



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

**“EVALUACIÓN DE UN AGENTE DISPERSANTE SOBRE
LA LIBERACIÓN DE IBUPROFENO DESDE
COMPRIMIDOS MATRICIALES LIPÍDICOS.”**

Memoria para optar al título de

Químico Farmacéutico

CONSTANZA BEATRIZ BOISSET ESPINOZA

Profesor Patrocinante

Prof. Q.F Edda Costa Castro
Fac. Cs. Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Director de Tesis

Prof. Q.F Edda Costa Castro
Fac. Cs. Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Santiago de Chile

2012

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN.....	3
HIPÓTESIS	10
OBJETIVO GENERAL.....	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
MATERIALES Y MÉTODOS	11
Materiales	
Materias primas y reactivos.....	11
Equipos	11
Métodos	
Curva de calibración.....	12
Manufactura de matrices de Precirol [®] ATO 5 – ibuprofeno.....	12
Manufactura de matrices de Precirol [®] ATO 5 – ibuprofeno – Labrasol [®]	12
Manufactura de matrices de Compritol [®] 888 ATO - ibuprofeno	13
Manufactura de matrices de Compritol [®] 888 ATO – ibuprofeno – Labrasol [®]	13
Propiedades reológicas de las mezclas de matrices granuladas con excipientes para compresión	13
1. Ángulo de reposo (θ).....	13
2. Velocidad de flujo	14
3. Densidad bulk (densidad de polvo esponjado)	15
4. Densidad de consolidación (densidad de polvo apelmazado).....	15
5. Índice de compresibilidad o índice de <i>Carr</i> (IC).....	16
Elaboración y evaluación de comprimidos de liberación prolongada	16
1. Uniformidad de dosificación según variación de peso	16
2. Dureza	17
3. Friabilidad	18
4. Peso promedio	18
5. Espesor y diámetro.	18

Determinación de perfiles de liberación de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales	19
Procedimiento	19
Cuantificación de las muestras	19
Mecanismos de liberación	20
Comparación de perfiles de liberación	21
Análisis estadístico	22
Determinación de perfiles de erosión	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
Curva de calibración	23
Composición de las matrices lipídicas	24
Composición de comprimidos de liberación prolongada.....	24
Caracterización de polvos para compresión.....	25
Controles de calidad efectuados a comprimidos matriciales	26
Perfiles de liberación de ibuprofeno desde comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol®ATO 5 y en mezclas con Labrasol®	29
Perfiles de liberación de ibuprofeno desde comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol®888 ATO	30
Mecanismos de liberación de ibuprofeno desde comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol®ATO 5	31
Mecanismos de liberación de ibuprofeno desde comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol®888 ATO	33
Factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) de comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol®ATO 5	35
Factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) de comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol®888 ATO	35
Perfiles de erosión de comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol®ATO 5	36
Perfiles de erosión de comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol®888 ATO	37
CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXOS.....	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1: Estructura molecular de ibuprofeno	8
Figura N°2: Método para medir el ángulo de reposo.....	13
FiguraN°3: Curva de calibración para el análisis de ibuprofeno por espectrofotometría a 222 nm	23
Figura N°4: Perfiles de liberación comparativos de comprimidos matriciales en base a Precirol®ATO 5 y con distintas concentraciones de Labrasol®	29
Figura N° 5: Perfiles de liberación comparativos de comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO y con distintas concentraciones de Labrasol®	30
Figura N°6: Perfiles de erosión de los comprimidos matriciales en base a Precirol®ATO 5	37
Figura N°7: Perfiles de erosión de los comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO.....	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1: Ventajas y desventajas de los excipientes lipídicos Gelucire®	7
Tabla N°2: Clasificación de fármacos según SCB	9
Tabla N°3: Condiciones experimentales de cinética de disolución	19
Tabla N°4: Modelos matemáticos de orden cinéticos cero y orden cinético uno	20
Tabla N°5: Ajustes matemáticos para los modelos de liberación de <i>Higuchi</i> y de <i>Hixson-Crowell</i>	20
Tabla N°6: Absorbancias de las soluciones elaboradas para la curva de calibración.	23
Tabla N°7: Composición de las matrices lipídicas para granulación.....	24
Tabla N°8: Composición de la formulación base para compresión directa.....	24
Tabla N°9: Propiedades reológicas para cada formulación utilizada en compresión directa	25
Tabla N°10: Controles de calidad efectuados a comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5	27
Tabla N°11: Controles de calidad efectuados a comprimidos matriciales en base a Compritol® 888 ATO.....	27
Tabla N°12: Valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5 ajustados a modelos cinéticos de orden cero y orden uno.....	31
Tabla N°13: Valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5 ajustados a modelos de liberación de <i>Higuchi</i> y <i>Hixson-Crowell</i>	32
Tabla N°14: Valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales en base a Compritol® 888 ATO ajustados a modelos cinéticos de orden cero y orden uno	33
Tabla N°15: Valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO ajustados a modelos de liberación de <i>Higuchi</i> y <i>Hixson-Crowell</i>	34
Tabla N°16: Valores de los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2) para comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5	35
Tabla N°17: Valores de los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2) para comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO	36
Tabla N°18: Porcentajes de erosión de los comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5 con sus respectivos tiempos de muestreo.....	36
Tabla N°20: Porcentajes de erosión de los comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO con sus respectivos tiempos de muestreo	37

ÍNDICE DE ANEXOS

Tabla I Propiedades reológicas de las mezclas para compresión directa para la elaboración de comprimidos de liberación controlada de ibuprofeno usando como matriz lipídica Precirol [®] ATO 5.....	43
Tabla II Propiedades reológicas de las mezclas para compresión directa para la elaboración de comprimidos de liberación controlada de ibuprofeno usando como matriz Compritol [®] 888 ATO.....	43
Tabla III Uniformidad de contenido para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol [®] ATO 5 (P ₀) y Precirol [®] ATO 5 + 0,05% de Labrasol [®] (P ₁).....	44
Tabla IV Uniformidad de contenido para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol [®] ATO 5 + 0,1% de Labrasol [®] (P ₂) y Precirol [®] ATO 5 + 0,25% de Labrasol [®] (P ₃).....	45
Tabla V Uniformidad de contenido para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol [®] 888 ATO (C ₀) y Compritol [®] 888 ATO + 0,05% de Labrasol [®] (C ₁).....	46
Tabla VI Uniformidad de contenido para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol [®] 888 ATO + 0,1% de Labrasol [®] (C ₂) y Compritol [®] 888 ATO + 0,25% de Labrasol [®] (C ₃).....	47
Tabla VII Controles de peso y dureza para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol [®] ATO 5 (P ₀) y Precirol [®] ATO 5 + 0,05% de Labrasol [®] (P ₁).....	¡Error! Marcador no definido.8
Tabla VIII Controles de peso y dureza y para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como como matriz lipídica Precirol [®] ATO 5 + 0,1% de Labrasol [®] (P ₂) y Precirol [®] ATO 5 + 0,25% de Labrasol [®] (P ₃).....	49
Tabla IX Controles de peso y dureza para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol [®] 888 ATO (C ₀) y Compritol [®] 888 ATO + 0,05% de Labrasol [®] (C ₁).....	50
Tabla X Controles de peso y dureza para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol [®] 888 ATO + 0,1% DE Labrasol [®] (C ₂) y Compritol [®] 888 ATO + 0,25% de Labrasol [®] (C ₃).....	51
Tabla XI Controles de espesor y diámetro para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol [®] ATO 5 (P ₀) y Precirol [®] ATO 5 + 0,05% de Labrasol [®] (P ₁).....	52
Tabla XII Controles de espesor y diámetro y para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como como matriz lipídica Precirol [®] ATO 5 + 0,1% de Labrasol [®] (P ₂) y Precirol [®] ATO 5 + 0,25% de Labrasol [®] (P ₃).....	53

Tabla XIII Controles de espesor y diámetro para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol® 888 ATO (C ₀) y Compritol® 888 ATO + 0,05% de Labrasol® (C ₁)	54
Tabla XIV: Controles de espesor y diámetro para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol® 888 ATO + 0,1% de Labrasol® (C ₂) y Compritol® 888 ATO + 0,25% de Labrasol® (C ₃).....	55
Tabla XV Controles de friabilidad para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5.....	55
Tabla XVI Controles de friabilidad para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol® 888 ATO	56
Tabla XVII Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación P ₀	56
Tabla XVIII Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación P ₁	57
Tabla XIX Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación P ₂	57
Tabla XX Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación P ₃	58
Tabla XXI Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación C ₀	58
Tabla XXII Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación C ₁	59
Tabla XXIII Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación C ₂	59
Tabla XXIV: Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación C ₃	60

RESUMEN

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada han permitido optimizar los resultados clínicos de las terapias y de los recursos tecnológicos y económicos. Estas formas farmacéuticas se pueden obtener a partir de sistemas matriciales, como las matrices lipídicas, como por ejemplo las de nombre comercial Gelucire[®], (Gattefossé S.A.) que corresponden a mezclas de glicéridos con ésteres de polietilenglicol (PEG).

Las características de cesión de estas matrices pueden modificarse mediante el uso de productos tales como agentes dispersantes promotores de la biodisponibilidad, como por ejemplo Labrasol[®] (Gattefossé S.A.). El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de diferentes concentraciones de este agente dispersante sobre la liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales lipídicos en base a Precirol[®]ATO 5 (formulaciones: P₀, P₁, P₂ y P₃) y Compritol[®]888 ATO (formulaciones: C₀, C₁, C₂ y C₃).

Los perfiles de liberación fueron evaluados mediante cinéticas de disolución y los datos se analizaron y ajustaron a los órdenes cinéticos (cero y primer orden) y mecanismos de liberación del fármaco de acuerdo al modelo de *Higuchi* y el de *Hixson-Crowell*.

Los resultados de los perfiles de liberación de las matrices mostraron un aumento en el porcentaje de cesión del fármaco a medida que aumentaban las concentraciones del dispersante. Esto fue analizado a través del cálculo del factor de diferencia (f_1) y el de similitud (f_2), dando como resultado que los perfiles de los comprimidos en base a Precirol[®] ATO 5 fueron diferentes, tomando como referencia la formulación P₀. Por otro lado, los comprimidos basados en Compritol[®] 888 ATO resultaron presentar perfiles de liberación similares, tomando como referencia la formulación C₀.

EVALUATION OF A DISPERSING AGENT ON RELEASE OF IBUPROFEN FROM LIPIDIC MATRICES TABLETS

SUMMARY

The extended-release dosage forms have led to better clinical outcomes of therapies and the technological and economic resources. These pharmaceutical forms can be obtained from matrix systems, among which the lipid matrices, such as the trade name Gelucire[®] (Gattefosse SA) corresponding to mixtures of glycerides with esters of polyethylene glycol (PEG).

Release characteristics of these matrices can be modified through the use of dispersing agents such as promoters of bioavailability, such as Labrasol[®] (Gattefosse SA). The purpose of this study was to evaluate the effect of different concentrations of the dispersant on the release of ibuprofen from lipidic matrices tablets based on Precirol[®] ATO 5 (formulations: P₀, P₁, P₂ and P₃) and Compritol[®] 888 ATO (formulations : C₀, C₁, C₂ and C₃).

Release profiles were evaluated using dissolution test and the data were analyzed to obtain the kinetics order and mechanisms of drug release pattern according to *Higuchi* and *Hixson-Crowell*.

The results of the release profiles of the matrices showed an increase in the percentage of drug release as increasing concentrations of the dispersant. This was analyzed by calculating the difference factor (f_1) and similarity factor (f_2), with the result that the profiles of the tablets based on Precirol[®] ATO 5 were different, with reference to the formulation P₀. Moreover, the tablets based on Compritol[®] 888 ATO were present similar release profiles, with reference to the formulation C₀.

INTRODUCCIÓN

En cualquier tratamiento terapéutico, el objetivo es obtener un efecto con pequeñas dosis y, si es posible, sin efectos adversos para el paciente. Estos aspectos repercuten directamente no solo en el bienestar del paciente, sino también en la adherencia al tratamiento que éste demuestre.

