



**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS**

***EVALUACIÓN DEL EFECTO DE UN DISPERSANTE SOBRE  
LA LIBERACIÓN DE IBUPROFENO DESDE COMPRIMIDOS  
MATRICIALES LIPÍDICOS A BASE DE DIBEHENATO DE  
GLICERILO***

**Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al  
grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas área de  
especialización en Industria por:**

***CARMEN LIZBETH RUIZ VERA***

**Director de Tesis: M.Sc. Q.F. Edda Costa Castro**

**Santiago-CHILE**

**- 2016 -**

**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**

**INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE MAGÍSTER**

Se informa a la Dirección de la Escuela de Graduados de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Magíster presentada por la candidata:

**CARMEN LIZBETH RUIZ VERA**

ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas, Área de Especialización: Industria, en el examen público rendido el día

---

Director de Tesis:

M.Sc. Q.F. Edda Costa Castro

---

Comisión Evaluadora de Tesis:

Dra. María Nella Gai H.

---

Prof. María Teresa Andonaegui

---

Prof. Alicia Rodríguez M.

---

*A mi familia entera, especialmente mis padres Biviana Vera y Wilson Ruiz,  
a quienes debo la vida y todo cuanto soy, su amor y ejemplo  
me motivan a seguir adelante y dar siempre lo mejor de mí.*

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, que desde siempre está conmigo y destina en mi camino a las personas correctas. Me da la fortaleza y capacidad que necesito para continuar en la vida.

A mis padres, que a pesar de la distancia, siempre están presentes apoyándome en todo proyecto personal y profesional. Gracias por sus bendiciones y motivación en cada decisión que tomo.

A mis hermanos, Fernando, Javier y Wilson, quienes procuran cuidarme, alegrarme y ayudarme en todo cuanto pueden hacerlo.

A mi profesora Edda Costa Castro, quien además de recibirme y dirigir este trabajo me brindó su amistad, el agradecimiento expresado en estas líneas se queda corto por su paciencia, orientación y consejos en este largo camino, sobre todo en los momentos de flaqueza en que sus palabras asertivas me alentaron a seguir adelante y me mostraron al gran ser humano que es.

A Eva González y Mirtha Villarreal, quienes cuidan de mí como una hija y me alientan a enfrentar con tranquilidad y seguridad el día a día.

A Álvaro Cárcamo, Constanza Boisset y Francisca Lobos, gracias por el compañerismo que mostraron y así haber hecho agradable mi paso por el laboratorio con su alegría y buena onda.

A Mariana, Myriam y Pedro, mil gracias por escuchar todas y cada una de mis “historias”, su apoyo, consejos de vida y muestras de cariño en estos años al igual que su ayuda en los diferentes aspectos de esta tesis es invaluable.

A las profesoras del departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica, con quienes compartí almuerzos y festejos varios, gracias por incluirme en las diversas actividades y hacerme sentir parte del equipo.

A la Escuela de Graduados y por su intermedio a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, por permitirme ingresar al programa de Magister y así crecer como profesional.

A todos y cada uno, de corazón, INFINITAS GRACIAS!

## ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

INTRODUCCIÓN.....	1
Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	1
Sistemas matriciales.....	7
Matrices inertes, plásticas o insolubles.....	8
Matrices hidrofílicas.....	9
Matrices lipídicas.....	10
Excipientes usados en matrices lipídicas.....	11
Sistema de Clasificación de las Formulaciones Lipídicas.....	13
Métodos de elaboración de matrices lipídicas.....	14
Liberación del fármaco desde matrices lipídicas.....	16
Modelos matemáticos y mecanismos de liberación.....	17
Comparación de perfiles de liberación.....	18
Uso de glicéridos poliglicolisados (Gelucires®).....	19
Dibehenato de glicerilo (Compritol ATO®888).....	21
Macrogolglicérido de caprilcaproílo (Labrasol®).....	22
Ibuprofeno.....	23
HIPÓTESIS.....	26
OBJETIVO GENERAL.....	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	27
Materiales.....	27
Materias primas.....	27
Reactivos.....	27
Equipos.....	27
Metodología.....	29
Manufactura de matrices.....	29
Análisis térmico de ibuprofeno y excipientes lipídicos.....	30
Caracterización de la mezcla matriz-excipientes.....	30

Ángulo de reposo ( $\theta$ ) .....	31
Velocidad de flujo.....	32
Densidad de masa.....	32
Índice de <i>Carr</i> .....	33
Elaboración y caracterización de los comprimidos.....	33
Manufactura de los comprimidos.....	33
Espesor y diámetro.....	33
Dureza .....	34
Friabilidad.....	34
Peso promedio.....	34
Valoración de principio activo.....	35
Uniformidad de dosificación.....	36
Ensayo de disolución.....	37
Curva de calibración.....	38
Modelos matemáticos y mecanismos de liberación.....	38
Comparación de perfiles de liberación .....	39
Determinación del grado de erosión.....	39
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
Análisis térmico de ibuprofeno y excipientes lipídicos.....	40
Caracterización de la mezcla matriz-excipientes.....	43
Caracterización de los comprimidos.....	44
Ensayo de disolución.....	47
Mecanismos de liberación.....	52
Comparación de perfiles de liberación.....	54
Determinación del grado de erosión.....	55
CONCLUSIONES.....	57
BIBLIOGRAFÍA .....	59
ANEXOS.....	67

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Página</b>
Figura N°1: Esquema del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	2
Figura N° 2: Nivel de concentración en sangre en el tiempo a partir de una forma convencional y de liberación modificada.....	6
Figura N°3: Correlaciones <i>in vitro/in vivo</i> de tres cinéticas de liberación.....	6
Figura N°4: Representación esquemática del mecanismo de liberación por difusión del fármaco desde comprimidos matricial inerte.....	9
Figura N°5: Representación esquemática del mecanismo de liberación por difusión/erosión del fármaco desde un comprimido matricial hidrofílico...	9
Figura N°6: Representación esquemática del mecanismo de liberación por difusión/erosión del fármaco desde comprimidos matricial lipídico.....	10
Figura N°7: Esquema representativo de los diferentes Gelucires® en función del punto de fusión y BHL.....	20
Figura N°8: Representación esquemática de la fórmula de mono-, di- y tri- behenato de glicerilo.....	21
Figura N°9: Representación molécula de ibuprofeno.....	24
Figura N°10: Representación del ensayo para medir el ángulo de reposo...	31
Figura N°11: Curvas DSC para productos puros y formulaciones.....	40
Figura N°12: Curva de calibración con regresión ajustada.....	48
Figura N°13: Perfiles de liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales a base de dibehenato de glicerilo y cantidades crecientes de macroglicérido de caprilcaproílo.....	50
Figura N°14: Perfiles de erosión de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo y cantidades crecientes de macroglicérido de caprilcaproílo.....	55

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Página</b>
Tabla N°1: Sistema de Clasificación de las formulaciones lipídicas.....	14
Tabla N° 2: Mecanismos y modelos de liberación.....	18
Tabla N°3: Fórmula porcentual de la matriz lipídica.....	29
Tabla N°4: Fórmula porcentual de comprimidos matriciales.....	30
Tabla N°5: Condiciones ensayo de disolución.....	37
Tabla N°6: Parámetros térmicos en DSC para compuestos puros y matriz lipídica.....	41
Tabla N°7: Resumen propiedades reológicas.....	43
Tabla N°8: Resumen resultados diámetro y espesor.....	44
Tabla N°9: Resumen resultados dureza y friabilidad.....	45
Tabla N°10: Resumen de análisis de pesos.....	46
Tabla N°11: Resumen de valoración y contenido uniforme.....	47
Tabla N°12: Determinación de la linealidad de la curva de calibración.....	48
Tabla N°13: Resumen del porcentaje de ibuprofeno liberado desde los comprimidos matriciales de dibehenato de glicerilo con macroglicérido de caprilcaproílo como agente dispersante.....	50
Tabla N°14: Constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno calculado para los modelos cinéticos de orden uno y orden cero.....	53
Tabla N° 15: Constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno calculado para los modelos cinéticos de <i>Higuchi</i> y <i>Hixson-Crowell</i> .....	53
Tabla N°16: Valores calculados de f1 y f2 para comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo y cantidades crecientes macroglicérido de caprilcaproílo.....	54
Tabla N°17: Porcentaje de erosión de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo y cantidades crecientes macroglicérido de caprilcaproílo.....	56

## RESUMEN

La administración oral de medicamentos es la forma más común y preferida por comodidad y facilidad de ingestión. En una forma de dosificación sólida, el fármaco debe estar disponible para la absorción desde el tracto gastrointestinal, de ahí que, la disolución de fármacos poco solubles en agua es un problema importante que enfrenta la industria farmacéutica y su formulación representa un desafío.

El ibuprofeno es un fármaco anti-inflamatorio de amplio uso y de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica está dentro de la Clase II. Esto implica que, debido a su baja solubilidad, refleja una reducida biodisponibilidad (entre 49% y 73%) y aunque se absorbe rápido y se liga fácilmente a las proteínas plasmáticas, no muestra un efecto terapéutico completo.

El desarrollo de formulaciones en forma de matrices, es actualmente una de las formas más fáciles y menos costosas que mejoran y controlan la liberación de principios activos. Dentro de los sistemas matriciales, las formulaciones lipídicas son objeto de este estudio puesto que han demostrado mejorar la solubilidad fármacos hidrofóbicos. La inclusión de agentes dispersantes sobre éstas formulaciones permiten modificar las características de liberación de estos sistemas.

En el presente trabajo se evaluó el efecto de un tensoactivo no iónico - macroglicéridos de caprilcaproílo- en diferentes concentraciones, sobre el perfil de liberación de ibuprofeno desde un comprimido matricial a base de dibehenato de glicerilo.

De acuerdo a los perfiles de liberación obtenidos se determinó que la adición del dispersante en la matriz lipídica, incrementa la velocidad de liberación de ibuprofeno. Todas las formulaciones sugieren una liberación con

cinética de orden cero, sólo las formulaciones  $F_0$ ,  $F_1$  y  $F_2$  muestran también buena correlación con la cinética de primer orden. Finalmente, en relación al mecanismo de liberación, los resultados obtenidos se ajustan tanto al modelo *Higuchi* como al modelo *Hixson-Crowell*, esto sugiere que la difusión del fármaco y el proceso de erosión de la matriz ocurren de manera simultánea.

## SUMMARY

The oral administration of drugs is the most common and preferred way by comfort and ease of ingestion. In a solid dosage form, the drug must be available for absorption from the gastrointestinal tract, hence, the dissolution of poorly soluble drugs in water is a major problem facing the pharmaceutical industry and its formulating represents a challenge.

Ibuprofen is an anti-inflammatory drug widely used and according to Biopharmaceutics Classification System is a Class II drug. This implies that, because of its low solubility, reflects low bioavailability (between 49% and 73%) and although it is rapidly absorbed and readily binds to plasma proteins does not show a complete therapeutic effect.

The development of formulations in matrix form is currently one of the easiest and least expensive ways to improve and control the release of active pharmaceutical ingredients. Within the matrix systems, the lipidic formulations are the subject of this study since been shown to improve solubility of hydrophobic drugs. The inclusion of dispersants agents on these formulations allow modify the release characteristics of these systems.

In this paper the effect of a nonionic surfactant -caprylocaproyl macrogolglyceride- at different concentrations was evaluated over the release profile of ibuprofen from a glyceryl dibehenate matrix tablet.

According to the release profiles obtained, it was determined that the addition of the dispersant in the lipid matrix increases the release rate of ibuprofen. All formulations suggest a release with zero-order kinetics, only the formulations F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub> and F<sub>2</sub> also show good correlation with first order kinetics. Finally, in relation to the release mechanism, the results obtained are adjusted both the *Higuchi* model as the *Hixson-Crowell* model, this suggests that drug diffusion and erosion process of the matrix occurs simultaneously.

## I. INTRODUCCIÓN

La actividad biológica de un fármaco está condicionada, principalmente, por dos factores: la estructura química que determina la actividad intrínseca o potencia y la capacidad para alcanzar el lugar de acción, descrita por su perfil farmacocinético.<sup>1,3</sup>

Los avances en la investigación farmacéutica no solo han permitido la obtención de compuestos activos puros sino también desarrollo de nuevos fármacos, los mismos que si bien es cierto han mostrado indudable valor terapéutico por su elevada potencia, *in vivo* tienen que enfrentar una serie de dificultades como mala absorción o efectos dosis-dependientes, presentando importantes limitaciones para su utilización clínica debido especialmente a su baja biodisponibilidad relacionada muchas veces a su reducida solubilidad<sup>1,3,4</sup>.

Diversas propiedades fisicoquímicas del fármaco activo pueden influir sobre la forma farmacéutica seleccionada, entre ellas están la solubilidad y estabilidad acuosa, el pKa, el coeficiente de partición (o más precisamente, los valores de permeabilidad) y el tipo de sal<sup>17</sup>. Sin embargo, la vía de administración oral sigue siendo la más utilizada ya que en comparación con otras vías, es la más sencilla, cómoda y segura. La vía oral suele emplearse con el objeto de lograr efectos sistémicos gracias a la absorción del fármaco a través de los distintos epitelios y mucosas del aparato digestivo, en consecuencia, conocer cuáles son los factores determinantes de la absorción por esta vía y en qué manera el perfil de liberación desde la forma farmacéutica condiciona el grado de aprovechamiento, es un aspecto esencial<sup>1-3</sup>.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

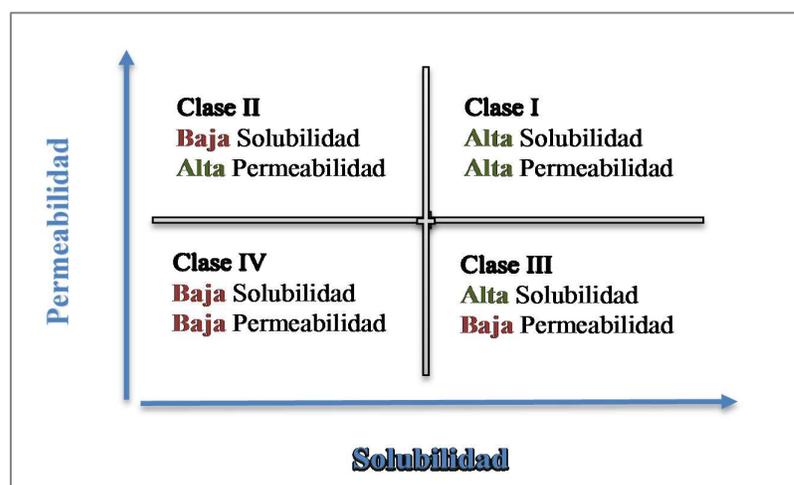
Aunque en su desarrollo original el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), propuesto por Amidon y col.(1995), se utilizó como

herramienta para establecer la posibilidad de demostrar la bioequivalencia mediante estudios *in vitro*, sus bases científicas ofrecen un punto de partida útil para definir los procesos de desarrollo de los fármacos. El SCB considera la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal, dos factores importantes que limitan la velocidad y magnitud de la absorción y finalmente, de la biodisponibilidad oral del principio activo<sup>1,4</sup>.

Un fármaco se considera altamente soluble cuando la dosis terapéutica más elevada empleada es soluble en no más de 250mL de agua en un intervalo de pH de 1,0 a 7,5 y a 37°C. Se considera este volumen porque es el mínimo esperado en el estómago cuando se toma una forma farmacéutica en ayunas con un vaso de agua<sup>1,3,4</sup>.

Por otro lado, un fármaco es altamente permeable cuando el grado de absorción en humanos es mayor o igual al 90% de una dosis administrada basada en un balance de masa o en comparación a una dosis intravenosa de referencia<sup>1,3,4</sup>.

El SCB clasifica a los fármacos en cuatro categorías que se presenta en la Figura N°1<sup>1,3,4</sup>.



**Figura N°1:** Esquema del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica<sup>1,3,4</sup>

Los fármacos clase I, no presentan problemas de solubilidad y permeabilidad, estos principios activos se disuelven rápidamente y se absorben bien, excepto que formen complejos insolubles, sean inestables en los fluidos gástricos o experimenten aclaramiento presistémico, el paso limitante sería la velocidad de disolución o el vaciado gástrico, si es que la disolución es muy rápida<sup>1,3,4</sup>.

Los fármacos clase II muestran una alta permeabilidad debido en alto grado a su lipofilia, por tanto, el proceso de absorción es principalmente por difusión pasiva, sin embargo la baja solubilidad de estos compuestos reduce la biodisponibilidad de los mismos. Puede esperarse que los principios activos pertenecientes a esta clase tengan una absorción variable y dependiente de las diferentes formulaciones<sup>3,4</sup>.

La clase III son fármacos que tienen mayores problemas de biodisponibilidad aunque tienen una alta solubilidad. Su variabilidad en la absorción gastrointestinal está más relacionada con su baja permeabilidad intestinal que con factores dependientes de la forma farmacéutica, aunque claramente éstas deberán liberar el fármaco con rapidez para que esté en contacto el mayor tiempo posible con el epitelio gastrointestinal<sup>1,3,4</sup>.

