97.63%. Los termogramas se muestran en la figura 14.

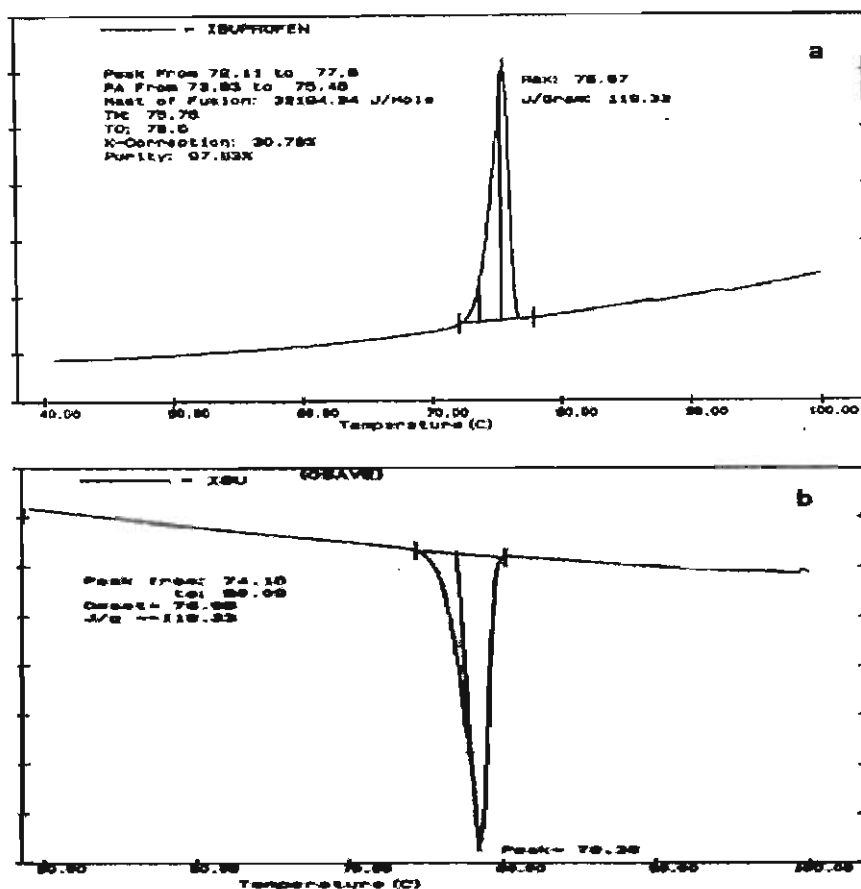
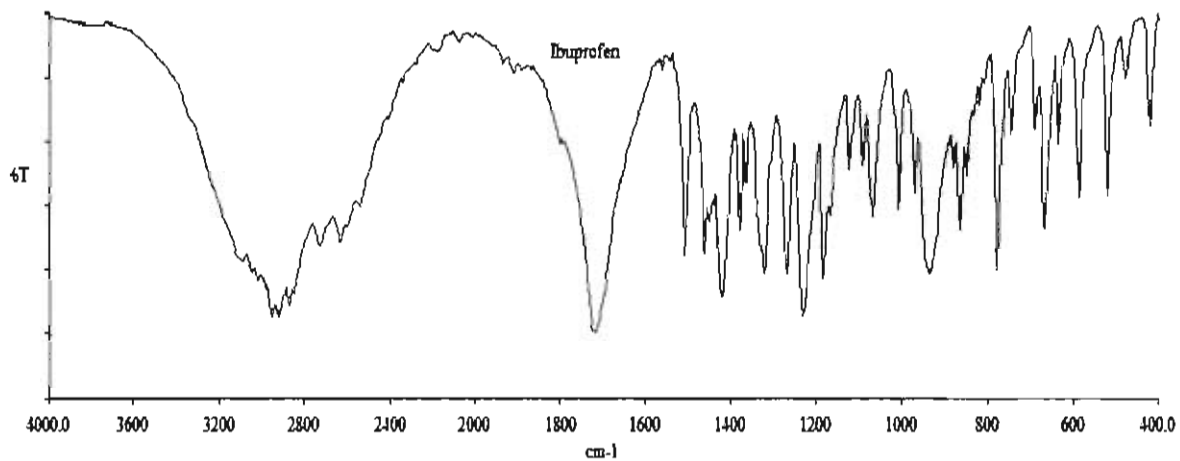


Figura 14. Termogramas correspondientes a los ensayos de comportamiento térmico del Ibuprofeno: a) Pureza absoluta, b) Temperatura de fusión.

#### 7.1.1.2. Espectro infrarrojo del Ibuprofeno

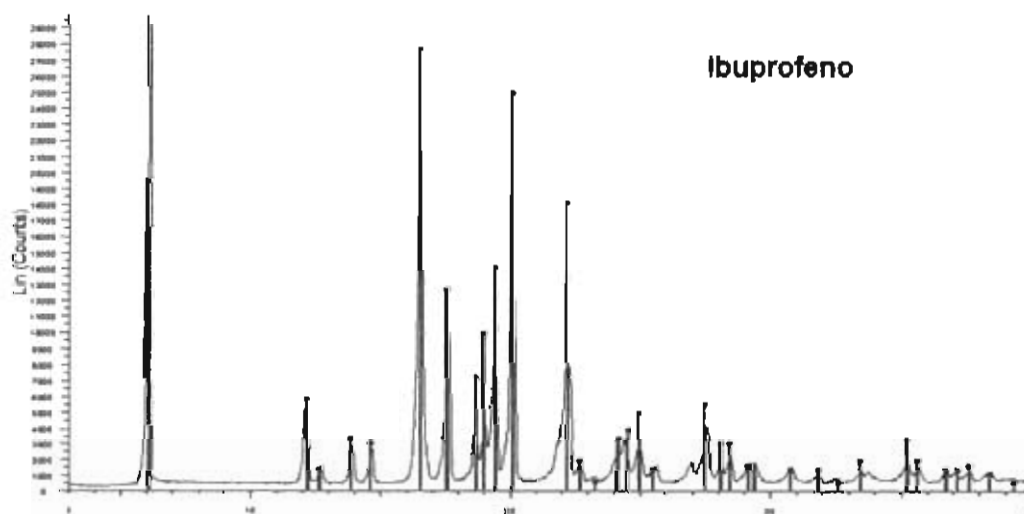
El barrido de la muestra de principio activo en la región del espectro Infrarrojo de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  con pastilla de KBr, mostró las señales características de la estructura del Ibuprofeno: la señal del grupo carbonilo (C=O) en 1719  $\text{cm}^{-1}$ , así como las señales de doble enlace correspondientes al anillo bencílico (C=C) de 2540 a 3090  $\text{cm}^{-1}$  y los enlaces carbono hidrógeno por debajo de 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Lo anterior concuerda con la bibliografía (Maheshwari M. y col., 2003). En el ANEXO 2 se muestra la tabla correspondiente a las señales del espectro infrarrojo.



**Figura 15.** Espectro Infrarrojo en la región de  $4000$  a  $400\text{cm}^{-1}$ , del Ibuprofeno materia prima, en pastilla de KBr.

### 7.1.1.3. Espectro de difracción de rayos X de Ibuprofeno.

En la figura 16 se muestra el difractograma de rayos X de Ibuprofeno materia prima. El patrón de difracción de la materia prima coincide con las principales señales características del Ibuprofeno (líneas rojas), de la bibliografía consultada (Perge L. y col., 2012).

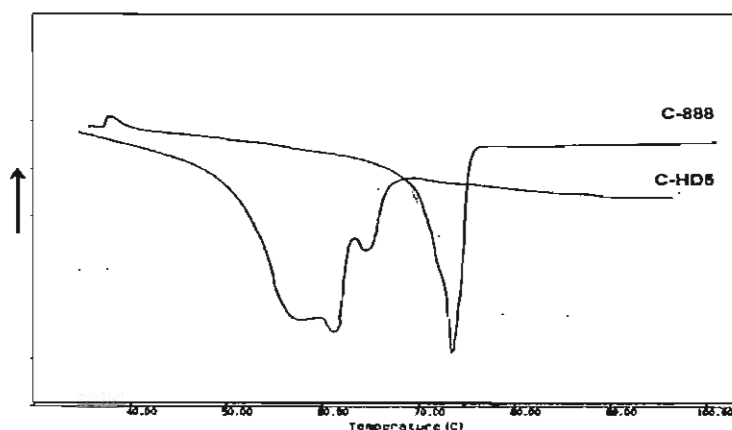


**Figura 16.** Difractograma de Rayos X de Ibuprofeno en polvo, materia prima de referencia.

## 7.1.2. Caracterización de los excipientes mediante técnicas instrumentales de análisis

### 7.1.2.1. Análisis térmico de los excipientes por Calorimetría Diferencial de Barrido

Se analizó el comportamiento térmico del Compritol® 888 (C-888) y del Compritol® HD5 (C-HD5) bajo las mismas condiciones analíticas descritas para el Ibuprofeno (30 - 100°C, 10°C/min). Para el C-888 se observó una sola endoterma resultado de su fusión a 70.85°C y para el C-HD5 a partir de un valor aproximado de 45°C inicia un cambio térmico en la muestra, que culmina con una endoterma de fusión irregular a un valor de temperatura estimado a 61.05°C.



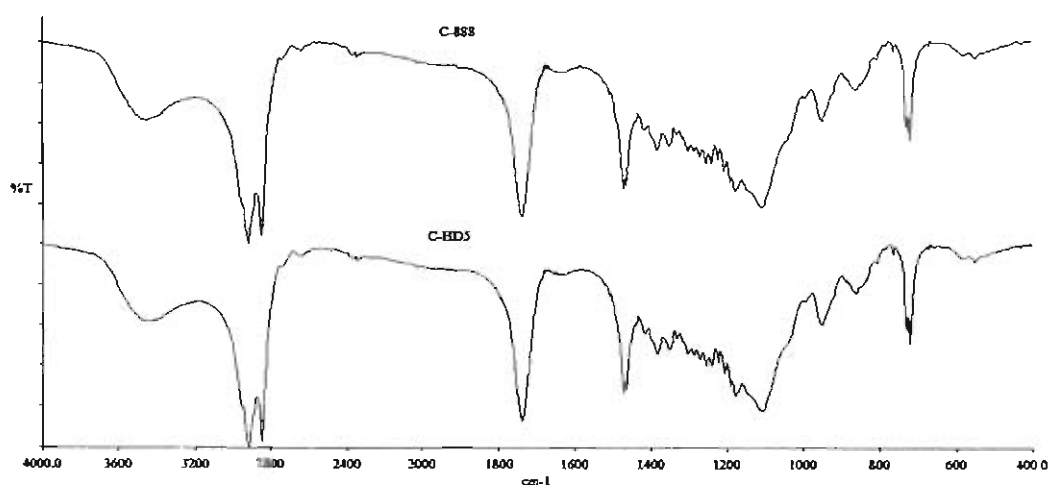
**Figura 17.** Curvas de comportamiento térmico obtenidas por DSC (en cápsula de aluminio, 30°-100°C, 10°C/min), para Compritol® 888 ATO y Compritol® HD5 ATO (C-888 y C-HD5, respectivamente).

Tanto la forma de las isotermas como los valores de temperatura de fusión concuerdan con los datos reportados para ambos excipientes en la bibliografía (Fini A. y col., 2011; Hamdani J. y col., 2003).

El comportamiento térmico observado en el C-HD5 muestra una endoterma previa a la fusión, así como una temperatura de fusión mas baja que el C-888, lo que puede atribuirse a que en su composición, el 50% corresponde a Polietilenglicol behenato, a diferencia del C-888, lo que ocasiona un reacomodo molecular de las cadenas poliméricas antecediendo a la fusión.

### 7.1.2.2. Caracterización de los excipientes mediante Espectroscopía Infrarroja

Los espectros de infrarrojo de ambos tipos de Compritol® (C-888 y CHD5), se obtuvieron bajo las mismas condiciones analíticas que para el Ibuprofeno. A diferencia de las curvas de comportamiento térmico, se aprecia la similitud en los espectros de ambos excipientes (figura 18), de modo que aparecen las señales características de los grupos funcionales debidas al estiramiento de CH<sub>2</sub> de la cadena alifática, para el C-888 en 2848 y 2918 cm<sup>-1</sup>, y en el caso del C-HD5, a 2849 y 2914 cm<sup>-1</sup>. También se observan las bandas de los carbonilos a 1739 y 1737 cm<sup>-1</sup> para el C-888 y el C-HD5, respectivamente, coincidiendo con los datos publicados para dichos productos (Fini A. y col., 2011).



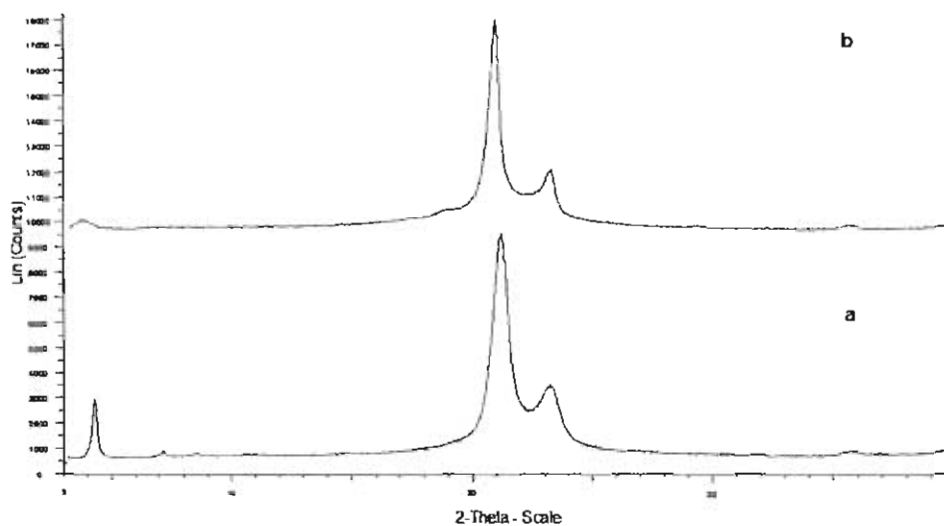
**Figura 18.** Espectros de infrarrojo en la región 4000-400cm<sup>-1</sup>, de Compritol® 888 ATO y Compritol® HD5 ATO (C-888 y C-HD5, respectivamente), en pastilla de KBr.

En el ANEXO 2 se muestra la tabla correspondiente a los valores de las señales del espectro infrarrojo de cada Compritol®.

La similitud de los espectros IR del C-888 y del C-HD5 se puede atribuir a que las señales que pudieran corresponder a la estructura del Polietilenglicol (Ver Anexo 2), presente como Polietilenglicol behenato, que conforma el 50% del C-HD5, quedan enmascaradas por los picos del C-888 (que representan el otro 50% de la mezcla).

### 7.1.2.3. Caracterización del estado sólido de los excipientes mediante difracción de Rayos X de polvos.

En la figura 19 (a) se muestra el difractograma de: a) Compritol® 888 (C-888) y b) Compritol® HD5 (C-HD5). El análisis se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que el Ibuprofeno y los dos difractogramas coinciden con lo publicado en la literatura (Fini A. y col., 2011; Brubach J.B. y col., 2007; Hamdani J. y col., 2003).



**Figura 19.** Difractograma de Rayos X de los polvos: a) Compritol®888 y b) Compritol® HD5.

Ambas muestras son semi-cristalinas ya que presentan sólo dos señales importantes y esto se debe también a su similitud en composición química. Sin embargo, para la muestra de C-HD5, se observa un pico de pequeña intensidad a un valor cercano a  $18.9^\circ 2\theta$ , que pudiera atribuirse a la presencia de las cadenas de Polietilenglicol behenato, el cual en estado puro presenta registros a  $18.9^\circ$  y  $23.0^\circ 2\theta$  (Lee S.J. y col., 2000).

## 7.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE IBUPROFENO EN PRUEBAS DE LIBERACIÓN *in vitro* (PRUEBA DE DISOLUCIÓN)

### 7.2.1. Ensayos para la fase ácida (HCl 0.1N)

#### Especificidad

Se realizó la prueba de especificidad por triplicado con placebo cargado, obteniéndose los resultados que se presentan en la tabla 10.

**Tabla 10.** Especificidad del método espectrofotométrico UV para cuantificar Ibuprofeno.

Compritol®	Cantidad adicionada (mg de PA)	Cantidad recuperada promedio (mg)	% de recobro
HD5	18.18	18.32	100.75
888		18.13	99.72

Resultado: el método es específico para Ibuprofeno.

#### Precisión y Repetibilidad

Para esta prueba se hicieron 6 determinaciones al 100% (precisión) y en diferentes días (repetibilidad). Los resultados se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11.** Precisión y Repetibilidad del método espectrofotométrico UV para cuantificar Ibuprofeno.

Muestra	Día 1 (Abs)	Día 2 (Abs)
1	1.132	1.184
2	1.120	1.191
3	1.131	1.197
4	1.128	1.183
5	1.146	1.189
6	1.131	1.191
$\Sigma y$	6.788	7.135
$\Sigma y^2$	7.6798	8.4848
promedio	1.131	1.189
SD	0.008	0.005
%CV	0.680	0.433

PRECISIÓN	
Criterio	Resultado
%CV < 1.5	0.680
REPETIBILIDAD	
Criterio	Resultado
%CV < 1.5	0.156

Resultado: el método es preciso y repetible.

### Exactitud

Se realizaron 6 determinaciones al 100%, calculando el porcentaje de recobro. Los resultados se muestran en la tabla 12.

**Tabla 12.** Exactitud del método espectrofotométrico UV para cuantificar Ibuprofeno.

Muestra	Cantidad Adicionada	Cantidad Recuperada	% de recobro
1	30µg/mL	29.607	98.690
2		29.277	97.592
3		29.580	98.599
4		29.497	98.324
5		29.992	99.973
6		29.580	98.599
Σy	591.7766		
Σy <sup>2</sup>	58369.5620		
promedio	98.6294	<b>Criterios</b>	<b>Resultado</b>
SD	0.7720	IC= 97-103%	98.63%
CV	0.7827	%CV ≤ 3%	0.783

Resultado: El método es exacto

### Estabilidad

Para evaluar la estabilidad del ibuprofeno bajo condiciones de almacenamiento de las muestras tomadas del medio de disolución en medio ácido (HCl 0.1N), se determinó su concentración después de 48 horas. Los resultados se muestran en la tabla 13.