Una forma de lograr estos objetivos es desarrollar formas farmacéuticas que sean capaces de controlar la liberación de fármacos, ya sea para mantener sus niveles plasmáticos por un tiempo más prolongado, o para mejorar su biodisponibilidad al evitar su degradación o para lograr su liberación en lugares específicos del sistema gastrointestinal.

Si se realiza una comparación entre las formas farmacéuticas de liberación controlada respecto a las de liberación inmediata se pueden mencionar varias ventajas, como por ejemplo ^(1,2):

- Disminución del número de tomas diarias por parte del paciente.
- Utilización de una menor cantidad de principio activo (p.a.), lo cual promueve:
 - Disminuir los efectos adversos dosis-dependientes, ya sean locales o sistémicos.
 - Minimizar la posibilidad de pérdida de efecto del fármaco en tratamientos crónicos.
- Mejorar la eficiencia de los tratamientos mediante:
 - La reducción de fluctuaciones en los niveles plasmáticos del fármaco.
 - La mejora de la biodisponibilidad de ciertos p.a.
- Economizar recursos.

Para lograr controlar la liberación de fármacos, el uso de sistemas matriciales constituye una alternativa de importancia, pues la obtención de estas formas farmacéuticas se puede realizar con metodologías convencionales y menos costosas.

Los sistemas matriciales son agrupaciones poliméricas que retardan y/o regulan la liberación de los fármacos, los cuales difunden al medio según las leyes de difusión y erosión. ^(3,4).

Existen diferentes excipientes para elaborar estos sistemas dentro de los cuales los lipídicos fueron de interés para el desarrollo de este trabajo.

Matrices lipídicas

Son sistemas matriciales formados por excipientes glicéridos (principalmente saturados), ácidos y alcoholes de bajo peso molecular y ceras (ésteres de alcoholes y ácidos grasos superiores), las cuales suelen ser de origen natural.

En general, es conveniente que estos excipientes sean bien tolerados por el organismo, además de ser sólidos a temperatura ambiente y que no fundan a temperatura corporal. Sin embargo, a pesar de que la gran mayoría de estos excipientes comparten estas tres características, existen otros aspectos en los cuales presentan diferencias, como por ejemplo: punto de fusión, consistencia, hidrofilia y sensibilidad enzimática, lo cual permite obtener matrices con diversas cualidades según las mezclas que se realicen ^(3,4).

La liberación del fármaco desde estas matrices se produce por mecanismos de erosión y difusión, predominando un mecanismo sobre otro dependiendo de las características del excipiente.

Las matrices lipídicas no digeribles se comportan de forma similar a las matrices inertes, por lo que el p.a. será entregado al medio mediante un proceso de canalización. Por otro lado, cuando las matrices son digeribles la liberación del p.a. se realiza mediante un proceso de erosión, el cual está controlado por dos fenómenos: hidrólisis grasa o lipólisis y la difusión del p.a.

Para obtener estas matrices, en primer lugar se debe obtener un polvo o granulado, el cual se puede lograr por diversos procesos, como por ejemplo ⁽⁴⁾:

- Inclusión por fusión y congelamiento
- Disolución y evaporación de disolventes
- Congelamiento por atomización (*spray congealing*)
- Secado por atomización (*spray drying*)

Entre los excipientes que se utilizan para formar estas matrices se mencionan los siguientes:

- *Aceites naturales hidrogenados*: aceite de semilla de algodón, soja, palma y castor.
- *Ceras*: cera microcristalina, cera carnauba, cera de abeja.
- *Alcoholes*: alcohol cetílico, alcohol estearílico.
- Monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, polietilenglicol (PEG) y monoestearatos de PEG, entre otros ^(1,3,5).

Las matrices obtenidas con estos excipientes suelen presentar varias desventajas, como por ejemplo:

- Corto tiempo de preservación por la inestabilidad oxidativa.
- Riesgo de estratificación de los productos formados por una mezcla de excipientes lipídicos.
- En el caso de los lípidos no digeribles, existe un porcentaje de p.a. que no es liberado al medio.
- Tiempos de disolución irregulares, debido a que, por la alta cantidad de glicéridos libres, la probabilidad de generación de polimorfos dentro de la matriz lipídica es alta, debido a un proceso de enfriamiento rápido ^(3,5).

Una forma de solucionar estas desventajas ha sido la incorporación de excipientes como antioxidantes o adición de agentes lipídicos potenciadores de la biodisponibilidad, de forma de aumentar la entrega de p.a.

Otra forma de disminuir estas desventajas es mediante el uso de lípidos constituidos por mezclas de glicéridos y ésteres polioxietilénicos, entre los que se encuentran una serie de excipientes comercializados como Gelucire[®] (3,4,5).

Promotores de la biodisponibilidad

Para aumentar la biodisponibilidad desde las matrices a base de Gelucire[®] se pueden utilizar excipientes que promuevan la solubilización del fármaco (3).

Uno de los que cumple con estas características es el Labrasol[®] el cual se obtiene por alcoholisis parcial de triglicéridos de cadena media (ácido caprílico y cáprico, principalmente) con polietilenglicol (PEG), resultando una mezcla de mono-, di- y triglicéridos y mono- y diésteres de PEG (PM 200-400) (6).

El Labrasol[®] se presenta como un líquido oleoso de color amarillo y con un BHL de 14, por lo que se considera soluble en agua a 20°C (7).

Excipientes formadores de matrices lipídicas

Los excipientes actualmente más utilizados en las matrices lipídicas son los glicéridos poliglicólicos saturados, denominados Gelucire[®], que corresponden a una serie de excipientes grasos constituidos por mezclas de glicéridos y ésteres polioxietilénicos, que se obtienen de la esterificación de aceites vegetales saturados con polietilenglicol (PEG) de peso molecular variable, en presencia de nitrógeno. El resultado es la separación de los ácidos grasos desde el glicerol y unión a polietilenglicol (PEG) a través de los grupos –OH terminales del PEG. Por lo tanto, dentro del grupo se dispone de sustancias lipídicas con diferentes propiedades, donde destacan principalmente su punto de fusión y su BHL, los cuales se encuentran reflejados en los dos números que forman la nomenclatura de estos excipientes (4, 8).

Las ventajas y desventajas generales de estos excipientes dependen no solo de su composición, sino también se ven influenciadas por los procesos de manufactura a los que sean sometidos (Tabla N°1) (4,9).

Ventajas	Desventajas
La amplia gama de <i>Gelucire</i> [®] permite escoger el o la mezcla más adecuada para la formulación, ya sea por el proceso de manufactura o por el tipo de liberación del p.a.	Dependiendo del tiempo y la temperatura de enfriamiento aplicada en el proceso de manufactura, aquellos <i>Gelucire</i> [®] que tienen un alto porcentaje de glicéridos libres pueden presentar especies polimorfas.
Facilitan la generación de formas farmacéuticas con fármacos hidro o liposolubles, líquidos, delicuescentes, inestables o higroscópicos.	

Tabla N°1: Ventajas y desventajas de los excipientes lipídicos *Gelucire*[®] (4,9)

Los *Gelucire*[®] que se utilizarán en este trabajo son: *Gelucire*[®] 54/02, también denominado como *Precirol*[®]ATO 5, y *Gelucire*[®] 70/02, comercializado como *Compritol*[®]888 ATO, ambos ampliamente utilizados en sistemas de liberación controlada (SLC).

Precirol[®] ATO 5

Este excipiente también se conoce como diestearato de glicerilo, y se presenta en forma de polvo ceroso, de color blanquecino y olor tenue. Presenta un punto de fusión entre 53 y 57°C y un BHL de 2.

En esta variedad de *Gelucire*[®] predominan los ácidos grasos palmítico (C₁₆) y esteárico (C₁₈), y no posee ésteres de PEG.

Además de ser usado como formador de matrices semisólidas, se utiliza como protector contra la degradación oxidativa e hidrolítica, y como agente enmascarante en recubrimiento, y, además, como lubricante en el llenado de cápsulas (7,10).

Compritol[®]888 ATO

El *Compritol*[®]888 ATO, también denominado behenato de glicerilo, se presenta como un polvo blanco con un olor tenue, posee un punto de fusión entre 69 y 74°C y un BHL de 2.

En este excipiente predominan los ácidos grasos de cadena larga, como el behenato (C₂₂), lo que explica su alto punto de fusión (7,11,12).

Además de su uso como formador de matrices, tiene buenas propiedades lubricantes para comprimidos y cápsulas, y también puede ser utilizado en procesos de recubrimiento como barrera lipídica ⁽⁷⁾.

Ibuprofeno

El ibuprofeno, farmacológicamente, es un antiinflamatorio no esterooidal (AINEs) y posee características analgésicas y antipiréticas.

La fórmula molecular de este principio activo es $C_{13}H_{18}O_2$, y su estructura molecular se presenta en la Figura N°1

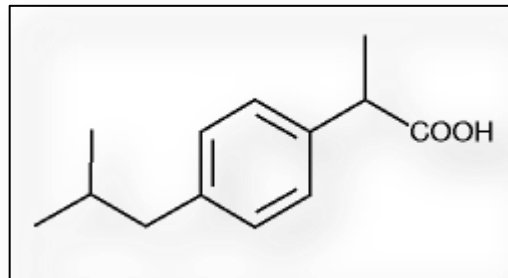


Figura N°1: Estructura molecular de ibuprofeno.

Presenta un peso molecular de 206,28, pKa 5,2 y un punto de fusión de 75°C. Su aspecto es de polvo cristalino de color blanco, con un olor ligero y sabor característico. Es ligeramente soluble en agua y muy soluble en alcohol y en otros solventes orgánicos. Este compuesto no debe tener menos del 97% ni más del 103% de $C_{13}H_{18}O_2$ ^(2,13).

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) se basa en la necesidad de categorizar los fármacos según dos aspectos fundamentales para la biodisponibilidad: su disolución en los fluidos del TGI y su permeabilidad a través de las membranas. En la Tabla N°2 se presenta la clasificación de los fármacos según el SCB ⁽¹⁴⁾.

Categoría	Solubilidad	Permeabilidad
Clase I	Alta*	Alta**
Clase II	Baja	Alta**
Clase III	Alta*	Baja
Clase IV	Baja	Baja
* La dosis máxima disponible del p.a. en una forma farmacéutica sólida es soluble en 250 mL de medio acuoso a pH 1-7,5. ** El grado de absorción en el TGI humano es igual o mayor al 90%.		

Tabla N°2: Clasificación de fármacos según SCB ⁽¹⁴⁾

De acuerdo al SCB este fármaco se clasifica como Clase II. Por lo tanto, es interesante evaluar la incorporación de excipientes que actúen como dispersantes en comprimidos elaborados con sistemas lipídicos.

HIPÓTESIS

Se postula como hipótesis que el uso de un agente dispersante, promotor de la biodisponibilidad, incrementaría los perfiles de liberación de ibuprofeno incorporado en comprimidos matriciales con diferentes excipientes lipídicos -Precirol[®]ATO 5 y Compritol[®]888 ATO-.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de un agente dispersante sobre la liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales lipídicos de liberación prolongada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Elaborar comprimidos matriciales con diferentes excipientes lipídicos -Precirol[®]ATO 5 y Compritol[®]888 ATO- que contengan ibuprofeno en una dosis de 200 mg.
2. Elaborar comprimidos matriciales similares a los anteriores que incluyan Labrasol[®] en concentraciones de 0,05; 0,1 y 0,25%.
3. Evaluar y comparar los perfiles de liberación de ibuprofeno desde los comprimidos elaborados.
4. Establecer los mecanismos de liberación del fármaco desde los sistemas matriciales en estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Materiales

Materias primas y reactivos:

- Ibuprofeno p.a. grado 50 USP/BP.
- Diestearato de glicerilo (Precirol[®]ATO 5).
- Behenato de glicerilo (Compritol[®]888 ATO).
- Macrogolglícrido de caprilcaproilo (Labrasol[®])
- Ácido clorhídrico 37% p.a. Merck S.A.
- Hidróxido de sodio p.a. Merck S.A.
- Fosfato de potasio monobásico p.a. Merck S.A.
- Óxido de silicio coloidal (Aerosil[®]200) Degussa, Alemania.
- Celulosa microcristalina (Avicel[®]), distribuido por Droguería Munnich Ltda.
- Fosfato tricálcico, distribuido por Droguería Munnich Ltda.