Los fármacos clase IV son principios activos difíciles porque ambos factores (solubilidad y permeabilidad) son bajos, esto implica que presentan problemas significativos para una liberación oral efectiva y por tanto se prefiere usar vías de administración alternativas<sup>1,3,4</sup>.

En base al SCB, la alta solubilidad y permeabilidad de los fármacos clase I hacen que el desarrollo de las formulaciones farmacéuticas sea menos complejo en relación a los fármacos de clase II, los cuales presentan muchos desafíos para el formulador, sin embargo, si éstos logran mantenerse en un estado solubilizado en el lumen del intestino, se puede lograr un perfil de absorción más parecido al de un fármaco de clase I. Las estrategias de

formulación no son muy prometedoras para mejorar la absorción de los fármacos clase III y IV, principios activos que están limitados por la falta de permeabilidad de la membrana<sup>16,19</sup>.

Para mejorar la solubilidad de los fármacos en los que la disolución es un factor limitante de la absorción por vía oral se puede recurrir a dos principales estrategias<sup>3</sup>:

1. Modificar algunas características físico-químicas del principio activo mediante la formación de sales solubles o recurriendo a la selección del polimorfo más adecuado y a determinados enantiómeros.
2. Optimizar la formulación mediante procesos tecnológicos.

Muchas veces los cambios físico-químicos involucran un paso adicional anterior a la formulación, puede incluir la introducción de grupos polares que modifican el coeficiente de partición, puede ser necesario el uso de solventes orgánicos o de tecnología sofisticada, que encarecen el proceso de fabricación, o, en algunos casos simplemente no son factibles, por lo que, una formulación adecuada con aplicación de la tecnología farmacéutica puede ser una opción más fácil y económica<sup>1,3</sup>.

Las formas farmacéuticas consisten en la mezcla del fármaco (o fármacos) y un número variable de excipientes que facilitan el proceso de elaboración, mejoran la aceptación por parte de los pacientes y aseguran el funcionamiento de la forma farmacéutica como sistema de administración del fármaco. Si bien los excipientes son considerados inertes, ya que por sí mismos no ejercen ninguna acción terapéutica o biológica, actualmente se destaca su influencia sobre la velocidad o la magnitud de la absorción del fármaco<sup>1,3,4</sup>.

La importancia de la forma farmacéutica seleccionada, por tanto, reside en que determina la eficacia del medicamento, ya sea liberando el principio activo de manera controlada o en su lugar de mayor eficiencia en el tejido blanco, evitando daños al paciente por interacción química, solubilizando sustancias insolubles o mejorando características organolépticas.<sup>1,2</sup>

Si bien, las formas de dosificación convencionales permiten tener una acción terapéutica adecuada, no logran reducir la incidencia de efectos adversos en el paciente, especialmente en el tratamiento de enfermedades cuyo régimen posológico exige la administración frecuente del fármaco para mantener una concentración terapéutica constante<sup>2,3</sup>.

La administración crónica presenta ciertas limitaciones ya que pueden dar lugar a períodos alternativos de ineficacia o de toxicidad, hecho particularmente problemático si ambos niveles mínimos están muy próximos. El no mantener las concentraciones plasmáticas terapéuticas, por un mal cumplimiento del régimen (olvido, descanso nocturno, etc.), puede generar una ineficacia o fracaso terapéutico. En estos casos el incumplimiento es un hecho bien conocido aunque su repercusión sanitaria y económica no ha sido suficientemente evaluada. Por otro lado si las dosis se administran con demasiada frecuencia, se pueden alcanzar las concentraciones mínimas tóxicas del fármaco y derivar en efectos tóxicos<sup>1,3,5,26</sup>.

Estas limitaciones y exigencias estimularon la investigación de numerosos preparados de liberación modificada que tratan de reducir la frecuencia de la medicación por el paciente y ponerlo en manos del propio sistema de administración del fármaco, mediante el control de la velocidad de liberación y la localización del fármaco en el lugar de acción<sup>1,3</sup>.

En la Figura N°2 se compara gráficamente el nivel de concentración sanguínea conseguida con una forma farmacéutica convencional y otra de

liberación controlada, donde notoriamente la segunda opción permite obtener niveles plasmáticos terapéuticos en un determinado tiempo.

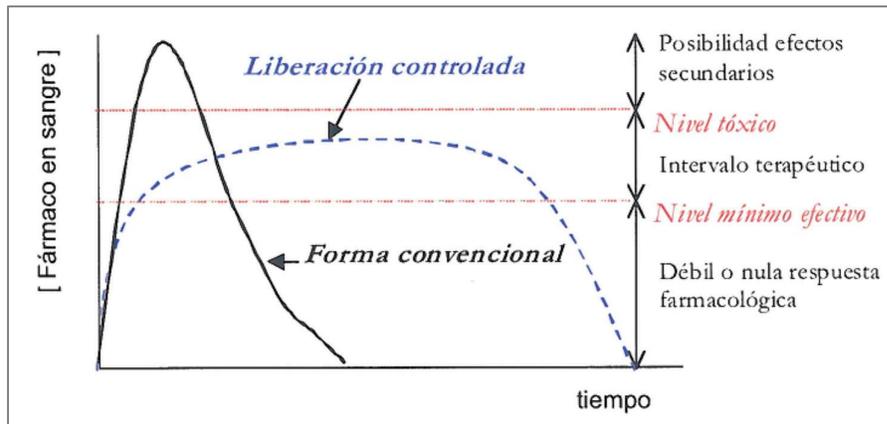


Figura N° 2: Nivel de concentración en sangre en el tiempo a partir de una forma convencional y de liberación modificada<sup>58</sup>

La Figura N°3 muestra una ilustración de las correlaciones *in vitro/in vivo* de cinéticas de liberación de tres formulaciones: rápida, media y lenta de un fármaco ideal, en las que se aprecia que las dos últimas consiguen niveles sanguíneos más uniformes y constantes.

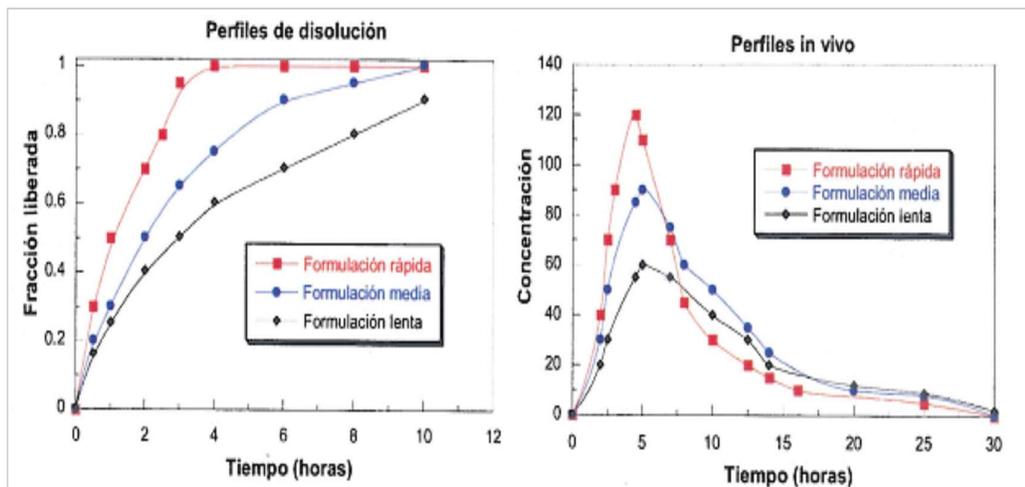


Figura N°3: Correlaciones *in vitro/in vivo* de tres cinéticas de liberación<sup>58</sup>

Cada vez se recurre más al uso de excipientes modificadores de la liberación de fármacos desde los comprimidos, tales como las formulaciones de liberación controlada, retardada o sostenida, cuyos principales beneficios son la disminución o suspensión de efectos secundarios relacionados con el fármaco y el mantenimiento de concentraciones plasmáticas estables durante períodos prolongados. También se puede considerar el hecho de que estos sistemas protegen al fármaco frente a fenómenos de inactivación farmacológica tras su administración. Sin embargo, este tipo de sistemas no está exento de inconvenientes aunque de menor importancia en relación a las ventajas que ofrece<sup>1,3,4,20</sup>.

El uso de excipientes poco solubles o insolubles en agua como medio para lograr la liberación controlada del agente terapéutico es en la actualidad un campo bien establecido en las ciencias farmacéuticas. Aunque los sistemas de liberación modificada se han utilizado por varias décadas siguen apareciendo novedades para facilitar la posología y aportar un mejor perfil farmacocinético. Se han descrito una gama de mecanismos de liberación controlada, incluyendo difusión a través de matrices o a través de membranas, erosión de los dispositivos sólidos, intercambio iónico con el contenido del tracto gastrointestinal y bombeo osmótico, sin embargo, la mayoría de los sistemas actuales se basan en matrices de diferentes características<sup>20</sup>.

### **Sistemas matriciales**

Los sistemas matriciales pueden ser considerados actualmente como una de las formas más fáciles y menos costosas ya que se obtienen mediante tecnologías convencionales. Estos sistemas llevan el fármaco uniformemente disperso a nivel molecular o particular en una matriz, cuando la matriz se contacta con el agua o medio de disolución, el fármaco se libera lentamente de su soporte en un estado amorfo o de fina división por lo que su disolución es más rápida que en su estado habitual. Se consideran sistemas seguros

frente a la rotura o fraccionamiento ya que no conducen a la liberación rápida y masiva del fármaco como ocurre en los sistemas de reservorio<sup>1,5,8</sup>.

Esta tecnología representa un enorme potencial para resolver distintos problemas dosificación como por ejemplo, la liberación prolongada, sostenida o controlada de fármaco desde distintas formas de dosificación como capsulas o comprimidos y también en algunos casos modifican las características físicas de un material facilitando de esta manera su manipulación en los procesos de formulación<sup>20</sup>.

Según sus características y la naturaleza de los excipientes utilizados, se pueden distinguir tres tipos de matrices<sup>1,3,5,7</sup>:

### **1. Matrices inertes, plásticas o insolubles**

Estas matrices forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal. Ellas se eliminan en forma intacta junto con las heces. Inicialmente las partículas de fármaco situadas en la superficie de la unidad de liberación se disolverán y el fármaco se liberará rápidamente. A continuación, el medio de disolución ingresa a la matriz por capilaridad, las partículas de fármaco se disuelven en distancias sucesivamente mayores desde la superficie, y se liberará por difusión en los poros hacia el exterior. Este tipo de sistema de administración no es adecuado para la liberación de compuestos insolubles o de baja solubilidad acuosa<sup>1,3,5</sup>.

Actualmente hay una amplia variedad de excipientes que se utilizan en su elaboración, entre los polímeros que destacan se incluyen: cloruro de polivinilo, polietileno, copolímeros de acrilato, poliamidas<sup>1,5,8</sup>.

La Figura N°4 muestra esquemáticamente el proceso de liberación del fármaco desde este tipo de matrices.

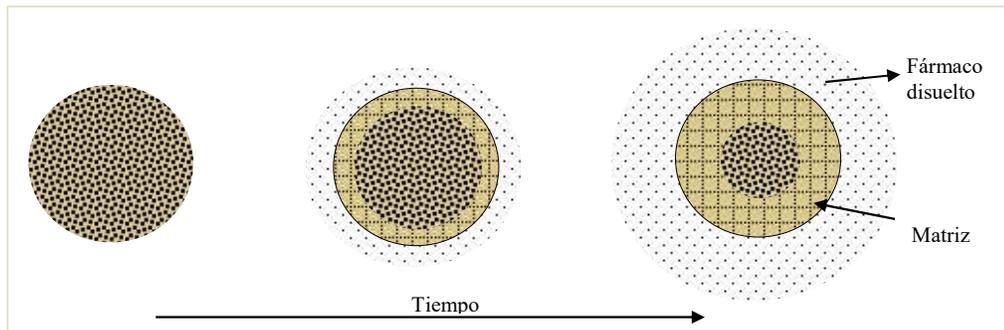


Figura N°4: Representación esquemática del mecanismo de liberación por difusión del fármaco desde un comprimido matricial inerte

## 2. Matrices hidrofílicas

Estas matrices contienen un polímero que actúa como agente gelificante, el cual se hidrata e hincha cuando entra en contacto con los líquidos digestivos, forma una capa gelificada cuyo espesor aumenta con el tiempo. El fármaco se libera de manera sostenida por la difusión progresiva a través de esta capa gelificada y gracias a la paulatina disolución de las capas más exteriores de la matriz. El proceso concluye con una total gelificación del sistema y con la liberación del principio activo por difusión y/o erosión, dependiendo de las características de la matriz, como se puede apreciar en la Figura N°5<sup>1,5,33,47</sup>.

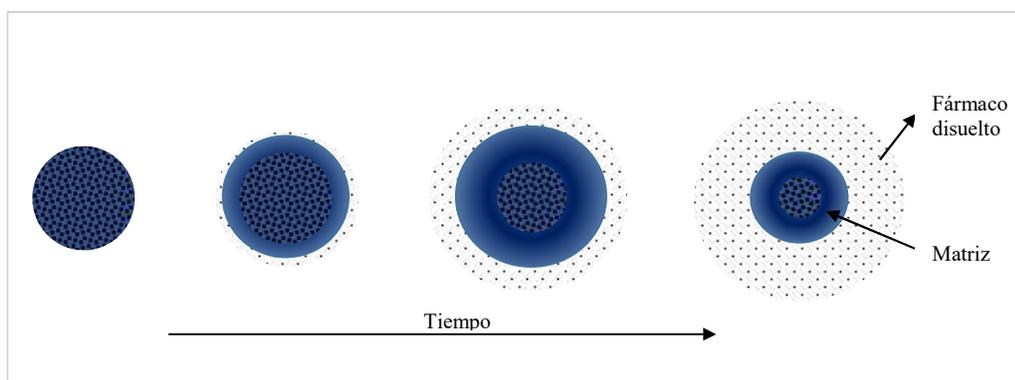


Figura N°5: Representación esquemática del mecanismo de liberación por difusión/erosión del fármaco desde un comprimido matricial hidrofílico.

Numerosos excipientes muy conocidos pueden usarse por su buena tolerancia, pueden ser de origen natural o sintético, como: agar-agar, alginatos, quitosanos, almidones modificados, derivados celulósicos como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, también se utilizan copolímeros derivados del ácido acrílico (carbomer) y metacrílicos<sup>5,8</sup>.

### 3. Matrices lipídicas

También conocidas como “matrices ceras” o “matrices erosionables”, en ellas, el principio activo se suspende en un excipiente lipídico en el que queda aprisionado o “incrustado”. Son capaces de formar estructuras casi insolubles en los jugos gástricos, no se hinchan ni forman geles. Los fármacos incorporados son generalmente lipofílicos que se disuelven o quedan parcialmente en suspensión. La liberación del fármaco desde la matriz dependerá de las características del excipiente graso utilizado y su sensibilidad frente a la lipólisis, esta última permitirá que exista sólo un proceso de difusión o además mecanismos de erosión de la matriz, como se representa en la Figura N°6<sup>5</sup>.

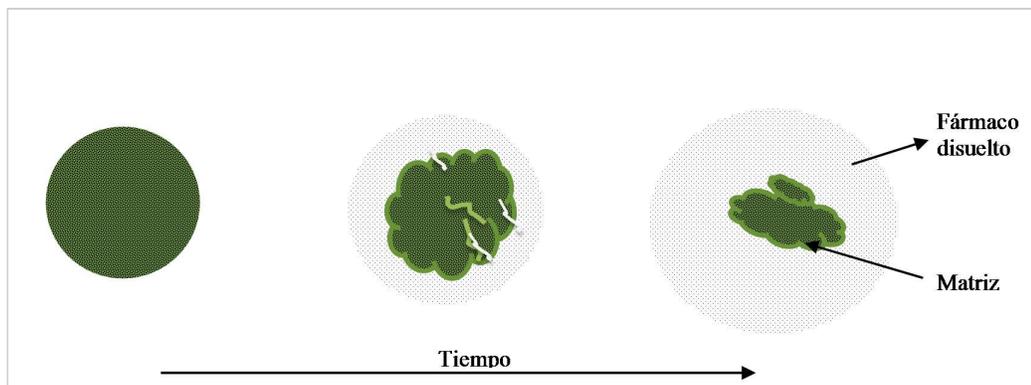


Figura N°6: Representación esquemática del mecanismo de liberación por difusión/erosión del fármaco desde comprimidos matricial lipídico.

Entre estos sistemas, las **matrices lipídicas** son de gran interés para este trabajo ya que, se sabe de antemano el efecto de las comidas con alto contenido en grasas en beneficio de la biodisponibilidad de fármacos poco solubles, tal característica de los fármacos Clase II los hace candidatos para este tipo de formulaciones<sup>19</sup>.

Las formulaciones lipídicas proporcionan variadas opciones que han demostrado mejorar la solubilidad fármacos hidrofóbicos y, al mismo tiempo, proporcionan una liberación modificada del fármaco permitiendo obtener niveles plasmáticos sostenidos para su uso en tratamientos largos o permanentes. Además, los excipientes lipídicos son considerados de bajo costo, biodegradables, menos sensibles a la humedad que los hidrocoloides, de origen natural, por lo que son bien tolerados por el tracto gastrointestinal y pueden ejercer una acción protectora frente a fármacos que producen irritación de la mucosa gastrointestinal<sup>3,5,12,20</sup>.