**Tabla 13.** Estabilidad del Ibuprofeno en medio ácido (HCl 0.1 N) a 25°C

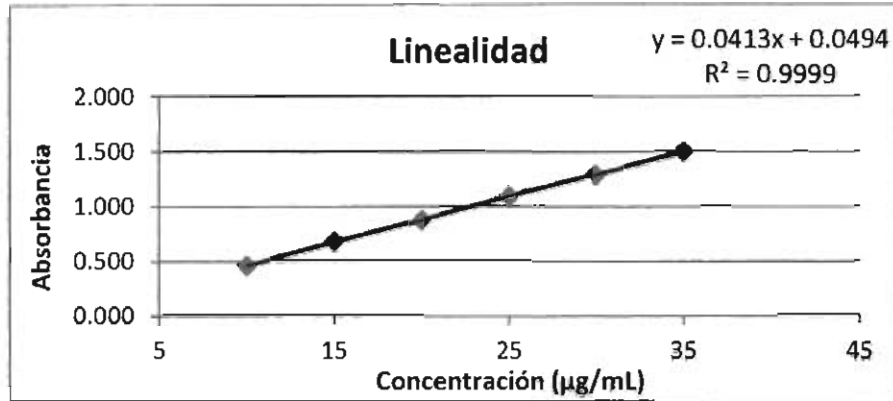
MUESTRA	Tiempo (h)	% PA	Promedio	Criterio	Resultado	Conclusión
1	0	97.778	97.307	d  ≤ 2%	-	-
2		96.543				
3		97.601				
1	24	98.307	97.190		0.118	Estable
2		96.720				
3		96.543				
1	48	97.072	97.895	0.588	Estable	
2		98.131				
3		98.483				

Resultado: Las muestras son estables en medio ácido hasta 48 horas

### 7.2.2. Ensayos para la fase amortiguada (Buffer de fosfatos 0.05M, pH 7.5)

#### Linealidad

Para comprobar la linealidad del método se realizaron curvas de calibración para un intervalo de concentración de 10 a 35 µg/mL (gráfica 2) y se tomaron como criterios de aceptación el coeficiente de determinación y el intervalo de confianza (Tabla 14).



**Gráfica 2.** Linealidad del método espectrofotométrico UV de cuantificación de Ibuprofeno.

**Tabla 14.** Criterios de linealidad y resultados obtenidos con el método espectrofotométrico UV de cuantificación de Ibuprofeno.

Criterio	Resultado
<b>Ecuación</b>	$y = 0.0413x + 0.0494$
<b>Coef. de determinación (<math>r^2</math>)</b>	0.9999
<b>Intervalo de Confianza de la pendiente (IC)</b>	0.0366- 0.0621
<b>Significancia del modelo de regresión</b>	$P < 0.001$

Se concluye que el método es lineal en el intervalo de concentraciones empleadas para la cuantificación de ibuprofeno (10-35 µg/mL).

A partir de la curva de calibración (gráfica 2) se obtuvo una E1% de 244.1, dato que se utilizó para la cuantificación del porcentaje disuelto en el medio 2 (buffer de fosfatos) de la prueba de disolución automatizada utilizada en el estudio.

## 7.3. PRUEBAS REALIZADAS A LAS TABLETAS

### 7.3.1. Análisis de interacciones fármaco-excipiente

A continuación se presentan los resultados de los estudios realizados para detectar las posibles interacciones fármaco-excipiente, en muestras de las matrices obtenidas conforme al Diseño Simplex (Tabla 8), mediante mezcla física (Mf) y dispersión sólida por fusión (Ds), utilizando tres técnicas de análisis: Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), Espectroscopia Infrarroja (IR) y Difractometría de Rayos X de Polvos (DRXP).

#### 7.3.1.1. Calorimetría Diferencial De Barrido (DSC)

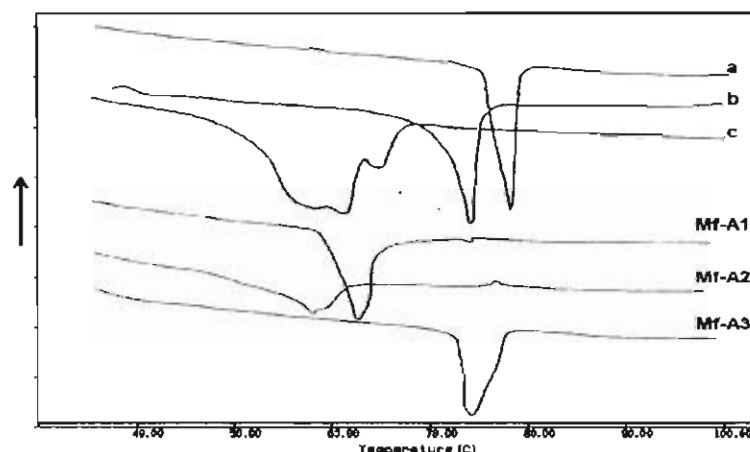
En la figura 20 se presenta la comparación de las curvas de comportamiento térmico obtenidas para cada una de las materias primas en estudio, con las respectivas curvas de comportamiento térmico de mezclas físicas (Mf) conteniendo Ibuprofeno y distinta proporción de excipientes. En ellas se identifican las isotermas de fusión de los componentes puros como: (a) Ibuprofeno, (b) Compritol® 888 (C-888) y (c) Compritol® HD5 (C-HD5), así como las curvas que corresponden a distintas mezclas físicas (Mf) Ibuprofeno-excipiente.

De igual forma, en la figura 20 se observa que tanto el lote Mf-A1 (mezcla física Ibuprofeno/C-888), como el lote Mf-A2 (Ibuprofeno/C-HD5) presentan los picos de fusión correspondientes a cada Compritol® con modificaciones en su forma e intensidad, así como un desplazamiento de más de 10°C a temperaturas más bajas, y el pico de fusión que identifica al Ibuprofeno desapareció; esto último no puede ser atribuido – como se comprobará con las otras dos técnicas instrumentales de análisis (IR y DRXP) - ni a una interacción tipo uniones no-covalentes fármaco-polímero, ni a una amorfización del principio activo; sino que es resultado de una solubilización del Ibuprofeno en el polímero semi-cristalino, ya que como se ha comprobado con otros fármacos y polímeros semi-cristalinos (Yang M. y col., 2010), el fármaco cristalino se solubiliza gradualmente en la masa fundida del polímero conforme la mezcla se calienta en el calorímetro, y cuando se alcanza la temperatura a la que correspondería la fusión

del principio activo cristalino, éste ya no existe como tal y no existe masa cristalina detectable para presentar una endoterma en el DSC.

No se presenta la curva de comportamiento térmico del Avicel®, debido a que la celulosa microcristalina no presenta un evento térmico significativo en el intervalo de temperatura de 30° a 160°C, y sólo se llega a observar una ligera endoterma entre 80° y 110°C, atribuible a la evaporación de agua de adsorción.

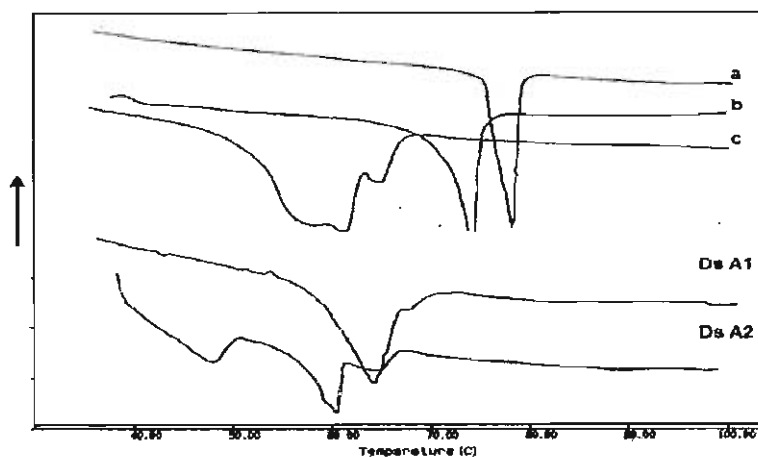
En la misma figura, la muestra Mf-A3, que identifica la mezcla física que contiene sólo Avicel® e Ibuprofeno, se observa el pico de fusión que corresponde al Ibuprofeno, prácticamente sin cambios, indicando con ello que no hay interacción al estado sólido entre Ibuprofeno/Avicel®.



**Figura 20.** Termograma comparativo de materias primas contra mezclas físicas para compresión directa que contienen el principio activo y distinta proporción de excipientes (según tabla 8). **a:**Ibuprofeno, **b:**C-888, **c:**C-HD5, **Mf-A1**(Ibuprofeno/C-888), **Mf-A2** (Ibuprofeno/C-HD5) y **Mf-A3** (Ibuprofeno/CMC).

En la figura 21 se presenta el termograma comparativo de las curvas de comportamiento térmico de las materias primas en estado puro: (a) Ibuprofeno, (b) Compritol® 888 (C-888) y (c) Compritol® HD5 (C-HD5), así como de los dos lotes correspondientes a la dispersión sólida (Ds) por fusión fármaco-excipiente de Ibuprofeno con C-888 (DsA1) e Ibuprofeno con C-HD5 (DsA2). En estos dos últimos casos, se comprueba nuevamente la solubilización del Ibuprofeno en la masa fundida del Compritol®, así como la formación de la dispersión sólida, lo cual se observa

mediante el desplazamiento y deformación de los picos de cada Compritol® y la ausencia del pico del Ibuprofeno.



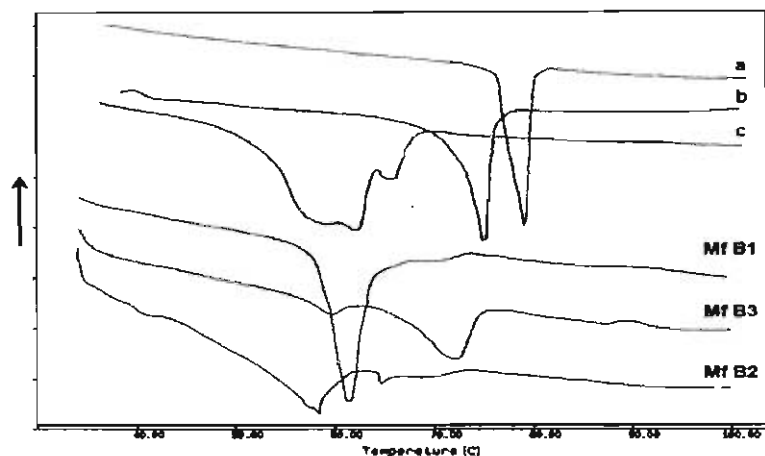
**Figura 21.** Termograma comparativo de materias primas contra granulados obtenidos por fusión que contienen el principio activo y distinta proporción de excipientes (según tabla 8) a: Ibuprofeno, b: C-888, c: C-HD5, DsA1 (Ibuprofeno/C-888) y DsA2 (Ibuprofeno/C-HD5).

En la figura 22 se identifican las isotermas de fusión de las materias primas en estado puro: (a) Ibuprofeno, (b) Compritol® 888 (C-888) y (c) Compritol® HD5 (C-HD5), así mismo, se presentan las curvas de comportamiento térmico de las mezclas físicas Mf-B1, Mf-B2, Mf-B3, elaboradas conforme a la tabla 8 y que corresponden a distintas proporciones de los tres excipientes en estudio: Mf-B1: Ibuprofeno / (C-888>C-HD5=CMC), Mf-B2: Ibuprofeno / (C-HD5>C-888=CMC) y Mf-B3: Ibuprofeno / (CMC>C-888=C-HD5).

El comportamiento térmico de las muestras Mf-B1 y Mf-B2, que contienen ambos tipos de Compritol® en proporción mayoritaria respecto del Avicel® como tercer componente, fue similar al que se observó con las matrices de mezcla binaria de Ibuprofeno con uno solo de los dos tipos de Compritol® (figura 21), de modo que dichos lotes claramente presentaron un desplazamiento del pico endotérmico, por lo que en ambas muestras se manifiesta la solubilización del Ibuprofeno en el Compritol® durante la fusión.

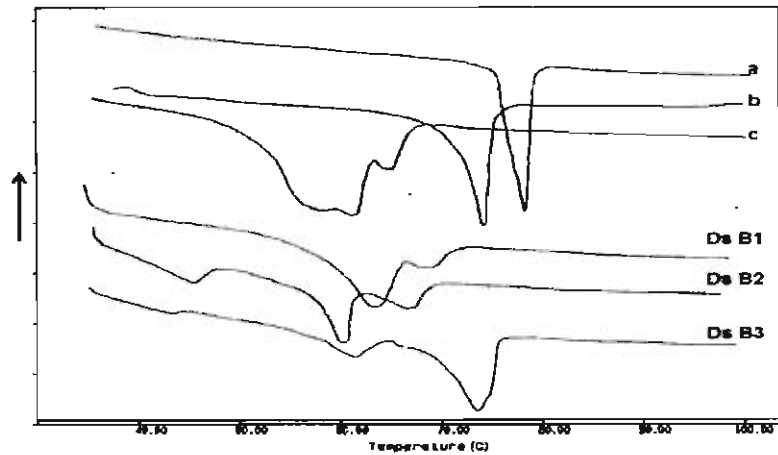
Por otra parte, en la figura 22 también se observa que con la muestra Mf-B3, donde la mayor proporción de los tres excipientes corresponde al Avicel®, el desplazamiento de la endoterma es menor, pero al igual que con Mf-B1, Mf-B2, Mf-A1 y Mf-A2, no se

observa el pico correspondiente a la temperatura de fusión del Ibuprofeno, de modo que hay un efecto de dilución (Fini A. y col., 2011) y de solubilización del principio activo en los dos tipos de Compritol® que integran esta matriz.



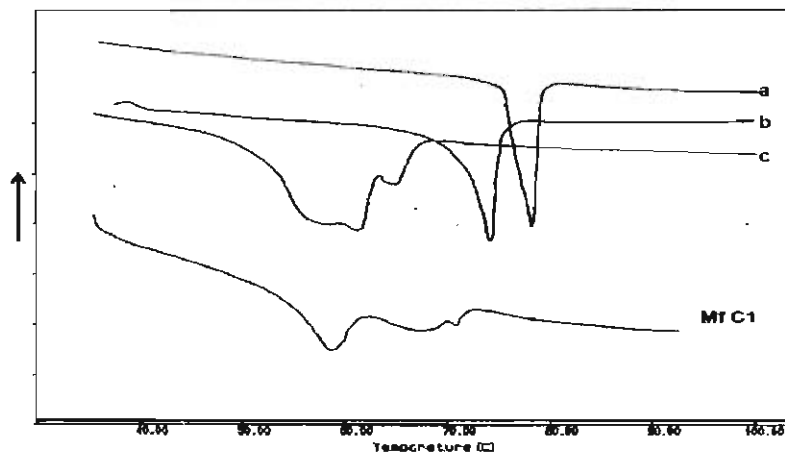
**Figura 22.** Termograma comparativo de materias primas contra mezclas físicas para compresión directa que contienen el principio activo y distinta proporción de excipientes (según tabla 8). a:Ibuprofeno, b:C-888, c:C-HD5, **Mf-B1**(C-888>C-HD5=CMC), **Mf-B2** (C-HD5>C-888=CMC) y **Mf-B3** (CMC>C-888=C-HD5). (>) En mayor proporción, (=) misma proporción.

En el termograma de la figura 23 se presenta, igual que en los casos anteriores, las isotermas de las materias primas en estado puro, así como las que corresponden a los lotes de matrices Ibuprofeno-excipientes obtenidas por fusión y cuya composición proviene de la tabla 8, a saber: DsB1: Ibuprofeno/(C-888>C-HD5=CMC), DsB2: Ibuprofeno/(C-HD5>C-888=CMC) y DsB3: Ibuprofeno/(CMC>C-888=C-HD5). La interpretación de los resultados es semejante que para las mezclas físicas de los componentes en las mismas proporciones (figura 22), pero también los resultados demostraron la formación de dispersiones sólidas.



**Figura 23.** Termograma comparativo de materias primas contra granulados obtenidos por fusión que contienen el principio activo y distinta proporción de excipientes (según tabla 8). a: Ibuprofeno, b: C-888, c: C-HD5, **DsB1:** Ibuprofeno / (C-888>C-HD5=CMC), **DsB2:** Ibuprofeno / (C-HD5>C-888=CMC) y **DsB3:** Ibuprofeno / (CMC>C-888=C-HD5). (>) En mayor proporción, (=) misma proporción.

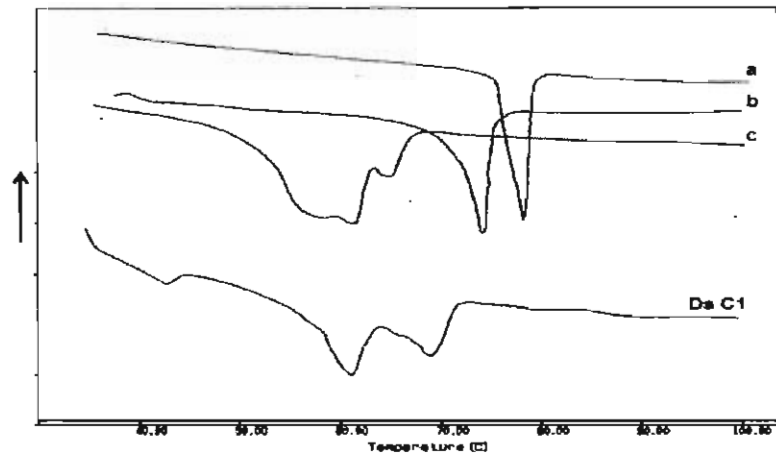
Para el caso del lote Mf-C1, que corresponde a una matriz donde los tres excipientes en estudio están en la misma proporción (figura 24) se observa una isoterma que engloba los efectos térmicos ya aludidos sobre los tres componentes.



**Figura 24.** Termograma comparativo de materias primas contra mezclas físicas para compresión directa que contienen el principio activo y distinta proporción de excipientes (según tabla 8). a:Ibuprofeno, b:C-888, c:C-HD5, **Mf-C1:** Ibuprofeno / (C-888=C-HD5=CMC). (=) Misma proporción.