Equipos:

- Batería de tamices *U.S.A. Standard Testing Sieve* A.S.T.M.E. II.
- Balanza analítica *Dewer Instrument*[®]
- Balanza granataria *RADWAG Wagi elektroczone* modelo WTB 200.
- Tableteadora *Hanseaten Wilhem Fette Type E.I.*
- Durómetro *Erweka tipo TBT/S vertical*
- Friabilómetro *Erweka tipo TAP*
- Agitador *Heidolph*[®] modelo 50111
- Agitador *Stuart Scientific Stirrer*[®] modelo SS10
- Placa calefactora *Stuart*[®] *Heat-Stir* modelo CB162
- Baño termorregulado *Labtech*[®] modelo LW-111D
- Equipo medidor de pH *Hanna Instruments*[®] modelo H111
- Medidor de volumen aparente ERWEKA modelo SVM20
- Equipo de disolución *Pharma Test*[®] modelo PTWS III.
- Espectrofotómetro *SPECTRONIC*[®] modelo GENESYS 5.

Métodos

Curva de calibración⁽¹⁵⁾

Se pesaron 15,7 mg de estándar de ibuprofeno, que fueron llevados a un matraz aforado de 200 mL, y se agregó solución tampón (*buffer*) fosfato (pH 7,2) hasta completar volumen, obteniéndose una solución madre de 78,5 µg/mL.

De esta solución madre se tomaron alícuotas de 1, 2, 3, 4 y 5 mL con pipetas volumétricas. Cada alícuota fue llevada a matraces de 25 mL y se diluyó con *buffer* fosfato (pH 7,2), obteniendo concentraciones finales de 3, 6, 9, 13 y 16 µg/mL respectivamente.

Cada solución fue analizada por espectrofotometría UV a 222 nm en cubetas de cuarzo de 1 cm.

Manufactura de matrices de Precirol® ATO 5 – ibuprofeno^(12, 15)

Se calentó Precirol® ATO 5 a una temperatura de 74°C (20°C sobre su punto de fusión), en un baño termostático por una hora para eliminar su estructura cristalina.

Pasado este tiempo se adicionó ibuprofeno (previamente tamizado) bajo agitación continua de 86 r.p.m. por media hora. Una vez homogénea la mezcla, ésta se vació en moldes, dejando que solidificara a temperatura ambiente por 24 horas para minimizar la aparición de estructuras polimorfas de la matriz lipídica. Por último, las matrices fueron granuladas hasta la obtención de un polvo capaz de pasar a través de un tamiz N°16.

Manufactura de matrices de Precirol® ATO 5 – ibuprofeno – Labrasol®

Para la elaboración de estas matrices se siguió el procedimiento anterior, con la diferencia que, además de Precirol® ATO 5 e ibuprofeno, se adicionó Labrasol® a la formulación. Las concentraciones utilizadas de Labrasol® fueron de 0,05%, 0,1% y 0,25%.

Manufactura de matrices de Compritol®888 ATO - ibuprofeno^(12, 15)

Se calentó Compritol®888 ATO a una temperatura de 90°C (20°C sobre su punto de fusión), en un baño termostático por una hora para eliminar su estructura cristalina.

Pasado este tiempo se adicionó ibuprofeno (previamente tamizado) bajo agitación continua de 86 r.p.m. por media hora. Una vez homogénea la mezcla, ésta se vació en moldes, dejando que solidificara a temperatura ambiente por 24 horas para minimizar la aparición de estructuras polimorfas de la matriz lipídica. Por último, las matrices fueron granuladas hasta la obtención de un polvo capaz de pasar a través de un tamiz N°16.

Manufactura de matrices de Compritol®888 ATO – ibuprofeno – Labrasol®

Para la elaboración de estas matrices se siguió el procedimiento anterior, con la diferencia que, además de Compritol®888 ATO e ibuprofeno, se adicionó Labrasol® a la formulación. Las concentraciones utilizadas de Labrasol® fueron de 0,05%, 0,1% y 0,25%.

Propiedades reológicas de las mezclas de matrices granuladas con excipientes para compresión^(3, 13).

1. Ángulo de reposo (θ)

Corresponde al ángulo máximo entre la superficie de un cono formado por el polvo y el plano horizontal, como se muestra en la Figura N°2.

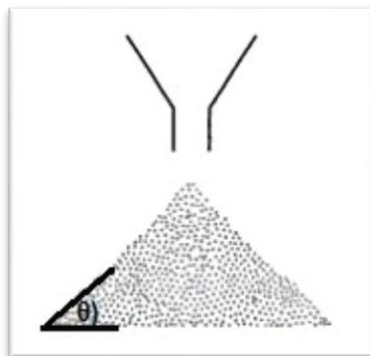


Figura N°2: Método para medir el ángulo de reposo ⁽³⁾.

Para obtener este valor se pasaron 30 g de la mezcla de polvos a través de un embudo, cuyo vástago debe tener una longitud de 20 mm y un diámetro de 6 mm. La altura del embudo se reguló de tal modo que el extremo inferior del vástago quede a 0,5 cm del extremo superior del cono que forma el polvo. El polvo pasó a través del embudo, escurriendo totalmente sobre una superficie plana. Luego se midió la altura máxima del cono formado por el polvo y el diámetro que se formó en la superficie donde se realizó la prueba. El ángulo de reposo se determinó de la siguiente forma:

$$\theta = \arctg(h/r)$$

donde:

θ : ángulo de reposo

h: altura del cono

r: radio del cono

Cuando los valores de este ángulo están entre 25° y 40° los polvos evaluados presentan propiedades de flujo que van desde excelentes a adecuadas para la fabricación, mismas propiedades que van decayendo a medida que aumenta el valor de este ángulo. Cabe destacar que según la literatura se ha logrado fabricar con polvos que presentan ángulos de reposo entre 40° y 50°, pero más allá de estos valores se hace muy difícil el proceso de fabricación.

2. Velocidad de flujo.

Se determinó midiendo el tiempo que demoraron en escurrir 30 gramos de polvo desde el embudo usado en la determinación del ángulo de reposo. El resultado se expresó en gramos/segundos.

3. Densidad *bulk* (densidad de polvo esponjado)

Se colocaron entre 20 y 30 gramos de la mezcla de polvos para compresión en una probeta plástica de 100 mL y se midió el volumen ocupado esta mezcla. La densidad *bulk* se obtuvo a través de la siguiente fórmula:

$$D_b = \frac{P_m}{V_b}$$

donde:

D_b : Densidad *bulk*

P_m : Peso muestra

V_b : Volumen medido en la probeta

4. Densidad de consolidación (densidad de polvo apelmazado)

Se colocaron entre 20 y 30 gramos en una probeta plástica de 100 mL, luego esta probeta es puesta en el equipo medidor de volumen aparente *ERWEKA*, el cual la golpea durante 3 minutos, en intervalos de 2 segundos. Para calcular la densidad de consolidación se divide el peso de la muestra por el volumen medido en la probeta tras el proceso de acomodación de las partículas:

$$D_c = \frac{P_m}{V_c}$$

donde:

D_c : Densidad de consolidación

P_m : Peso muestra

V_c : Volumen de consolidación

5. Índice de compresibilidad o índice de *Carr* (IC)

Corresponde a una relación adimensional entre las densidades *bulk* (D_b) y de consolidación (D_c), y proporciona información sobre las características de flujo de un polvo.

$$IC = \left(\frac{D_c - D_b}{D_c} \right) * 100$$

De esta forma, los polvos que tengan un IC mayor a 20% tendrán malas propiedades de flujo y, por el contrario, aquellos que posean un IC menor al 20% tendrán propiedades de flujo que variarán desde aceptables hasta excelentes.

Elaboración y evaluación de comprimidos de liberación prolongada^(3, 14, 15)

Cada matriz granulada fue mezclada en forma manual con los demás excipientes escogidos – celulosa microcristalina, fosfato tricálcico y óxido de silicio coloidal® - durante 10 minutos.

El método escogido para la obtención de comprimidos fue el de compresión directa, para lo cual se utilizó una tableteadora *Hanseaten Wilhem Fette Type E.I.* con cuños planos de 12 mm, la cual se ajustó para obtener un peso de 664 mg \pm 5% y una dureza de 5-9 Kg.

Los controles de calidad que se le realizaron a los comprimidos fueron los siguientes:

1. Uniformidad de dosificación según variación de peso.

La uniformidad de dosificación de los comprimidos realizados, según variación de peso, se realizó de acuerdo a una modificación de la USP 30. Para ello, se escogieron 10 unidades al azar, las cuales fueron pesadas para calcular su peso promedio. Posteriormente, fueron molidas en un mortero, desde donde se tomó una porción equivalente al peso promedio de las unidades pulverizadas y se suspendieron en 50 mL de *buffer* fosfato pH 7,2 dentro de un matraz aforado de 100mL. Esta suspensión se calentó en un baño de agua a 90°C con agitación constante por 30 minutos. Después de este tiempo, se dejó enfriar a temperatura ambiente sin dejar de

agitar y se completó volumen con *buffer* fosfato pH 7,2 para luego filtrar al vacío a través de papel filtro (tamaño de poro 12-15 μm).

Debido a las características de la matriz, se cuantificó por medio del método de adición estándar, por lo cual se realizaron 4 soluciones que poseían la misma cantidad de la solución a cuantificar (0,5 mL) y cantidades ascendentes (0, 1, 2 y 3 mL) de una solución estándar de ibuprofeno de concentración conocida (78,5 $\mu\text{g/mL}$). A las soluciones obtenidas se les midió su absorbancia en cubetas de 1 cm a 222 nm, las cuales posteriormente fueron ajustadas a una ecuación lineal (absorbancia v/s volumen de estándar), obteniendo la concentración de la solución problema a través de la siguiente ecuación:

$$C_x = \frac{\alpha * C_{st}}{\beta * V_x}$$

donde:

α = Intercepto de la regresión lineal

β = Pendiente de recta

C_x = Concentración de la solución problema

C_{st} = Concentración del estándar

V_x = Volumen de la alícuota de la solución problema

Una vez obtenida la cantidad de ibuprofeno presente en la solución realizada a partir de los comprimidos pulverizados se estimó la cantidad en cada comprimido utilizado para este ensayo, mediante el cálculo de la proporción entre el contenido de ibuprofeno y el peso de la muestra utilizada.

2. Dureza.

Se evaluaron en forma individual 20 comprimidos escogidos al azar en un *Durómetro Erweka tipo TBT/S vertical*. Con los datos obtenidos se calculó la dureza promedio \pm D.S. y el coeficiente de variación (C.V.)

3. Friabilidad

Como los comprimidos pesaban más de 650 mg se pesaron 10 unidades obtenidas al azar y se dispusieron en un *Friabilómetro Erweka*, el cual funcionó por 4 minutos a 25 r.p.m. Una vez finalizado el ensayo se volvieron a pesar los comprimidos y se calculó la friabilidad mediante la siguiente ecuación:

$$\%F = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} * 100$$

donde:

% F: Porcentaje de friabilidad

Pi: Peso inicial

Pf: Peso final

Se considera un valor aceptable cuando la friabilidad no excede del 1%.

4. Peso promedio.

Se escogieron 20 comprimidos al azar y se pesaron en forma individual en balanza analítica. El resultado final se expresó como el peso promedio \pm D.S. y se obtuvo el C.V.

5. Espesor y diámetro.

Con ayuda de un pie de metro se midieron 10 comprimidos escogidos al azar. El resultado final se expresó como la medición promedio \pm D.S. y se obtuvo el C.V.