### **Excipientes usados en matrices lipídicas**

En general, los excipientes a ser usados en sistemas matriciales deben reunir las siguientes características<sup>1</sup>:

- ✓ Ser fisiológicamente inertes.
- ✓ Química y físicamente compatibles con el fármaco.
- ✓ Aumentar la solubilidad y/ o velocidad de disolución del fármaco en agua.
- ✓ Deben fundir a bajas temperaturas y ser termodinámicamente estables.
- ✓ Deben ser solubles en una amplia gama de solventes orgánicos.

Debido a la abundancia, variedad y seguridad de los lípidos vegetales y sus derivados, éstos son la principal fuente para la fabricación de excipientes destinados al uso en matrices lipídicas. Estos compuestos se obtienen ya sea de semillas, granos o frutas. Generalmente, el término "aceite" se utiliza para

describir glicéridos que son líquidos a temperatura ambiente o por encima mientras que "grasa" se aplica a los glicéridos sólidos o semi-sólidos<sup>5,10,11</sup>.

Cada lípido tiene su composición única acorde a la longitud de cadena y el número de enlaces insaturados en ésta. Estas variaciones estructurales afectan sus propiedades físicas, por ejemplo: la temperatura de fusión de los lípidos aumenta comúnmente con el peso molecular (longitud de cadena de hidrocarburo) y disminuye con la insaturación del ácido graso. Los lípidos son generalmente insolubles en agua y, a menudo se identifican por su composición de ácidos grasos, punto de fusión, equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) y la solubilidad en disolventes orgánicos no polares<sup>11,13</sup>.

Los excipientes usados en la industria farmacéutica están constituidos por:

- Alcoholes y ácidos grasos: son compuestos simples formados por una cadena hidrocarbonada de diferente longitud en cuyo extremo poseen un grupo hidroxilo (-OH) o un grupo carboxilo (-COOH) respectivamente<sup>1,40</sup>.
- Ceras: son ésteres de alcoholes monovalentes y ácidos carboxílicos de elevado peso molecular, las más usadas son la cera de abejas, ceras microcristalinas, cera carnauba<sup>1,3,40</sup>.
- Aceites vegetales hidrogenados: que se obtienen por hidrogenación de las cadenas insaturadas de los aceites extraídos de soya, algodón, palma, ricino, maíz, entre otros, generando compuestos céreos con mayor estabilidad física<sup>9,12,13</sup>.
- Glicéridos parciales: se obtienen por esterificación del glicerol con ácidos grasos, en que no todos los grupos hidroxilo están esterificados. También se obtienen por trans-esterificación de triglicéridos y glicerol o interesterificación de dos triglicéridos. El tipo de ácido graso y el grado de

esterificación (mono, di o tri glicéridos) les otorga diferentes características fisicoquímicas útiles en las distintas formulaciones farmacéuticas. Dentro de este grupo: diestearato de glicerilo (Precirol ATO5®), monooleato de glicerilo (Peceol®), dibehenato de glicerilo (Compritol® ATO 888), entre otros<sup>9-11,13</sup>.

- Polioxilglicéridos o macrogolglicéridos: estos excipientes resultan de la poliglicólisis de aceites vegetales con polioxietilenglioles (PEG) de peso molecular entre 300 – 1500 Da, sometidos a tratamiento térmico y en presencia de catalizador alcalino, resultando una mezcla definida de mono, di y triglicéridos y mono y di ésteres de PEG dependiendo de las materias primas iniciales y las condiciones de manufactura. Su composición les confiere una mayor solubilidad en agua en relación al resto de lípidos mencionados, es por ello que se utilizan principalmente para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad. Dentro de esta grupo se encuentran: macrogolglicérido de lauroil (Labrafil®M2130CS), macrogolglicérido de caprilocaproilo (Labrasol®)<sup>9,11</sup>.

### **Sistema de Clasificación de las Formulaciones Lipídicas**

Las formulaciones lipídicas pueden contener mezclas de distintos excipientes, los cuales según la proporción en que son empleados, otorgan diversas propiedades. Colin Pouton (2006) propuso el sistema de clasificación de las formulaciones lipídicas (LFCS) como un marco para comparar el rendimiento de las formulaciones basadas en lípidos. El propósito de esta clasificación es permitir que los estudios *in vivo* se puedan interpretar en forma adecuada e identificar las formulaciones más apropiadas para fármacos específicos en relación a sus propiedades fisicoquímicas<sup>16</sup>. En la Tabla N°1 se presenta el Sistema de Clasificación de las Formulaciones Lipídicas.

Excipientes en la formulación	Contenido de la formulación (% p/p)				
	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIa	Tipo IIIb	Tipo IV
Aceites: triglicéridos o mezclas de mono y diglicéridos	100%	40-80%	40-80%	<20%	
Tensoactivos insolubles en agua (BHL <12)		20-60%			0-20%
Tensoactivos solubles en agua (BHL >12)			20-40%	20-50%	30-80%
Cosolventes hidrofílicos (PEG, propilenglicol, Transcutol®)			0-40%	20-50%	0-50%

**Tabla N°1.** Sistema de Clasificación de las Formulaciones Lipídicas<sup>17</sup>.

Esta clasificación diferencia las formulaciones por la forma en que se dispersan en agua y de acuerdo con su digestibilidad. La formulación Tipo I es la más simple con un 100% de componente lipídico, tiene baja o ninguna dispersión en agua pero son digeridos rápidamente por lo que favorece una completa absorción en el intestino. En las formulaciones Tipo II la incorporación de un 20% -60% de tensoactivos con un balance hidrófilo-lipófilo (BHL) menor a 12 favorece la capacidad autoemulsionante de la formulación mejorando así la liberación del fármaco. Las formulaciones Tipo III con tensoactivos de BHL mayor a 12 otorgan un mayor poder de solubilización del principio activo formando en su mayoría una dispersión fina; este grupo se subdivide en A y B según sea su menor o mayor hidrofilia, respectivamente. Por último, las formulaciones Tipo IV son libres de lípidos y producen micelas en dispersión no digeribles<sup>16,17</sup>.

### **Métodos de elaboración de matrices lipídicas**

El proceso de preparación de las matrices lipídicas implica, en su mayoría, la fusión del lípido seguido por algún método de solidificación. Los métodos utilizados pueden ser<sup>5,6,12,13,18,45</sup>:

- Inclusión por fusión y congelamiento: el fármaco y los excipientes se mezclan en el lípido fundido con agitación constante hasta obtener una mezcla homogénea que luego de ser congelada es sometida a un proceso de pulverización. La temperatura usada es cercana al punto de fusión del lípido. Éste método es muy usado por su simplicidad y economía aunque presenta una gran limitante con principios activos termolábiles.
- Disolución y evaporación de disolvente: el principio activo en polvo se disuelve en un solvente orgánico y luego se adiciona a la sustancia lipídica fundida, a continuación el disolvente se evapora bajo agitación continua a diferente presión y temperaturas. Con esta técnica se evitan los problemas del uso de altas temperaturas ya que, la evaporación del solvente puede realizarse a temperatura ambiente, pero su inconveniente es que la presencia de algún residuo pudiera afectar la estabilidad del fármaco o agente matricial y, por lo tanto, se deben utilizar solventes que sean fáciles de remover.
- Congelamiento por atomización (*spray congealing*): el principio activo en polvo fino es suspendido en el lípido fundido y se solidifica mediante atomización en aire frío. Esta técnica resulta útil y practica ya que se obtiene un producto directamente manipulable.
- Secado por atomización (*spray drying*): el fármaco micronizado se disuelve en un solvente orgánico que contiene el excipiente lipídico disuelto y se nebuliza sobre una corriente de aire a temperatura determinada.
- Fusión-extrusión (*hot- melt extrusión*): en esta técnica el principio activo se mezcla en seco con el agente matricial y se coloca dentro de un granulador donde, por aplicación de presión y calor, se provoca la fusión de los excipientes lipídicos que debido a sus propiedades termoplásticas les permite unirse a las partículas de fármaco y mediante un mezclado de

alta velocidad van formando gránulos o microesferas. Cuando finaliza el proceso se produce la solidificación de la mezcla fármaco-excipientes<sup>12,35,36,37</sup>.

En estos métodos, la fusión del excipiente asegura una dispersión más homogénea del fármaco en el seno de la matriz.

El producto resultante de estos métodos es utilizado ya sea directamente en el llenado líquido de cápsulas o en su forma sólida para obtención de un polvo o granulado que servirá de base para llenado de cápsulas o elaboración de comprimidos<sup>5,6</sup>.

### **Liberación del fármaco desde matrices lipídicas**

De manera general y simplificada, durante el proceso de liberación hay una entrega continua del material de la matriz (tanto el fármaco como del excipiente) desde la superficie del comprimido, el fármaco se expone a continuación a los fluidos gastrointestinales y se mezcla (si el fármaco se disuelve en la matriz), o se disuelve (si el fármaco se suspende en la matriz) en ellos.

La cinética de liberación desde estas matrices depende de las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos. La liberación del fármaco es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión. Según el tipo de excipiente lipídico y a su sensibilidad a la lipólisis, uno u otro de estos dos mecanismos predomina<sup>5,6</sup>.

El proceso de difusión es espontáneo en función de un gradiente de concentración y se ve favorecido por el grado de porosidad de la matriz y por la formación de canales en el esqueleto lipídico que se forman manera

progresiva como consecuencia de la disolución del mismo fármaco o el agente hidrosoluble utilizado para este propósito como azúcares, cloruro de sodio, polioles o los ya mencionados polioxilglicéridos<sup>1,18,27,47</sup>.

En el caso de un lípido no digerible, las dimensiones de la matriz permanecen constantes (sin un proceso de hinchamiento o erosión significativo), entonces generalmente se considera un tratamiento matemático descrito de acuerdo a la ecuación de *Higuchi*<sup>1,5</sup>.

En la práctica, la erosión ocurre en forma gradual, y la difusión de fármaco que sigue a esta erosión no es despreciable<sup>5</sup>. Este proceso se genera por un deterioro superficial de la matriz seguido de la lipólisis enzimática, hidrólisis o por ionización, por lo tanto este mecanismo dependerá de la cantidad de excipiente hidrolizado y las condiciones *in situ* que influyen en la lipólisis del agente matricial<sup>5,6,14</sup>.

Si las condiciones del contorno de la matriz cambian por un mecanismo de erosión, la fracción liberada es proporcional a la cantidad de excipiente hidrolizado y el sistema sigue una cinética de primer orden.

Por otro lado, si por la geometría de la matriz, el área de la superficie de erosión se mantiene constante en el tiempo y la hidrólisis del lípido es una función lineal del área superficial, pueden observarse cinéticas de liberación de orden cero<sup>5,6,8,14</sup>.

### **Modelos matemáticos y mecanismos de liberación** <sup>1,14,25,28</sup>

Existen diferentes modelos cinéticos que reflejan los mecanismos de liberación de fármacos desde los sistemas matriciales, los cuales son útiles para procesar los resultados en los perfiles de liberación y encontrar la ecuación que mejor se adapte a la liberación de éste. La linealidad de la representación gráfica, dada por el coeficiente de correlación, permite

establecer el orden cinético de la disolución *in vitro* y el mecanismo de liberación. Las respectivas ecuaciones se muestran en la Tabla N°2

<b>Cinéticas/Modelo</b>	<b>Ecuación de disolución: <math>M(t)</math></b>
<b>Orden cero</b>	$M = Kd(t - t_0)$
<b>Orden uno</b>	$M = M_{\infty}(1 - e^{-Kd(t-t_0)})$
<b>Higuchi</b>	$M = Kd\sqrt{(t - t_0)}$
<b>Hixson-Crowell</b>	$M = M_{\infty} - [\sqrt[3]{M_{\infty} - Kd(t - t_0)}]^3$

**Tabla N° 2.** Mecanismos y modelos de liberación<sup>46</sup>

$M$  = Cantidad de fármaco disuelto a tiempo  $t$ ,

$M_{\infty}$  = Cantidad de fármaco disuelta a tiempo infinito,

$t_0$  = Tiempo que tarda en iniciarse el proceso de disolución,

$K_d$  = Constante de velocidad de difusión.

### Comparación de perfiles de liberación

Los métodos matemáticos modelo-independientes como el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ) son una herramienta útil que permiten comparar la cercanía de dos formulaciones bajo estudio por medio de su perfil de disolución.

- 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 utilizó las cantidades acumuladas de fármaco disuelto desde cada formulación ( $R_t$  y  $T_t$ ).

- 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  $T_t$ ).

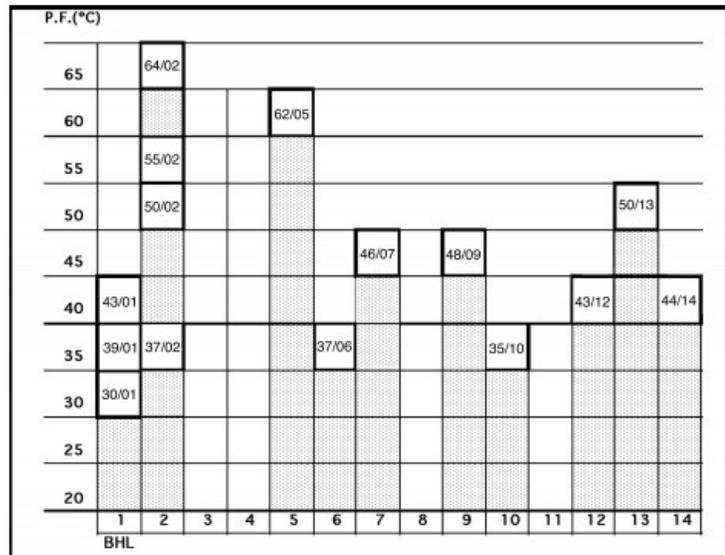
### Uso de glicéridos poliglicolisados (Gelucires®)

Debido a su compleja composición química y física, los glicéridos pueden exhibir un comportamiento complejo como inestabilidad oxidativa y presencia de polimorfos<sup>6,46</sup>. Durante las últimas cuatro décadas los triglicéridos de origen natural han sido físico-químicamente modificados con el fin de obtener excipientes adecuados para el desarrollo de sistemas matriciales lipídicos<sup>11</sup>. Los excipientes actualmente más utilizados en la elaboración de matrices lipídicas son los llamados Gelucires®, excipientes comercializados por la empresa Gattefossé<sup>5,11</sup>.

Los Gelucires® son una amplia gama de excipientes que se componen de mezclas de glicéridos y ésteres de polietilenglicol, por lo tanto, dentro del grupo se dispone de una serie de materias primas con diferentes propiedades otorgadas por la naturaleza y proporción de sus componentes<sup>5,6,11,25</sup>.

Como se muestra en la Figura N° 7, cada Gelucire® se caracteriza por dos valores: su punto de fusión (aproximado) y su balance hidrófilo-lipófilo (BHL), por lo tanto, es posible tener una idea razonable de las propiedades de

cada base a partir de su nomenclatura. Estos dos parámetros varían dentro de rangos amplios lo que permite seleccionar los más adecuados, de acuerdo a las características de la formulación, ya sea en términos del método de manufactura o de la velocidad de liberación del principio activo<sup>5,6</sup>.



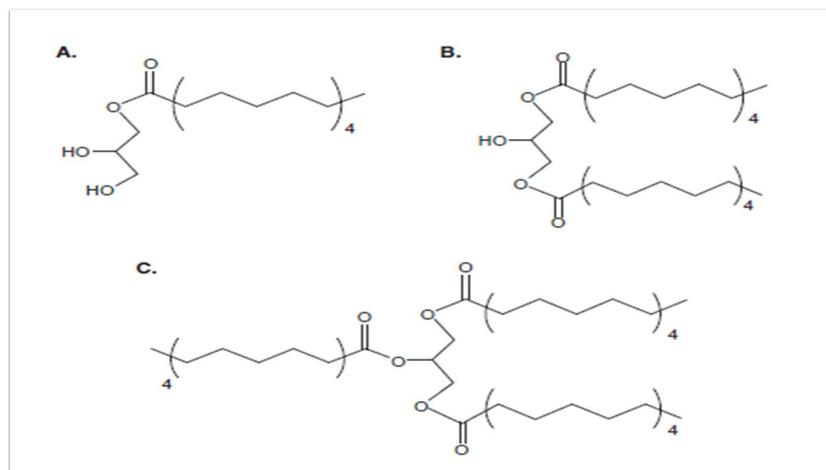
**Figura N°7:** Esquema representativo de los diferentes Gelucires® en función del punto de fusión y BHL

Las propiedades físico-químicas de los Gelucires® es útil en la mejora de la disolución, así como en el control de la liberación de fármacos, Gelucires® de bajo HBL se pueden utilizar para reducir la velocidad de liberación de fármacos y los de alto HBL se pueden utilizar para acelerar la liberación de fármacos<sup>5,6,11,15,16</sup>.

Los Gelucires® con elevado punto de fusión, que contienen ácidos grasos de cadena larga, se pueden utilizar para conseguir una liberación sostenida o bien, incluirse como fase oleosa en combinación con tensoactivos para el aumento de la biodisponibilidad. De entre ellos, se seleccionó como excipiente matricial el dibehenato de glicerilo<sup>11,13,17,46</sup>.