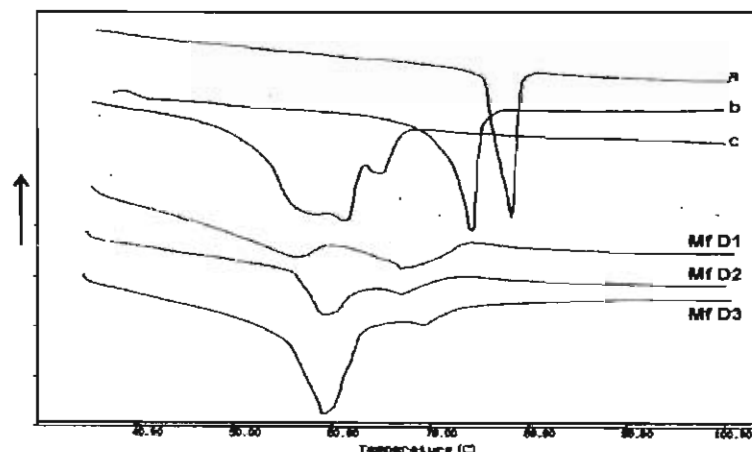
En el caso del comportamiento térmico observado con los gránulos de la matriz DsC1 obtenida por fusión del Ibuprofeno con igual proporción de los dos tipos de Compritol®, así como de Avicel® (figuras 25), también demostró la interacción del

Ibuprofeno/Compritol®, con el efecto de dilución. Observándose las endotermas de fusión de cada Compritol®.



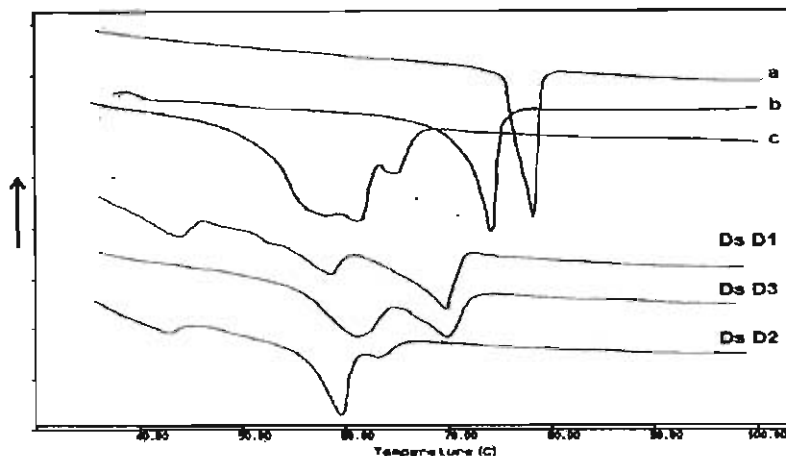
**Figura 25.** Termograma comparativo de materias primas contra granulados obtenidos por fusión que contienen el principio activo y distinta proporción de excipientes (según tabla 8). **a:** Ibuprofeno, **b:** C-888, **c:** C-HD5, **DsC1:** Ibuprofeno / (C-888=C-HD5=CMC). (=) Misma proporción.

En la figura 26 se muestra que con respecto a las isotermas obtenidas para las mezclas físicas que representan conforme a la tabla 8, la ausencia de alguno de los componentes **Mf-D1:** Ibuprofeno / (C-HD5=CMC), **Mf-D2:** Ibuprofeno / (C-888=CMC) y **Mf-D3:** Ibuprofeno / (C-888=C-HD5); también se modificó el comportamiento térmico del Ibuprofeno y de los dos tipos de Compritol®, existiendo interacción fármaco-excipientes atribuible a alguno de los dos tipos de Compritol®.



**Figura 26.** Termograma comparativo de materias primas y mezclas físicas para compresión directa que contienen el principio activo y distinta proporción de excipientes (según tabla 8). **a:** Ibuprofeno, **b:**C-888, **c:**C-HD5, **Mf-D1**(C-HD5=CMC), **Mf-D2**(C-888=CMC) y **Mf-D3** (C-888=C-HD5). (=) Misma proporción.

La misma situación de interacción fármaco-excipiente se dio con las matrices obtenidas por fusión cuya composición se indica en la tabla 8: DsD1: Ibuprofeno/C-HD5=CMC, DsD2: Ibuprofeno/C-888=CMC, y DsD3: Ibuprofeno/C-888=C-HD5. La figura 27 muestra las curvas de comportamiento térmico de estas matrices y con ellas se demostró también en estos casos, de dispersiones sólidas.



**Figura 27.** Termograma comparativo de materias primas contra granulados obtenidos por fusión que contienen el principio activo y distinta proporción de excipientes (según tabla 8). a: Ibuprofeno, b: C-888, c: C-HD5, DsD1: Ibuprofeno / (C-HD5=CMC), DsD2: Ibuprofeno / (C-888=CMC) y DsD3: Ibuprofeno / (C-888=C-HD5). (=) Misma proporción.

Así mismo, se descartó algún efecto de la compresión sobre el comportamiento térmico de los comprimidos sin observarse cambio alguno en las isotermas.

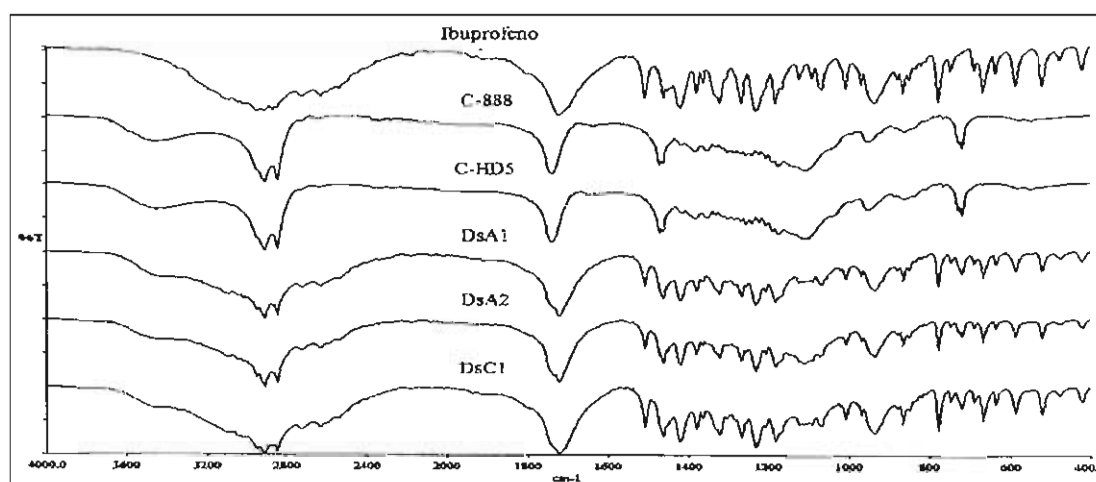
### 7.3.1.2. Espectroscopia Infrarroja (IR)

Con base en los resultados de los análisis térmicos realizados a las distintas matrices elaboradas conforme a la tabla 8, se seleccionaron algunas de las muestras correspondientes a la formación de dispersiones sólidas por fusión, para su ensayo comparativo con las materias primas puras, en el espectrofotómetro IR y verificar la presencia de interacciones Ibuprofeno/Compritol®.

En la figura 28 se muestra las señales características del Ibuprofeno y de los dos tipos de Compritol®, del C-888 y del C-HD5, las cuales se compararon con las bandas de absorción que mostraron los tres productos de fusión (dispersiones sólidas) con

proporciones representativas fármaco-excipiente: DsA1 (Ibuprofeno/C-888), DsA2 (Ibuprofeno/C-HD5) y DsC1 (Ibuprofeno/C-888=C-HD5=CMC).

En la figura 28 se puede apreciar la sobreposición de las bandas correspondientes a los carbonilos del Ibuprofeno y los dos tipos de Compritol®, aproximadamente a  $1720\text{ cm}^{-1}$ . También es posible ver este efecto en el rango de  $2500$  a  $3400\text{ cm}^{-1}$ . En cuanto a las señales presentes por debajo de  $1500\text{ cm}^{-1}$ , conocidas como huellas digitales, no se observaron diferencias en los picos de esta región, para las muestras de dispersión sólida (DsA1, DsA2 y DsC1) respecto a los componentes puros. De tal forma, los espectros de las muestras de dispersión sólida por fusión, corroboraron que no existen interacciones moleculares y que después de la fusión de la mezcla se mantienen las entidades químicas y la estructura física cristalina del Ibuprofeno y semi-cristalina de los polímeros.



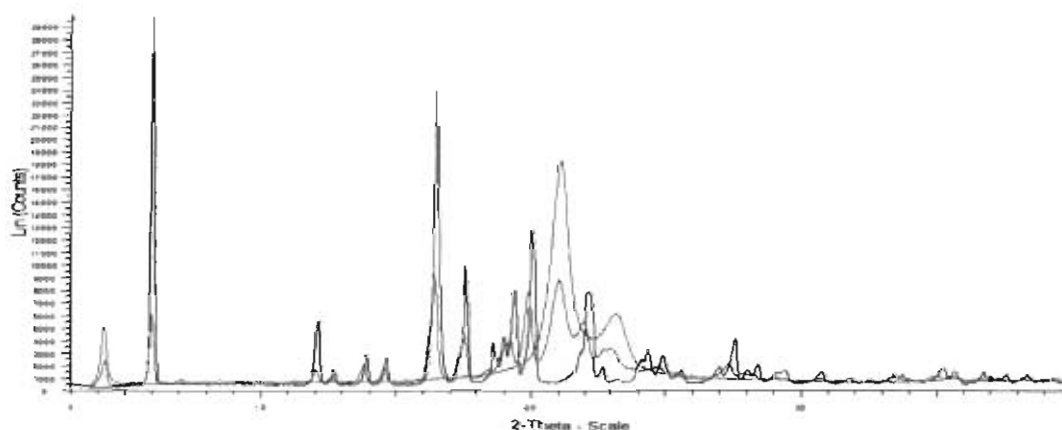
**Figura 28.** Espectro infrarrojo comparativo de Ibuprofeno, Compritol® 888 (C-888), Compritol® HD5 (C-HD5) y matrices de dispersiones sólidas Ibuprofén/excipientes obtenidas de fusión: **DsA1** (Ibuprofeno / C-888), **DsA2** (Ibuprofeno / C-HD5) y **DsC1** (Ibuprofeno / C-888=C-HD5=CMC). Ensayos en pastilla de KBr, de  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ .

### 7.3.1.3. Difractometría de Rayos X de Polvos (DRXP)

Para observar las posibles interacciones fármaco-excipientes, así como el estado de agregación molecular de los lotes en estudio al estado sólido, se analizaron por difracción de rayos X muestras de gránulos de las dispersiones sólidas DsA1 y

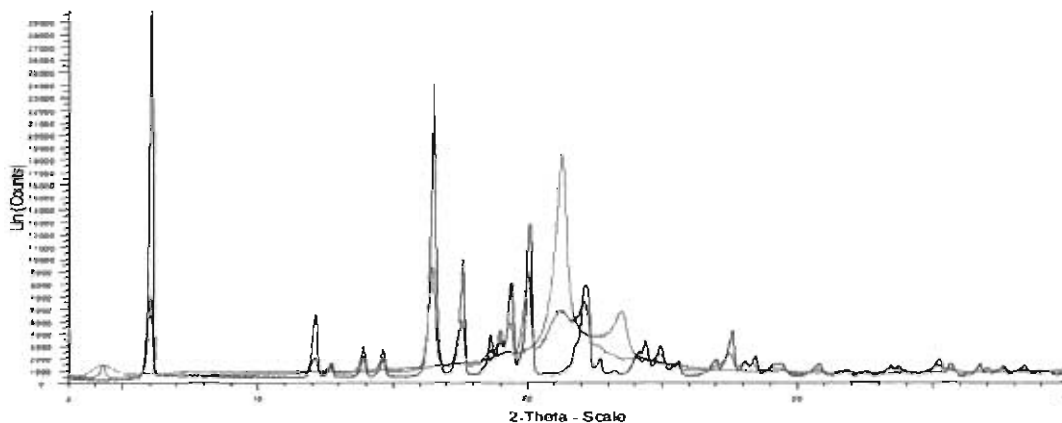
DsA2, cuya composición de los excipientes en estudio fue de 50% de Ibuprofeno y aproximadamente 50% de cada tipo de Compritol®. También se analizó una muestra de la dispersión sólida DsC1, que corresponde a gránulos conteniendo los tres excipientes en estudio en la misma proporción.

En la figura 29 se presenta el difractograma de rayos X comparativo de Ibuprofeno (negro), Compritol® 888 (C-888, azul) y el lote de fusión DsA1 (Ibuprofeno/C-888, rojo). Aun cuando los picos en DsA1 son de menor intensidad, es posible detectar la presencia de cristales de Ibuprofeno y de Compritol® 888 en esta dispersión sólida, lo cual comprueba los resultados mostrados por DSC e IR, es decir, que durante la solidificación de la masa fundida que dio lugar a la dispersión sólida, el Ibuprofeno no se amorfizó, en todo caso, únicamente redujo en su tamaño de partícula y cristalinidad.



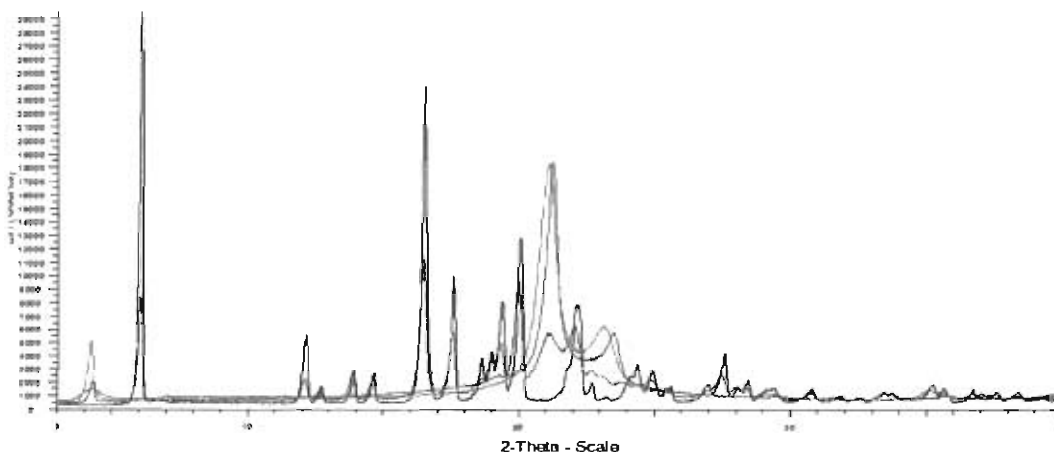
**Figura 29.** Difractograma de Rayos X de muestras en polvo, para Ibuprofeno (negro), Compritol® 888 (C-888, azul) y dispersión sólida por fusión, **DsA1:** (Ibuprofeno / C-888, rojo).

De igual forma que para la muestra de dispersión sólida con Compritol® 888, se obtuvo el difractograma de la figura 30, el cual permite comparar el Ibuprofeno (negro), con Compritol® HD5 (C-HD5, azul) y el lote de fusión DsA2 (Ibuprofeno/C-HD5, rojo). Se observa un ligero cambio del patrón de difracción entre 22° a 30° 2θ, lo que indicaría una menor cristalinidad de la matriz obtenida con el C-HD5.



**Figura 30.** Difractograma de Rayos X de muestras en polvo, para Ibuprofeno (negro), Compritol® HD5 (C-HD5, azul) y dispersión sólida por fusión, **DsA2:** (Ibuprofeno / C-HD5, rojo).

En la figura 31 se observa el difractograma de rayos X de polvos que compara la muestra de dispersión sólida DsC1 (Ibuprofeno / C-888=C-HD5=CMC, en color rojo), con los espectros de difracción del Ibuprofeno (negro) y de los dos tipos de Compritol® (C-888, verde) y (C-HD5, azul). En el espectro de la muestra DsC1 se aprecia un comportamiento similar al de la muestra DsA2, es decir, en este tipo de dispersión sólida obtenida con los tres excipientes, se reduce la cristalinidad del principio activo, pero el C-HD5 es el que tiende a amorfizarse como resultado del tratamiento de fusión con la que se formó la dispersión sólida y en este último caso, el Avicel® presente no parece tener efecto apreciable en el grado de cristalinidad de la matriz.



**Figura 31.** Difractograma de Rayos X en polvo, para Ibuprofeno (negro), Compritol® 888 (C-888, verde), Compritol® HD5 (C-HD5, azul) y dispersión sólida por fusión **DsC1:** (Ibuprofeno / C-888=C-HD5=CMC, en color rojo).

En síntesis, de los estudios realizados para identificar interacciones fármaco-excipiente, se puede destacar que en el estado sólido, el Ibuprofeno no interacciona con los dos tipos de Compritol® en estudio, ni en mezcla física ni en la formación de dispersiones sólidas por fusión. Tampoco existió evidencia a nivel molecular, de que el Avicel® interviniera de manera significativa, en el estado de agregación molecular de las matrices sólidas obtenidas.