Determinación de perfiles de liberación de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales^(13, 15)

Para evaluar la liberación de ibuprofeno desde las formas farmacéuticas se utilizó el método 2 de la USP 30, cumpliendo las condiciones experimentales señaladas en la Tabla N°3:

Temperatura	37 ± 0,5 °C
Velocidad de agitación	50 r.p.m.
Volumen	900 mL
Medio de disolución	<i>Buffer</i> fosfato pH 7,2
Volumen de muestra	10 mL
Tiempo de muestreo	Cada media hora durante las primeras 2 horas y cada 1 hora en las restantes 6 horas
Cuantificación	Espectrofotometría UV a 222 nm

Tabla N°3: Condiciones experimentales de cinética de disolución.

Procedimiento

Se colocó un comprimido en cada vaso del equipo de disolución, al que previamente se le agregaron 900 mL de *buffer* fosfato pH 7,2 y se llevó a 37 ± 0,5°C.

Se extrajeron alícuotas de 10 mL desde cada vaso a intervalos de 30 minutos las primeras dos horas y se repuso la misma cantidad en cada vaso con medio de disolución fresco, de manera de mantener constante el volumen inicial. Trascurridas las dos horas, las muestras se tomaron con intervalos de una hora hasta completar las 8 horas totales que duraba el ensayo.

Cuantificación de las muestras

Las muestras filtradas fueron medidas directamente en el equipo de espectrofotometría a una longitud de onda de 222 nm. Cabe destacar que cuando las señales de las muestras escapaban del rango de linealidad según la ley de *Lambert-*

Beer se realizaron diluciones de las mismas tomando una alícuota de volumen conocido y llevando a volumen con *buffer* fosfato pH 7,2.

Mecanismos de liberación^(17, 18)

Para determinar el mecanismo de liberación de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales se realizaron regresiones lineales, ajustando los datos obtenidos como se muestra en la Tabla N°4 y Tabla N°5

Cinéticas	Modelo matemático	Gráfico
Orden cero	$Q_t = K_d t$	$x = t, y = Q_t, m = K_d$
Orden uno	$\ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right) = K_d t$	$x = t, y = \ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right), m = K_d$
<p>Q_t = Cantidad de fármaco disuelto a tiempo t Q_∞ = Cantidad de fármaco disuelta a tiempo infinito $[1 - (Q_t/Q_\infty)]$ = Porcentaje de fármaco no disuelto t_0 = Tiempo que tarda en iniciarse el proceso de disolución K_d = Constante de velocidad de difusión.</p>		

Tabla N°4: Modelos matemáticos de orden cinéticos cero y orden cinético uno.

Modelo de Liberación	Modelo matemático	Gráfico
Higuchi	$Q_t = K_d \sqrt{t - t_0}$	$x = \sqrt{t - t_0}, y = Q_t, m = K_d$
Hixson y Crowell	$\sqrt[3]{Q_\infty} - \sqrt[3]{(Q_\infty - Q_t)} = K_d(t - t_0)$	$x = (t - t_0),$ $y = \sqrt[3]{Q_\infty} - \sqrt[3]{(Q_\infty - Q_t)}, m = K_d$
<p>Q_t = Cantidad de fármaco disuelto a tiempo t Q_∞ = Cantidad de fármaco disuelta a tiempo infinito $[1 - (Q_t/Q_\infty)]$ = Porcentaje de fármaco no disuelto t_0 = Tiempo que tarda en iniciarse el proceso de disolución K_d = Constante de velocidad de difusión.</p>		

Tabla N°5: Ajustes matemáticos para los modelos de liberación de Higuchi y de Hixson-Crowell

El mejor ajuste de datos a una línea recta indica la cinética o mecanismo del proceso, por lo cual se utilizó el coeficiente de correlación (r^2) como criterio comparativo.

Comparación de perfiles de liberación⁽¹⁸⁾

La comparación de los perfiles de liberación de ibuprofeno desde los comprimidos elaborados, se efectuó mediante métodos matemáticos modelo-independientes como son el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2).

Factor de diferencia f_1

Corresponde a la diferencia entre las dos curvas a un tiempo determinado y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \cdot 100$$

Para este cálculo se utilizan las cantidades acumuladas de fármaco disuelto desde cada formulación (R_t y T_t). Cuando f_1 toma valores entre 0 y 15 se considera que no hay diferencias entre los perfiles de disolución.

Factor de similitud (f_2)

Este factor es inversamente proporcional al promedio elevado al cuadrado de la diferencia entre los dos perfiles y determina la cercanía de éstos.

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{n}}} \cdot 100 \right]$$

Este cálculo se realiza con el porcentaje de fármaco disuelto a cada tiempo (R_t y T_t). Cuando f_2 toma valores entre 50 y 100 se considera que los perfiles son similares.

Análisis estadístico

El tratamiento estadístico de los valores de los coeficientes de correlación (r^2) y de las constantes de velocidad de liberación promedio de ibuprofeno desde las formas farmacéuticas en estudio se realizó a través de test de rango múltiple mediante el *Software Statgraphics Centurion*.

Determinación de perfiles de erosión

Para determinar los perfiles de erosión se utilizaron comprimidos sometidos a las mismas condiciones del ensayo de disolución. Se retiró un comprimido al cumplirse 1, 2, 4, 6 y 8 horas de iniciado el ensayo y se colocaron en una estufa a 40°C hasta peso constante.

La determinación del porcentaje erosionado se calculó mediante la diferencia de peso de los comprimidos antes y después del respectivo ensayo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Curva de calibración

La Tabla N°6 muestra las concentración de diferentes soluciones de ibuprofeno y sus respectivas absorbancias obtenidas mediante espectrofotometría UV a 222nm.

Concentración (µg/mL)	Absorbancia (λ=222 nm)				D.S.	C.V. (%)
	A	B	C	Promedio		
3,14	0,128	0,125	0,129	0,127	0,002	1,635
6,28	0,236	0,241	0,234	0,237	0,004	1,521
9,42	0,385	0,386	0,389	0,387	0,002	0,538
12,56	0,507	0,512	0,509	0,509	0,003	0,494
15,70	0,639	0,642	0,638	0,640	0,002	0,325

Tabla N°6: Absorbancias de las soluciones elaboradas para la curva de calibración.

En la Figura N°3 se presenta la curva de calibración de ibuprofeno. Los valores promedio obtenidos de las mediciones de cada solución se ajustaron a una regresión lineal, la que quedó representada por la siguiente ecuación:

$$y = 41,306x - 0,009 \quad r^2 = 0,998$$

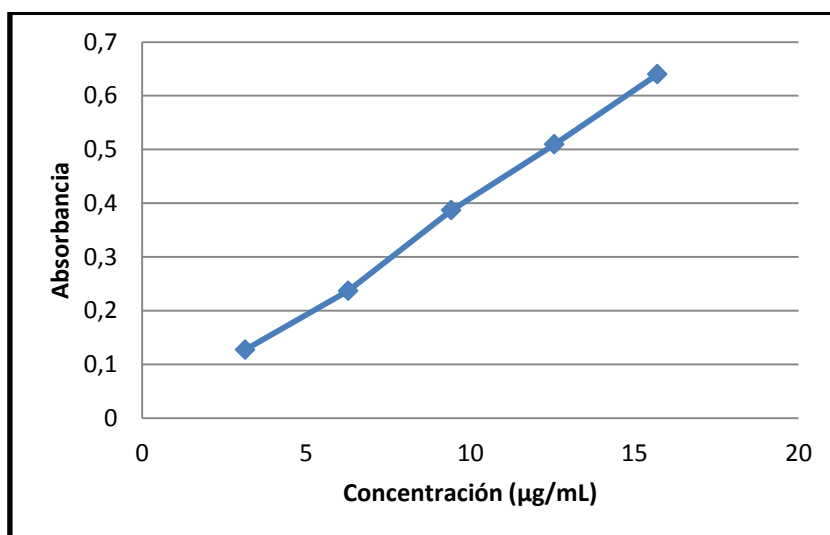


Figura N°3: Curva de calibración para el análisis de ibuprofeno por espectrofotometría a 222 nm

Composición de las matrices lipídicas

La Tabla N°7 muestra la composición de cada una de las matrices elaboradas, expresadas en porcentajes (%), las cuales fueron granuladas y utilizadas para elaborar comprimidos.

Excipientes	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃
Ibuprofeno	47	47	47	47	47	47	47	47
Precirol® ATO 5	53	52,95	52,9	52,75	---	---	---	---
Compritol® 888 ATO	---	---	---	---	53	52,95	52,9	52,75
Labrasol	---	0,05	0,1	0,25	---	0,05	0,1	0,25
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabla N°7: Composición de las matrices lipídicas para granulación.

Composición de comprimidos de liberación prolongada

La Tabla N°8 muestra la cantidad necesaria de materias primas para elaborar un lote de 100 comprimidos de ibuprofeno de liberación prolongada que contuvieran 200 mg del principio activo y tuvieran un peso, en gramos, de $0,664 \pm 5\%$.

Materias primas	Porcentaje (%)	Peso (g)
Matriz lipídica granulada	64	42,50
Celulosa microcristalina	25	16,602
Fosfato tricálcico	10	6,641
Óxido de sílice coloidal	1	0,664
Total	100	66,407

Tabla N°8: Composición de la formulación base para compresión directa

Caracterización de polvos para compresión

En la siguiente Tabla N°9 se resumen las propiedades de las mezclas de polvo (matriz lipídica granulada + excipientes), las cuales fueron caracterizadas antes de comprimir.

	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃
Densidad <i>bulk</i> (g/mL)	0,419	0,390	0,369	0,363	0,395	0,400	0,396	0,374
Densidad de consolidación (g/mL)	0,503	0,468	0,457	0,462	0,447	0,451	0,519	0,479
Índice de compresibilidad	20	20	23,881	27,273	13,235	12,5	31,034	28,125
Velocidad de flujo (g/s)	24,403	27,028	25,413	26,798	22,763	24,924	27,005	24,713
Ángulo de reposo (°)	29,982	26,565	22,510	23,070	24,487	26,337	24,986	26,796

Tabla N°9: Propiedades reológicas para cada formulación utilizada en compresión directa.

Las características de flujo representadas por el ángulo de reposo y la velocidad de flujo son muy importantes cuando se elabora una forma farmacéutica como comprimidos o tabletas, en cuya manufactura el polvo debe fluir desde una tolva hasta la matriz en la cual se realiza la compresión. Teniendo esto en consideración, se puede decir que todas las formulaciones presentaron buenas condiciones de fluidez con ángulos de reposo inferiores a 30° y velocidades de flujo más de 35 veces el peso de un comprimido promedio por segundo, valores que indicaron que los polvos fueron poco cohesivos y presentaron baja fricción entre sus partículas.

Como se muestra en la Tabla N°9, en general, los valores de densidades *bulk* fueron similares entre las formulaciones que contenían la misma matriz lipídica. Lo mismo sucedió con las densidades de consolidación, debido a que las formulaciones eran idénticas en su composición, variando solo los porcentajes de agente dispersante Labrasol® (0,05; 0,1 y 0,25% de la matriz granulada). Cabe señalar que éste se encuentra en porcentajes muy bajos por lo que no altera mayormente las capacidades de flujo de la mezcla de polvos.

Por otro lado, se observa que los valores entre ambas densidades (D_b y D_c) no fueron similares para cada formulación, lo que refleja que la mezcla de polvo presenta partículas con superficies y formas irregulares y/o de gran tamaño, las cuales, después de un proceso de re-acomodamiento, son capaces de utilizar los espacios inter-particulares que existían entre si.

El índice de compresibilidad se relaciona directamente con las densidades que la mezcla de polvos presente, por lo que la forma y la distribución de tamaño de las partículas influirá directamente en él. Entre cada formulación se observa una gran diferencia entre los valores de este índice, teniendo así mezclas que presentan valores considerados como aceptables (P_0 , P_1 , C_0 y C_1) y otras que presentan valores considerados como pobres (P_2 , P_3 , C_2 y C_3). El hecho de que algunas formulaciones presentaron buenos índices de compresibilidad puede deberse a que el polvo fino presente en la formulación fue capaz de acomodarse y ocupar los espacios inter-particulares que dejaban las partículas de mayor tamaño. Cabe destacar que las partículas más pequeñas también pueden resultar relevantes en la capacidad que tenga la mezcla de polvos para fluir al actuar como rodamientos sobre los cuales se desplazarán las partículas de mayor tamaño, por lo que aunque una mezcla de polvos presente pobres valores de IC, puede tener valores aceptables de velocidad de flujo o ángulo de reposo, lo que explicaría los casos de P_2 , P_3 , C_2 y C_3 ⁽¹⁸⁾.