## Dibehenato de glicerilo

El dibehenato de glicerilo se conoce comercialmente como Compritol® 888ATO. Es un polvo blanco fino, de olor débil, químicamente inerte y altamente compatible con otros ingredientes. Corresponde a una mezcla atomizada de mono, di y tri behenato de glicerilo, representadas en la Figura N°8, entre las cuales predomina la forma dibehenato con un 52% en peso. Tiene un rango de fusión entre 69 y 74°C, y un BHL de 2<sup>21,24</sup>.



**Figura N°8:** Representación esquemática de la fórmula de mono-(A), di-(B) y tri-(C) behenato de glicerilo<sup>35</sup>

En la industria farmacéutica, el dibehenato de glicerilo inicialmente se usaba sólo como lubricante para formulaciones de comprimidos. Actualmente se utiliza como: formador de matrices lipídicas, lubricante para comprimidos y cápsulas, en procesos de recubrimiento como barrera lipídica para protección de fármacos sensibles y/o mejorar su compatibilidad<sup>21,35</sup>.

En general, los glicéridos presentan un polimorfismo complejo que dependen de varios factores, entre ellos la velocidad de cristalización o temperatura de almacenamiento, el mismo que puede influir en la liberación del fármaco dependiendo de la estabilidad de las estructuras cristalinas que

se forman<sup>5,6,10,35,39,46</sup>. Esto puede considerarse una desventaja, sin embargo mediante los estudios realizados con calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X indican que el dibehenato de glicerilo muestra una variación polimórfica muy pequeña, que no afecta la liberación del fármaco<sup>35,38</sup>. También se ha reportado que la adición de un tensoactivo en formulaciones con dibehenato de glicerilo puede inmovilizar las moléculas de lípidos por el contacto interfacial y, en consecuencia, evitan la reorientación de las configuraciones menos ordenadas hacia una conformación estructural más organizada<sup>35,46</sup>. Otra característica importante es que el dibehenato de glicerilo proporciona una alta resistencia a las condiciones fisiológicas (cambios de pH y la digestión)<sup>21</sup>. La mezcla de mono y di glicéridos proveen un mayor espacio para la captura o entrapamiento de principios activos así como también promueven la solubilidad de éstos en la matriz lipídica<sup>42,55</sup>. Estas cualidades hacen que sea un excipiente ideal en formulaciones de matrices lipídicas.

Como agente matricial en comprimidos se usa a concentraciones de 10% a 40%, formando una matriz lipídica que, *in vivo*, libera lentamente el principio activo mediante un mecanismo combinado de difusión-erosión<sup>1,34,47</sup>.

### **Macroglicérido de caprilcaproílo**

El polioxilglicérido o macroglicérido de caprilcaproílo se comercializa con el nombre de Labrasol®, líquido oleoso y de color amarillo. Se obtiene por alcoholísis parcial de triglicéridos de cadena media (ácido caprílico y cáprico principalmente) con polietilenglicol (PEG- peso molecular 200-400), resultando una mezcla de 10% de mono-, di- y tri glicéridos y un 90% de mono- y diésteres de PEG y PEG libre. Esta composición le confiere una alta hidrofilia, por lo que se considera dispersable agua a 20°C. Es, por tanto, un agente tensoactivo, no iónico con un BHL de 14. La seguridad de su uso está respaldada por evaluaciones toxicológicas.<sup>21-23</sup>.

Forma una dispersión fina en contacto con medios acuosos, es decir, microemulsión, mejorando la solubilidad y la capacidad de humectación de los ingredientes farmacéuticos activos *in vitro* e *in vivo*. Es por esto, que se utiliza en varias formas de dosificación como: cápsulas de gelatina (blanda y dura), tabletas, polvo para sobres, ungüentos tópicos, emulsiones, geles y parches transdérmicos<sup>21</sup>.

Existen estudios en los que se ha comprobado que el macroglicérido de caprilcaproílo incrementa la biodisponibilidad oral de fármacos ya sea alterando la permeabilidad de la membrana e inhibiendo el sistema de secreción del epitelio intestinal en estudios con vancomicina<sup>22</sup> y gentamicina<sup>23,31</sup>, o mejorando el transporte paracelular de manitol a través de una monocapa de células Caco-2<sup>32</sup>, entre otros. Como agente tensoactivo imparte influencia significativa en la transición polimórfica de lípidos<sup>55</sup>.

## **Ibuprofeno**

El ibuprofeno es un fármaco muy conocido desde su invención en los años 1960. Se comercializa bajo una diversidad de nombres comerciales en formas farmacéuticas de administración oral de uso masivo a nivel mundial<sup>7</sup>.

Es un analgésico anti-inflamatorio no esterooidal (AINE) ampliamente usado en el tratamiento del dolor leve a moderado, inflamación y fiebre. Inicialmente fue usado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y luego se difundió su uso en todo proceso agudo o crónico relacionado con dolor e inflamación<sup>7</sup>.

Inhíbe de manera no selectiva a la ciclooxigenasa, por lo que genera irritabilidad en la mucosa gástrica. No altera el umbral del dolor ni modifica los niveles de prostaglandinas cerebrales, concluyéndose que sus efectos

son periféricos. La antipiresis es consecuencia de la vasodilatación periférica debido a una acción central sobre el centro regulador de la temperatura del hipotálamo<sup>7</sup>.

En cuanto a su farmacocinética, se absorbe rápidamente y alcanza sus niveles máximos de concentración plasmática en una a dos horas después de su administración oral. La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa el  $T_{max}$  de  $\pm 2$  horas en ayunas a  $\pm 3$  horas después de la ingesta de alimentos, aunque esto no tiene efectos sobre la magnitud de la absorción. El 99% del fármaco absorbido se une a la albúmina plasmática. Se metaboliza rápidamente en el hígado y se elimina por vía renal. Aproximadamente un 10% se elimina de forma inalterada y un 90% en forma de metabolitos inactivos. Su excreción se completa prácticamente 24 horas después de la última dosis<sup>7,24,28,38</sup>.

Químicamente es el primer derivado del ácido fenil propiónico ( $C_{13}H_{18}O_2$ ) y de peso molecular de 206,28 Da. Es un polvo blanquecino cristalino de olor y sabor escaso característicos, su rango de fusión es de 75–78°C, tiene un pKa de 5.2, presenta una baja solubilidad en agua (menor a 0,1 mg/mL) pero es soluble en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos y carbonatos y completamente soluble en alcohol u otros solventes orgánicos. Es física y químicamente estable en su estado seco<sup>7,24,28,38</sup>. Su molécula se representa en la Figura N°9.

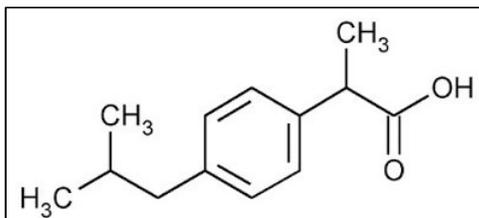


Figura N°9: Representación de la molécula de ibuprofeno

Según el SCB está dentro de los fármacos clase II, es decir de baja solubilidad y alta permeabilidad<sup>7,24,28,38</sup>.

Las principales razones para considerarlo un fármaco interesante para incorporarse en sistemas matriciales lipídicos son:

- Presenta una escasa biodisponibilidad, entre 49% y 73%, relacionada con su baja solubilidad.
- Su corto tiempo de vida plasmática  $t_{1/2}$  de 1.8 a 2 horas, lo que hace preciso repetir la dosificación cada 4 horas. Esta posología puede inducir a un incumplimiento terapéutico.
- Mantener sus niveles terapéuticos en tratamiento de enfermedades crónicas, ya que debido a los puntos anteriores, generalmente se recurre al uso de dosis altas para lograr este propósito.
- Disminución de la acumulación sistémica con la aparición de sus efectos adversos, principalmente la irritación gástrica, pensando nuevamente en el uso de dosis altas para tratamientos crónicos.

## **II. HIPÓTESIS**

En relación a los antecedentes mencionados, se postula como hipótesis que el uso de un agente dispersante, promotor de la biodisponibilidad, aumentaría la liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales lipídicos a base de dibehenato de glicerilo.

## **III. OBETIVO GENERAL**

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

## **IV. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Elaborar comprimidos matriciales a base de dibehenato de glicerol (Compritol® ATO888) que contienen ibuprofeno en una dosis de 200 mg.
2. Elaborar comprimidos matriciales de la misma manera que los anteriores que incluyan cantidades crecientes de un agente dispersante - macroglicérido de caprilcaproílo- (Labrasol®).
3. Utilizar la técnica de calorimetría diferencial de barrido para analizar las características de cada preparación.
4. Evaluar y comparar los perfiles de liberación de ibuprofeno desde los comprimidos elaborados.
5. Estudio de los mecanismos implicados en el perfil de liberación del ibuprofeno desde la matriz.

## V. MATERIALES Y METODOLOGÍA

### 1. MATERIALES

Los materiales y equipos fueron facilitados por el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, el Laboratorio de Operaciones Unitarias y el Laboratorio de Procesos de Alimentos de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile

#### - **Materias Primas**

1. Ibuprofeno ( Laboratorio Bagó)
2. Dibehenato de glicerilo (Compritol® ATO888, Gattefosse S.A.)
3. Macrogolglicérido de caprilocaproílo (Labrasol®, Gattefosse S.A.)
4. Celulosa microcristalina (Avicel®, Droguería Munnich)
5. Fosfato tricálcico (Droguería Munnich)
6. Silice coloidal (Aerosil®, Degussa)

#### - **Reactivos**

1. Fosfato monobásico de potasio p.a. (Laboratorio Merck)
2. Hidróxido de sodio p.a. (Laboratorio Merck)
3. Ácido clorhídrico p.a. (Laboratorio Merck)

#### - **Equipos**

1. Balanza analítica, *Dewer Instrument*®
2. Balanza granataria, *RADWAC Wagi electroniczn* mod. *WTB 200*
3. Tamices U.S.A. *Standard Testing Sieve* A.S.T.M.E. II.
4. Placa calefactora *Stuart*® *Heat-Stir* modelo CB162
5. Agitador *Heidolph*® modelo 50111

6. Agitador *Stuart Scientific Stirrer*<sup>®</sup> modelo SS10
7. Medidor de volumen aparente *Erweka* modelo SVM20
8. Sistema de análisis térmico *Perkin Elmer* modelo DSC6000
9. Tableteadora *Hanseaten* Modelo EII N°270 Wilhelm Fette
10. Durómetro *Erweka* tipo TBT/S vertical
11. Friabilómetro *Erweka* tipo TAP
12. Pie de metro *Neiko* Modelo 01412
13. Equipo medidor de pH *Hanna Instruments* modelo H111
14. Equipo de disolución *Pharma Test*<sup>®</sup> modelo PTWS III
15. Espectrofotómetro *SPECTRONIC*<sup>®</sup> modelo GENESYS 5

## 2. METODOLOGÍA

### Manufactura de matrices

Las matrices se diseñaron como muestra la Tabla N°3, que considera una dosis de 200 mg de ibuprofeno. Se elaboraron mediante el método de fusión, para lo cual se calentó el dibehenato de glicerilo 20°C sobre su respectivo punto de fusión durante 1 hora, bajo agitación continua (86rpm). Transcurrido este tiempo se incorporó el ibuprofeno previamente tamizado por tamiz #40.

Se mantuvo la agitación durante la adición del ibuprofeno y por 30 minutos adicionales para obtener una mezcla homogénea. Posteriormente se colocó en moldes y se dejó solidificar a temperatura ambiente durante 24 horas para luego proceder a granular.

Para la evaluación del efecto dispersante, macroglicérido de caprilcaproilo (Labrasol®), éste se adicionó en diferentes concentraciones sobre las formulaciones que correspondían.

Composición	Formulaciones					
	$F_0$	$F_1$	$F_2$	$F_3$	$F_4$	$F_5$
Ibuprofeno	47	47	47	47	47	47
Dibehenato de glicerilo	53	52,5	52	51,5	51	50,5
Macroglicérido de caprilcaproilo	--	0,5	1	1,5	2	2,5

**Tabla N°3.** Fórmula porcentual de la matriz lipídica.

### Análisis térmico de ibuprofeno y excipientes lipídicos<sup>1,4,25</sup>

La caracterización física de los componentes matriciales y de sus mezclas se realizó por DSC en el sistema de análisis térmico *Perkin Elmer* DSC 6000, con modelación de temperatura *MT-DSC* y principio de *Heat flux*.

El ensayo se realizó con componentes puros y las diferentes mezclas matriciales en estado sólido, se colocaron entre 2 y 5 mg de muestra en cápsulas de aluminio especiales para DSC y se sometieron a tratamiento térmico en el intervalo de 20°C a 90°C a una velocidad de calentamiento de 5°C/min. Se obtuvieron curvas térmicas en las que se determinó la temperatura de fusión y la entalpía de transición mediante el programa computacional *Software Pyris player*.

Se analizó la aparición, desaparición o desplazamiento de los eventos térmicos por comparación de los termogramas y los cambios en la entalpía de dichos eventos.

### **Caracterización de la mezcla matriz-excipientes**

Además del fármaco y el agente lipídico, una formulación matricial típica consta de uno o más excipientes que facilitan el proceso de manufactura, mejoran u optimizan la liberación del fármaco y/o el rendimiento y estabilidad del sistema<sup>1</sup>. La formulación propuesta está considerada en base a estudios anteriores y referencias bibliográficas que recomiendan ciertos porcentajes de cada excipiente para obtener el efecto deseado en la elaboración de comprimidos matriciales lipídicos<sup>1,39,42</sup>. La composición se detalla en la Tabla N°4:

<b>Composición</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Matriz lipídica-fármaco</b>	64
<b>Celulosa microcristalina</b>	25
<b>Fosfato tricálcico</b>	10
<b>Sílice coloidal</b>	1
<b>Total</b>	100

**Tabla N°4.** Fórmula porcentual de comprimidos matriciales

Se pesaron la matriz y excipientes para la elaboración de los comprimidos estableciéndose un peso de 600 mg con dosis de 200 mg de ibuprofeno.

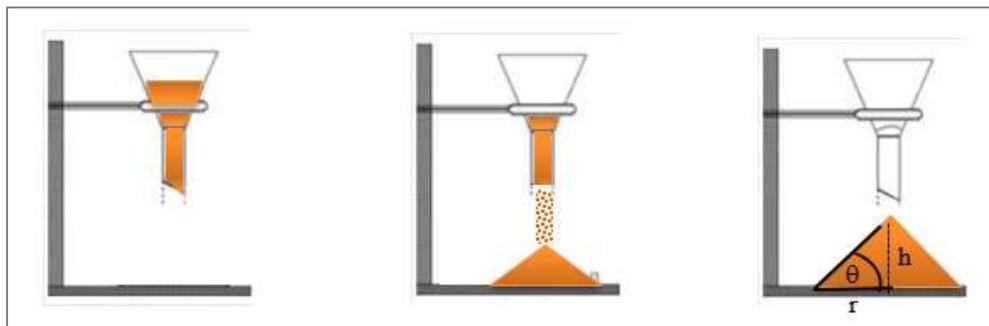
Las matrices granuladas y tamizadas se mezclaron, cada una, con el resto de excipientes (tamizados) de manera manual por 10 minutos.

Las mezclas fármaco-excipientes obtenidas fueron caracterizadas considerando las siguientes propiedades reológicas:

- Ángulo de reposo ( $\Theta$ )

Es el ángulo formado entre el plano horizontal y la superficie de un montículo cónico de polvo sobre el que únicamente actúa la gravedad<sup>1</sup>.

Se procedió con el método dinámico del cono de altura fina que utiliza un embudo con un vástago de 20 mm de longitud y 6mm de diámetro. Se fijó en posición vertical a una altura en que su extremo inferior quedó a medio centímetro por sobre el punto más alto del cono a formarse. Una representación del ensayo se muestra en la Figura N° 10.



**Figura N°10:** Representación del ensayo para medir el ángulo de reposo

Se introdujo 30g de mezcla de polvo en el embudo cuyo orificio inferior fue inicialmente bloqueado y luego se dejó escurrir completamente hacia una superficie plana. Se midió la altura máxima y el diámetro del cono formado por el polvo y se determinó el ángulo de reposo mediante la siguiente fórmula:

$$\theta = \text{arc tg} \left( \frac{h}{r} \right)$$

- Velocidad de flujo

Este ensayo se vale del método empleado anteriormente para medir el ángulo de reposo, y se realizó con la ayuda de un cronómetro que permitió medir el tiempo que tardó el paso de la muestra por el embudo.

- Densidad de masa

La densidad de masa de un polvo depende de la compactación de las partículas y de los cambios que se producen a medida que el polvo se consolida.