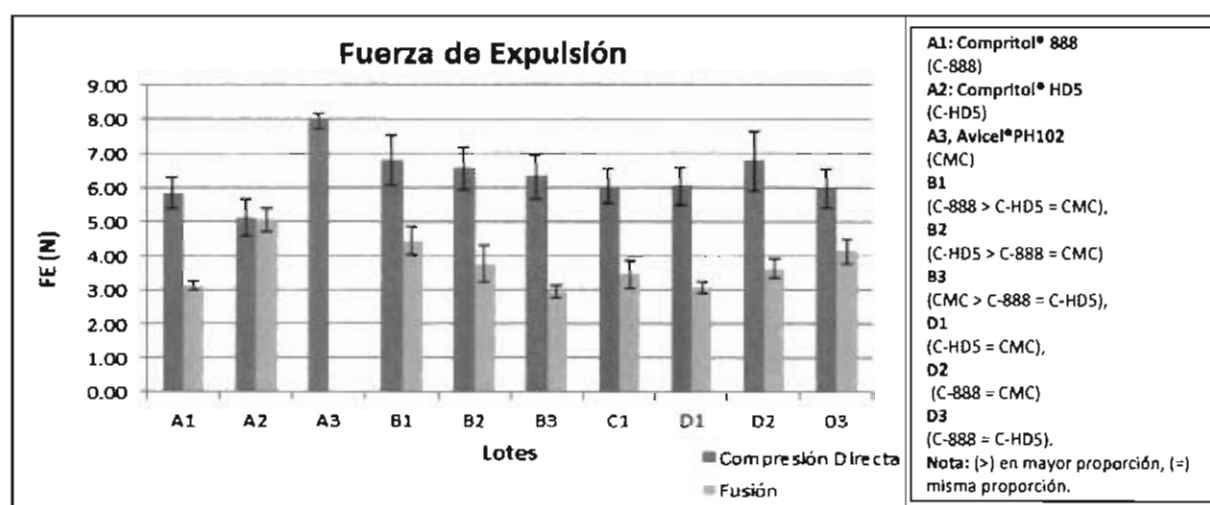
Derivado de lo anterior, se puede decir que el comportamiento mecánico de las tabletas y el proceso de liberación del Ibuprofeno a partir de las matrices sólidas obtenidas durante este estudio, tendrá que ser resultado de las propiedades físicas macroscópicas (tamaño y hábito cristalino, grado de cristalinidad, capacidad de deformación y porosidad inter e intra particular) de las partículas sólidas que constituyen cada una de las matrices en estudio, y de manera particular, de las propiedades de cada excipiente (Compritol® y Avicel®), así como del tipo de dispersión sólida formada, que en este caso, resultó ser de tipo cristal disperso en matriz polimérica semi-cristalina (eutéctica).

### 7.3.2. Propiedades Mecánicas

#### 7.3.2.1. Fuerza de Expulsión (FE)

Se presenta el análisis comparativo de cada una de las propiedades mecánicas (farmacotécnicas) de las tabletas elaboradas de acuerdo al diseño Simplex, por compresión de la mezcla física y la dispersión sólida obtenida por fusión fármaco excipiente. Debido a que el Avicel® no funde a la temperatura del Ibuprofeno y del Compritol®, el lote A3 (Ibuprofeno/Avicel®) no se elaboró mediante el método de fusión, sin embargo, para efectos de comparación con los demás lotes, se agregó el resultado de este lote elaborado por compresión directa de mezcla física (Mf).

En la gráfica 3 se observa la fuerza de expulsión que presentaron las tabletas obtenidas de los diferentes lotes planteados en la tabla 8, con los dos métodos de elaboración de las matrices. Como se puede observar, la FE del lote A3 es significativamente mayor ( $P < 0.05$ ) respecto a todos los demás lotes, sobre todo si se le compara con los lotes A1 y A2 (que corresponden a las tabletas con uno solo tipo de Compritol®). Así, la presencia de uno o ambos tipos de Compritol® en la mezcla a comprimir, disminuyó la fuerza de expulsión del compacto, lo cual se atribuye a las propiedades lubricantes de dichos materiales (N'Diaye A. y col., 2003), es decir, ambos Gliceril behenatos actúan como lubricantes sólidos disminuyendo la fricción entre el material y las paredes del dado de compactación durante la fase de expulsión del comprimido.



**Gráfica 3.** Efecto de la composición de excipientes (A, B, C, D) y de la técnica de obtención de tabletas de Ibuprofeno (compresión directa de mezcla física o compresión de matriz elaborada por fusión), sobre la fuerza de expulsión (FE) del comprimido en un dado compactación. Se presenta Media  $\pm$  DE.

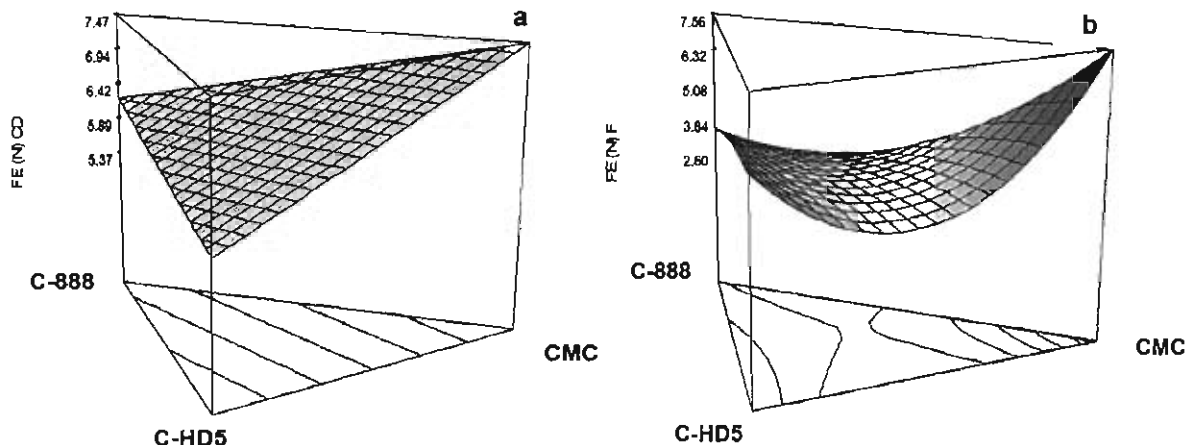
Se observa que la fuerza de expulsión de los lotes fabricados por Compresión Directa de las mezclas físicas es significativamente mayor ( $P < 0.05$ ) que la de los lotes fabricados por fusión, excepto en los lotes A2 (Ibuprofeno/C-HD5) en la cual no se observó efecto debido al métodos de fabricación. Las diferencias de la fuerza de expulsión entre métodos se deben a que en la dispersión sólida, por un lado, aumenta la adhesividad entre los gránulos formados por PA - excipiente, y disminuye la presentada entre éstos y la superficie del dado de compactación, y por otro, el componente graso está más expuesto al contacto con las paredes de la matriz.

En la misma gráfica se observa que la FE de los lotes fabricados por compresión directa de las mezclas físicas (barras de color oscuro), es significativamente mayor ( $P < 0.05$ ) que la de los lotes fabricados con las dispersiones sólidas por fusión (barras de color claro), excepto en el caso de los lotes A2 (Ibuprofeno/C-HD5) en la cual no se observó efecto debido al método de fabricación. La diferencia en la FE entre métodos se debe a que en la fusión que da origen a la dispersión sólida, el componente graso (Compritol®) está mejor distribuido en la matriz conformada por gránulos de PA y excipiente.

En general los demás lotes elaborados por compresión directa de las mezclas físicas (barras de color oscuro) la FE de los lotes fabricados, es significativamente mayor ( $P < 0.05$ ) que la de los lotes fabricados con las dispersiones sólidas por fusión (barras de color claro) debido a las razones ya expuestas.

También se observó que la FE de las tabletas compuestas por 2 ó 3 de los aditivos en estudio, sigue un comportamiento derivado de la combinación de los componentes puros, predominando el efecto del que está en mayor proporción. Esta situación se puede percibir claramente en los diagramas de superficie resultado del diseño Simplex presentados en la gráfica 4. Se puede apreciar que independientemente del método de obtención de la matriz (compresión directa de mezcla física o compresión de la dispersión sólida obtenida por fusión), a mayor proporción de Avicel®, mayor es la FE y tiende a ser menor cuando el componente mayoritario es uno de los dos tipos de Compritol®.

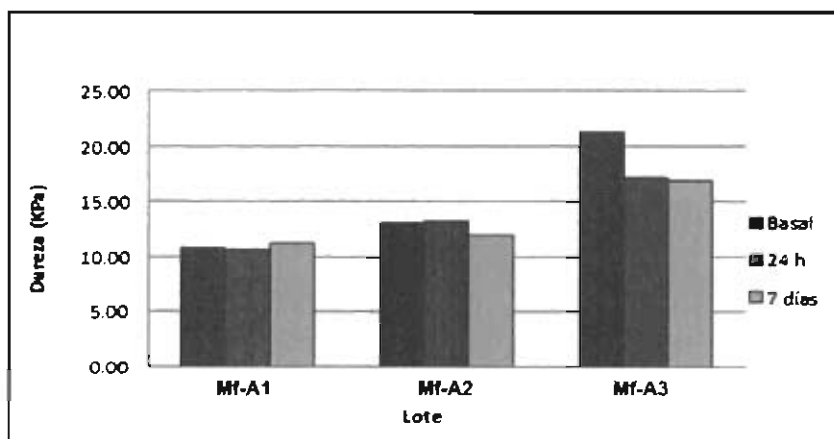
Lo anterior confirma la prevalencia de la actividad lubricante de los dos tipos de Compritol®, cuyo efecto también puede ser resultado del fenómeno de sinterización (Rao M. y col., 2009), que como se discutirá más adelante, tiene efecto sobre los cambios de dureza en el tiempo, de las tabletas obtenidas con matrices por fusión.



**Gráfica 4.** Influencia del componente (excipiente) y del método de obtención de la matriz, sobre la fuerza de expulsión (FE) de la tableta de Ibuprofeno obtenida por: **a)** Compresión Directa de mezcla física (CD) y **b)** Compresión de dispersión sólida obtenida por Fusión (F). La FE está expresada en Newtons (N). C-888 = Compritol® 888, C-HD5 = Compritol® HD5, CMC = Avicel® PH 102.

### 7.3.2.2. Dureza de las tabletas

En la gráfica 5 se presenta la comparación de la dureza basal, la dureza después de 24 horas y después de 7 días, de las tabletas elaboradas por compresión directa de las mezclas físicas conteniendo Ibuprofeno y uno sólo de los aditivos en estudio (Mf-A1: C-888, Mf-A2: C-HD5 y Mf-A3: CMC), de conformidad a las proporciones especificadas en la tabla 8.



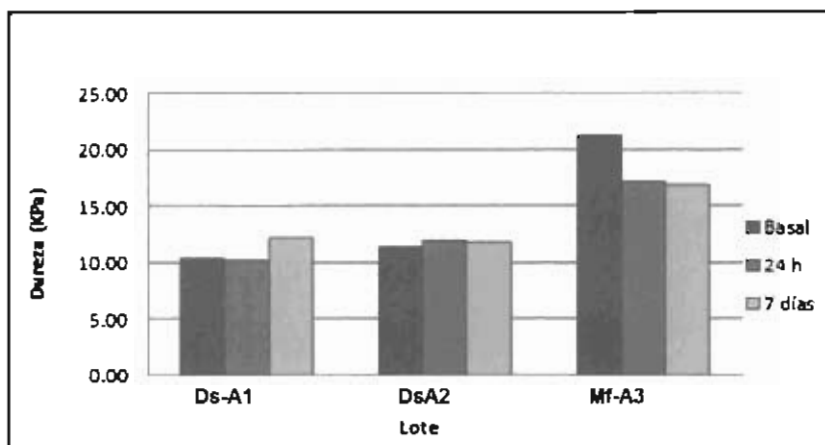
**Gráfica 5.** Comparación de la dureza basal, 24 h y 7 días, de tabletas elaboradas por compresión directa de tres mezclas físicas de Ibuprofeno: **Mf-A1** (Compritol® 888, C-888), **Mf-A2** (Compritol® HD5, C-HD5) y **Mf-A3** (Avicel® PH102, CMC).

Como se aprecia en la gráfica 5, la dureza de las tabletas obtenidas por compresión directa de la mezcla física Ibuprofeno/Avicel® (Mf-A3), fue significativamente mayor ( $P < 0.05$ ), en todos los tiempos evaluados, que la de las tabletas que fueron elaboradas con uno de los Compritoles (Mf-A1 y Mf-A2). De igual forma, se observa que en el lote Mf-A3 la dureza disminuyó con el paso del tiempo, siendo significativo el cambio después de 24 horas. Lo anterior se puede atribuir al predominio de un comportamiento plástico del Avicel® PH102 en los primeros estadios de la formación del compacto, que luego tiende a la recuperación elástica (Lanz M., 2006).

Entre los lotes Mf-A1 y Mf-A2 no se presentaron diferencias significativas a los tres tiempos en que se realizó la prueba. En ambos casos, este fenómeno se puede atribuir a un efecto de recubrimiento graso de los sitios de unión de interparticulares dentro de la matriz, con menor cohesión y dureza, desde la consolidación de las tabletas (Iloañusi N.O. & Schwartz J.B., 1998), comparada con la matriz que contiene solo Avicel®.

En la gráfica 6 se muestran los datos de dureza de las tabletas obtenidas por la compresión de los gránulos de dispersión sólida elaborados por el método de fusión (DsA1 y DsA2), los cuales contenían, respectivamente, Compritol® 888 y Compritol® HD5. Los valores de dureza fueron ligeramente más bajos respecto a los de las tabletas obtenidas con la misma proporción de excipientes en mezclas físicas, así mismo, las tabletas con Compritol® también mostraron menor dureza respecto a las que contenían solamente Avicel® (Mf-A3).

Por otro lado, las variaciones en la dureza con las tabletas de los lotes DsA1 y DsA2, no resultaron significativas con el paso del tiempo. Sin embargo, particularmente con el Compritol® 888 se observó un incremento de la dureza con el paso del tiempo.



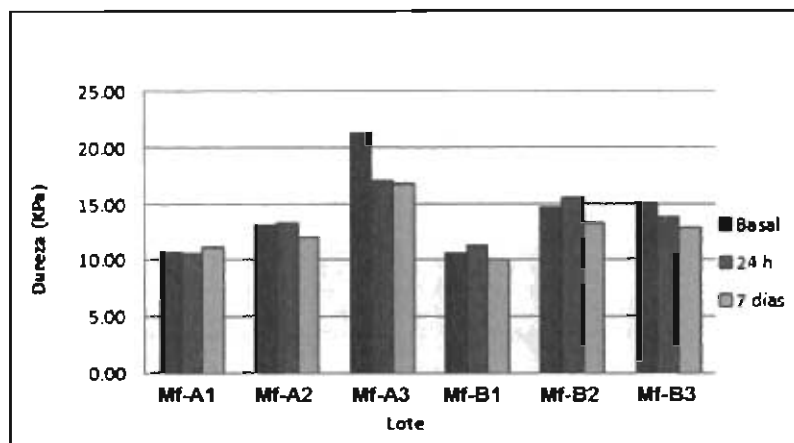
**Gráfica 6.** Comparación de la dureza basal, 24 h y 7 días, de tabletas elaboradas por compresión de dos muestras de dispersión sólida por fusión de Ibuprofeno con un tipo distinto de Gliceril behenato: **Ds-A1** (C-888) y **Ds-A2** (C-HD5), así como de las tabletas de compresión de mezcla física **Mf-A3**: Ibuprofeno/ Avicel®

En la gráfica 7 se presenta la comparación de la durezas de tabletas de los lotes de componentes puros Mf-A1, Mf-A2 y Mf-A3 con la dureza de los lotes que contienen alguno de los tres excipientes en mayor proporción: Mf-B1(C-888>C-HD5=CMC), Mf-B2 (C-HD5>C-888=CMC) y Mf-B3 (CMC>C-888=C-HD5).

Los resultados muestran que la dureza basal de las tabletas de Mf-A3 (Ibuprofeno/CMC) fue significativamente mayor ( $P < 0.05$ ) en comparación con los demás lotes, obteniéndose los valores más bajos de dureza para las tabletas Mf-B1 y Mf-A1, lo cual indicaría que el Compritol® 888 (C-888) tiende a disminuir la fuerza de unión intra-particular Ibuprofeno-CMC, en las matrices debido a un mecanismo de tipo recubrimiento pelicular. De la misma manera que en las tabletas de los componentes puros, la presencia de Avicel® ocasiona una disminución de la dureza al paso del tiempo, sin embargo no fue significativa en los lotes Mf-B1, Mf-B2 y Mf-B3.

No obstante lo anterior, debido precisamente a dicho mecanismo, la dureza de las tabletas conteniendo Compritol® 888, tenderá a incrementarse con el paso del tiempo, de modo que el comportamiento plástico del Compritol® 888, hace que en los primeros estadios de la formación de la tableta las partículas se unan como parte de un sinterizado y predomine su actividad lubricante, pero con el tiempo la mezcla se

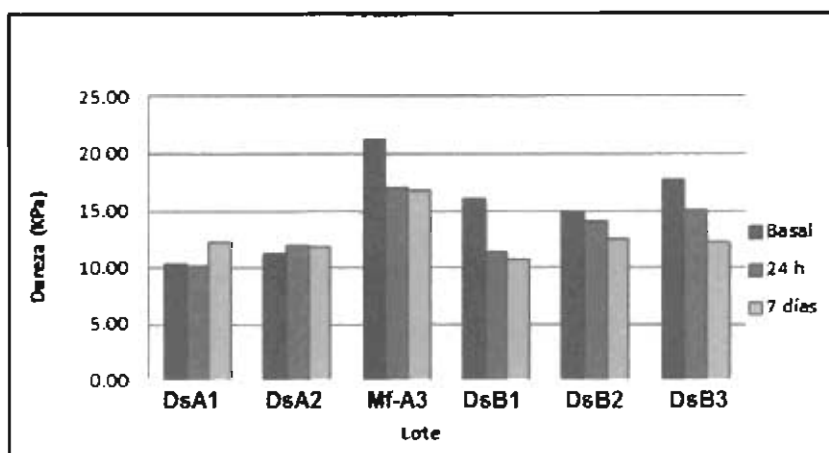
consolide e incremente la dureza del compacto. Sin embargo, esta actividad del Compritol® 888 deberá ser comprobada con más estudios.



**Gráfica 7.** Comparación de la dureza de las tabletas elaboradas por compresión directa de mezclas físicas. Dureza basal, 24h y 7 días de **Mf-A1** (C-888), **Mf-A2** (C-HD5), **Mf-A3** (CMC), **Mf-B1**(C-888>C-HD5=CMC), **Mf-B2** (C-HD5>C-888=CMC) y **Mf-B3** (CMC>C-888=C-HD5). (>) en mayor proporción, (=) misma proporción.