Controles de calidad efectuados a comprimidos matriciales

Los resultados obtenidos de los controles de calidad efectuados a cada lote de comprimidos se resumen en las Tablas N°10 y N°11.

Con excepción de la friabilidad, los valores se encuentran expresados en forma de promedio \pm S.D.

	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
Uniformidad de contenido (% de lo declarado)	105±1,557	103,5±1,057	99,5±0,890	105±1,192
Peso (g)	0,670±0,008	0,686±0,006	0,673±0,005	0,676±0,007
Dureza (Kg)	6,088±0,508	7,950±0,599	7,363±0,599	6,225±0,413
Friabilidad (%)	0,343	0,271	0,248	0,316
Diámetro (cm)	0,600±0,002	0,609±0,002	0,604±0,001	0,605±0,002
Espesor (cm)	1,204±0,003	1,222±0,003	1,212±0,003	1,214±0,003

Tabla N°10: Controles de calidad efectuados a comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5

	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃
Uniformidad de contenido (% de lo declarado)	98±0,798	93,5±0,620	86,5±0,499	86±0,367
Peso (g)	0,661±0,008	0,664±0,005	0,672±0,004	0,664±0,004
Dureza (Kg)	6,150±0,432	6,4±0,558	7,013±0,483	5,475±0,380
Friabilidad (%)	0,191	0,301	0,316	0,245
Diámetro (cm)	0,583±0,001	0,585±0,002	0,599±0,005	0,587±0,002
Espesor (cm)	1,218±0,003	1,223±0,004	1,254±0,010	1,222±0,004

Tabla N°11: Controles de calidad efectuados a comprimidos matriciales en base a Compritol® 888 ATO

Para la evaluación de los resultados obtenidos de la uniformidad de contenido se utilizaron los parámetros establecidos por la USP 30, en la cual se indica que los comprimidos de ibuprofeno no deben contener menos del 85% ni más del 115% de lo declarado, y que el valor del coeficiente de variación no debe ser mayor al 6%.

En todos los casos evaluados, se obtuvieron resultados promedio dentro de los intervalos de aceptación, tanto para porcentaje de lo declarado como para coeficiente de variación, el cual estuvo entre 1,483% y 0,894% para las formulaciones con matriz lipídica en base a Precirol® ATO 5, y entre 0,858% y 0,427% para las formulaciones en base a Compritol® 888 ATO.

Los valores de peso, cantidad de ibuprofeno y su respectivo porcentaje con respecto a lo declarado de cada formulación se detallan en las Tablas III a VI de la sección Anexos, con sus respectivos promedios, desviaciones estándar y coeficientes de variación.

El peso de los comprimidos fue definido en $0,664 \text{ g} \pm 5\%$, mientras que los valores de dureza no debían estar fuera del rango establecido entre 5 y 9 Kg. Ambos intervalos fueron cumplidos en todas las formulaciones de los comprimidos evaluados, como se puede apreciar en las Tablas VII a X con sus respectivos promedios, desviaciones estándar y coeficientes de variación presentadas en la sección Anexos

El espesor de todos los comprimidos se mantuvo en el intervalo de 5-6 mm, mientras que el diámetro para todos los comprimidos fue de 12 mm aproximadamente. Los valores obtenidos de cada medición, con sus respectivos promedios, desviaciones estándar y coeficientes de variación se pueden observar en las Tablas XI a XIV de la sección Anexos.

El límite de la friabilidad para considerar que una formulación de comprimidos es resistente al desgaste y que podrá resistir las condiciones de envasado, además de las de almacenamiento y transporte, se establece en un 1% del peso a evaluar ⁽¹³⁾. Todas las formulaciones se encontraron bajo este valor, por lo que se consideró que todas eran resistentes a la tensión dinámica o desgaste, como se puede apreciar en las Tablas XV y XVI de la sección Anexos.

Perfiles de liberación de ibuprofeno desde comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5 y en mezclas con Labrasol®

La Figura N°4 muestra el porcentaje liberado de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5 y de aquellos con mezclas de Labrasol®.

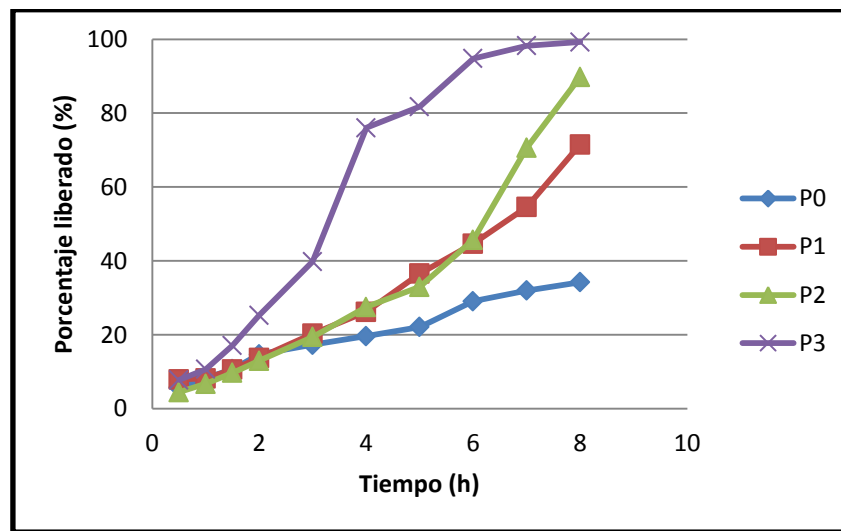


Figura N°4: Perfiles de liberación comparativos de comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5 y con distintas concentraciones de Labrasol®

Transcurridas las 8 horas de iniciado el estudio, los porcentajes liberados por las formulaciones P₀, P₁, P₂ y P₃ fueron: 34,227±2,027; 71,537±7,447; 89,806±8,013 y 99,258±1,484, respectivamente.

Los resultados obtenidos a partir de este estudio demostraron que al aumentar la concentración de Labrasol® en la matriz lipídica aumentó también la liberación del principio activo, lo cual podría deberse a las características físico-químicas del dispersante, el cual, al solubilizarse en agua a 20°C, facilita la formación de canalículos en la matriz promoviendo la erosión de ésta y aumentando el área de contacto con el medio de disolución.

Los promedios del porcentaje liberado por cada formulación con sus tiempos, desviaciones estándar y coeficientes de variación respectivos se encuentran detallados en las Tablas XVII a XX de la sección Anexos.

Perfiles de liberación de ibuprofeno desde comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol®888 ATO.

La Figura N°5 muestra el comportamiento de los comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO al adicionar una cantidad creciente de Labrasol®.

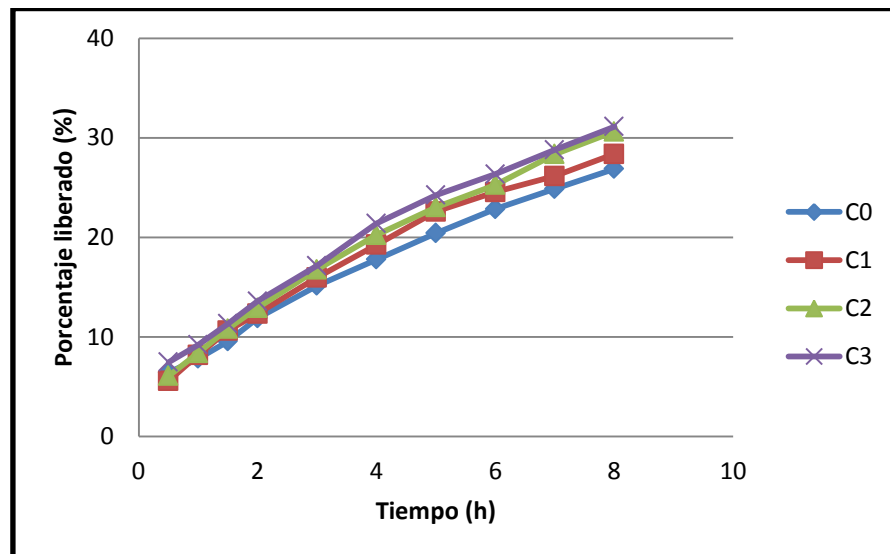


Figura N° 5: Perfiles de liberación comparativos de comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO y con distintas concentraciones de Labrasol®

Transcurridas las 8 horas de iniciado el estudio, los porcentajes liberados por las formulaciones C₀, C₁, C₂ y C₃ fueron: 26,886±1,065; 28,384±0,519; 30,633±0,495 y 31,130±1,185, respectivamente.

Al igual que en el caso anterior, se observa un aumento en la cesión del principio activo a medida que aumentó la concentración del dispersante en la matriz lipídica. Sin embargo, en el caso de las formulaciones en base a Compritol®888 ATO el aumento fue menor respecto a las que contenían Precirol®ATO 5, este resultado podría estar influenciado por las características propias de la matriz lipídica.

Los promedios del porcentaje liberado por cada formulación con sus tiempos, desviaciones estándar y coeficiente de variación respectivos se encuentran detallados en las Tabla XXI a XXIV de la sección Anexos.

Mecanismos de liberación de ibuprofeno desde comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5.

En la Tabla N°12 se presentan los valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno (k_d) para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno, con su desviación estándar y coeficiente de correlación (r^2) respectivos.

Matriz	Orden Cero		Orden Uno	
	$k_d \pm D.S. (mg/h)$	Coeficiente de correlación (r^2)	$k_d \pm D.S. (h^{-1})$	Coeficiente de correlación (r^2)
P ₀	3,758 ± 0,190	0,985	0,048 ± 0,003	0,986
P ₁	8,182 ± 0,905	0,968	0,139 ± 0,030	0,952
P ₂	10,531 ± 0,736	0,924	0,263 ± 0,094	0,688
P ₃	14,434 ± 0,820	0,970	0,558 ± 0,141	0,889

Tabla N°12: Valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5 ajustados a modelos cinéticos de orden cero y orden uno.

Al someter los resultados de las constantes de velocidad de liberación a análisis estadístico se pudo determinar que las constantes de velocidad de orden cinético cero presentaron diferencias estadísticamente significativas entre sí. Las constantes de velocidad de orden cinético uno presentaron diferencias estadísticamente significativas entre sí, con excepción de los resultados obtenidos entre las formulaciones P₁ y P₂.

Teniendo lo anterior en consideración, y considerando que las formulaciones solo difieren en la concentración de dispersante dentro de la matriz lipídica granulada, se podría afirmar que la incorporación de Labrasol® en las matrices en base a Precirol® ATO 5 aumenta tanto la velocidad como la cantidad de fármaco liberado al medio de disolución.

Las formulaciones en base a Precirol® ATO 5 no se adaptarían a un orden cinético determinado pues los valores de r^2 no presentaron una diferencia significativa entre sí, con excepción de P₃, en cuyo caso el orden cinético al que mejor se ajustó fue el de orden cero.

En la Tabla N°13 se presentan los valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales para los modelos de *Higuchi* y *Hixson-Crowell* con su respectiva desviación estándar y coeficiente de correlación (r^2).

Matriz	Modelo <i>Higuchi</i>		Modelo <i>Hixson-Crowell</i>	
	$k_d \pm D.S.(mg/h^{1/2})$	Coefficiente de correlación (r^2)	$k_d \pm D.S.(mg/h^{1/2})$	Coefficiente de correlación (r^2)
P ₀	13,540 ± 0,597	0,975	0,068 ± 0,004	0,986
P ₁	28,483 ± 3,063	0,968	0,178 ± 0,030	0,917
P ₂	36,270 ± 2,452	0,924	0,228 ± 0,057	0,794
P ₃	51,739 ± 1,804	0,939	0,596 ± 0,098	0,969

Tabla N°13: Valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5 ajustados a modelos de liberación de *Higuchi* y *Hixson-Crowell*

El análisis estadístico de las constantes de velocidad de liberación del modelo de *Higuchi* mostraron diferencias estadísticamente significativas, al igual que el análisis de las constantes del modelo de *Hixson-Crowell*. Esto, sumado a que las constantes de velocidad aumentan a medida que se incrementa la cantidad de Labrasol® en las formulaciones, indicaría que el agente dispersante aumenta la difusión del fármaco desde el comprimido matricial y la velocidad de erosión de este.