Para determinar la densidad *bulk* o densidad de masa vertida se colocó aproximadamente 30 gramos de mezcla en una probeta plástica de 100mL y se midió el volumen que ocupa el polvo, su valor se obtuvo al dividir el peso de la muestra por el volumen ocupado, así:

$$D_b = P_m / V_o$$

Para evaluar la densidad de consolidación, se utilizó la misma probeta de la prueba anterior y se colocó en el medidor de volumen aparente Erweka, este equipo golpea mecánicamente al polvo contenido en la probeta de manera suave y a una velocidad constante por 4 minutos, tras este tiempo se

midió el volumen final de ordenamiento de partículas y se calculó la densidad de consolidación al dividir con la siguiente fórmula:

$$D_c = P_m / V_f$$

- Índice de *Carr*

Este índice porcentual mide la facilidad con la que un polvo se consolida y puede utilizarse como método indirecto para valorar la capacidad de flujo de un polvo, relaciona la densidad de masa vertida y la densidad de masa consolidada, así:

$$IC = (D_c - D_b) / D_c \times 100$$

### **Elaboración y caracterización física de los comprimidos**

La obtención de los comprimidos fue mediante compresión directa en la tableteadora *Hanseaten Modelo EII N°270 Wilhelm Fette*, utilizando punzones planos de 12 mm. La máquina se calibró para obtener comprimidos con peso promedio de 664mg  $\pm$  5% y dureza que oscila entre 6 a 9 Kp. Las pruebas de control farmacotécnico aplicadas en los comprimidos de cada lote fueron:

- Espesor y diámetro

Las dimensiones físicas de 10 comprimidos tomados al azar fueron medidas con un pie de metro y se calculó su promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

- Dureza <sup>1,27</sup>

Determinar la resistencia mecánica es una parte importante en los procesos de formulación, ya que asegura que un comprimido se mantiene intacto por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. En este estudio se determinó la resistencia diametral a la fractura utilizando un durómetro *Erweka tipo TBT/S vertical*. Se tomaron 20 comprimidos al azar y se calculó media, desviación estándar y coeficiente de variación (CV).

- Friabilidad<sup>1,27</sup>

Permite conocer su capacidad de resistir al desgaste para garantizar que se mantiene la cantidad correcta de fármaco y que su aspecto no cambia durante su manipulación. El procedimiento experimental consistió en pesar 10 comprimidos tomados al azar y posteriormente se colocaron dentro del cilindro del friabilómetro *Erweka*, éste se puso en marcha por 4 minutos a 25 rpm, se retiró el polvo suelto de los comprimidos y se pesaron nuevamente para calcular el porcentaje de pérdida de peso refiriéndolo al valor inicial.

Los comprimidos además se inspeccionaron visualmente para comprobar que no presentaron signos de alteración o laminado.

- Peso promedio<sup>1,27</sup>

Considerando el peso de los comprimidos y la dosis de fármaco, cualquier variación de peso reflejará, obviamente, las variaciones del contenido del principio activo. Esta prueba se realizó tomando 20 comprimidos al azar y se determinó el peso de cada uno de ellos. Se calculó el peso promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

### Valoración de principio activo<sup>44</sup>

Se pesaron 10 comprimidos tomados al azar, se trituraron en un mortero hasta polvo fino y se midió una muestra equivalente al peso promedio calculado con anterioridad. La muestra se colocó en un matraz aforado de 100 mL y se añadió 50 mL de *buffer* fosfato pH 7,2. Esta suspensión se calentó en un baño de agua termoregulado a 90°C con agitación constante. Pasados 30 minutos se retiró del baño y se mantuvo la agitación hasta que enfrió a temperatura ambiente, luego se llevó a volumen con la misma solución *buffer*, se homogenizó y filtró. Esta solución se diluyó 1mL en matraz volumétrico de 100 mL, obteniéndose así la solución muestra.

La valoración se realizó por el método de adición estándar, para disminuir la posible interferencia de la matriz. Para ello, en 4 matraces aforados de 25 mL se colocaron 0,5 mL de solución muestra y se añadió a cada uno de ellos 0, 1, 2 y 3 mL de una solución estándar que contenía de 78,5 µg/mL de Ibuprofeno, seguidamente se llevó a volumen y se midió la absorbancia de cada mezcla en el espectrofotómetro a 222nm. Los datos obtenidos se ajustaron a una ecuación lineal cotejando absorbancia (A) y volumen de estándar (Vst) adicionado. La concentración de ibuprofeno en la solución muestra se determinó mediante la siguiente ecuación:

$$C_m = \frac{a \times C_{st}}{m \times V_m}$$

donde:

C<sub>m</sub>: concentración solución muestra

C<sub>st</sub>: concentración solución estándar

a: valor intercepto (A vs V<sub>st</sub>)

m: pendiente (A vs V<sub>st</sub>)

V<sub>m</sub>: volumen muestra

La cantidad de ibuprofeno se determinó mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ ibuprofeno} = \frac{Cm \times PP \times 1000}{Pm \times Dt}$$

donde:

Cm: concentración solución muestra

PP: peso promedio

Pm: peso muestra

Dt: Dosis teórica de Ibuprofeno

### **Uniformidad de dosificación**

En este ensayo se consideró el criterio de la USP 33, donde se establece que, para formas farmacéuticas sólidas con dosis superiores a 25 mg y un porcentaje de fármaco mayor a un 25% del peso total del comprimido, la uniformidad de dosificación se determina mediante la variación de masa.

Se pesaron individualmente 10 comprimidos y se estimó el porcentaje de principio activo en cada uno relacionando su peso al resultado obtenido en el ensayo de valoración como valor declarado.

Se calculó el valor de aceptación de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$AV = |M - \bar{X}| + k_u * DS$$

donde:

M: valor de referencia

$\bar{X}$ : Promedio de valoración por peso

DS: desviación estándar

$k_u$ : constante de uniformidad; si  $n=10$  entonces  $k_u=2,4$

Se pueden presentar los siguientes casos:

- a. Si  $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$ ; entonces  $M = \bar{X}$  y por tanto  $AV = k_u \cdot DS$
- b. Si  $\bar{X} < 98,5\%$  entonces  $M = 98,5\%$  y  $AV = 98,5\% - \bar{X} + k_u \cdot DS$
- c. Si  $\bar{X} > 101,5\%$  entonces  $M = 101,5\%$  y  $AV = \bar{X} - 101,5\% + k_u \cdot DS$

### Ensayo de disolución<sup>28,29</sup>

El ensayo de disolución permite obtener información sobre el comportamiento de la formulación y del proceso tecnológico utilizado en la fabricación de los comprimidos matriciales.

En cada análisis los comprimidos fueron seleccionados al azar y se utilizó el Aparato N°II de la USP 33. Las condiciones del ensayo se muestran en la Tabla N°5

<b>Condiciones experimentales</b>	
<i>Medio</i>	<i>Buffer fosfato pH 7,2</i>
<i>Volumen</i>	900 mL
<i>Temperatura</i>	$37 \pm 0,5^\circ\text{C}$
<i>Velocidad de agitación</i>	50 r.p.m.

**Tabla N°5.** Condiciones ensayo de disolución

Una vez estabilizado el medio de disolución a la temperatura indicada se colocó un comprimido en cada vaso y se inició el ensayo. Los tiempos de muestreo establecidos fueron cada media hora durante las primeras dos horas y luego cada hora hasta completar un total de ocho horas de ensayo.

En cada punto de muestreo se tomaron alícuotas de 10 mL con reposición de medio. Cada muestra se filtró para eliminar posibles partículas extraídas. La cantidad de fármaco disuelto en cada tiempo se determinó por espectrometría UV, a 222nm, utilizando celdas de cuarzo. Las muestras fueron diluidas en solución *buffer* fosfato pH7,2 cuando fue necesario para

que su lectura quedase dentro del rango lineal de la curva de calibración obtenida.

- Curva de calibración

Se pesó 15,82 mg del estándar de referencia, ibuprofeno, y se colocó en un matraz volumétrico aforado de 200mL, se adicionó 100 mL de solución *buffer* fosfato pH7,2 y se puso en ultrasonificación por 30 minutos hasta disolver. Se aforó con el mismo *buffer* para obtener una solución de concentración 79,1  $\mu\text{g/mL}$ .

A partir de la solución madre se prepararon diluciones transfiriendo por separado a matraces volumétricos aforados de 25mL alícuotas de 1, 2, 3, 4 y 5 mL, respectivamente, y se aforaron con *buffer* fosfato pH7,2. Las diluciones anteriores contenían 3, 6, 9, 13 y 16  $\mu\text{g/mL}$  de Ibuprofeno respectivamente. Posteriormente se realizó el análisis espectrofotométrico de las soluciones en celdas de cuarzo y a una longitud de onda de 222nm

### **Modelos matemáticos y mecanismos de liberación** <sup>1,14,25,28</sup>

Para determinar el modelo matemático y el mecanismo de liberación que mostraron los comprimidos matriciales durante el ensayo de disolución se aplicaron las ecuaciones cinéticas de orden cero y primer orden y los modelos *Higuchi* y *Hixson-Crowell*.

- Análisis estadístico

El tratamiento estadístico de las constantes de velocidad de liberación promedio de ibuprofeno desde las formas farmacéuticas en estudio se realizó mediante un Análisis de Varianza (ANOVA).

### **Comparación de perfiles de liberación**

La comparación de los perfiles de liberación de Ibuprofeno desde las matrices elaboradas, se realizó mediante cálculo del factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ )

### **Determinación del grado de erosión<sup>26</sup>**

Este ensayo determinó la pérdida de masa del comprimido durante el ensayo de disolución. Para determinar los perfiles de erosión se aplicaron las mismas condiciones del ensayo de disolución sobre los comprimidos matriciales y cada dos horas se retiró un comprimido que posteriormente se colocó en una estufa a 40°C, los que se pesaron periódicamente hasta obtener peso constante.

El porcentaje erosionado se calculó mediante la diferencia de peso de los comprimidos, antes y después del respectivo ensayo, así:

$$\% \text{ Erosión} = \frac{P_i - P_f}{P_f} \times 100$$

donde:

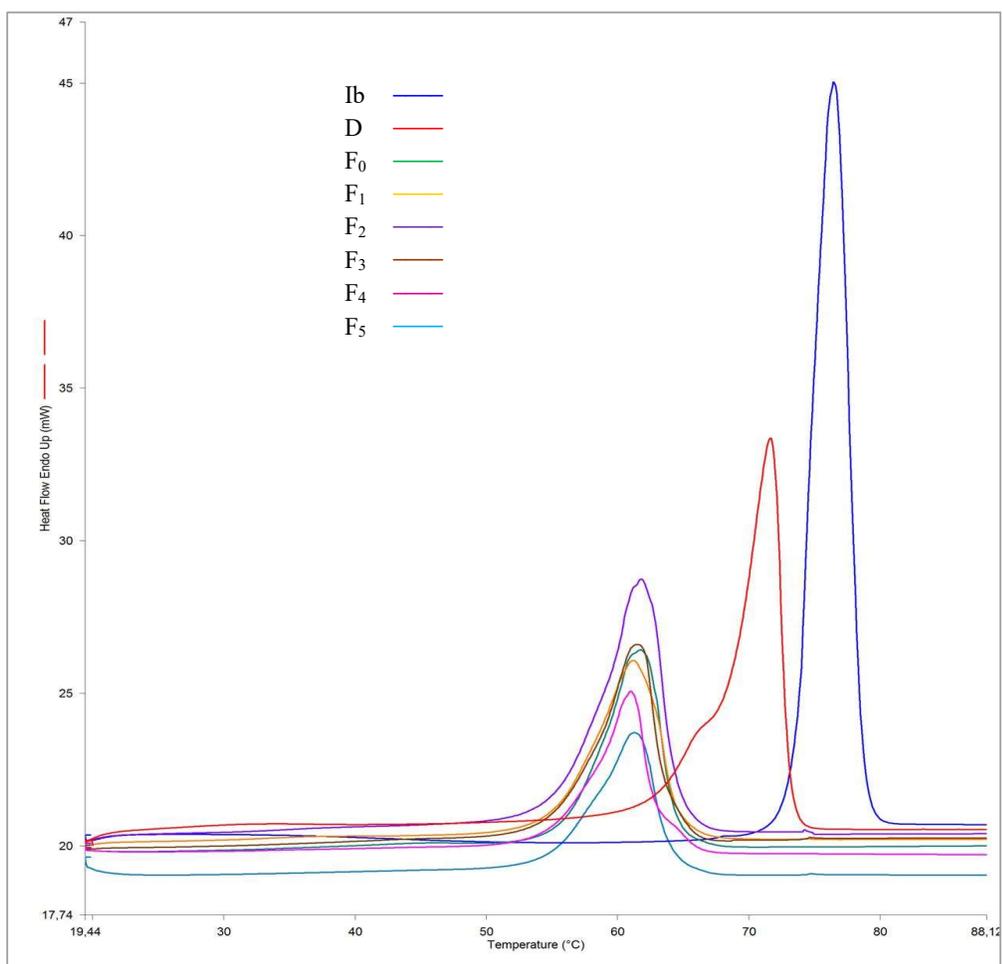
$P_i$ : peso inicial, antes del ensayo

$P_f$ : peso final, después del ensayo

## VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Análisis térmico de ibuprofeno y excipientes lipídicos

Esta técnica permite evaluar una posible interacción entre los componentes matriciales, mediante la comparación de las curvas de las materias primas puras y las diferentes mezclas realizadas. La Figura N°11 muestra en conjunto las curvas correspondientes al análisis térmico.



**Figura N°11:** Curvas DSC para productos puros y formulaciones (Ib: ibuprofeno; D: dibehenato de glicerilo; F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub> y F<sub>5</sub>: formulaciones con macroglicérido de caprilcaproílo)

El programa computacional *Software Pyris player* determinó la temperatura de fusión (punto máximo de la curva) y la entalpía de transición, resumidas en la Tabla N° 6. Las curvas individuales con sus respectivos datos térmicos experimentales se presentan en anexos.

	Punto de fusión (°)	Entalpía de transición (J/g)
<b><i>Ibuprofeno</i></b>	76,45	115,55
<b><i>Dibehenato de glicerilo</i></b>	71,68	255,76
<b><i>Matriz</i></b>		
<b><i>F<sub>0</sub></i></b>	61,38	260,88
<b><i>F<sub>1</sub></i></b>	61,24	209,24
<b><i>F<sub>2</sub></i></b>	61,77	217,69
<b><i>F<sub>3</sub></i></b>	61,48	180,33
<b><i>F<sub>4</sub></i></b>	61,00	160,19
<b><i>F<sub>5</sub></i></b>	61,05	165,89

**Tabla N°6.** Parámetros térmicos en DSC para compuestos puros y matriz lipídica

Las gráficas muestran los puntos característicos de los compuestos individuales. Los valores de punto de fusión que se encontraron de 76,45°C para ibuprofeno y 71,68°C para dibehenato de glicerilo, coinciden con los que se encuentra en bibliografía<sup>38,43</sup>.

En estudios realizado por Chunxia Long<sup>24,42</sup> se expone que el Ibuprofeno y dibehenato de glicerilo tienen parámetros de solubilidad similares y por lo tanto son miscibles por formación de puentes de hidrógeno e interacciones hidrófobas, dando lugar a un sistema eutéctico. En los termogramas obtenidos, este hecho se pone de manifiesto con la pérdida de las señales de fusión del Ibuprofeno y dibehenato de glicerilo y en su reemplazo la aparición de una sola endoterma de intervalo amplio con punto de fusión aproximadamente 10°C y 15°C menores.

Según Chunxia Long<sup>42</sup>, la incorporación de Ibuprofeno en matrices lipídicas favorece la reducción del tamaño de las partículas cristalinas del principio activo y están altamente dispersas estado amorfo. Rawia Khalil y col.<sup>44</sup>, menciona que, la depresión se puede atribuir al efecto Kelvin<sup>44,45</sup>, es decir las partículas pequeñas, amorfas y aisladas funden a una temperatura más baja que la de los componentes puros.

Por otro lado, se puede apreciar que la adición de macroglicérido de caprilcaproílo, siendo el componente líquido, no genera un cambio marcado en el rango de fusión de las diferentes mezclas sin importar el porcentaje utilizado.

Considerando la entalpía de transición, el resultado obtenido en este ensayo para la mezcla ibuprofeno-dibehenato de glicerilo pone nuevamente de manifiesto su miscibilidad<sup>24,42</sup> puesto que la cantidad energía (calor) necesaria para fundir la mezcla, es levemente mayor que la correspondiente a los componentes puros, esto se atribuye a las interacciones químicas y entrapamiento molecular que se mencionó anteriormente, así como también a que la presencia de un fármaco lipofílico en una matriz lipídica facilita la transformación del excipiente hacia la forma polimórfica más estable de mayor energía<sup>24</sup>.

Los resultados de entalpía de fusión para las diferentes formulaciones que incluyen macroglicérido de caprilcaproílo, indican que el flujo de calor disminuye a medida que aumenta el porcentaje del dispersante incorporado, este resultado se relaciona a una interposición del dispersante entre el Ibuprofeno y dibehenato de glicerilo haciendo que el entrapamiento entre ambos sea menor y que la mezcla necesite menos energía para fundir.

De estos resultados, también se descarta la formación de nuevos compuestos, ya que en la gráfica por DSC no se aprecian nuevas curvas con puntos de fusión mayores a los correspondientes componentes puros.

## Caracterización de las mezclas matriz-excipientes

En la Tabla N°7 se muestra en resumen las propiedades reológicas de las mezclas para cada formulación.