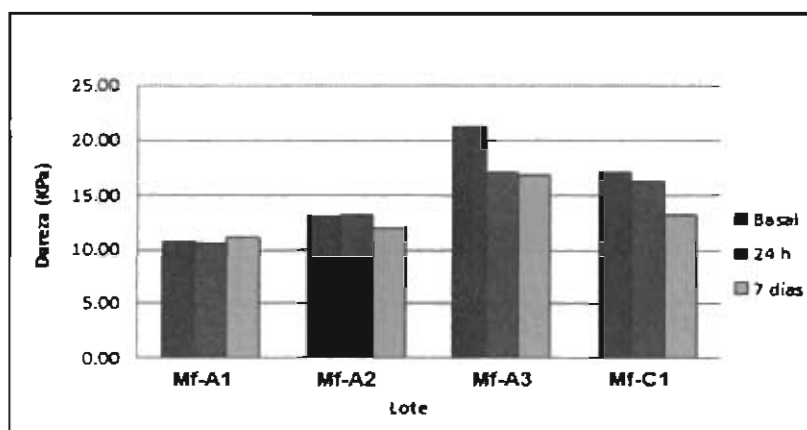
Los valores de dureza de cada lote de tabletas elaboradas por el método de fusión (dispersiones sólidas): DsB1(C-888>C-HD5=CMC), DsB2 (C-HD5>C-888=CMC) y DsB3 (CMC>C-888=C-HD5), se presenta en función del tiempo en la gráfica 8. Los resultados mostraron un ligero aumento en la dureza, en comparación con los lotes que sólo contienen uno de los aditivos del estudio. Así, en el caso de DsB1, la dureza basal fue significativamente mayor ( $P < 0.05$ ) que la dureza de las tabletas obtenidas con las dispersiones sólidas conteniendo uno de los dos tipos de Compritol® (DsA1 y DsA2), lo cual se atribuye a la presencia del Avicel®. La dureza mostrada por los lotes DsA1 y DsA2 conteniendo Compritol®, fue significativamente menor que la dureza de la muestra de mezcla física Mf-A3 (únicamente Ibuprofeno/Avicel®).

Por otro lado, los lotes elaborados a partir de dispersiones sólidas con mezcla de los tres componentes: DsB1 (C-888>C-HD5=CMC) y DsB3 (CMC>C-888=C-HD5), presentaron disminución de los valores de dureza estadísticamente significativas a partir de las 24 horas y hasta los 7 días. Esto refuerza la discusión ya presentada, de que la presencia del Avicel® en las matrices sólidas, produce tabletas con una dureza inicial relativamente alta, la cual disminuye posteriormente debido a la recuperación elástica.



**Gráfica 8.** Comparación de la dureza de las tabletas elaboradas con los gránulos de fusión fármaco-excipiente. Dureza basal, 24h y 7 días de de **DsA1** (C-888), **DsA2** (C-HD5), **Mf-A3** (CMC), **DsB1**(C-888>C-HD5=CMC), **DsB2** (C-HD5>C-888=CMC) y **DsB3** (CMC>C-888=C-HD5). (>) en mayor proporción, (=) misma proporción.

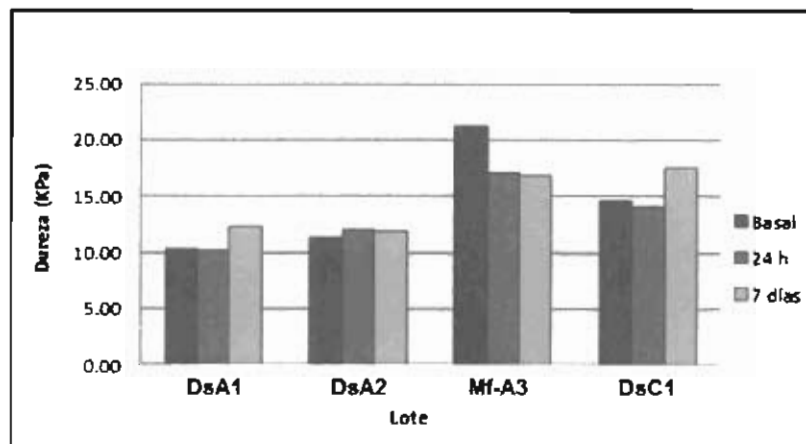
En la gráfica 9 se puede observar la dureza de las tabletas de Ibuprofeno elaboradas por compresión directa de la mezcla física Mf-C1, que contiene los tres aditivos en la misma proporción (C-888=C-HD5=CMC), la cual fue significativamente menor ( $P<0.05$ ) a la del lote de mezcla física Mf-A3 (Ibuprofeno/CMC), lo que obedece a la presencia del Compritol®. La dureza basal de este lote a las 24 h, fue mayor respecto a Mf-A1 (C-888) y Mf-A2 (C-HD5), y después de 7 días disminuyó de manera estadísticamente significativa y esto es nuevamente es atribuible a la recuperación elástica del Avicel®. Los resultados mostrados en este gráfico se comprueban los efectos individuales de cada aditivo sobre la resistencia de la matriz: el incremento en la dureza debido al Avicel® y la reducción debido a los dos tipos de Compritol® y reflejan un comportamiento derivado de la combinación de los tres componentes.



**Gráfica 9.** Comparación de la dureza de las tabletas elaboradas por compresión directa de mezclas físicas. Dureza basal, 24h y 7 días de **Mf-A1** (C-888), **Mf-A2** (C-HD5), **Mf-A3** (CMC) y **Mf-C1**(C-888=C-HD5=CMC). (=) misma proporción.

Con relación al lote de tabletas elaborado con la composición de proporciones equivalentes de los tres excipientes en estudio (C-888=C-HD5=CMC), pero por el método de fusión: DsC1, en la gráfica 10 se muestra que éste tuvo un comportamiento en dureza similar al de la mezcla física (Mf-C1), es decir, una dureza basal significativamente mayor a la obtenida con los lotes de componentes puros (de dispersión sólida), pero que contenían un solo tipo de Compritol®: DsA1(C-888) y DsA2 (C-HD5), lo cual es atribuible a la presencia del Avicel®.

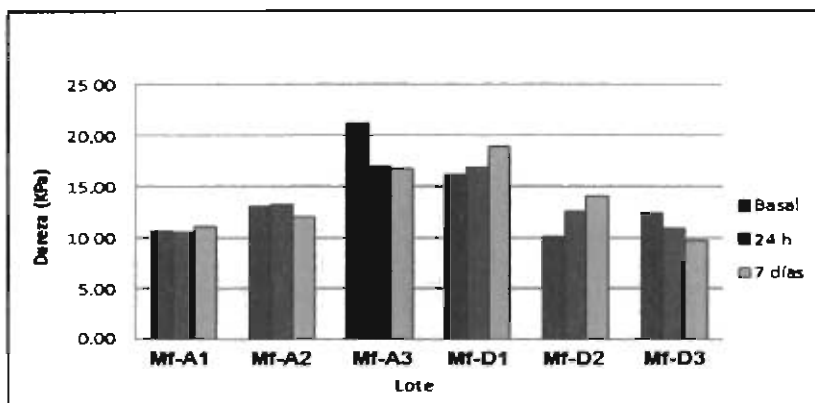
No obstante que la dureza basal y a las 24 h de las tabletas del lote DsC1 estuvo por debajo de la del lote Mf-A3, a los 7 días se incrementó, lo cual se puede atribuir a la sinterización producto de la fusión, así como un efecto de consolidación de la masa por el tiempo, incrementa las fuerzas de adhesión intra-particular, y como resultado se tiene una tableta con mayor resistencia a la ruptura.



**Grafica 10.** Comparación de la dureza de las tabletas elaboradas con los gránulos de fusión fármaco-excipiente. Dureza basal, 24h y 7 días de **DsA1** (C-888), **DsA2** (C-HD5), **Mf-A3** (CMC) y **DsC1**(C-888=C-HD5=CMC). (=) misma proporción.

Los valores de dureza de los lotes de tabletas que presentan la ausencia de uno de los componentes (tabla 8) Mf-D1: (C-HD5=CMC), Mf-D2: (C-888=CMC) y Mf-D3: (C-888=C-HD5), se muestran en la gráfica 11. Se observaron tabletas de mayor dureza en presencia de Avicel® (Mf-D1 y Mf-D2), mientras que en los lotes que contenían Compritol® 888 (Mf-D2 y Mf-D3), las durezas fueron menores, con cambios estadísticamente significativos a los tres tiempos de análisis. Como en casos anteriores,

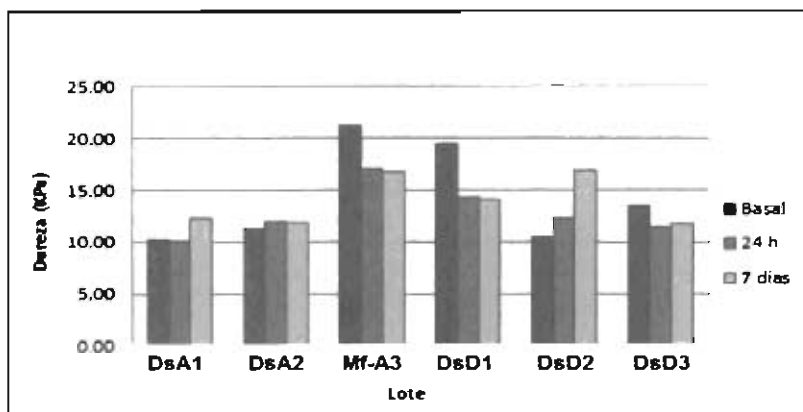
la presencia de Avicel® incrementó la dureza en las tabletas, mientras que ambos tipos de Compritol® tienden a disminuirla, siendo el C-888 quien tiene una influencia mayor en esta propiedad mecánica de las tabletas.



**Gráfica 11.** Comparación de la dureza de las tabletas elaboradas por compresión directa de mezclas físicas. Dureza basal, 24h y 7 días de **Mf-A1** (C-888), **Mf-A2** (C-HD5), **Mf-A3** (CMC), **Mf-D1** (C-HD5=CMC), **Mf-D2** (C-888=CMC) y **Mf-D3** (C-888=C-HD5). (=) misma proporción.

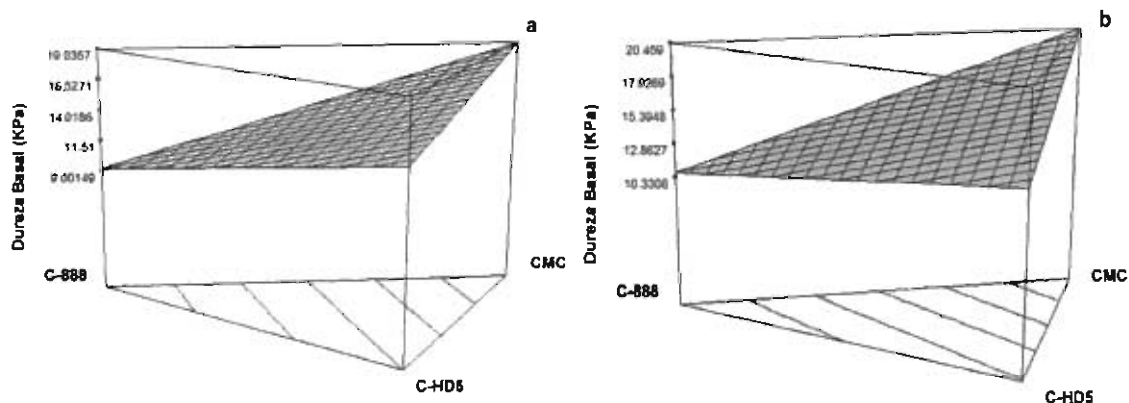
Por su parte, la dureza de las tabletas de los lotes DsD1(C-HD5=CMC), DsD2 (C-888=CMC) y DsD3 (C-888=C-HD5), obtenidos por el método de fusión se muestran en la gráfica 12, y se aprecia un cambio significativo ( $P < 0.05$ ) con el paso del tiempo, la cual disminuyó el caso de DsD1 y aumento en DsD2. Este comportamiento también es estadísticamente significativo con relación a las tabletas de un solo componente (lotes DsA1 y DsA2).

Por otro lado, las tabletas del lote DsD3 presentaron valores bajos de dureza, que no fueron significativos en los tiempos evaluados. De modo que la dureza en estos lotes fue el resultado de la combinación en la matriz de ambos tipos de Compritol® y su efecto en la fuerza de unión intra-particular debido a una sobre-lubricación del conjunto de partículas.

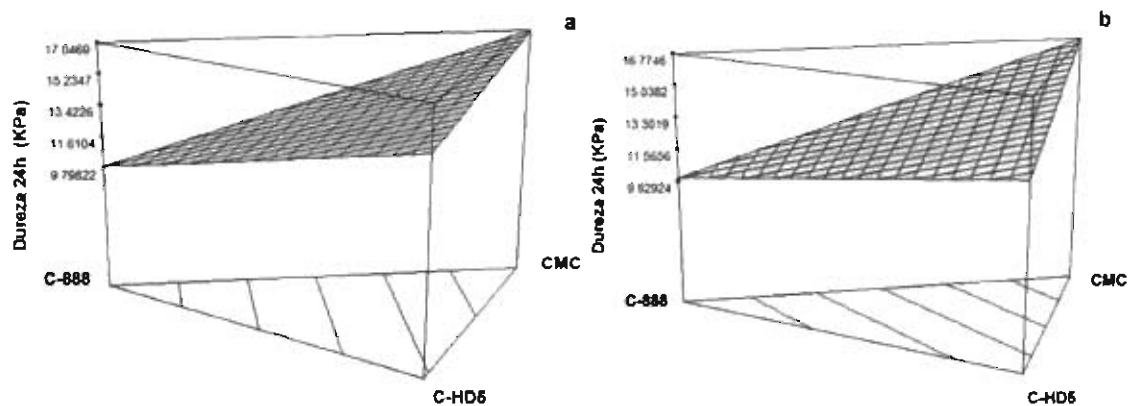


**Gráfica 12.** Comparación de la dureza de las tabletas elaboradas con los gránulos de fusión fármaco-excipientes. Dureza basal, 24h y 7 días de de **DsA1** (C-888), **DsA2** (C-HD5), **Mf-A3** (CMC), **DsD1**(C-HD5=CMC), **DsD2** (C-888=CMC) y **DsD3** (C-888=C-HD5). (=) misma proporción.

Las gráficas de superficie 13, 14 y 15, permiten realizar un análisis global de los resultados de la dureza de las tabletas obtenidas con las distintas composiciones y métodos en estudio. Se puede decir en general, que la inclusión de cualquiera de los dos tipos de Compritol® disminuye la dureza basal o resistencia a la fractura de las tabletas, la cual pareciera no tener cambios significativos durante las primeras 24 horas con un valor más bajo con el Compritol®888 que con Compritol®HD5, siendo esta diferencia menor cuando se emplea el método de fusión y se forman dispersiones sólidas (Ds), como se observa en las figuras 13b y 14b.



**Gráfica 13.** Influencia de la proporción del componente y el método de obtención, sobre la dureza basal de tabletas de Ibuprofeno. **a:** compresión directa de mezcla física (Mf), **b:** compresión de gránulos obtenidos por fusión (Dispersión sólida, Ds). **C-888:** Compritol® 888, **C-HD5:** Compritol® HD5 y **CMC:** Avicel® PH 102.

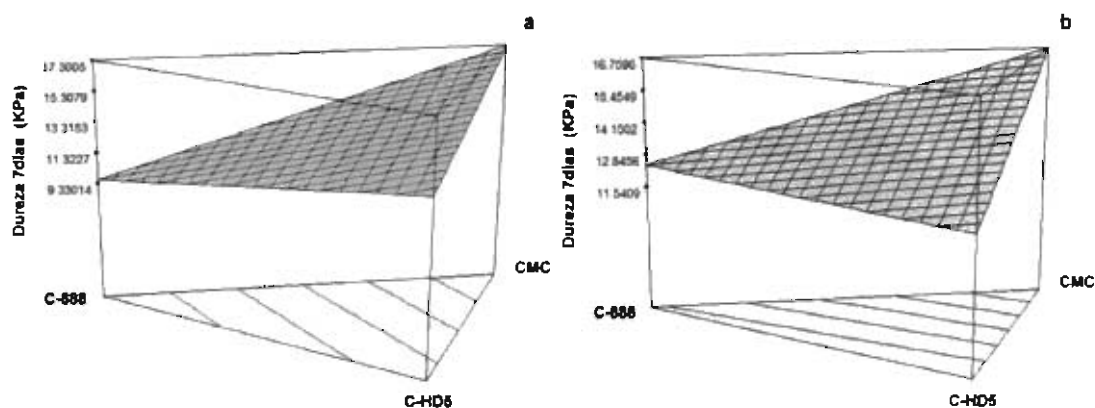


**Gráfica 14.** Influencia de la proporción del componente y el método de obtención, sobre la dureza después de 24 h de tabletas de Ibuprofeno. **a:** compresión directa de mezcla física (Mf), **b:** compresión de gránulos obtenidos por fusión (Dispersión sólida, Ds). **C-888:** Compritol® 888, **C-HD5:** Compritol® HD5 y **CMC:** Avicel® PH 102.

Lo anterior pareciera confirmar parcialmente lo publicado hasta la fecha en la literatura (N'Diaye y col., 2003), con respecto a que la presencia del Polietilenglicol behenato en el C-HD5 (50 % de Polietilenglicol behenato y 50% de Gliceril behenato), no cambia de manera significativa propiedades mecánicas como la compresibilidad (reducción de volumen) y la capacidad lubricante del C-HD5 con respecto al Gliceril behenato (C-888).

No obstante, en este estudio se observó que a los 7 días (figura 15) si hay cambios apreciables con respecto a la dureza y a su estabilidad en función del tiempo, propiedad relacionada con la compactabilidad de las mezclas, dependiente del tipo de Gliceril behenato y del método de obtención de la tableta. Así, con el C-888, después de 7 días la dureza es mayor y este fenómeno es más apreciable en las tabletas obtenidas con las dispersiones sólidas (figura 15b), todo lo cual requerirá de más estudios, (aún cuando por el tamaño de muestra se obtiene  $p < 0.05$ ).

Con relación a la presencia al Avicel® PH 102 (CMC), en las matrices tanto de compresión de la mezcla física de los componentes, como en las muestras obtenidas por fusión (Ds), siempre incrementa la dureza conforme su proporción aumenta.



**Gráfica 15.** Influencia de la proporción del componente y el método de obtención, sobre la dureza después de 7 días de tabletas de Ibuprofeno. **a:** compresión directa de mezcla física (Mf), **b:** compresión de gránulos obtenidos por fusión (Dispersión sólida, Ds). **C-888:** Compritol® 888, **C-HD5:** Compritol® HD5 y **CMC:** Avicel® PH 102.