Al someter a análisis estadístico a los valores de r^2 obtenidos por cada formulación para cada modelo de liberación se observó que no se presentó una diferencia estadísticamente significativa entre ellos, por lo que se podría afirmar que existe un balance entre los procesos de difusión del fármaco y los de erosión del comprimido matricial.

Mecanismos de liberación de ibuprofeno desde comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol® 888 ATO.

En la Tabla N°14 se presentan los valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno (k_d) para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno, con su desviación estándar y coeficiente de correlación (r^2) respectivos.

Matriz	Orden Cero		Orden Uno	
	$k_d \pm D.S.(mg/h)$	Coefficiente de correlación (r^2)	$k_d \pm D.S.(h^{-1})$	Coefficiente de correlación (r^2)
C ₀	2,773 \pm 0,101	0,989	0,033 \pm 0,001	0,994
C ₁	3,012 \pm 0,068	0,977	0,037 \pm 0,001	0,986
C ₂	3,245 \pm 0,032	0,987	0,040 \pm 0,001	0,995
C ₃	3,213 \pm 0,145	0,986	0,040 \pm 0,002	0,993

Tabla N°14: Valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales en base a Compritol® 888 ATO ajustados a modelos cinéticos de orden cero y orden uno.

Luego de someter los resultados de las constantes de velocidad de liberación a análisis estadístico se pudo determinar que las constantes de velocidad de orden cinético cero presentaron diferencias estadísticamente significativas entre sí, con excepción de las formulaciones C₂ y C₃. Algo similar se observó en el caso de las constantes de velocidad de orden cinético uno, en donde también la única que no presentó una diferencia estadísticamente significativa fue la comparación entre las formulaciones C₂ y C₃.

A pesar de que las comparaciones entre las constantes de velocidad de liberación de las formulación C₂ y C₃ no mostraron una diferencia significativa, no se puede descartar que la incorporación del agente dispersante en las matrices en base a Compritol®888 ATO aumente la velocidad y la cantidad de fármaco liberado al medio de disolución.

Si bien las formulaciones en base a Compritol®888 ATO mostraron un mejor ajuste a un modelo cinético de orden uno los comprimidos matriciales no presentaron valores de r^2 con una diferencia significativa entre sí, con excepción de la formulación C₁.

En la Tabla N°15 se presentan los valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales para los modelos de *Higuchi* y *Hixson-Crowell* con su respectiva desviación estándar y coeficiente de correlación (r^2).

Matriz	Modelo <i>Higuchi</i>		Modelo <i>Hixson y Crowell</i>	
	$k_d \pm D.S.(mg/h^{1/2})$	Coefficiente de correlación (r^2)	$k_d \pm D.S.(mg/h^{1/2})$	Coefficiente de correlación (r^2)
C ₀	10,065 ±0,342	0,994	0,049 ±0,002	0,993
C ₁	11,017 ±0,243	0,998	0,053 ±0,001	0,983
C ₂	11,805 ±0,118	0,997	0,058 ±0,001	0,992
C ₃	11,679 ±0,529	0,994	0,058 ±0,003	0,991

Tabla N°15: Valores de las constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO ajustados a modelos de liberación de *Higuchi* y *Hixson-Crowell*

Con excepción de la comparación entre las formulaciones C₂ y C₃, el análisis estadístico de las constantes de velocidad de liberación del modelo de *Higuchi* mostró diferencias estadísticamente significativas, al igual que el análisis de las constantes de velocidad de liberación del modelo de *Hixson-Crowell*. A pesar de que no todos los resultados fueron estadísticamente significativos, no se puede descartar que el agente dispersante aumente la difusión del fármaco desde el comprimido matricial, ni tampoco que aumente la velocidad de erosión de éste.

Al someter a análisis estadístico a los valores de r^2 obtenidos por cada formulación, para cada modelo de liberación se observa que, con excepción de la formulación C₁, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ellos, por lo que en estos casos se puede afirmar que existe un balance entre los procesos

de difusión del fármaco y los de erosión del comprimido matricial. En el caso de la formulación C₁, en el que las diferencias fueron significativas, el modelo de liberación al que mejor se adaptaron los datos es el de *Higuchi*, por lo que en este caso predominaría el proceso de difusión del fármaco por sobre el de erosión de la matriz.

Factor de diferencia (f₁) y similitud (f₂) de comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol®ATO 5

La Tabla N° 16 presenta el factor de diferencia y el factor de similitud de cada formulación con respecto a P₀, que no contiene Labrasol®, razón por la cual se consideró como referencia.

Matriz	Factor de diferencia (f ₁)	Factor de similitud (f ₂)
P ₀ / P ₁	53,084	40,386
P ₀ / P ₂	70.839	32,392
P ₀ / P ₃	184,137	17,286

Tabla N°16: Valores de los factores de diferencia (f₁) y de similitud (f₂) para comprimidos matriciales en base a Precirol®ATO 5.

El aumento en la liberación de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5, influenciado por el dispersante Labrasol®, se ratificó a través de los valores obtenidos a partir del cálculo de f₁ y f₂.

Al tomar como referencia P₀ se observa que ningún valor de f₁ se encuentra entre 0 y 15, y que ningún valor de f₂ se encuentra entre 50 y 100. Por lo tanto, los perfiles de liberación evaluados no se consideran similares. Además, se puede apreciar que a medida que aumenta la cantidad de agente dispersante en la matriz lipídica aumenta también la diferencia entre los perfiles.

Factor de diferencia (f₁) y similitud (f₂) de comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol®888 ATO

La Tabla N° 17 presenta el factor de diferencia y el factor de similitud de cada formulación con respecto a C₀, que no contiene Labrasol®, razón por la cual se consideró como referencia.

Matriz	Factor de diferencia (f_1)	Factor de similitud (f_2)
C_0 / C_1	7,154	89,371
C_0 / C_2	11,938	80,425
C_0 / C_3	16,514	75,388

Tabla N°17: Valores de los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2) para comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO.

En este caso los valores de f_1 y f_2 se encuentran dentro del rango de 0 a 15 y de 50 a 100, respectivamente. Esto indica que, aunque la cantidad de agente dispersante presente en los comprimidos matriciales, en base a Compritol® 888 ATO, permitió que la liberación del principio activo aumente (ver Figura N°5), ésta no fue la suficiente para generar perfiles de liberación diferentes entre sí.

Perfiles de erosión de comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5

La Tabla N°18 presenta el porcentaje de erosión de los comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5 con respecto al tiempo.

Tiempo (h)	Porcentaje de erosión (%)			
	P_0	P_1	P_2	P_3
1	3,279	3,043	4,431	7,511
2	4,268	5,058	7,335	46,246
4	6,352	10,580	23,249	66,817
6	9,201	18,116	41,902	100
8	13,501	57,522	68,593	100

Tabla N°18: Porcentajes de erosión de los comprimidos matriciales en base a Precirol® ATO 5 con sus respectivos tiempos de muestreo.

La Figura N°6 muestra los perfiles de erosión de las formulaciones P_0 , P_1 , P_2 y P_3 .

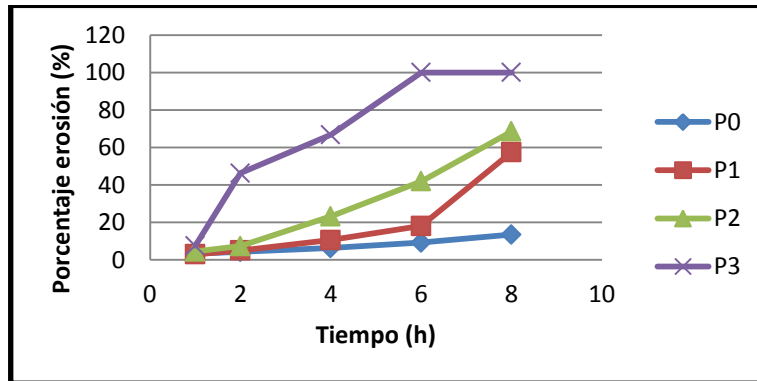


Figura N°6: Perfiles de erosión de los comprimidos matriciales en base a Precirol®ATO 5.

Los perfiles de erosión de estos comprimidos matriciales se relacionaron tanto con los perfiles de liberación del principio activo como con los resultados observados en los modelos matemáticos de *Higuchi* y *Hixson-Crowell*, pues a medida que se incrementó la proporción de Labrasol® aumentaron los canales dentro del comprimido matricial y por tanto la difusión del fármaco. Estos mismos canales, sumados a las características propias de la matriz lipídica, promoverían la erosión de la matriz generando una mayor superficie de contacto con el medio de disolución y aumentando la liberación de principio activo.

Perfiles de erosión de comprimidos de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol®888 ATO.

La Tabla N°20 presenta el porcentaje de erosión de los comprimidos matriciales en base a Compritol® 888 ATO con respecto al tiempo.

Tiempo (h)	Porcentaje de erosión (%)			
	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃
1	3,614	3,892	2,844	1,502
2	4,478	5,199	4,545	2,370
4	6,135	6,269	5,425	4,539
6	7,164	7,143	6,325	6,033
8	10,180	9,639	8,676	7,100

Tabla N°20: Porcentajes de erosión de los comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO con sus respectivos tiempos de muestreo.

La Figura N°7 muestra los perfiles de erosión de las formulaciones C₀, C₁, C₂ y C₃.

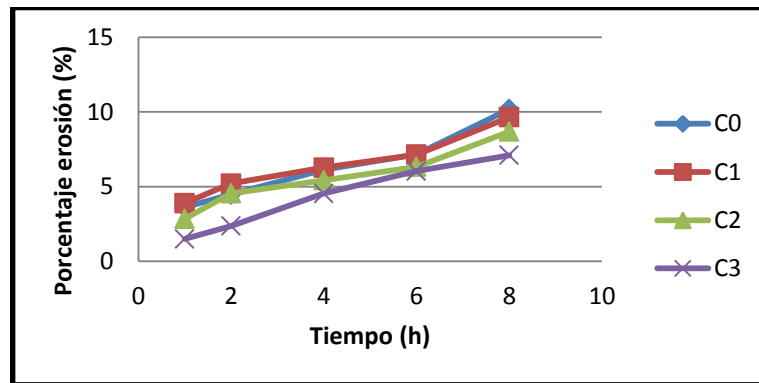


Figura N°7: Perfiles de erosión de los comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO.

Los perfiles de erosión de los comprimidos matriciales en base a Compritol®888 ATO, al igual que los perfiles de liberación, no presentaron diferencias estadísticamente significativas, lo cual se debería a que las concentraciones de agente dispersante no fueron suficientes para contrarrestar las características propias de la matriz lipídica.