<i>Formulación</i>	<b>Angulo de reposo</b>	<b>Velocidad de flujo (g/s)</b>	<b>Densidad <i>bulk</i> (g/mL)</b>	<b>Densidad de consolidación (g/mL)</b>	<b>Índice de Carr</b>
<i>F<sub>0</sub></i>	23,55	18,97	0,406	0,492	17,6
<i>F<sub>1</sub></i>	22,03	19,63	0,398	0,472	15,8
<i>F<sub>2</sub></i>	22,33	18,71	0,412	0,493	16,4
<i>F<sub>3</sub></i>	22,86	18,65	0,410	0,497	17,6
<i>F<sub>4</sub></i>	22,17	21,49	0,437	0,521	16,0
<i>F<sub>5</sub></i>	22,60	19,10	0,414	0,504	17,8

**Tabla N°7.** Resumen propiedades reológicas

Las propiedades de flujo de una mezcla de polvos son de gran importancia, ya que polvos con buenas características de flujo aseguran la obtención de comprimidos con uniformidad de peso y propiedades fisicomecánicas constantes, además se evita laminación por atrapamiento excesivo de aire durante el tableteado<sup>1</sup>.

Como norma general, ángulos de reposo superiores a 40° son insatisfactorios, mientras que ángulos mínimos cercanos a 25° corresponden a propiedades de flujo muy buenas<sup>1</sup>. Todas las formulaciones muestran ángulos de reposo menores a 25° y sugieren que la fricción entre partículas fue baja, permitiendo con ello un fácil flujo de la mezcla.

En cuanto a la velocidad con que el polvo fluye, se observa que todas las formulaciones tienen capacidad de flujo muy similar, son capaces de fluir entre 31 a 35 veces el peso de un comprimido por segundo, lo que sería favorable al momento de la compresión a gran escala en máquinas de alta velocidad.

Las diferencias reducidas entre la densidad aparente y la densidad consolidada dan indicio de que las formulaciones contienen partículas de superficie y tamaño adecuados, evitando así la discontinuidad del polvo por inexistencia de espacios interparticulares de gran tamaño.

Según *Carr* cuando el porcentaje de compresibilidad se halla entre 12% y 18% son polvos con buenas características de flujo<sup>1</sup>. Los valores calculados para las mezclas en todos los casos, están dentro de este rango y reflejan la facilidad y rapidez con que las mezclas se consolidan.

También se puede notar que la incorporación de macroglicérido de caprilcaproílo no altera significativamente las propiedades de flujo de las mezclas y que no hay dependencia de las propiedades reológicas de las mezclas respecto del porcentaje del agente dispersante utilizado.

### Caracterización física de los comprimidos

La Tabla N°8 muestra los resultados del análisis de diámetro y espesor de las distintas formulaciones. El detalle de cada muestra se presenta en anexos.

<b>Formulación</b>	<b>Diámetro</b>		<b>Espesor</b>	
	Promedio $\pm$ DS ( $\sigma$ ) n = 10	CV (%)	Promedio $\pm$ DS ( $\sigma$ ) n = 10	CV (%)
$F_0$	12,04 $\pm$ 0,010	0,086	5,64 $\pm$ 0,088	1,554
$F_1$	12,05 $\pm$ 0,012	0,096	5,57 $\pm$ 0,011	0,198
$F_2$	12,05 $\pm$ 0,014	0,118	5,88 $\pm$ 0,019	0,323
$F_3$	12,08 $\pm$ 0,024	0,198	5,92 $\pm$ 0,026	0,447
$F_4$	12,07 $\pm$ 0,023	0,191	5,89 $\pm$ 0,028	0,481
$F_5$	12,08 $\pm$ 0,018	0,152	5,90 $\pm$ 0,022	0,366

**Tabla N°8.** Resumen resultados diámetro y espesor.

Los valores nominales son 12mm de diámetro y 5-6mm de espesor, las medidas deben tener una variación máxima del 5% del valor nominal. Los resultados obtenidos muestran que los comprimidos de cada formulación tienen un diámetro y espesor dentro de rango. Considerando que el diámetro está dado por el punzón utilizado se observa una baja variación, sin embargo, el espesor es una función del llenado de la matriz y la fuerza de compresión, por lo tanto, su bajo coeficiente de variación (CV) asegura uniformidad durante el proceso en los lotes obtenidos.

La Tabla N°9 recoge los valores promedio de dureza de cada formulación su desviación estándar y coeficiente de variación, también se muestra el valor de la prueba de friabilidad. El detalle de los resultados individuales de dureza y friabilidad se presentan en los anexos.

<b>Formulación</b>	<b>Dureza (Kp)</b>		<b>Friabilidad (%)</b>
	Promedio n = 20	CV (%)	
<i>F0</i>	7,26 + 0,72	9,89	0,37
<i>F1</i>	7,74 + 0,73	9,46	0,21
<i>F2</i>	7,13 + 0,66	9,28	0,23
<i>F3</i>	8,35 + 0,58	6,96	0,18
<i>F4</i>	7,49 + 0,75	9,96	0,17
<i>F5</i>	7,70 + 0,74	9,63	0,15

**Tabla N°9.** Resumen resultados dureza y friabilidad

Según la USP33 NF28, una dureza mínima de 4Kp es suficiente para obtener comprimidos satisfactorios. Se asignó como medida de dureza un rango establecido entre 6 y 9Kp, por lo tanto, los valores promedio están dentro de especificación y pese a una variación amplia de los datos, su grado de dispersión es bajo por lo que se considera que los valores de dureza de todas las formulaciones cumplieron con el requerimiento.

Según la literatura, una máxima pérdida de peso de 1% después del ensayo se considera aceptable<sup>1</sup>. La pérdida de peso tras el ensayo de friabilidad en todos los casos fue menor al 1%, por lo tanto las formulaciones cumplen con la prueba. Además, finalizado el ensayo de cada lote, se inspeccionaron visualmente todos los comprimidos y ninguno presentó signo de alteración o laminado.

El resultado de estas dos pruebas demuestra que los comprimidos tienen buenas propiedades mecánicas, fácilmente manipulables, resistentes a la deformación, el desgaste y la fractura.

La Tabla N°10 muestra los resultados del análisis de peso. Según criterio establecido, el peso de 20 comprimidos tomados al azar de cada lote, no deben desviarse en  $\pm 5\%$  del peso promedio. El detalle de los pesos se reporta en anexos.

<i>Formulación</i>	Peso promedio (mg)	Rango $\pm 5\%$ (mg)	Peso (mg) n=20		CV (%)
			Menor	Mayor	
<i>F<sub>0</sub></i>	652,2	619,6 – 684,8	640,0	664,1	1,143
<i>F<sub>1</sub></i>	661,2	628,2 – 694,3	650,4	675,3	0,917
<i>F<sub>2</sub></i>	664,1	630,8 – 697,1	659,9	669,3	0,438
<i>F<sub>3</sub></i>	660,7	627,6 – 693,7	650,3	665,5	0,564
<i>F<sub>4</sub></i>	665,5	632,2 – 698,7	661,9	672,1	0,441
<i>F<sub>5</sub></i>	665,3	632,0 – 698,6	659,0	671,9	0,480

**Tabla N°10.** Resumen de análisis de pesos

Los resultados de este ensayo, muestran que todas las formulaciones cumplen con los rangos de peso estipulados, ninguno escapa de los valores límites y el bajo coeficiente de variación sugieren uniformidad de proceso. La uniformidad de peso encontrada depende en gran medida de las buenas propiedades de flujo de los polvos.

La Tabla N°11 muestra los resultados de cuantificación de Ibuprofeno y del análisis de uniformidad de dosificación por variación de peso.

<i>Formulación</i>	<b>Valoración de contenido %</b>	<b>Peso Promedio (mg)</b>	<b>DS (<math>\sigma</math>) n = 10</b>	<b>Valor de aceptación (ku xDS)</b>
$F_0$	90,27	656,3	0,960	10,53
$F_1$	93,08	658,6	0,551	6,74
$F_2$	94,24	663,3	0,374	5,16
$F_3$	91,46	659,5	0,624	8,54
$F_4$	97,84	665,2	0,446	1,73
$F_5$	98,30	665,3	0,310	0,94

**Tabla N°11.** Resumen de valoración y contenido uniforme

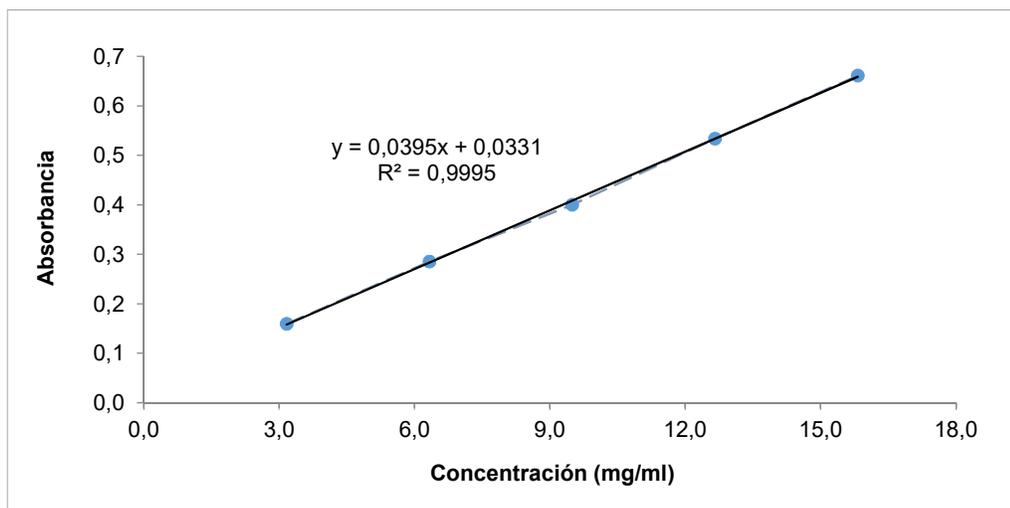
En la prueba de valoración se obtuvieron resultados entre 90,27% y 98,30% con lo cual todos los lotes evaluados cumplen con la especificación de presentar una cantidad no menor al 90% ni mayor del 110% de ibuprofeno, según la USP33 NF28.

El límite especificado en la USP33 para el valor de aceptabilidad de uniformidad de dosis es menor o igual a 15, en este aspecto todas las formulaciones también cumplieron con este criterio.

### **Ensayo de disolución**

- Curva de calibración

La Figura N°12 muestra el gráfico correspondiente a la curva de calibración obtenida con la absorbancia promedio en función de su concentración. El análisis de los datos proporciona la curva ajustada a regresión lineal, así como la ecuación de la recta y el coeficiente de determinación.



**Figura N°12:** Curva de calibración con regresión ajustada

Para verificar la linealidad de la curva de calibración se realizó el cálculo de los diferentes criterios de aceptación y la evaluación estadística obteniéndose los valores que se muestran en la Tabla N°12<sup>30</sup>.

Criterio	Especificación	Resultado	Observación
Coefficiente de correlación (r)	$r \geq 0,998$	0,9997	Cumple
Coefficiente de determinación ( $r^2$ )	$r^2 \geq 0,98$	0,9995	Cumple
Error relativo debido a la regresión	Menor al 2%	0,53%	Cumple
CV factor respuesta	Menor al 5%	5,0%	Cumple
Prueba de t-Student para r	$t_{cal} > t_{tab} (3,182)$	$t_{cal} = 71,86$	Cumple
ANOVA linealidad (Valor F)	$F_{cal} < F_{tab} (3,885)$	$F_{cal} = 2,16 \times 10^{-4}$	Cumple

**Tabla N°12.** Determinación de la linealidad de la curva de calibración

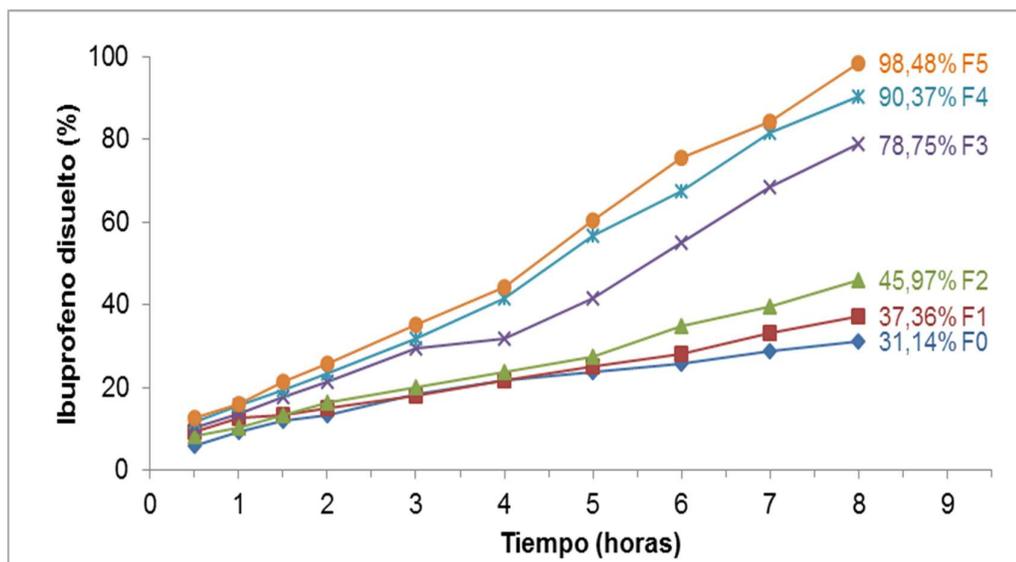
Estos resultados muestran que el modelo lineal es válido en el intervalo de concentraciones empleadas.

En el ensayo de disolución se aplicaron las condiciones del ensayo de disolución de la USP 33, para comprimidos de ibuprofeno de liberación inmediata considerando que:

- ✓ En noviembre del año 1996, la USP modificó la monografía para el *test* de disolución de comprimidos de ibuprofeno, debido a que diferentes estudios demostraron que el método de las paletas en condiciones de prueba suaves (velocidad de rotación 50 rpm) resultó ser más discriminativo que el método del canastillo<sup>7</sup>.
- ✓ La solubilidad del ibuprofeno es pH dependiente, varios estudios muestran que el fármaco es en gran medida insoluble a valores de pH bajo pero fácilmente soluble a pH alcalino, por lo que normalmente se reporta que en los ensayos de disolución se emplean medios neutros o ligeramente alcalinos<sup>7,30</sup>. EL valor de pKa del Ibuprofeno es de 5,2, esto significa que es un ácido débil y a medida que se disuelve el fármaco cambia el pH del medio por lo que se debe usar una solución *buffer*<sup>7,51</sup>.
- ✓ Para minimizar el efecto que pudiera tener la saturación del medio y considerando la solubilidad reportada (3,44 mg/mL en *buffer* fosfato pH 7,4 a 37°C), se realiza el cálculo para dar cumplimiento de la condición *sink* empleándose un volumen de disolución mayor de 5 a 10 veces el volumen requerido para la dosis trabajada<sup>1,56,57</sup>.
- ✓ Algunos estudios de formulaciones de liberación modificada de ibuprofeno realizan el ensayo de disolución aplicando las mismas condiciones expuestas en la USP para comprimidos convencionales<sup>24,28,30,51</sup>.

- Perfiles de liberación

La Figura N°13 y la Tabla N°13 muestran los resultados del perfil de liberación de Ibuprofeno en cada una de las formulaciones propuestas. El resultado numérico de cada formulación con su desviación estándar y coeficiente de variación se encuentra en la sección de anexos.



**Figura N°13:** Perfiles de liberación de ibuprofeno desde comprimidos matriciales a base de dibehenato de glicerilo y cantidades crecientes de macroglicérido de caprilcaproílo.

Tiempo (horas)	% Ibuprofeno					
	Formulaciones					
	F <sub>0</sub>	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>
0,5	5,98	9,19	8,36	10,19	11,60	12,71
1	9,41	12,65	10,46	13,62	15,76	16,08
1,5	11,94	13,42	13,22	17,86	19,39	21,50
2	13,29	14,94	16,38	21,52	23,33	25,85
3	18,44	18,13	19,95	29,43	31,80	35,10
4	21,60	21,65	23,60	31,76	41,58	44,15
5	23,72	25,10	27,34	41,41	56,57	60,49
6	25,89	28,00	34,87	55,17	67,32	75,46
7	28,89	33,08	39,38	68,60	81,52	84,33
8	31,14	37,36	45,97	78,75	90,37	98,48

**Tabla N°13.** Resumen del porcentaje de Ibuprofeno liberado desde las comprimidos matriciales de dibehenato de glicerilo con macroglicérido de caprilcaproílo como agente dispersante.

Los perfiles de disolución muestran la capacidad de las formulaciones para controlar eficazmente la cesión del ibuprofeno a partir de comprimidos matriciales a base de dibehenato de glicerilo.

Los comprimidos elaborados con ibuprofeno y dibehenato de glicerilo dieron lugar a una cesión más lenta que las distintas formulaciones elaboradas con macroglicérido de caprilcaproílo.

Las formulaciones  $F_1$  y  $F_2$  a pesar de tener porcentajes distintos de macroglicérido de caprilcaproílo, se comportan de manera casi similar que la formulación  $F_0$  (sin macroglicérido de caprilcaproílo) hasta las 5 horas de ensayo, tiempo después y hasta el final logran una liberación de principio activo levemente mayor. El efecto del macroglicérido de caprilcaproílo no es tan notable debido a que el carácter hidrofóbico del dibehenato de glicerilo prevalece y retarda la penetración del medio de disolución en la formulación.