A continuación se muestra una tabla resumen de los cambios estadísticamente significativos encontrados en la dureza de las tabletas estudiadas y reportadas anteriormente: mezcla física (Mf) y dispersión sólida (Ds).

**Tabla 15.** Cambios estadísticamente significativos en la dureza de tabletas de Ibuprofeno elaboradas por compresión directa de las mezclas físicas.

LOTE	Después de 24h	Después de 7 días	Cambio en función de la formulación
Mf-A1	-	-	∇Mf-A3
Mf-A2	-	-	∇Mf-A3
Mf-A3	↓	-	Todos
Mf-B1	-	-	∇Mf-A3
Mf-B2	-	-	△Mf-A1, ∇Mf-A3
Mf-B3	-	-	△Mf-A1, ∇Mf-A3
Mf-C1	-	↓	△Mf-A1, △Mf-A2, ∇Mf-A3
Mf-D1	-	-	△Mf-A1, △Mf-A2, ∇Mf-A3(24h)
Mf-D2	-	↑	△Mf-A1(7d), ∇Mf-A3
Mf-D3	-	-	∇Mf-A3

(-): sin cambio ↓: Disminuye, ↑: Aumenta, △: Significativamente mayor a, ∇: Significativamente menor a.

**Tabla 16.** Cambios estadísticamente significativos en la dureza de tabletas de Ibuprofeno elaboradas por compresión de las dispersiones sólidas. (Aparece la mezcla física Mf-A3 con fines comparativos).

LOTE	Después de 24h	Después de 7 días	Cambio en función de la formulación
DsA1	-	-	∇Mf-A3
DsA2	-	-	∇Mf-A3
Mf-A3	↓	-	Todos
DsB1	↓	-	^DsA1(0h), ∇Mf-A3
DsB2	-	-	^DsA1, ∇Mf-A3
DsB3	-	↓	^DsA1(0h,24h), ^DsA2(0h,24h), ∇Mf-A3
DsC1	-	-	^DsA1, ^DsA2, ∇Mf-A3
DsD1	↓	-	^DsA1, ^DsA2, ∇Mf-A3
DsD2	-	↑	^DsA1(7d), ^DsA2(7d), ∇Mf-A3
DsD3	-	-	∇Mf-A3

(-): sin cambio ↓: Disminuye, ↑: Aumenta, ^: Significativamente mayor a, ∇: Significativamente menor a.

### 7.3.2.3. Friabilidad

En la tabla 17 se presentan los resultados de friabilidad de todos los lotes en estudio. Ningún lote rebasó el 1% de pérdida de peso permitido para esta prueba, sin embargo, existe menor pérdida de peso en todas las tabletas obtenidas por compresión de las matrices de dispersión sólida elaboradas por fusión. Este hecho confirma por una parte, el carácter plástico de los dos aditivos grasos, que hace que la consolidación inter-particular de la matriz, aun cuando sea de una dureza relativamente baja, se logre mediante fuerzas de unión inter-particulares lo suficientemente fuertes para resistir la abrasión a la que fueron sometidas las tabletas

Por otro lado, los datos de la tabla 17 también muestran el efecto que tuvo la fusión en una mejor distribución dentro de la matriz multi-componente de Compritol®, de las partículas cristalinas de Ibuprofeno y Avicel® en su caso. Así, la fusión redujo la posibilidad de poros inter-particulares y favoreció mediante la sinterización, la presencia de uniones inter-particulares entre PA y los dos tipos de Compritol®. La naturaleza de los Compritoles permitió que su presencia disminuyera la dureza en comparación con una matriz formada únicamente la celulosa microcristalina (Mf-A3). Aún así, se logró la

formación de masas compactas más resistentes a la abrasión (friabilidad más baja) que las tabletas de mezcla física.

**Tabla 17.** Resultados de la friabilidad de los lotes elaborados por ambos métodos compresión directa de mezclas físicas (Mf) y dispersión sólida (Ds)

Lote	% pérdida de peso Mezclas físicas (Mf)	% pérdida de peso Dispersión sólida (Ds)
A1	0.97	0.65
A2	0.57	0.06
A3	0.53	0.53
B1	0.70	0.53
B2	0.60	0.33
B3	0.61	0.44
C1	0.65	0.31
D1	0.54	0.36
D2	0.76	0.57
D3	0.75	0.12

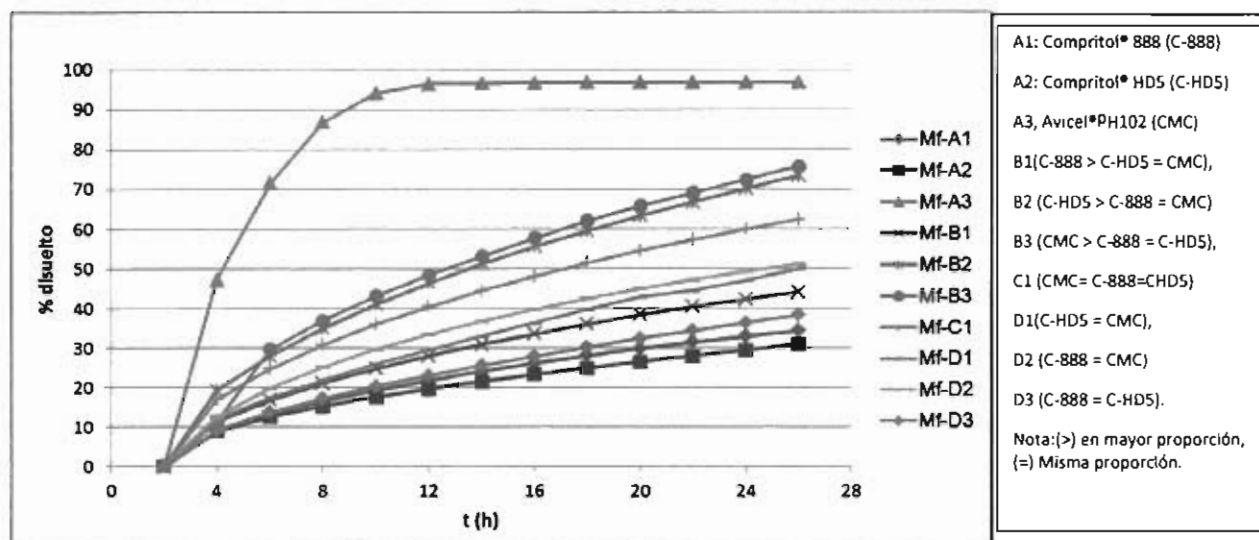
A1: Compritol® 888 (C-888)  
 A2: Compritol® HD5 (C-HD5)  
 A3, Avicel®PH102 (CMC)  
 B1(C-888 > C-HD5 = CMC),  
 B2 (C-HD5 > C-888 = CMC)  
 B3 (CMC > C-888 = C-HD5),  
 C1 (CMC=C-888=C-HD5)  
 D1(C-HD5 = CMC),  
 D2 (C-888 = CMC)  
 D3 (C-888 = C-HD5).  
 Nota:(>) en mayor proporción,  
 (=) Misma proporción.

### 7.3.3. Prueba de Disolución

#### 7.3.3.1. Perfiles de disolución

En la gráfica 16 se muestran los perfiles de disolución del Ibuprofeno en tabletas obtenidas por compresión directa de mezclas físicas (Mf) de los tres aditivos en estudio: Compritol® 888 (C-888), Compritol® HD5 (C-HD5) y Avicel® PH 102 (CMC). Es apreciable la diferencia en la liberación del PA entre los lotes. El lote Mf-A3 presenta una liberación completa del fármaco desde las 12 h de la prueba, en medio 2 (buffer de fosfatos), mientras que los lotes Mf-A1 y Mf-A2 sólo liberan 34.31% y 30.92% respectivamente, a las 24 h. Estos lotes son los que contienen únicamente C-888 y C-HD5 respectivamente, los cuales son de carácter altamente hidrófobo.

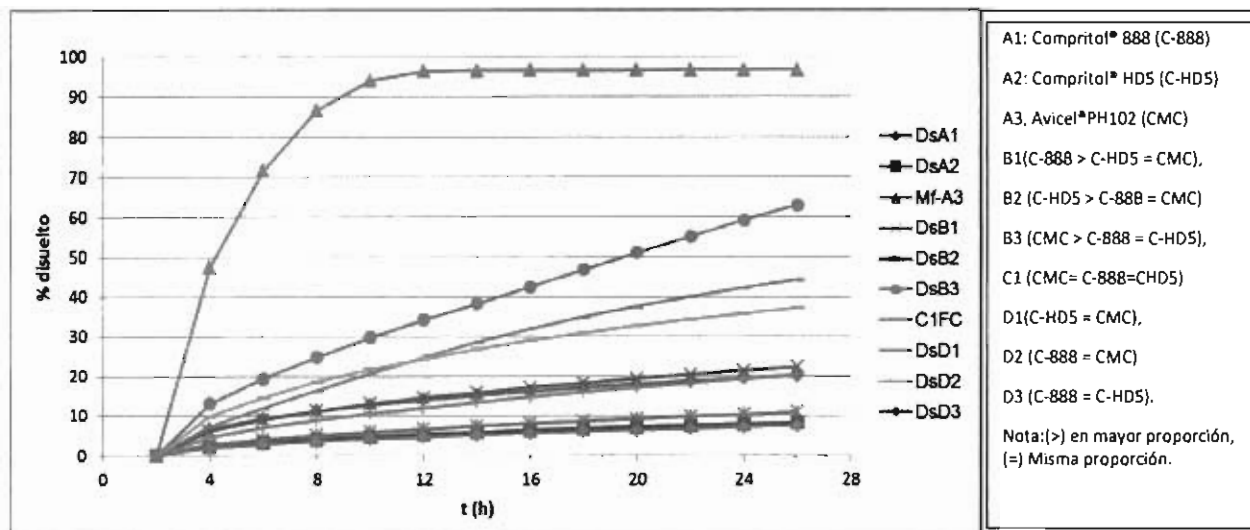
Las formulaciones Mf-B2 (C-HD5>C-888=CMC) y Mf-B3 (CMC>C-888=C-HD5) liberaron más de 70% del principio activo a las 24 h, debido a la presencia de Avicel® en las tabletas y a la menor proporción de C-888, el cual es más hidrofóbico (HLB≈2) que el C-HD5 (HLB≈5) (Fini A. y col., 2011). La liberación del resto de los lotes se encuentra entre 38.32 y 62.37% y se observan diferencias de acuerdo a la composición de la formulación (proporción de Avicel®, C-888 y C-HD5).



**Gráfica 16.** Perfil de disolución de Ibuprofeno a partir de tabletas obtenidas por la compresión directa de mezclas físicas (Mf) de diferentes composiciones de tres aditivos: Compritol® 888 (C-888), Compritol® HD5 (C-HD5) y Avicel® PH 102 (CMC). n=2.

En la gráfica 17 se presentan los perfiles de liberación de los lotes de tabletas de distinta composición de los aditivos en estudio, fabricadas mediante dispersión sólida (Ds). En este caso se observa que el lote DsB3 (CMC>C-888=C-HD5) presenta la mayor disolución: 62.95% de activo liberado a las 24 h en medio 2 (buffer de fosfatos). Por otro lado, los lotes DsA2 (C-HD5), DsB2 (C-HD5>C-888=CMC) y DsD3 (C-888=C-HD5), liberaron 8.37%, 10.92% y 7.52%, respectivamente, pasado el mismo tiempo. Lo anterior indica que, al igual que en los lotes de compresión directa, la presencia de Compritol® retrasa la liberación de Ibuprofeno, mientras que el Avicel® la facilita.

La gráfica 17 muestra también, en los perfiles de disolución del Ibuprofeno de las dispersiones sólidas (Ds), que estos son más bajos que los obtenidos con las mismas composiciones en matrices en forma de mezcla física, lo cual se puede atribuir a la mayor dispersión del principio activo y en su caso, del Avicel® en la matriz sólida, junto con el efecto de recubrimiento pelicular proporcionado por el Compritol®, con lo cual se puede inferir que la matriz polimérica hidrofóbica retarda el mojado y la difusión del PA.



**Gráfica 17.** Perfil de disolución de Ibuprofeno a partir de tabletas obtenidas por la compresión directa de dispersiones sólidas (Ds) de diferentes composiciones de tres aditivos: Compritol® 888 (C-888), Compritol® HD5 (C-HD5) y Avicel® PH 102 (CMC), n=2. Se muestra el lote Mf-A3 para efectos cooperativos.

Los resultados anteriores concuerdan con los resultados obtenidos por Fini (Fini A. y col., 2011), Barthelemy (Barthelemy P. y col., 1999), Li (Li FQ. Y col., 2006) , Obaidat (Obaidat A. y Obaidat R.M., 2001) y Jagdale (Jagdale S.C. y col., 2011), entre otros, con el uso de uno o ambos tipos de Compritol para matrices de liberación modificada/prolongada de diversos principios activos, ya sea por recubrimiento por fusión, secado por aspersion, formación de nanopartículas lipídicas sólidas.

### 7.3.3.2. Cinética de Disolución

Los resultados de la prueba de disolución de todas las matrices estudiadas, permitieron estimar el modelo cinético que mejor se ajusta a la liberación de ibuprofeno y también calcular la constante de disolución (Kd), En las tablas 16 y 17 se presentan los resultados del análisis de la cinética de disolución. El modelo se ajustó usando el criterio de bondad de ajuste (aquel dónde el análisis de varianza sea significativo, el coeficiente de determinación sea el más alto y presente la menor suma de cuadrados).

En el ANEXO 3 se encuentra la tabla completa de los resultados del análisis de los datos de la cinética de disolución.

**Tabla 18.** Análisis de la cinética de disolución del ibuprofeno a partir de las tabletas fabricadas por la compresión directa de las mezclas físicas

Lote	ANOVA (P)	R <sup>2</sup>	Modelo	Kd (mg/min <sup>1/2</sup> )
Mf-A1	1.0816E-11	0.9856	Higuchi	8.7769
Mf-A2	6.2676E-11	0.9802		7.6883
Mf-A3	3.329E-07	0.9267	1er Orden	0.3989 min <sup>-1</sup>
Mf-B1	6.6429E-12	0.9868	Higuchi	11.3241
Mf-B2	7.1796E-12	0.9866		18.7285
Mf-B3	6.6741E-11	0.9800		20.0920
Mf-C1	3.7174E-11	0.9820		15.8617
Mf-D1	1.0429E-13	0.9938		12.8802
Mf-D2	2.8069E-11	0.9829		13.2163
Mf-D3	2.1353E-13	0.9930		9.8309

**Tabla 19.** Análisis de la cinética de disolución de ibuprofeno a partir de tabletas fabricadas con los gránulos elaborados por fusión.

Lote	ANOVA (P)	R <sup>2</sup>	Modelo	Kd (mg/min <sup>1/2</sup> )
DsA1	4.271E-09	0.9610	Higuchi	4.9622
DsA2	2.8196E-11	0.9829		2.1144
DsB1	6.9676E-11	0.9798		5.6320
DsB2	1.6381E-12	0.9898		2.7770
DsB3	6.4427E-15	0.9963		16.3741
DsC1	1.3082E-14	0.9958		5.3051
DsD1	5.9775E-18	0.9990		12.2437
DsD2	5.2658E-11	0.9808		9.5374
DsD3	3.2365E-12	0.9884		1.9261

Con los datos anteriores se concluye que la liberación de Ibuprofeno a partir de matrices conteniendo dos tipos de Compritol® y elaboradas a partir de mezclas físicas por compresión directa y fusión fármaco excipiente, siguen una cinética de raíz cuadrada (Higuchi) y por lo tanto la liberación del fármaco está controlada por un

mecanismo de difusión según la ley de Fick, como fue reportado por Özyazici (Özyazici M. y col., 2006).

Por otra parte, las tabletas elaboradas solamente con Avicel® (Mf-A3) presentan una liberación de principio activo que sigue una cinética de primer orden, lo cual indicaría que la proporción de celulosa microcristalina en la matriz, podría ocasionar que la cinética se ajustase al modelo de primer orden al aumentar la concentración de este aditivo, tomando en cuenta los valores del cuadrado medio del error (CME) de la regresión para este modelo cinético. Para corroborar lo anterior, teniendo en cuenta que la prueba se realizó con dos tabletas 2 por lote, sería necesario hacer estudios posteriores realizados las pruebas de disolución completa (con 6 tabletas por lote).

## 8. CONCLUSIONES

- El tipo y proporción de gliceril behenato (Compritol®) presente en formulaciones de tabletas de Ibuprofeno, así como el método de fabricación (compresión de las mezclas físicas o de dispersiones sólidas mediante fusión), son variables de manufactura que junto con el contenido de celulosa microcristalina (Avicel®), influyen en las propiedades mecánicas de las tabletas y en el perfil de liberación del principio activo.
- La técnica de fusión permitió la formación de dispersiones sólidas Ibuprofeno-Compritol® en las que no se detectaron interacciones químicas mediante Calorimetría Diferencial de Barrido, Espectroscopía IR y Difractometría de Rayos X, sino simplemente re-arreglos moleculares y la formación de recubrimientos peliculares del material lipídico, lo que da como resultado un cambio en las propiedades mecánicas y el perfil de disolución de las tabletas al compararlas con las elaboradas por compresión directa de las mezclas físicas.
- La incorporación y proporción de uno o de los dos tipos de Compritol® (888 y HD5) en formulaciones de tabletas de Ibuprofeno, tienen la capacidad de influir en la dureza (basal, 24 h y 7 días) y la fuerza de expulsión de las tabletas, obteniéndose comprimidos sobrelubricados de baja dureza y con menor fricción de éstos con la matriz de compactación.
- La presencia de Avicel® PH-102, así como su proporción en las formulaciones, tiene un efecto significativo sobre las propiedades mecánicas de las tabletas, generando durezas iniciales altas, las cuales disminuyen con el tiempo debido a la recuperación elástica del material posterior a la compresión.
- El incremento en la cohesividad de las partículas dentro de la matriz de dispersión sólida, disminuye la tasa de liberación de Ibuprofeno en función de la proporción de los excipientes en la formulación, en un rango aproximado de 5 a 60% en comparación con las matrices obtenidas por compresión directa de las mezclas físicas; lo cual prolonga la liberación del principio activo más allá de 26 horas.