CONCLUSIONES

- 1) Se elaboraron comprimidos matriciales en base matrices lipídicas granuladas de Precirol[®]ATO 5 y Compritol[®]888 ATO con una proporción de matriz lipídica necesaria para contener 200 mg de ibuprofeno.
- 2) Se elaboraron tres comprimidos matriciales en base matrices lipídicas granuladas de Precirol[®]ATO 5 y tres en base a Compritol[®] 888 ATO, las cuales contenían ibuprofeno y concentraciones crecientes de Labrasol[®], las cuales fueron 0,05%, 0,1% y 0,25%.
- 3) Los datos de liberación de ibuprofeno para las formulaciones P₀, P₁, P₂, C₀, C₂ y C₃ se ajustaron de manera similar tanto al modelo cinético de orden cero como al de orden uno. Por su parte la formulación P₃ se ajustó mejor a un modelo cinético de orden cero, y la formulación C₁ se ajustó de mejor manera a un modelo cinético de orden 1.
- 4) El mecanismo de liberación de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales en base a Precirol[®]ATO 5 se adaptó tanto al modelo de liberación de *Higuchi* como al de *Hixson-Crowell*, por lo que estas formulaciones presentaron un mecanismo de liberación que combina difusión y erosión. En el caso de los comprimidos matriciales en base a Compritol[®]888 ATO solo la formulación C₁ se ajustó a un modelo de liberación (modelo de *Hixson-Crowell*), por lo que, en el caso de de esta formulación, el mecanismo de liberación del fármaco predominante es el de erosión de la matriz. En el caso de las otras formulaciones (C₀, C₂ y C₃), la diferencia entre los dos modelos de liberación no fue estadísticamente significativa. Por lo tanto, se podría concluir que no existe un modelo de liberación predominante, coexistiendo los procesos de difusión del fármaco y de erosión de la matriz.
- 5) La adición del agente dispersante Labrasol[®] a las matrices lipídicas generó un aumento en la cesión de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales. Estos datos fueron evaluados a través del cálculo del factor de similitud (f_1) y de diferencia (f_2), pudiendo ser confirmado solo en las formulaciones en base a Precirol[®]ATO 5.

BIBLIOGRAFÍA

1. **DE HAAN**, P. y **LERK**, C. *Oral controlled release dosage forms. A review.* Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition 6: 57-67 ,1984
2. **REMINGTON**, Joseph P. *Remington's Pharmaceutical Sciences.* Easton, 17° edición. Pensilvania, USA. Mack Publishing Company. 1985. 1982p
3. **AULTON** Michael. *Farmacología: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.* 2° Edición. Madrid, España. Elsevier España. 2004. 681p.
4. **COSTA** Edda, **ARANCIBIA** Aquiles y **AÏACHE** Jean-Marc. *Sistemas Matriciales.* Acta Farm. Bonaerense 23(2):259-265, 2004.
5. **JANNIN** V., **MUSAKHANIAN** J. y **MARCHAUD** D. *Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations.* Advanced Drug Delivery Reviews 60: 734-746. 2008
6. **United States Pharmacopeial Convention.** USP30-NF25 (CD-ROM). Compendio oficial de estándares de calidad para fármacos y excipientes. 2007.
7. **GATTEFOSEÉ S.A.** *Gateefoseé: Pharmaceuticals.*[en línea]. < <http://www.gattefosse.com/pharmaceuticals/>> [consulta: 12,14 y 17 de abril de 2011]
8. **WAGINAIRE**, L, **GLAS**, B. (1981) Gelucire® Bulletin Technique Gattefossé 74: 7
9. **CRAIG** Duncan, *The use of glycerides as controlled released matrices.* En: KARSA, D. STEPHENSON, R. *Excipients and delivery systems for pharmaceutical formulations.* Edición especial n° 161. Cambridge, Inglaterra. The Royal Society of Chemistry. 1995. pp 148-173.
10. **GATTEFOSEÉ S.A.** Ficha técnica Precirol ATO 5. Francia. 1992
11. **GATTEFOSEÉ S.A.** Ficha técnica Compritol 888 ATO ATO. Francia. 1992
12. **HAMDANI** Jamila, **MOËS** André y **AMIGHI** Karim. *Physical and thermal characterisation of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets.* International Journal of Pharmaceutics 260:47-57. 2003
13. **United States Pharmacopeial Convention.** USP 24 / NF 19. Washington D.C, USA. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2000. 2559p

14. **Food and Drug Administration.** *Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system.* USA. 2000. 16p.
15. **PARADKAR,** Anant R. "et al", *Preparation and evaluation of ibuprofen beads by melt solidification technique.* International Journal of Pharmaceutics 255:33-42. 2003.
16. **ANDRETTA** Héctor. *Fármacos de acción prolongada: mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos.* Latin American Journal of Pharmacy 22:355-364. 2003.
17. **AGUILAR,** Antonio "et al". *Biofarmacia y farmacocinética; ejercicios y problemas resueltos.* Barcelona, España. Elsevier España, 2008. 292p.
18. **ARCE** Fernández E., **VILLAFUERTE** Robles L. *Características tecnológicas de mezclas de senósidos A+B con excipientes para la formulación de tabletas.* Revista Cubana de Farmacia. 42:0-0 2008

Anexos

Tabla I Propiedades reológicas de las mezclas para compresión directa para la elaboración de comprimidos de liberación controlada de ibuprofeno usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5.

		P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
Densidad <i>bulk</i>	Peso (gr)	30,150	30,596	30,445	30,496
	Volumen (mL)	72	83	78	78
	Total (gr/mL)	0,419	0,369	0,390	0,390
Densidad de consolidación	Peso (gr)	30,15	30,596	30,445	30,496
	Volumen (mL)	60	67	65	65
	Total (gr/mL)	0,503	0,457	0,468	0,468
Velocidad de flujo	Peso (gr)	29,820	30,596	30,285	30,496
	Tiempo (s)	1,222	1,132	1,198	1,138
	Total (gr/s)	24,403	27,028	25,404	26,798
Angulo de reposo	Radio (cm)	5,2	5,4	5,55	5,4
	Altura (cm)	3	2,7	2,3	2,3
	Total (°)	29,981	26,565	22,510	23,070

Tabla II Propiedades reológicas de las mezclas para compresión directa para la elaboración de comprimidos de liberación controlada de ibuprofeno usando como matriz Compritol® 888 ATO.

		C ₀	C ₁	C ₂	C ₃
Densidad <i>bulk</i>	Peso (gr)	30,411	32,442	30,084	30,644
	Volumen (mL)	77	76	76	82
	Total (gr/mL)	0,395	0,427	0,396	0,374
Densidad de consolidación	Peso (gr)	30,411	32,442	30,084	30,644
	Volumen (mL)	68	69	58	64
	Total (gr/mL)	0,447	0,470	0,519	0,479
Velocidad de flujo	Peso (gr)	30,411	30,457	30,084	30,644
	Tiempo (s)	1,336	1,222	1,114	1,240
	Total (gr/s)	22,763	24,924	27,005	24,713
Angulo de reposo	Radio (cm)	5,05	5,05	5,15	4,95
	Altura (cm)	2,3	2,5	2,4	2,5
	Total (°)	24,487	26,338	24,986	26,796

Tabla III Uniformidad de contenido para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5 (**P₀**) y Precirol® ATO 5 + 0,05% de Labrasol® (**P₁**)

N	P ₀			P ₁		
	Peso comprimido (gr)	Cantidad valorada (gr)	% del activo	Peso comprimido (gr)	Cantidad valorada (gr)	% del activo
1	0,675	0,212	105,973	0,678	0,206	102,878
2	0,660	0,207	103,618	0,674	0,205	102,271
3	0,687	0,216	107,857	0,672	0,204	101,967
4	0,658	0,207	103,304	0,687	0,208	104,244
5	0,676	0,212	106,130	0,687	0,208	104,244
6	0,662	0,208	103,932	0,689	0,209	104,547
7	0,667	0,209	104,717	0,687	0,208	104,244
8	0,671	0,211	105,345	0,688	0,209	104,395
9	0,656	0,206	102,990	0,673	0,204	102,119
10	0,676	0,212	106,130	0,686	0,208	104,092
Promedio	0,669	0,210	105,000	0,682	0,207	103,500
D.S.	0,010	0,003	1,557	0,007	0,002	1,057
C.V.	1,483	1,483	1,483	1,021	1,021	1,021

Tabla IV Uniformidad de contenido para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5 + 0,1% de Labrasol® (**P₂**) y Precirol® ATO 5 + 0,25% de Labrasol® (**P₃**)

N	P ₂			P ₃		
	Peso comprimido (gr)	Cantidad valorada (gr)	% del activo	Peso comprimido (gr)	Cantidad valorada (gr)	% del activo
1	0,677	0,200	99,824	0,663	0,205	102,707
2	0,676	0,199	99,677	0,690	0,214	106,890
3	0,672	0,198	99,087	0,673	0,209	104,256
4	0,676	0,199	99,677	0,682	0,211	105,651
5	0,664	0,196	97,908	0,671	0,208	103,947
6	0,672	0,198	99,087	0,676	0,209	104,721
7	0,668	0,197	98,497	0,684	0,212	105,960
8	0,682	0,201	100,562	0,676	0,209	104,721
9	0,677	0,200	99,824	0,676	0,209	104,721
10	0,684	0,202	100,857	0,687	0,213	106,425
Promedio	0,675	0,199	99,500	0,678	0,210	105,000
D.S.	0,006	0,002	0,890	0,008	0,003	1,252
C.V.	0,894	0,894	0,894	1,192	1,192	1,192

Tabla V Uniformidad de contenido para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol®888 ATO (**C₀**) y Compritol®888 ATO + 0,05% de Labrasol®(**C₁**)

N	C ₀			C ₁		
	Peso comprimido (gr)	Cantidad valorada (gr)	% del activo	Peso comprimido (gr)	Cantidad valorada (gr)	% del activo
1	0,654	0,195	97,671	0,661	0,186	93,008
2	0,663	0,198	99,016	0,673	0,189	94,696
3	0,655	0,196	97,821	0,670	0,189	94,274
4	0,659	0,197	98,418	0,661	0,186	93,008
5	0,656	0,196	97,970	0,667	0,188	93,852
6	0,653	0,195	97,522	0,658	0,185	92,585
7	0,658	0,197	98,269	0,662	0,186	93,148
8	0,661	0,197	98,717	0,662	0,186	93,148
9	0,643	0,192	96,029	0,664	0,187	93,430
10	0,660	0,197	98,568	0,667	0,188	93,852
Promedio	0,656	0,196	98,000	0,665	0,187	93,500
D.S.	0,006	0,002	0,798	0,005	0,001	0,621
C.V.	0,858	0,858	0,814	0,700	0,700	0,664

Tabla VI Uniformidad de contenido para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol®888 ATO + 0,1% de Labrasol® (**C₂**) y Compritol®888 ATO + 0,25% de Labrasol® (**C₃**)

N	C ₂			C ₃		
	Peso comprimido (gr)	Cantidad valorada (gr)	% del activo	Peso comprimido (gr)	Cantidad valorada (gr)	% del activo
1	0,671	0,173	86,256	0,663	0,172	86,039
2	0,674	0,173	86,641	0,663	0,172	86,039
3	0,664	0,171	85,356	0,663	0,172	86,039
4	0,671	0,173	86,256	0,659	0,171	85,520
5	0,671	0,173	86,256	0,669	0,174	86,818
6	0,673	0,173	86,513	0,664	0,172	86,169
7	0,679	0,175	87,284	0,662	0,172	85,909
8	0,677	0,174	87,027	0,658	0,171	85,390
9	0,675	0,174	86,770	0,662	0,172	85,909
10	0,674	0,173	86,641	0,664	0,172	86,169
Promedio	0,673	0,173	86,500	0,663	0,172	86,000
D.S.	0,004	0,001	0,499	0,003	0,001	0,367
C.V.	0,609	0,609	0,577	0,450	0,450	0,427

Tabla VII Controles de peso y dureza para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5 (**P₀**) y Precirol® ATO 5 + 0,05% de Labrasol® (**P₁**)

n	P ₀		P ₁	
	Peso (g)	Dureza (Kg)	Peso (g)	Dureza (Kg)
1	0,662	6,5	0,678	7
2	0,669	6,25	0,674	8,5
3	0,656	6,75	0,672	6,75
4	0,676	5,75	0,687	6,75
5	0,663	6,75	0,687	8,25
6	0,688	5,5	0,689	8
7	0,676	6	0,687	7,75
8	0,676	6,25	0,688	8,25
9	0,670	5,25	0,673	7,25
10	0,679	6	0,686	8
11	0,677	6,75	0,694	7,75
12	0,674	5,25	0,689	8,5
13	0,665	5,75	0,691	8,25
14	0,660	6	0,687	8
15	0,666	6,75	0,690	7,75
16	0,667	6	0,688	8,5
17	0,678	6,25	0,691	8,5
18	0,674	5,5	0,684	8,5
19	0,668	5,75	0,689	8,75
20	0,665	6,75	0,690	8
Promedio	0,670	6,088	0,686	7,950
D.S.	0,008	0,508	0,006	0,599
C.V.	1,157	8,350	0,922	7,539