Al inicio del ensayo el efecto del macroglicérido de caprilcaproílo en las distintas formulaciones es poco apreciable, sin embargo a los 30 minutos en las formulaciones  $F_3$ ,  $F_4$  y  $F_5$  ya se logra obtener casi el doble de principio activo liberado en relación a la formulación  $F_0$ . Durante todo el ensayo estas formulaciones logran una liberación mayor que las formulaciones  $F_1$  y  $F_2$ , claramente el aumento de macroglicérido de caprilcaproílo incorporado ejerce un efecto más importante.

En la formulación  $F_3$ , con la adición de un 1,5% de macroglicérido de caprilcaproílo se consigue una liberación final 2,5 veces mayor que los comprimidos sin agente dispersante (78,75% versus 31,14%).

En  $F_4$ , al cuadruplicar el porcentaje inicial de macroglicérido de caprilcaproílo incorporado, tras 8 horas de ensayo se obtiene una liberación del 90%.

Los comprimidos matriciales  $F_5$ , elaborados con 2,5% de macroglicérido de caprilcaproílo, fueron los que mostraron una mayor

liberación de ibuprofeno, un 98,5% a las 8 horas de ensayo, sin duda como consecuencia de un efecto más considerable de la capacidad dispersante y tensoactiva de este excipiente.

En el ensayo de disolución se aplicaron las condiciones encontradas en la literatura y que se emplean en forma rutinaria en actividades de desarrollo de comprimidos de liberación modificada. La literatura reporta que el dibehenato de glicerilo es resistente a las condiciones fisiológicas<sup>21,35</sup> y existen estudios en los que se muestra que la solubilidad del ibuprofeno es mayormente afectada por el pH del medio que por la presencia de surfactantes y otras sustancias fisiológicas significantes<sup>52-54,58</sup>. Sin embargo, varios estudios también señalan que, específicamente para los fármacos de clase II como el ibuprofeno, el uso de los medios biorrelevantes, que reflejan las condiciones gastrointestinales, permiten predecir el comportamiento de la forma farmacéutica *in vivo*, de manera de sugerir o indicar posibles cambios positivos en la formulación antes de realizar los estudios *in vivo*. Por lo tanto, sería interesante someter las formulaciones realizadas a condiciones biopredictivas de manera que se pueda discriminar apropiadamente entre ellas y lograr optimizar y acelerar el proceso de preformulación.

### **Mecanismos de liberación**

Con el fin de profundizar en el análisis de los mecanismos que regulan la liberación de ibuprofeno a partir de los comprimidos matriciales, se llevó a cabo un análisis cinético. La Tabla N°14 recoge los parámetros y el ajuste de los datos de disolución de las formulaciones para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno.

<b>Formulación</b>	<b>Orden Cero</b>		<b>Orden Uno</b>	
	$K_0 \pm DS$ (mg/h)	Coefficiente de correlación (r)	$K_1 \pm DS$ (h <sup>-1</sup> )	Coefficiente de correlación (r)
<b>F<sub>0</sub></b>	3,263 ± 0,212	0,985	0,043 ± 0,003	0,989
<b>F<sub>1</sub></b>	3,556 ± 0,125	0,992	0,046 ± 0,002	0,981
<b>F<sub>2</sub></b>	4,841 ± 0,165	0,994	0,065 ± 0,005	0,989
<b>F<sub>3</sub></b>	8,898 ± 0,314	0,985	0,161 ± 0,025	0,954
<b>F<sub>4</sub></b>	10,793 ± 0,440	0,994	0,245 ± 0,073	0,951
<b>F<sub>5</sub></b>	11,592 ± 0,562	0,995		

**Tabla N°14.** Constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno calculado para los modelos cinéticos de orden uno y orden cero.

Comparando el ajuste de los datos a las ecuaciones cinéticas, en todos los casos se observó que los valores de las constantes de velocidad de liberación aumentaron a medida que se acrecentó la concentración de macroglicérido de caprilcaproílo. Las formulaciones presentan una mejor afinidad a la cinética de orden cero, con un coeficiente de correlación mayor a 0,98 en todos los casos. Solo las formulaciones F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub> muestran también buena correlación con la cinética de primer orden.

La Tabla N°15 muestra los valores de los parámetros cinéticos y el ajuste de los datos para los modelos de *Higuchi* y *Hixson-Crowell*

<b>Formulación</b>	<b>Modelo Higuchi</b>		<b>Modelo Hixson-Crowell</b>	
	$K_d + DS$ (mg/h <sup>1/2</sup> )	Coefficiente de correlación (r)	$K_d \pm DS$ (mg <sup>1/3</sup> /h)	Coefficiente de correlación (r)
<b>F<sub>0</sub></b>	11,837 ± 0,680	0,996	0,058 ± 0,004	0,988
<b>F<sub>1</sub></b>	12,644 ± 0,426	0,975	0,066 ± 0,002	0,990
<b>F<sub>2</sub></b>	17,178 ± 0,583	0,974	0,093 ± 0,004	0,990
<b>F<sub>3</sub></b>	31,210 ± 0,083	0,955	0,212 ± 0,012	0,963
<b>F<sub>4</sub></b>	38,104 ± 1,471	0,970	0,300 ± 0,027	0,969
<b>F<sub>5</sub></b>	40,958 ± 1,924	0,971	0,437 ± 0,101	0,903

**Tabla N° 15:** Constantes de velocidad de liberación de ibuprofeno calculado para los modelos cinéticos de *Higuchi* y *Hixson-Crowell*.

Comparando el ajuste de los datos a estos modelos, se observó que los valores de las constantes de liberación presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas y que aumentaron directamente con la concentración de macroglicérido de caprilcaproílo. El análisis de los coeficientes de correlación no muestra diferencia estadística, por lo que se podría decir que la difusión del fármaco y el proceso de erosión de la matriz se encuentran equilibrados.

### Comparación de perfiles de liberación

En la Tabla N°16 se muestra la comparación entre los perfiles de liberación de las diferentes fórmulas con macroglicérido de caprilcaproílo frente a la formulación sin el agente dispersante, considerando el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ).

<b>Relación</b>	<b>Factor de diferencia(<math>f_1</math>)</b>	<b>Factor de similitud (<math>f_2</math>)</b>
$F_0/F_1$	12,53	82,48
$F_0/F_2$	25,89	70,06
$F_0/F_3$	93,55	42,89
$F_0/F_4$	130,82	33,64
$F_0/F_5$	149,18	30,23

**Tabla N°16:** Valores calculados para  $f_1$  y  $f_2$  para comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo y cantidades crecientes macroglicérido de caprilcaproílo

Cuando  $f_1$  presenta valores entre 0 y 15 indica que no hay diferencias entre los perfiles de disolución. Cuando los valores de  $f_2$  están entre 50 y 100 se considera que los perfiles son similares<sup>56</sup>.

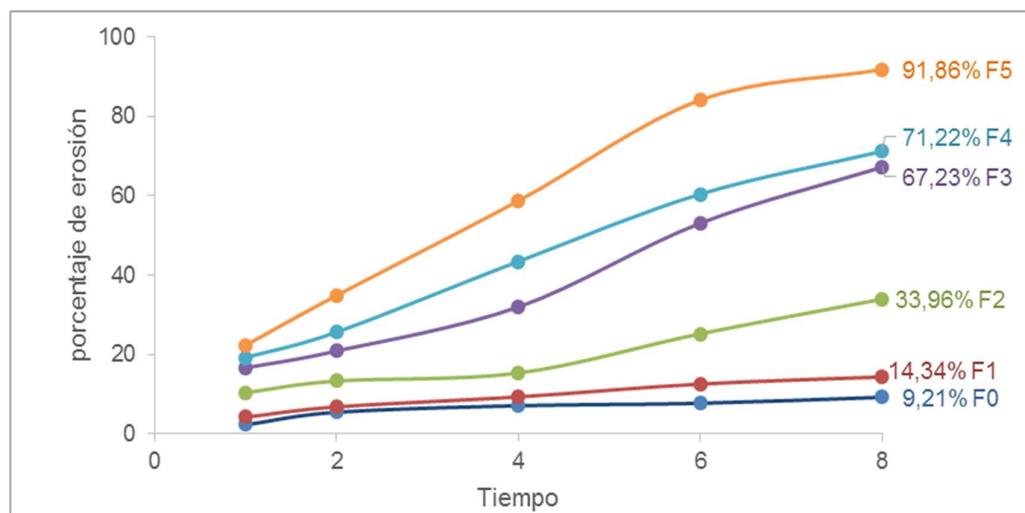
El factor de similitud y diferencia son considerados por la FDA, la autoridad local y varios investigadores como un valor de comparación para

aceptar o rechazar la bioequivalencia entre dos formulaciones y su aplicación requiere de ciertas condiciones experimentales, sin embargo, en el presente trabajo este cálculo se realizó solamente con el propósito de evaluar la magnitud del efecto dispersante del macroglicérido de caprilcaproílo sobre las distintas formulaciones desarrolladas.

Los resultados obtenidos en este estudio mostraron que solamente la formulación F<sub>1</sub> no presentó diferencias y se considera similar a la formula base F<sub>0</sub> (sin agente dispersante). En las formulaciones F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub> y F<sub>5</sub> se obtuvieron valores de f<sub>1</sub> y f<sub>2</sub> fuera de rango. Estos valores señalan que los porcentajes superiores al 1,5% de macroglicérido de caprilcaproílo, como agente dispersante, generaron perfiles de liberación que aumentaron la liberación de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales.

### Determinación del grado de erosión

Los porcentajes promedio se graficaron en función del tiempo y se presentan en la Figura N°14. Los resultados del ensayo de erosión se resumen en la Tabla N°17.



**Figura N°14:** Perfiles de erosión de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo y cantidades crecientes macroglicérido de caprilcaproílo.

<b>Tiempo (horas)</b>	<b>% Erosión</b>					
	Formulaciones					
	$F_0$	$F_1$	$F_2$	$F_3$	$F_4$	$F_5$
1	2,31	4,23	10,41	16,66	19,23	22,37
2	5,42	6,78	13,31	20,89	25,67	34,90
4	7,08	9,33	15,34	31,99	43,47	58,76
6	7,69	12,55	25,22	53,11	60,43	84,16
8	9,21	14,34	33,96	67,23	71,22	91,86

**Tabla N°17:** Porcentaje de erosión de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo y cantidades crecientes macroglicérido de caprilcaproílo

Los comprimidos con menor porcentaje de macroglicérido de caprilcaproílo mantienen su estructura en el ensayo durante un tiempo más prolongado. La formulación  $F_1$  y  $F_2$  al término de la prueba apenas lograron erosionar un 14,34% y 33,96% respectivamente. Conforme aumenta la proporción de agente dispersante los comprimidos erosionan en mayor escala. Nuevamente es apreciable que cantidades superiores al 1,5% de macroglicérido de caprilcaproílo tienen un efecto más marcado en la erosión de los comprimidos.

Estos porcentajes de erosión respaldan los valores obtenidos en los perfiles de liberación, se observa que el grado de erosión que sufren los comprimidos es proporcional a la cantidad liberada de ibuprofeno.

## **VII. CONCLUSIONES**

1. Las distintas formulaciones elaboradas permitieron obtener comprimidos matriciales lipídicos con propiedades físicas y químicas que cumplen aceptablemente con las pruebas de calidad aplicadas.
2. En relación al análisis por calorimetría diferencial de barrido, la depresión del punto de fusión en las matrices se podría atribuir a la formación de un sistema eutéctico donde la cristalización simultánea del fármaco y el agente matricial – dibehenato de glicerilo- causa que el crecimiento de los cristales se vea retardado por la lenta migración y la dificultad de la nucleación en el medio viscoso.
3. Los ensayos de disolución muestran que los excipientes lipídicos permiten obtener un perfil de liberación modulada del principio activo –ibuprofeno-.
4. Las formulaciones elaboradas con cantidades crecientes de agente dispersante, mostraron diferentes perfiles de liberación de ibuprofeno. Esta relación fue proporcional al porcentaje de macroglicérido incorporado.
5. El incremento de la velocidad de disolución está relacionado con el BHL del macroglicérido que favorece la formación de espacios interparticulares, creando una estructura porosa continua que beneficia la difusión y disolución del ibuprofeno.
6. La capacidad del agente dispersante, ayudaría también a disminuir la tensión interfacial del medio de disolución permitiendo un incremento en la humectación de las partículas y una mejor solubilidad del principio activo.
7. Se observó que la cinética de liberación de ibuprofeno desde los comprimidos matriciales en estudio, se ajustó al modelo de orden cero.

8. Un solo mecanismo no fue capaz de explicar el comportamiento de liberación de ibuprofeno, el acople a los modelos *Higuchi* y *Hixson-Crowell* indican que coexiste un proceso difusional y erosional, descrito en la bibliografía.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. AULTON M. E., Farmacia, La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas, 2ª Edición, 2004.
2. COLOMBO, Bruno M., Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Italia: Médico Farmacéutico, 1976, pp. 22-24.
3. A. DOMÍNGUEZ-GIL H., A. MARTÍN SUÁREZ, Avances en Tecnología Farmacéutica, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Salamanca, pp. 57-69, 79-86, 109-113
4. GONZALEZ A. Isabel, CABRERA P. Miguel, BERMEJO S. Merival, Metodologías Biofarmacéuticas en el desarrollo de Medicamentos, Edita Universidad Miguel Hernández de Elche, 2015
5. COSTA E., ARANCIBIA A., AIACHE J., Sistemas Matriciales, Acta farmacéutica Bonaerense. 23(2): 259-265. 2004.
6. CRAIG Duncan, The use of Glycerides as Controlled Release Matrices, KARSA, D. R., STEPHENSON R. A., Excipients and delivery systems for pharmaceutical formulations, Ed. Especial N°161, Cambridge – Inglaterra, 1995 pp. 148-173
7. RAINSFORD K. D., Ibuprofen: Discovery, Development and Therapeutics, Biomedical Research Centre, Sheffield Hallam University, UK, 2015.
8. SUNIL K., GD Gupta, JAMOHAN O., Matrix tablets: An important tool for Oral Controlled-Release Dosage forms, Artículo en línea, 2009, [<http://www.pharmainfo.net/reviews/matrix-tablets-important-tool-oral-controlled-release-dosage-forms>]

9. PORTER C., WASAN K., CONSTANTINIDES P., Lipid – based systems for the enhancer delivery of poorly water soluble drugs, Advanced Drug Delivery Reviews, Volume 60, Issues 6 , March 2008, pp. 615-616
10. JANNIN V., RODIER J-D., MUSAKHANIAN J., Polyoxylglycerides and glycerides: Effects of manufacturing parameters on API stability, excipient functionality and processing, International Journal of Pharmaceutics 466, 2014, pp. 109-121.
11. JANNIN V., MUSAKHANIAN J., MARCHAUD D., Approaches for the development of solid and semi-solid lipid- based formulations, Advanced Drug Delivery Reviews, Volume 60, Issue 6, March 2008, pp.734-746
12. REITZ C., KLEINEBUDDE P., Solid lipid extrusion of sustained release dosage forms, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 67, Issue 2, September 2007, pp.440-448.
13. ROSIAUX Y., JANNIN V., HUGHES S., MARCHAUD D., Solid lipid excipients – Matrix agents for sustained drug delivery, Journal of Controlled Release, Volume 188, August 2014, pp. 18-30
14. SIEPMANN J., SIEPMANN F., Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms, International Journal of Pharmaceutics, Volume 418, Issue 1, October 2011, pp.42-53
15. A. SAN Vicente, HERNANDEZ RM., GASCÓN AR., Effect of aging on the release of salbutamol sulfate from lipid matrices, International Journal of Pharmaceutics, Volume 208 Issues 1-2, November 2002 pp. 13-21
16. NAMDEO J., SANJEEV G., HANMANTRAO K., Gelucires : Pharmaceutical Applications Artículo en línea, 2008

[\[http://www.pharmainfo.net/reviews/gelucires-pharmaceutical-applications\]](http://www.pharmainfo.net/reviews/gelucires-pharmaceutical-applications)

17. POUTON C., Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system, European Journal of Pharmaceutics Sciences, Volume 29, Issues 3-4, November 2006, pp.278-287.
18. POUTON C., PORTER C., Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies, Advanced drug Delivery Reviews, Volume 60, Issue 6, March 2008, pp.625-637
19. KAWABATA Y., WADA K., NAKATANI M., YAMADA S., ONOUE S., Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications, International Journal of Pharmaceutics, Volume 420, Issue 1, November 2011, pp.1-10
20. CHAKRABORTY S., SHUKLA D., MISHRA B., SINGH S., Lipid- An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 73, Issue 1, September 2009, pp.1-15
21. GATTEFOSEÉ S.A. Gattefosseé: Pharmaceuticals, consulta en línea, [<http://www.gattefosse.com/pharmaceuticals/>]
22. PRASAD Y.V.R., PUTHLY S.P., EAIMTRAKARN S., ISHIDA M., YOSHIKAWA Y., SHIBATA N., TAKADA K., Enhanced intestinal absorption of vancomycin with labrasol and D- $\alpha$ -tocopheryl PEG 1000 succinate in rats, International Journal of Pharmaceutics, Volume 250, Issues 1, January 2003, pp.181-190