- La liberación de Ibuprofeno a partir de tabletas que contienen Compritol® (888 y/o HD5) se ajusta a un modelo cinético de raíz cuadrada (Higuchi) y por lo tanto dicha liberación se da mediante un mecanismo de difusión. Mientras que la liberación a partir de tabletas que contienen solamente con Avicel® sigue una cinética de primer orden. Así mismo, las constantes de disolución presentan valores diferentes dependiendo de la hidrofobicidad de las matrices y comparativamente son mucho más bajas en las tabletas que se obtienen a partir de dispersiones sólidas.
- Los resultados arrojados por esta investigación aunados al uso del enfoque de Calidad por Diseño permitirán, mediante la optimización de la fórmula, crear un espacio de diseño ideal para obtener tabletas de liberación modificada con un perfil de liberación que logre mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas, disminuyendo así los efectos secundarios del ibuprofeno.

## 9. REFERENCIAS

- Barthelemy P., Lafore J.P., Farah N., Joachim J. (1999), *Compritol® 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 47(1), 87–90.
- Bernad M.J., Ganem R.A., Melgoza L.M., y Quintanar D. (2003), *Sistemas de liberación controlada de activos farmacéuticos*, Tópicos selectos de tecnología farmacéutica, Asociación Farmacéutica Mexicana, México.
- Bolton S. y Bon C. (2004)., *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*, 4a edición, Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol 135, Marcel Dekker Inc., Estados Unidos.
- Brubach J.B., Jannin V., Mahler B., Bourgaux C., Lessieur P., P. Roy P., Ollivon M. (2007), *Structural and thermal characterization of glyceryl behenate by X-ray diffraction coupled to differential calorimetry and infrared spectroscopy*, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 336: 248–256.
- Bushra R. y Aslam N. (2010), *An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen*, Oman Medical Journal, Vol. 25(3), 155-162.
- Cano H., Gabas N. y Canselier J.P. (2001), *Experimental study on the ibuprofen crystal growth morphology in solution*, Journal of Crystal Growth, vol. 224 335–341.
- Cárdenas R. Hilda L. y Cortés A. Alma R. (2000), *Aspectos biofarmacéuticos de la evacuación de medicamentos*, México D.F., Universidad Autónoma Metropolitana, 46-47.
- Chawla V. y Saraf S.A. (2011), *Glyceryl Behenate and Its Suitability for Production aceclofenac Solid Lipid Nanoparticles*, Journal of the American Oil Chemists' Society, Vol. 88, 119–126.
- Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos (1995), *Guía de validación de métodos analíticos*, México.
- Costa P. y Sousa L.J.M, (2001), *Modeling and comparison of dissolution profiles*, European Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 13, 123–133.
- Cruz R.R. (2012), *QbD, Parámetros Críticos en la selección de los excipientes*, Conferencia Tecnológica, XLV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, Asociación Farmacéutica Mexicana, Oaxaca 2012.

- Del Arco M., Fernández A., Martín C. y Rives V. (2009), *Release studies of different NSAIDs encapsulated in Mg,Al,Fe-hydrotalcites*, Applied Clay Science, Vol. 42(3-4), 538–54.
- Di Martino P., Beccerica M., Joiris E., Palmieri G.F., Gayot A., y Martelli S., Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen, Journal of Crystal Growth 243 (2002) 345–355.
- Duarte. D.A. (2010), *Reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos*, Tesis doctoral, Universidad de Murcia, Facultad de Medicina.
- European Medicines Agency, *EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications*, EMA/172347/2011, Marzo 2011.
- Faham, A., Prinderre, P., Piccerelle, P., Farah, N., Joachim, J. (2000), *Hot melt coating technology: influence of Compritol 888 ATO and granule size on chloroquine release*. Pharmazie, Vol. 55, 444–448.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2008), Novena Edición, Secretaría de Salud, México, Vol. 1, 244-246.
- Fernández N.E.G., Fernández C.M., Pérez S.I., Morón G.Y., García M.V., Perdomo L.I. y Pérez S.N. (2008), Diseño de Experimentos en tecnología y control de medicamentos, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas; Vol. 39(2), 28-40.
- Fini A., Cavallari C., Ospitali F. y Gonzalez-Rodriguez M.L. (2011), *Theophylline-Loaded Compritol Microspheres Prepared by Ultrasound-Assisted Atomization*, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 100 (2), 743-757.
- Food and Drug Administration (2004), *Pharmaceutical cGMPs for the 21st century - A Risk-Based Approach*, Final Report. Consultado en línea el 25 de abril de 2011 en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswers/CurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM176374.pdf>
- Franz R.M., Cooper D.C., Browne J.E. y Lewis A. (1996), *Experimental Design, Modeling and Optimization Strategies for Product and Process Development*, en: Lieberman H.A., Rieger M.M. y Banker G.S, (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems Vol.1*, 2a Edición, Marcel Dekker, Estados Unidos.
- Garekani H. A., Sadeghi F., Badiee A., Mostafa S. A. & Rajabi-Siahboomi A. R. (2001), *Crystal Habit Modifications of Ibuprofen and Their Physicomechanical Characteristics*, Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 27(8), 803–809.
- Gatefossé, Compritol 888 ATO® TECHNICAL DATA SHEET, 4 paginas.

- Gatefossé, Compritol HD5 ATO® TECHNICAL DATA SHEET, 4 paginas.
- Hamad, M. L., Bowman K., Smith N., Sheng X., Morris K. R. (2010), *Multi-scale pharmaceutical process understanding: From particle to powder to dosage form*, Chemical Engineering Science Vol.65, 5625–5638.
- Hamdani J., Moës A.J. y Amighi K. (2003), *Physical and thermal characterisation of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets*, International Journal of Pharmaceutics, vol. 260, 47–57
- Higuchi, W. I. (1967), Diffusional models useful in biopharmaceutics drug release rate processes. Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 56:315-324.
- Hlinak A.J., Kuriyan K., Morris K.R., Reklaitis G.V. y Basu P.K. (2006), *Understanding critical material properties for solid dosage form design*, Journal of Pharmaceutical Innovation, Septiembre-Octubre, 12-17.
- Huang J., Kaul G., Cai C., Chatlapalli R., Hernandez-Abad P., Ghosh K. y Nagi A. (2009), *Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development*, International Journal of Pharmaceutics, vol.382 23–32.
- Iloañusi N.O. & Schwartz J. B. (1998), *The Effect of Wax on Compaction of Microcrystalline Cellulose Beads Made by Extrusion and Spheronization*, Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 24(1), 37-44.
- International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, *ICH harmonized tripartite guideline, Draft Step 4. 2009. Pharmaceutical Development Q8(R2)*.
- The International Pharmaceutical Excipients Council and Pharmaceutical Quality Group (2011), *The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide for pharmaceutical excipients*. Consultado el 31 de enero de 2012, disponible en: [http://www.ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC PQG GMP Guide 2006\(1\).pdf](http://www.ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC_PQG_GMP_Guide_2006(1).pdf)
- Jagdale S.C., Patil S.A., Kuchekar B.S., y Chabukswar A.R. (2011, Julio – Septiembre), *Preparation and Characterization of Metformin Hydrochloride — Compritol 888 ATO Solid Dispersion*, Journal of Young Pharmacist, vol. 3(3), 197–204.
- Jayant K. y Rainer H. (2010), *Pharmaceutically Used Polymers: Principles, Structures and Applications of Pharmaceutical Delivery Systems*, en: Schäfer-Korting M. (ed.), *Drug Delivery, Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Jiang W. & Yu L.X. (2009), *Modern Pharmaceutical Quality Regulations: Questions-based Review*. En: Quio Y., Chen Y., Liu L. & Zhang G.G.Z. (eds.), *Developing Solid Oral Dosage Forms, Pharmaceutical Theory and Practice*, Academic Press, 885-900.
- Lanz M. (2006), Tesis doctoral: *Pharmaceutica Powder Technology: Towards a science based understanding of the behavior of powder systems*, Universidad de Basel.
- Lee B.S., Yuan X., Xu Q., McLafferty F.S., Petersen B.A., Collette J.C., Black K.L. y Yu J.S. (2009), *Stimuli-responsive antioxidant nanoprodugs of NSAIDs*, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 372(1-2), 112-124.
- Lee S.J., Kim S.S. y Lee Y.M. (2000), *Interpenetrating polymer network hydrogels based on poly(ethylene glycol) macromer and chitosan*, *Carbohydrate Polymers*, Vol. 41 (2), 197-205
- Lee S.L, Raw A.S, y Yu L. (2008), *Dissolution Testing* en: Krishna R & Yu L. (eds.), *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*, Springer, 47-74.
- Lewis G.A., Mathieu D. y Phan-Tan-Luu R. (Eds.). (1999), *Pharmaceutical Experimental Design, Drug and the Pharmaceutical Sciences* Vol. 92, Marcel Dekker Inc. Estados Unidos, , pp.1-5.
- Lewis S. D.K, Udupa N. y Atin K. (2009), *Solid Dispersions: A Review*, *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 22(2), 234-246.
- Li F.Q., Hu J., Deng J., Su H., Xu S., Liu J. (2006), *In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets*, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 324(2), 152-157.
- Lionberger R.A., Lee S.L., Lee L.M., Raw A. y Yu L.X. (2008), *Quality by Design: Concepts for ANDAs*, *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal* vol. 10(2).
- Maheshwari M., Ketkar A.R., Chauhan B., Patil V.B. y Paradkar A.R. (2003), *Preparation and characterization of ibuprofen-cetyl alcohol beads by melt solidification technique: effect of variables* *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 261(1-2), 57-67.
- Maltesen M.J., Bjerregaard S., Hovgaard L., Havelund S. y Van de Weert M. (2008), *Quality by design – Spray drying of insulin intended for inhalation*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol.70 828-838.

- Marshall K. (Agosto 1999), "Section 3: Compression/ Compaction," FMC Biopolymer, 46 páginas.
- Minea L.A., Mehta R., Kallam M., Farina J.A. y Deorkar N. (2011), *Evaluation and Characteristics of a New Direct Compression Performance Excipient*, Pharmaceutical Technology Vol. 35 (3), Consultado en línea el 13 de Julio de 2011. <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Manufacturing/Evaluation-and-Characteristics-of-a-New-Direct-Com/ArticleStandard/Article/detail/711291>
- Montgomery D.C. (2001), *Design and Analysis of Experiments*, 5a edición, John Wiley and Sons Inc. Estados Unidos,
- N'Diaye A., Jannin V., Bérard V., Andrès C. y Pourcelot Y. (2003), *Comparative study of the lubricant performance of Compritol® HD5 ATO and Compritol® 888 ATO: effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity*, International Journal of Pharmaceutics Vol. 254, 263–269.
- Nanau R.M. y Neuman M.G. (2010), *Ibuprofen-induced hypersensitivity síndrome*, Translational Research, Vol. 155(6), 275-293.
- PubChem Compound (2012), National Center for Biotechnology Information (USA). Base de datos consultada en línea el 25 de noviembre de 2012 en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3672#x27>
- Nokhodchi A., Amire O., Jelvehgari M. (2010), *Physico-mechanical and dissolution behaviours of ibuprofen crystals crystallized in the presence of various additives*, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 18(2).
- Obaidat A. Obaidat R.M. (2001), *Controlled release of tramadol hydrochloride from matrices prepared using glyceryl behenate*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 52(2), 231-235.
- Ozyazici M, Gokce E.H., Ozer O, Ay Z., Guneri T., Ertan G., Gokce G., Metin D.Y., Hilmioglu S., Durmaz G., Yalcin A., Pekcetin C. y Ozyurt D. (2007), *In vitro release--in vivo microbiological and toxicological studies on ketoconazole lipid granules*, Pharmaceutical Development and Technology Vol. 12(6), 581-590.
- Özyazici M., Gökce E.H y Gökhan E. (2006), *Release and diffusional modeling of metronidazole lipid matrices*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 63, 331-339.
- Patel, A. (2009), *Multifunctional excipients creating new possibilities*, Contract Pharma, noviembre-diciembre, Consultado el 6 de noviembre de 2011 en:

[http://www.contractpharma.com/issues/2009-11/view\\_features/multifunctional-excipients/](http://www.contractpharma.com/issues/2009-11/view_features/multifunctional-excipients/) .

- Patidar K., Kshirsagar M.D., Saini V., Joshi P.B. y Soni M. (2011), *Solid Dispersion Technology: A Boom for Poor Water Soluble Drugs*, Indian Journal of Novel Drug Delivery, Vol.3(2), 83-90.
- Pepper G. (2000), *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. New perspectives on a familiar drug class*. Nursing Clinics North America,
- Perge L., Robitzer M., Guillemot C., Devoisselle J.M., Quignard F. y Legrand P. (2012), *New solid lipid microparticles for controlled ibuprofen release: Formulation and characterization study*, International Journal of Pharmaceutics Vol. 422, 59– 67
- Prpicha A., Ende M.T., Katzschnerb T., Lubczyk V., Weyhersb H. y Bernhard G. (2010), *Drug product modeling predictions for scale-up of tablet film coating–A Quality by Design approach*, Computers and Chemical Engineering, vol. 34 1092–1097.
- Rao M., Ranpise A., Borate S. and Thanki K. (2009), *Mechanistic evaluation of the effect of sintering on Compritol® 888 ATO matrices*. American Association of Pharmaceutical Scientists Journal, Junio vol. 10(2): 355–360. Consultado el 14 de noviembre de 2012 en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690774/>
- Rasenack N. y Müller B.W. (2002), *Crystal habit and tableting behavior*, International Journal of Pharmaceutics Vol. 244; 45–57.
- Roberts L.J. y Morrow J.D. (2004), *Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios, y fármacos antigotosos* en: Hardman J.G. y Limbird L.E. (eds.), Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica, 10ª edición, Vol. 1, México D.F., Mc Graw Hill, pp.697-742.
- Ryan T.P. (2007), *Modern Experimental Design*, Wiley series in Probability and Statistics, John Wiley and Sons Inc. Estados Unidos.
- Shin S., Choi D.H., Truong N.K.V., Kim N.A., Chu K.R. y Jeong S.H. (2011), *Time-oriented experimental design method to optimize hydrophilic matrix formulations with gelation kinetics and drug release profiles*, International Journal of Pharmaceutics Vol. 407, 53–62.
- Singhvi G. y Singh M. (2011), *Review: in-vitro drug release characterization models*, International Journal of Pharmaceutical Studies and Research, enero-marzo vol. 1(2), 77-84.

- Snee R.D., Cini P., Kamm J.J. y Meyers C.A. (2008), *Quality by Design: Shortening the Path to Acceptance*. Consultado: Mayo 20, 2011 en: <http://www.tunnellconsulting.com/docs/library/RDS,%20PC,%20JJK,%20CM--QbD-PharmPro%20Feb%2008.pdf>.
- Tran P.H.-L., Tran T. T.-D., Park J.B. y Lee B.-J. (2011), *Controlled Release Systems Containing Solid Dispersions: Strategies and Mechanisms*, *Pharmaceutical Research*, Vol. 28, 2353–2378.
- United State Pharmacopeia – National Formulary (2009), United States Pharmacopeial Convention, Estados Unidos.
- USP-NF (2002), United States Pharmacopeial Convention, USA. pp. 2148.
- Vasconcelos T., Sarmiento B. y Costa P. (2007), *Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs*, *Drug Discovery Today*, Vol.12(23/24), 1068-1075.
- Vázquez R.M.L. y Ramos M.C. (2004), *Diseño de experimentos con mezclas*, 2ª edición, Tópicos Selectos de Tecnología Farmacéutica, Asociación Farmacéutica Mexicana. México D.F.
- Villafuerte R.L. (2011), *Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos*, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, Vol. 42(1), enero-marzo, 18-36.
- Walker, R.B. (2008), *Modified-Release Delivery Systems for Oral Use*. En: *Modified Release Drug Delivery Technology*, Rathbone Michael J., Hadgraft Jonathan, Roberts Michael S. & Lane Majella E. (eds.), Nueva York, Inform Healthcare USA, 131-141.
- Woodcock J. (2004), *The concept of pharmaceutical quality*. *American Pharmaceutical Review*. Vol.3, 1–3.
- Xu F., Suna L.X., Tan Z.C., Liang J.G., y Li R.L. (2004), *Thermodynamic study of ibuprofen by adiabatic calorimetry and thermal analysis*, *Thermochimica Acta* Vol. 412, 33–37
- Yang M., Wang P., Huang C.Y., Ku M. S., Liu H., Gogos C. (2010) *Solid dispersion of acetaminophen and poly(ethylene oxide) prepared by hot-melt mixing*, *International Journal of Pharmaceutics* vol.395, 53-61.
- Yu L.X. (2008), *Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control*, *Pharmaceutical Research*, Vol. 25(4), 781-791.

- Zambrozi G.L.M., Fogaça de G.T., Kaori S.P., Bruns R.E. y Spacino S.I. (2010), *Statistical mixture design — Principal component determination of synergic solvent interactions for natural product extractions*, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol.103, 1–7.
- Zhu W., Yu A., Wang W., Dong R., Wu J.y Zhai G. (2008), *Formulation design of microemulsion for dermal delivery of penciclovir*, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 360, 184–190.

## **10. ANEXOS**

## ANEXO 1. GLOSARIO DE TÉRMINOS (ICH, 2009; Lionberger R.A y col., 2008)

**QbD (*Quality by Design*):** Calidad por Diseño, enfoque sistemático para el desarrollo de fármacos que comienza con objetivos predefinidos y utiliza enfoques científicos y de gestión de riesgos para obtener la comprensión de productos y procesos y en última instancia el control del proceso.

**Perfil del producto objetivo:** Perfil del rendimiento necesario para obtener un beneficio clínico y cumplir con las expectativas de los consumidores. Se establece identificando los Atributos Críticos para la Calidad. Debe incluir objetivos cuantitativos para la determinación de impurezas y para determinar la estabilidad, perfiles de liberación del principio activo y otras características específicas del desempeño.

**Atributos Críticos para la Calidad:** propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas o características que deben estar dentro de un límite, rango o distribución adecuado para asegurar la calidad deseada del producto.

**Espacio de Diseño:** combinación e interacción multidimensional de variables de entrada (p.e. los atributos materiales) y de los parámetros del proceso que han demostrado ofrecer garantías de calidad.