Tabla VIII Controles de peso y dureza y para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5 + 0,1% de Labrasol® (**P₂**) y Precirol® ATO 5 + 0,25% de Labrasol® (**P₃**).

n	P ₂		P ₃	
	Peso (g)	Dureza (Kg)	Peso (g)	Dureza (Kg)
1	0,677	7,5	0,663	6,5
2	0,676	7,75	0,684	6
3	0,672	6,75	0,673	5,75
4	0,676	7,25	0,682	6,25
5	0,664	8,5	0,671	5,75
6	0,672	7,25	0,676	6,75
7	0,668	7	0,684	6,25
8	0,682	7,75	0,676	6,75
9	0,677	8	0,676	6,75
10	0,684	6,5	0,682	6
11	0,670	7,25	0,680	5,75
12	0,674	7	0,684	6,75
13	0,672	6,5	0,675	6
14	0,671	8,25	0,679	6,25
15	0,668	7,75	0,668	5,5
16	0,671	6,75	0,669	6,75
17	0,671	8	0,668	6,5
18	0,675	6,5	0,674	6
19	0,676	7,25	0,668	5,75
20	0,668	7,75	0,685	6,5
Promedio	0,673	7,363	0,676	6,230
D.S.	0,005	0,599	0,007	0,413
C.V.	0,719	8,131	0,971	6,631

Tabla IX Controles de peso y dureza para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol® 888 ATO (**C₀**) y Compritol® 888 ATO + 0,05% de Labrasol® (**C₁**).

n	C ₀		C ₁	
	Peso (g)	Dureza (Kg)	Peso (g)	Dureza (Kg)
1	0,654	5,5	0,661	7,5
2	0,663	6,75	0,673	6,5
3	0,655	5,75	0,670	5,75
4	0,659	6	0,661	6,25
5	0,656	5,75	0,667	6
6	0,653	6	0,658	6,5
7	0,658	6,25	0,662	7
8	0,661	6,25	0,662	5,5
9	0,653	6,75	0,664	6,75
10	0,660	6,5	0,667	5,75
11	0,667	6	0,660	7
12	0,660	5,5	0,668	6,25
13	0,662	5,75	0,665	5,75
14	0,677	6,25	0,658	6,75
15	0,648	6,25	0,672	6
16	0,667	6,75	0,657	5,75
17	0,658	6	0,667	6,75
18	0,667	5,75	0,660	7
19	0,673	7	0,668	6,25
20	0,677	6,25	0,654	7
Promedio	0,661	6,15	0,664	6,4
D.S.	0,008	0,432	0,005	0,558
C.V.	1,200	7,028	0,787	8,725

Tabla X Controles de peso y dureza para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol® 888 ATO + 0,1% DE Labrasol® (**C₂**) y Compritol® 888 ATO + 0,25% de Labrasol® (**C₃**)

N	C ₂		C ₃	
	Peso (g)	Dureza (Kg)	Peso (g)	Dureza (Kg)
1	0,671	6,25	0,663	5,25
2	0,674	6,75	0,663	5,75
3	0,664	6	0,663	5
4	0,671	7,25	0,659	5,5
5	0,671	7	0,669	5,5
6	0,673	6,75	0,664	5
7	0,679	7,25	0,662	5,25
8	0,677	6,75	0,658	5,25
9	0,675	6,75	0,662	6
10	0,674	7,5	0,664	5
11	0,669	7	0,661	5,75
12	0,673	6,75	0,663	5
13	0,667	7,25	0,674	5,25
14	0,673	6,25	0,664	6
15	0,666	7,75	0,674	5,75
16	0,672	7,75	0,662	5,75
17	0,679	7,25	0,660	5,25
18	0,673	7,5	0,662	6,25
19	0,670	7,25	0,664	5,75
20	0,673	7,25	0,660	5,25
Promedio	0,672	7,013	0,664	5,475
D.S.	0,004	0,483	0,004	0,380
C.V.	0,576	6,889	0,640	6,933

Tabla XI Controles de espesor y diámetro para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5 (**P₀**) y Precirol® ATO 5 + 0,05% de Labrasol® (**P₁**).

n	P ₀		P ₁	
	Espesor (cm)	Diámetro (cm)	Espesor (cm)	Diámetro (cm)
1	0,601	1,206	0,609	1,223
2	0,599	1,202	0,609	1,223
3	0,598	1,200	0,610	1,225
4	0,602	1,208	0,611	1,227
5	0,601	1,206	0,608	1,221
6	0,600	1,204	0,606	1,217
7	0,603	1,210	0,609	1,223
8	0,598	1,200	0,606	1,217
9	0,600	1,204	0,610	1,225
10	0,599	1,202	0,607	1,219
Promedio	0,600	1,204	0,609	1,222
D.S	0,002	0,003	0,002	0,003
C.V	0,277	0,277	0,282	0,282

Tabla XII Controles de espesor y diámetro y para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5 + 0,1% de Labrasol® (**P₂**) y Precirol® ATO 5 + 0,25% de Labrasol® (**P₃**).

n	P ₂		P ₃	
	Espesor (cm)	Diámetro (cm)	Espesor (cm)	Diámetro (cm)
1	0,601	1,206	0,607	1,218
2	0,604	1,212	0,604	1,212
3	0,603	1,210	0,603	1,210
4	0,606	1,216	0,604	1,212
5	0,605	1,214	0,605	1,214
6	0,604	1,212	0,604	1,212
7	0,604	1,212	0,607	1,218
8	0,603	1,210	0,603	1,210
9	0,605	1,214	0,605	1,214
10	0,602	1,208	0,607	1,218
Promedio	0,604	1,212	0,605	1,214
D.S	0,001	0,003	0,002	0,003
C.V	0,248	0,248	0,264	0,264

Tabla XIII Controles de espesor y diámetro para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol® 888 ATO (**C₀**) y Compritol® 888 ATO + 0,05% de Labrasol® (**C₁**)

n	C ₀		C ₁	
	Espesor (cm)	Diámetro (cm)	Espesor (cm)	Diámetro (cm)
1	0,581	1,214	0,585	1,223
2	0,582	1,216	0,583	1,218
3	0,581	1,214	0,585	1,223
4	0,585	1,223	0,588	1,229
5	0,583	1,218	0,587	1,227
6	0,584	1,221	0,584	1,221
7	0,584	1,221	0,583	1,218
8	0,582	1,216	0,586	1,225
9	0,584	1,221	0,587	1,227
10	0,581	1,214	0,585	1,223
Promedio	0,583	1,218	0,585	1,223
D.S	0,001	0,003	0,002	0,004
C.V	0,256	0,256	0,291	0,291

Tabla XIV: Controles de espesor y diámetro para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol® 888 ATO + 0,1% de Labrasol® (**C₂**) y Compritol® 888 ATO + 0,25% de Labrasol® (**C₃**)

n	C ₂		C ₃	
	Espesor (cm)	Diámetro (cm)	Espesor (cm)	Diámetro (cm)
1	0,600	1,257	0,587	1,221
2	0,597	1,251	0,588	1,223
3	0,596	1,249	0,586	1,219
4	0,610	1,278	0,589	1,225
5	0,598	1,253	0,590	1,227
6	0,590	1,236	0,584	1,215
7	0,598	1,253	0,587	1,221
8	0,600	1,257	0,587	1,221
9	0,597	1,251	0,589	1,225
10	0,599	1,255	0,586	1,219
Promedio	0,599	1,254	0,587	1,222
D.S	0,005	0,010	0,002	0,004
C.V	0,827	0,827	0,301	0,301

Tabla XV Controles de friabilidad para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Precirol® ATO 5

	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
Peso inicial (g)	6,225	6,89	6,722	6,757
Peso final (g)	6,204	6,871	6,705	6,736
Friabilidad (%)	0,343	0,271	0,248	0,316

Tabla XVI Controles de friabilidad para comprimidos de ibuprofeno de liberación controlada usando como matriz lipídica Compritol® 888 ATO.

	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃
Peso inicial (g)	6,993	7,089	6,760	7,087
Peso final (g)	6,979	7,067	6,739	7,069
Friabilidad (%)	0,191	0,301	0,316	0,245

Tabla XVII Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación P₀.

Tiempo (h)	Promedio liberado (%)	D.S.	C.V.
0,5	5,756	0,280	4,860
1	8,313	0,455	5,478
1,5	10,692	0,634	5,930
2	14,725	0,603	4,094
3	17,285	0,914	5,288
4	19,635	0,788	4,012
5	22,114	0,792	3,580
6	29,076	0,951	3,272
7	31,974	1,761	5,508
8	34,239	2,045	5,973

Tabla XVIII Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación P₁.

Tiempo (h)	Promedio liberado (%)	D.S.	C.V.
0,5	7,911	0,810	10,245
1	8,231	0,867	10,533
1,5	10,610	0,518	4,883
2	13,746	0,364	2,651
3	20,291	1,157	5,704
4	26,209	2,066	7,884
5	36,570	2,371	6,484
6	44,690	2,802	6,270
7	54,610	5,528	10,122
8	71,537	7,447	10,410

Tabla XIX Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación P₂.

Tiempo (h)	Promedio liberado (%)	D.S.	C.V.
0,5	4,559	0,002	0,040
1	4,536	0,004	0,077
1,5	4,503	0,010	0,225
2	4,466	0,015	0,342
3	4,389	0,023	0,533
4	4,283	0,038	0,890
5	4,204	0,055	1,302
6	3,992	0,079	1,971
7	3,354	0,263	7,830
8	1,886	1,275	67,615

Tabla XX Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación P₃.

Tiempo (h)	Promedio liberado (%)	D.S.	C.V.
0,5	7,759	0,374	4,820
1	10,668	0,123	1,155
1,5	17,134	0,899	5,246
2	25,266	3,486	13,796
3	39,833	3,550	8,911
4	76,017	5,262	6,922
5	81,734	5,890	7,207
6	94,775	3,806	4,016
7	98,239	2,553	2,598
8	99,258	1,484	1,495

Tabla XXI Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación C₀.

Tiempo (h)	Promedio liberado (%)	D.S.	C.V.
0,5	6,429	0,054	0,844
1	7,832	0,311	3,973
1,5	9,568	0,152	1,585
2	11,888	0,266	2,242
3	15,151	0,253	1,669
4	17,784	0,470	2,642
5	20,427	0,718	3,513
6	22,852	0,368	1,608
7	24,874	0,849	3,414
8	26,886	1,065	3,961

Tabla XXII Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación C₁.

Tiempo (h)	Promedio liberado (%)	D.S.	C.V.
0,5	5,594	0,209	3,745
1	8,202	0,181	2,201
1,5	10,639	0,118	1,105
2	12,346	0,148	1,200
3	15,977	0,317	1,984
4	19,271	0,318	1,651
5	22,600	0,320	1,415
6	24,560	0,678	2,759
7	26,158	0,304	1,161
8	28,384	0,519	1,828

Tabla XXIII Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación C₂.

Tiempo (h)	Promedio liberado (%)	D.S.	C.V.
0,5	6,096	0,286	4,684
1	8,386	0,354	4,227
1,5	10,830	0,382	3,526
2	12,923	0,589	4,557
3	16,782	0,597	3,556
4	20,246	0,240	1,187
5	23,023	0,615	2,672
6	25,276	0,299	1,185
7	28,368	0,895	3,155
8	30,633	0,495	1,615

Tabla XXIV: Porcentaje promedio de Ibuprofeno liberado en función del tiempo desde la formulación C₃.

Tiempo (h)	Promedio liberado (%)	D.S.	C.V.
0,5	7,469	0,273	3,652
1	9,214	0,529	5,737
1,5	11,340	0,450	3,972
2	13,599	0,632	4,651
3	17,168	0,642	3,737
4	21,399	1,635	7,640
5	24,254	0,838	3,454
6	26,355	0,930	3,528
7	28,792	1,173	4,074
8	31,130	1,185	3,808