**Parámetros Críticos del Proceso:** Parámetros de operación de entrada (p.e. velocidad de mezclado o velocidad de flujo) y variables del estado (p.e. temperatura, presión) de un proceso u operación unitaria cuya variación puede evitar alcanzar el Perfil Deseado del Producto.

**ANEXO 2. TABLAS DE SEÑALES EN EL ESPECTRO IR**

<b>MUESTRA</b>	<b>SEÑAL (cm-1)</b>	
<b>Ibuprofeno</b>	2921.36	1008.12
	2869.31	969.97
	2728.11	935.60
	1721.99	880.25
	1508.01	866.23
	1462.35	849.60
	1420.43	820.00
	1380.07	779.76
	1364.87	746.54
	1321.54	690.96
	1268.57	636.29
	1231.49	588.33
	1183.84	521.79
	1123.28	478.90
	1091.96	420.33
1067.43		
<b>Compritol 888 ATO</b>	3462.88	1222.82
	2917.55	1206.30
	2849.69	1177.10
	1737.03	1109.19
	1473.69	951.60
	1383.68	861.25
	1351.98	719.69
	1254.78	549.61
<b>Compritol HD5 ATO</b>	3449.33	1206.27
	2917.51	1177.10
	2849.59	1109.41
	1737.04	951.79
	1473.75	861.06
	1383.67	729.20
	1352.18	719.64
	1254.71	549.67
	1222.73	

<b>MUESTRA</b>	<b>SEÑAL (cm-1)</b>	
<b>A1 FC (Ibuprofeno – C888)</b>	2917.84	1123.27
	2849.91	1067.75
	2633.10	1007.96
	1721.17	969.80
	1508.23	935.29
	1464.11	865.90
	1420.05	779.79
	1380.75	746.66
	1365.65	719.84
	1321.62	691.07
	1268.67	669.24
	1231.39	636.24
	1183.81	477.52
<b>A2 FC (Ibuprofeno – CHD5)</b>	2917.67	1183.92
	2849.84	1111.34
	2633.50	1008.05
	1721.36	969.79
	1508.24	936.03
	1463.86	866.16
	1420.51	779.88
	1380.77	746.69
	1365.56	716.72
	1321.76	691.25
	1269.14	588.49
	1231.82	521.78
	1206.29	240.43
<b>C1 FC (Ibuprofeno-C888- CHD5)</b>	2917.66	1183.90
	2849.93	1123.12
	2730.61	1067.74
	2633.08	1007.99
	1721.47	969.84
	1508.20	935.55
	1463.71	880.25
	1420.33	866.03
	1380.49	849.66
	1365.56	779.79
	1321.67	691.05
	1268.73	636.32
	1231.51	521.58

**ANEXO 3A. Resultados de los análisis de ajuste de la cinética para la liberación de ibuprofeno. Lotes de compresión directa de las mezclas físicas (Mf)**

Modelo	Lote	ANOVA	R <sup>2</sup>	CME	Pendiente (Kd)
Orden 0	A1 CD	8.953E-08	0.9262	7.654517	1.2622
1er Orden		9.753E-08	0.9426	0.051070	0.1273
2do Orden		3.545E-04	0.7101	0.000166	0.0028
Higuchi		1.082E-11	0.9856	1.490928	8.7769
Orden 0	A2 CD	1.431E-07	0.9196	6.424884	1.1048
1er Orden		1.015E-07	0.9421	0.045603	0.1198
2do Orden		1.739E-04	0.7477	0.000138	0.0029
Higuchi		6.268E-11	0.9802	1.581906	7.6883
Orden 0	A3 CD	5.802E-03	0.4700	438.079332	2.6470
1er Orden		3.329E-07	0.9267	0.649930	0.3989
2do Orden		2.397E-02	0.3554	0.000006	0.0003
Higuchi		7.147E-04	0.6313	304.800503	20.3003
Orden 0	B1 CD	7.582E-08	0.9283	12.350649	1.6293
1er Orden		9.366E-08	0.9430	0.050978	0.1278
2do Orden		3.861E-04	0.7052	0.000108	0.0023
Higuchi		6.643E-12	0.9868	2.268989	11.3241
Orden 0	B2 CD	7.301E-08	0.9288	33.558377	2.6955
1er Orden		7.164E-08	0.9460	0.045034	0.1235
2do Orden		3.201E-04	0.7158	0.000036	0.0013
Higuchi		7.180E-12	0.9866	6.295550	18.7285
Orden 0	B3 CD	1.849E-07	0.9158	45.970385	2.8822
1er Orden		2.982E-08	0.9547	0.040082	0.1277
2do Orden		1.203E-02	0.4321	0.000245	0.0020
Higuchi		6.674E-11	0.9800	10.929909	20.0920
Orden 0	C1 CD	1.579E-07	0.9182	27.793903	2.2759
1er Orden		7.012E-08	0.9462	0.048359	0.1283
2do Orden		3.434E-04	0.7119	0.000045	0.0015
Higuchi		3.717E-11	0.9820	6.113695	15.8617
Orden 0	D1 CD	9.342E-09	0.9510	10.867170	1.8676
1er Orden		4.521E-08	0.9507	0.036016	0.1159
2do Orden		2.190E-04	0.7361	0.000090	0.0022
Higuchi		1.043E-13	0.9938	1.371076	12.8802
Orden 0	D2 CD	1.684E-07	0.9172	19.505597	1.8946
1er Orden		4.721E-08	0.9503	0.047068	0.1319
2do Orden		7.957E-04	0.6609	0.000099	0.0020
Higuchi		2.807E-11	0.9829	4.030027	13.2163
Orden 0	D3 CD	1.389E-08	0.9473	6.808016	1.4235
1er Orden		1.580E-07	0.9368	0.048038	0.1174
2do Orden		2.983E-04	0.7197	0.000161	0.0029
Higuchi		2.135E-13	0.9930	0.910552	9.8309

CME: Cuadrado Medio del Error

**ANEXO 3B. Resultados de los análisis de ajuste de la cinética para la liberación de ibuprofeno. Lotes de Dispersión Sólida por fusión Fármaco-Excipiente (Ds)**

Modelo	Lote	ANOVA	R <sup>2</sup>	CME	Pendiente (Kd)
Orden 0	A1 CD	1.648E-06	0.8751	4.25004	0.7047
1er Orden		3.109E-08	0.9543	0.04353	0.1325
2do Orden		2.663E-04	0.7258	0.00025	0.0036
Higuchi		4.271E-09	0.9610	1.44823	4.9622
Orden 0	A2 CD	1.265E-07	0.9214	0.47407	0.3037
1er Orden		7.769E-08	0.9451	0.04564	0.1233
2do Orden		3.460E-04	0.7115	0.00256	0.0112
Higuchi		2.820E-11	0.9829	0.10323	2.1144
Orden 0	B1 CD	1.995E-07	0.9147	3.66243	0.8075
1er Orden		5.746E-08	0.9483	0.04387	0.1247
2do Orden		3.515E-04	0.7106	0.00034	0.0041
Higuchi		6.968E-11	0.9798	0.86566	5.6320
Orden 0	B2 CD	3.166E-08	0.9388	0.63246	0.4011
1er Orden		1.154E-07	0.9406	0.04523	0.1177
2do Orden		3.040E-04	0.7186	0.00176	0.0095
Higuchi		1.638E-12	0.9898	0.10552	2.7770
Orden 0	B3 CD	2.112E-10	0.9753	8.81328	2.3991
1er Orden		1.189E-06	0.9056	0.06543	0.1104
2do Orden		2.269E-04	0.7342	0.00008	0.0022
Higuchi		6.443E-15	0.9963	1.33283	16.3741
Orden 0	C1 CD	5.646E-09	0.9552	1.67980	0.7701
1er Orden		2.174E-07	0.9326	0.05122	0.1172
2do Orden		3.851E-04	0.7054	0.00071	0.0058
Higuchi		1.308E-14	0.9958	0.15921	5.3051
Orden 0	D1 CD	3.792E-10	0.9726	5.46646	1.7894
1er Orden		3.109E-07	0.9277	0.06366	0.1258
2do Orden		9.722E-04	0.6475	0.00040	0.0038
Higuchi		5.978E-18	0.9990	0.20889	12.2437
Orden 0	D2 CD	2.093E-07	0.9139	10.58426	1.3663
1er Orden		5.239E-08	0.9493	0.04689	0.1302
2do Orden		5.353E-04	0.6859	0.00015	0.0026
Higuchi		5.266E-11	0.9808	2.35721	9.5374
Orden 0	D3 CD	4.708E-08	0.9343	0.32730	0.2777
1er Orden		1.221E-07	0.9400	0.04752	0.1199
2do Orden		3.723E-04	0.7073	0.00378	0.0135
Higuchi		3.237E-12	0.9884	0.05752	1.9261

CME: Cuadrado Medio del Error



#### Consejo Directivo 2012

M. en C. Juana Leticia Rodríguez y Betancourt  
Presidenta  
Q.F.I. Deyanira Chifas Ramírez  
Vicepresidenta  
Dr. Cairo David Toledano Jaimes  
Director de Ciencia y Tecnología  
Q.F.B. Gabriela Meza Suárez  
Subdirectora de Ciencia y Tecnología  
Dra. María del Pilar Casas Díaz  
Directora de Comunicación  
Dr. Norberto Manjarez Álvarez  
Subdirector de Comunicación  
Dra. María Estela Meléndez Camargo  
Directora de Educación Continua  
Q.F.B. Dolores Gabriela Olvera del Río  
Subdirectora de Educación Continua  
IQ Jorge Pérez Morales  
Subdirector de Exposiciones  
Q.F.B. Victoria Ruizeco Nocetti  
Directora de Relaciones con la Autoridad  
Sanitaria  
Q.F.B. Rebeca Gloria Viveros Roa  
Subdirectora de Relaciones con la Autoridad  
Sanitaria  
Q.F.L. María de los Ángeles Vázquez Ramírez  
Directora de Relaciones con la Industria  
Farmacéutica  
Q.F.B. María Eugenia Linares Aguilar  
Subdirectora de Relaciones con la Industria  
Farmacéutica  
Dr. Alejandro Nieto Rodríguez  
Director de Relaciones con las Instituciones de  
Educación Superior  
M. en C. Edilberto Pérez Montoya  
Subdirector de Relaciones con las Instituciones  
de Educación Superior  
Ricardo Arturo Rojas Gómez  
Coordinador de la Representación Estudiantil  
del Valle de México

#### Consejo Científico

M. en C. Leticia Rodríguez y Betancourt  
Q.F.I. Deyanira Chifas Ramírez  
Dra. Carmen Giral Barnés  
Dr. Cairo David Toledano Jaimes  
Dra. Sara García Jiménez  
Dra. Dea Herrera Ruiz  
Q. María del Carmen Becerra Martínez  
M. en F. Giovanni Ramírez Bassal  
M. en F. Oscar Rosales Sánchez  
Dr. Norberto Manjarez Álvarez  
Q.F.L. Juana Luisa Castillo  
Dra. Paulina del Carmen Santaella Tafolla  
Dra. Ma. Estela Meléndez Camargo  
Dra. Pilar Casas Díaz  
Ing. Carlos Rodarte González

#### Consejo Editorial

Dr. Jean Mark Aïache (Francia)  
Dr. Aquiles Arancibia (Chile)  
Dr. Tomás Arias (Panamá)  
Dr. Francisco Giral (México) †  
Dra. Carmen Giral Barnés (México)  
Dr. Alberto Herreros de Tejada (España)  
Dra. Helgi Jung Cook (México)  
Dr. Gregory T. Knipp (EUA)  
Dr. Jaime Krevzov Jinich (México)  
Dra. Gleiby Melchor (Cuba)  
Dr. Camilo Ríos (México)  
Dr. Salomón Stavchansky (EUA)  
Dra. Sandra Suárez (EUA)  
Dra. Ana Isabel Torres (España)

#### Comité Editorial

##### Editora

Dra. Dea Herrera Ruiz

##### Co-Editores

Dra. Ma. Josefa Bernad Bernad  
Dra. Inés Fuentes Noriega  
Dr. Vicente Jesús Hernández Abad  
Dr. Norberto Manjarez Álvarez  
Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez  
Dr. Thomas R. F. Scior Jung

##### Asistente Editorial

Q.F.B. Norma Chong Ramírez  
nmcf@afmac.org.mx

##### Diseño

L.A.V. Carlos Raziel Leños Castillo

La Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas está indexada a: International Pharmaceutical Abstracts, Chemical Abstracts, EMBASE de Excerpta Medica, Latindex, Índice de Revistas Mexicanas de Investigación Científica y Tecnológica del CONACyT (expediente No. 66688) y a la Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Redalyc)

La Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas es el órgano oficial de difusión técnica-científica de la Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

Se publica trimestralmente y se distribuye en forma gratuita en México y Latinoamérica.

Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de sus autores.

Toda correspondencia deberá enviarse a:

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.  
Nicolás San Juan 1511. Col. Del Valle, 03100,  
México, D.F. Tel. 9183 2060. correo electrónico:  
nmcf@afmac.org.mx

La reproducción parcial o total del contenido de este número podrá hacerse previa aprobación del editor y mención de la revista.

Dirección General de Derechos del Autor N°  
302B-102 Certificación de Licitud de Título y  
Contenido N° 3222 y 2852 respectivamente. ISSN:  
1870-0195

Exp. 1/431\*87\*/5153 del 8 de febrero de 1988



## CARTEL TF-9



Efecto del tipo de Compritol® sobre las propiedades mecánicas de tabletas de Ibuprofeno, mediante diseño simplex

Gutiérrez Z. Ana Carolina,<sup>1</sup> Garzón S. María de Lourdes,<sup>2</sup> Quirino B. Carlos Tomás,<sup>2</sup> Ramos M. Carlos.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Maestría en Ciencias Farmacéuticas, UAM-Xochimilco  
<sup>2</sup> Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-Xochimilco  
<sup>3</sup> Quality Systems

**Introducción:** El desempeño de los componentes es crítico para el diseño de tabletas orales de liberación sostenida, para lo cual se utilizan cada vez más los excipientes lipídicos. De la familia de los gliceril behenatos, el Compritol® 888ATO ha sido más estudiado, sin embargo el Compritol® HD5ATO reúne propiedades que pueden ser útiles para tal fin.

**Objetivo:** Evaluar mediante un diseño simplex centroide, del efecto de dos tipos de Compritol® sobre las propiedades mecánicas de tabletas de *Ibuprofeno* para liberación sostenida.

**Material y método:** Diseño simplex con q=3 (Compritol® 888ATO, Compritol® HD5ATO y Avicel®). Se elaboraron tabletas por compresión directa a 2000 psi por 10s en una prensa instrumentada, a partir de las mezclas físicas y las dispersiones sólidas (fusión fármaco-excipiente), conteniendo. Se midió la fuerza de expulsión (FE), la dureza (basal, 24 h y 7 días), así como la friabilidad. El diseño y análisis estadístico de los datos se realizó con el programa DX6 y SPSS.

**Resultados y discusión:** Se observaron diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) entre la FE de lotes elaborados con los componentes puros y los formulados con diferentes proporciones de los excipientes, así como entre técnicas de elaboración, siendo menor en las dispersiones sólidas. La dureza de las tabletas de mezclas físicas se incrementó con la proporción de Avicel® y disminuyó con el aumento de C-888 y de C-HD5. El tiempo después de la elaboración, también tuvo efecto en la dureza. El porcentaje de friabilidad de todos los lotes fue inferior al 1%.

**Conclusiones:** El diseño Simplex fue útil para determinar el efecto de los componentes de la formulación, sobre las propiedades mecánicas de las tabletas. El uso de uno o ambos tipos de Compritol® en proporción mayor al 16%, así como la técnica de elaboración, tuvo efecto sobre la dureza y la FE de las tabletas de *Ibuprofeno*.

## CARTEL TF-10



Efecto del tipo de Compritol® y la técnica de elaboración sobre la disolución de Ibuprofeno en matrices de liberación modificada

Gutiérrez Z. Ana Carolina,<sup>1</sup> Garzón S. María de Lourdes,<sup>2</sup> Quirino B. Carlos Tomás,<sup>2</sup> Noguez M. Norma Angélica.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Maestría en Ciencias Farmacéuticas, UAM-Xochimilco  
<sup>2</sup> Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-Xochimilco

**Introducción:** El Compritol® 888ATO es utilizado en tabletas como lubricante y aglutinante, en concentraciones de 1-3% y en proporciones superiores al 10% para tabletas de liberación modificada. Las propiedades del Compritol® HD5ATO también podrían ser útiles en el control de la liberación. Por lo anterior, y considerando la utilidad terapéutica del *Ibuprofeno* en padecimientos crónicos (teniendo una vida media corta), resulta interesante su uso en formulaciones de liberación modificada que mejoren su biodisponibilidad y prolonguen la actividad del fármaco.

**Objetivo:** Estudiar el efecto de dos tipos de Compritol® y dos técnicas de elaboración, sobre la disolución de *Ibuprofeno* a partir de matrices orales de liberación sostenida.

**Material y método:** Se elaboraron lotes de tabletas por compresión directa de mezclas físicas y de dispersiones sólidas fármaco-excipiente, conteniendo dos tipos de Compritol® (888 y HD5), así como Avicel® PH102. Se realizaron pruebas de disolución del durante 24 h en medio ácido y alcalino con el método 2 de la USP, se compararon estadísticamente los perfiles de disolución. Se evaluó el comportamiento térmico de los lotes por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopía infrarroja (IR) para identificar la presencia de interacciones fármaco-excipiente y entre las dispersiones sólidas.

**Resultados y discusión:** Se observaron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los perfiles de disolución de acuerdo a la proporción y tipo de Compritol®. Las tabletas elaboradas con las dispersiones sólidas presentaron menor disolución que las elaboradas por compresión directa. Todos los perfiles se ajustan a una cinética de raíz cuadrada (Higuchi). Los análisis de DSC e IR indicaron la formación de dispersiones sólidas en los lotes obtenidos por la técnica de fusión.

**Conclusiones:** El tipo y proporción de Compritol®, así como la técnica de elaboración influyen significativamente en la liberación de *ibuprofeno*. La liberación del activo a partir de las matrices con Compritol® sigue un mecanismo de difusión.