23. ITO Y., KUSAWAKE T., ISHIDA M., TAWA B R., SHIBATA N., TAKADA K., Oral solid gentamicin preparation using emulsifier and adsorbent, Journal of Controlled Release, Volume 105, Issues 1-2, June 2005, pp.23-31
24. LONG C., ZHANG L., QIAN Y., Preparation and crystal modification of Ibuprofen-loaded solid lipid microparticles, Chinese Journal of Chemical Engineering, Volume 14, Issue 4, August 2006 pp.518-525
25. WU P., TSAI M., HUANG Y., CHANG J., TSAI Y., In vitro and in vivo evaluation of potassium chloride sustained release formulation prepared with saturated polyglycolyded glycerides matrices, International Journal of Pharmaceutics, Volume 243, Issues 1-2, August 2002, pp.119-124
26. KHAN N., CRAIG D., The influence of drug incorporation on the structure and release properties of solid dispersions in lipid matrices, Journal of Controlled Release, Volume 93, Issue 3, December 2003, pp. 355-368
27. OBADAT A., OBADAT R., Controlled release of tramadol hydrochloride from matrices prepared using glyceryl behenate, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 52, Issue 2, September 2001, pp.231-235
28. SAFFOON Nadia, MARZAN J. Yeakuty, HASAN H. Naz, Dissolution Profile of Ibuprofen Solid Dispersion Prepared with Cellulosic Polymers and Sugar By Fusion Method, Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences, April 2011, pp.31-37
29. United States Pharmacopeia Convention. USP 33. Washington D.C, USA. United States Pharmacopeia Convention

30. GHOSH L.K. Ghosh N.C., Chatterjee M., Gupta B.K., Product development studies on the tablet formulation of ibuprofen to improve bioavailability, Drug Dev Ind Pharm. 1998 May, 24 (5): 473-7.
31. HU Zhaopeng, TAWA Riichi, KONISHI Takahiro, A novel emulsifier, Labrasol enhances gastrointestinal absorption of gentamicin, Life Sciences 69, June 2001, pp.2899-2910
32. SHA Xianyi, YAN Guijun, WU Yunjuan, Effect of self-microemulsifying drug delivery systems containing Labrasol on tight junctions in Caco-2 cells, European Journal of Pharmaceutical Sciences 24, January 2005, pp. 477-486
33. JANNIN Vicente, ROSIAUX Yvone, DOUCETB Jean, Exploring the possible relationship between the drug release of Compritol®-containing tablets and its polymorph forms using micro X-ray diffraction, Journal of Controlled Release Volume 197, January 2015, pp. 158–164
34. FUERTES I., Miranda A., Millan M., Caraballo I. Matrices hidrófilas: influencia del tamaño de partícula y de la solubilidad del fármaco. Cienc. Technol. Pharm., Número 16, Vol.3, 2006, pp. 91-96
35. ABURAHMA Mona, M BADR-ELDIN Shaimaa, Compritol 888 ATO: a multifunctional lipid excipient in drug delivery systems and nanopharmaceuticals, Expert Opinion. Drug Delivery, November 2014, pp.1865-1883
36. K. Vithania, et. Col., Sustained release solid lipid matrices processed by hot-melt extrusion (HME), Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Volume 110, 1 October 2013, pp. 403–410

37. WILSON M., WILLIAMS M.A. , JONES D.S. , ANDREWS G.P., *Hot-melt extrusion technology and pharmaceutical application*, Ther Deliv. 2012; Jun;3(6):787-97.
38. Ibuprofeno, Laboratorios BAGO, consulta en línea [<http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/dol17web.htm>]
39. HAMDANI J., MOËS A.J., AMIGHI K., *Physical and thermal characterization of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets*, International Journal of Pharmaceutics, 2003 March, pp. 47–57
40. REMINGTON, *Joseph P. Remington's Pharmaceutical Sciences*. Ed. Médica Panamericana, 2003
41. United States Pharmacopeial Convention. USP 33, documento en línea, [[http://www.usp.org/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/2011-02-25905UNIFORMITYOFDOSAGEUNITS.pdf](http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/2011-02-25905UNIFORMITYOFDOSAGEUNITS.pdf)]
42. LONG C., ZHANG L., QIAN Y., *Dissipative particle dynamics simulation of ibuprofen molecules distribution in the matrix of solid lipid microparticles (SLM)*, *Computer Aided Chemical Engineering*, 16th European Symposium on Computer Aided Process Engineering and 9th International Symposium on Process Systems Engineering, *Volume 21*, 2006, pp. 1649–1654
43. ROWE R., SHESKEY P., QUINN M., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical press and American Pharmacists Association, Sixth Edition, 2009, [en línea] <<https://nurirjawati.files.wordpress.com/2012/01/handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-edition.pdf>>

44. PRASHANT K., TIWARI A., CHHABRA G., PATHAK K., Use of central composite design for statistical optimization promethazine theoclate-loaded solid lipid nanoparticles, Asian Journal of Pharmaceutics, Volume 8, 2014, pp. 279 – 286
  
45. KHALIL R.M., EL-BARY A., KASSEM M., GHORAB M., AHMED M., Solid lipid nanoparticles for topical delivery of meloxicam: development and in vitro characterization, European Scientific Journal, Special Edition No3, June 2013.
  
46. BECKER K., SALAR-BEHZADI S., ZIMMER A., Solvent-free melting techniques for preparation of lipid-based solid oral formulations, Pharmaceutical Research, May 2015, Volume 32, Issue 5, pp. 1519-1545
  
47. LASTRES J.L., Nuevos sistemas orales de liberación modificada, Schironia, Revisión N°1, Noviembre 2002, pp. 63-71
  
48. BOISSET E. C., Evaluación de un agente dispersante sobre la liberación de Ibuprofeno desde comprimidos matriciales lipídicos, Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Chile, Santiago 2012.
  
49. PUEBLA G. Ma., Estudio de la influencia de los parámetros tecnológicos y de formulación sobre la liberación de teofilina en comprimidos matriciales lipídicos, Tesis Doctoral, Granada 2012.
  
50. SANDOVAL S., Instituto de Salud Pública de Chile, Validación de métodos y determinación de la incertidumbre de la medición: “Aspectos generales sobre la validación de métodos”, Guía Técnica N°1, Diciembre 2010.
  
51. NEWA M., & col., Enhancement of Solubility, Dissolution and Bioavailability of Ibuprofen in Solid Dispersion Systems, College of

Pharmacy, Yeungnam University, South Korea, Chemical and Pharmaceutical Bulletin of Japan, Vol. 56, Abril 2008.

52. LEVIS K., CARRIL M., CORRIGAN O., *Effect of buffer media composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen*, International Journal of Pharmaceutics, Volume 253, Issues 1-2, March 2003, pp. 49-59.
53. SHAW L., IRWIN W., GRATTAN T. & CONWAY B., *The Effect of Selected Water-Soluble Excipients on the Dissolution of Paracetamol and Ibuprofen*, Drug Development and Industrial Pharmacy, Volume 31, Issue 6, 2005, pp. 515-525
54. GÓMEZ S.; MARTÍNEZ J.; MARTÍNEZ F., *Validación de un método analítico empleando cromatografía líquida de alta eficiencia para la determinación de ibuprofeno en medios biorrelevantes*, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Publicado en Química Nova, Vol.33 No.8, São Paulo 2010.
55. PANDYA J., PARMAR R., DR. SONIWALA M. M. , DR. CHAVDA J. R., *Solid Lipid Nanoparticles: Overview on Excipients*, Asian Journal of Pharmaceutical Technology & Innovation, 01 (03); 2013.
56. DRESSMAN J., KRÄMER J., *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Taylor & Francis Group, USA, 2005.
57. POTTHAST J.B. & col.,*Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen*, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 94, N°10, October 2005 pp.2121-2131
58. GALLARDO, A.; VÁZQUEZ, B.; ELVIRA, C.; SAN ROMÁN, J.; Sistemas de liberación controlada de medicamentos. Biomateriales. Ed. R. Sastre, S. de Aza, J. San Román. CYTED, 2004, 449-471.

## ANEXOS

Figura I: Termograma DSC Ibuprofeno

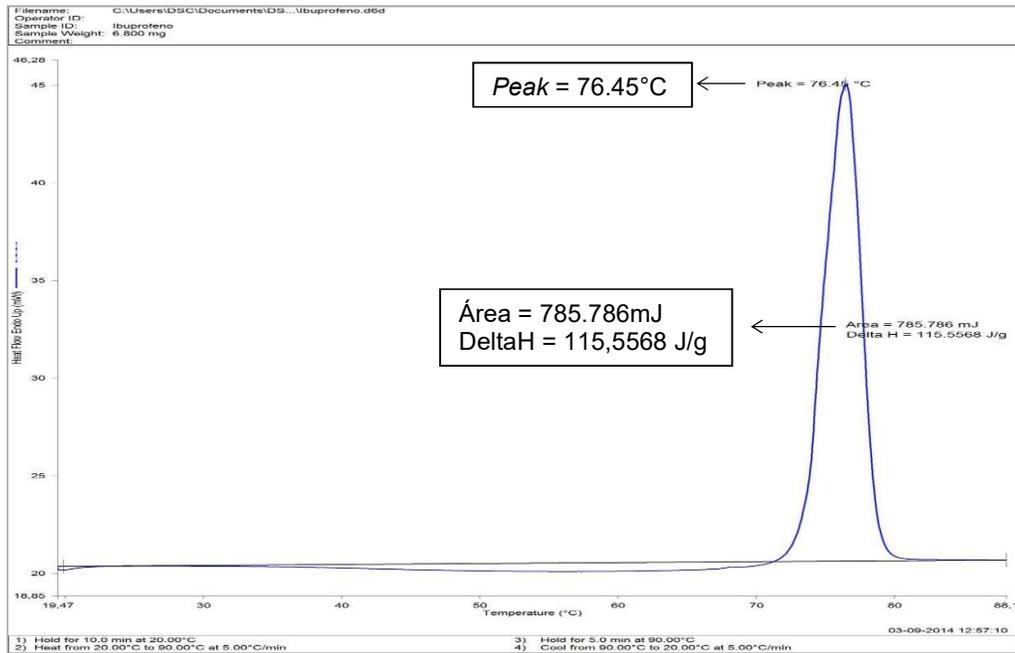


Figura II: Termograma DSC Dibehenato de Glicerilo

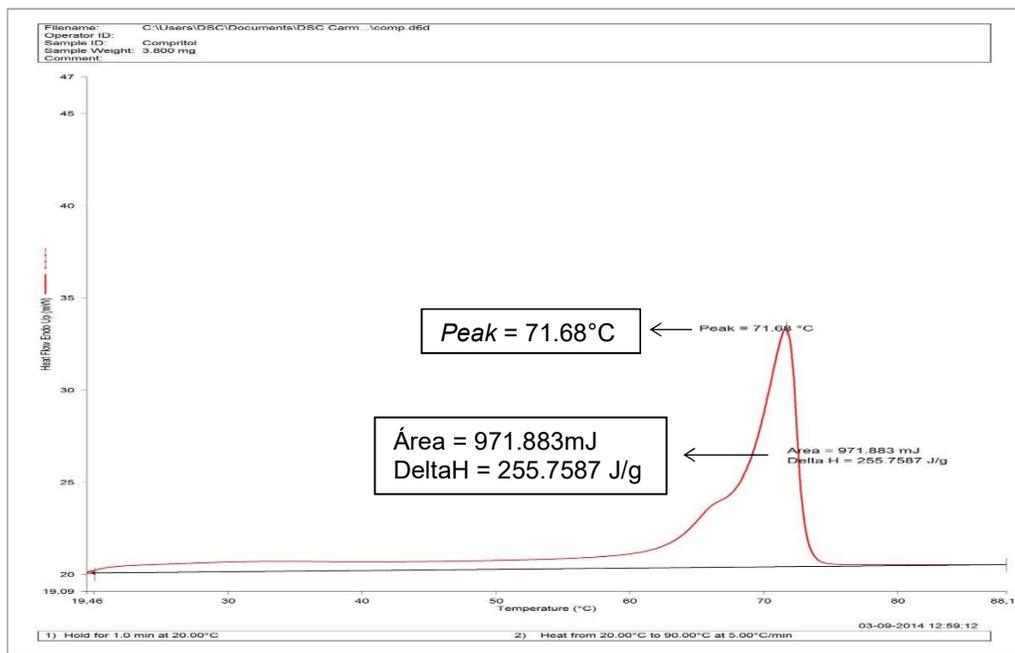


Figura III: Termograma DSC Ibuprofeno – Dibehenato de glicerilo

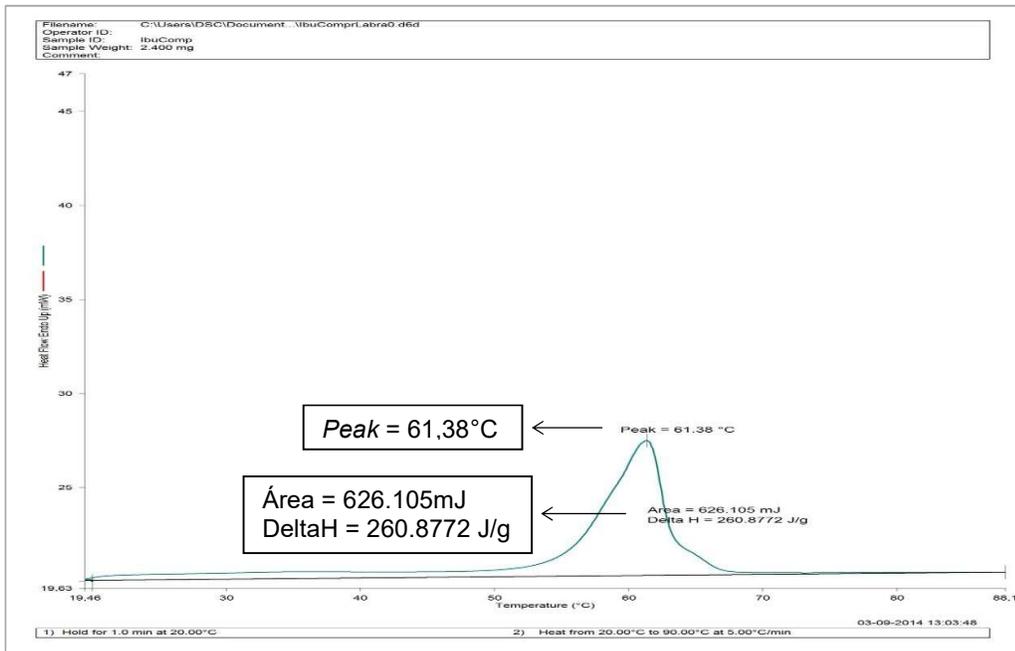


Figura IV: Termograma DSC matriz con 0,5% de macroglicérido de caprilcaproilo

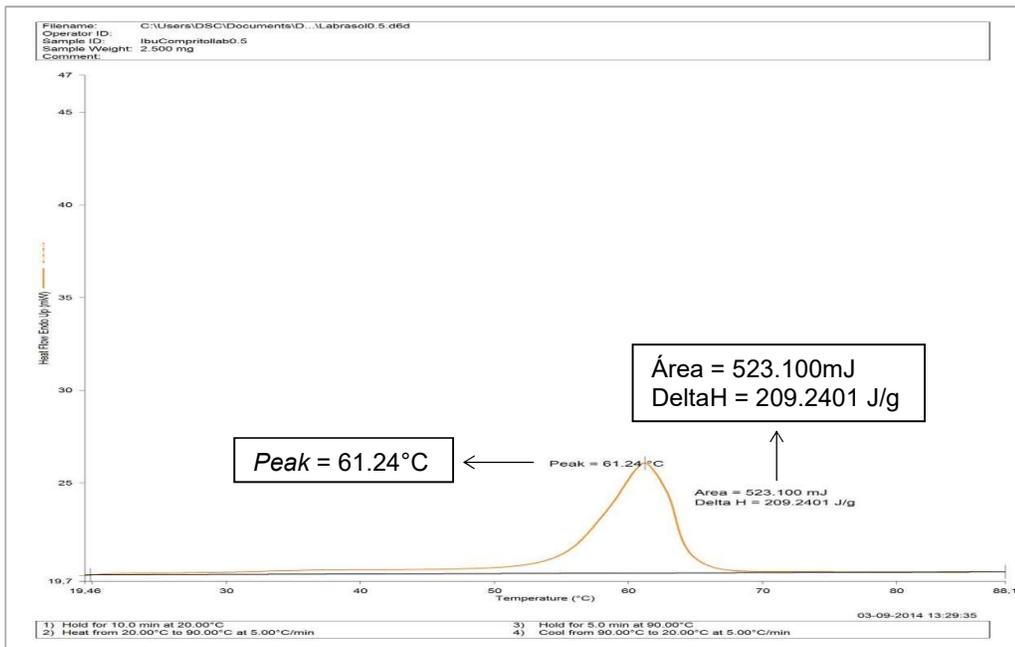


Figura V: Termograma DSC matriz con 1% de macroglicérido de caprilcaproilo

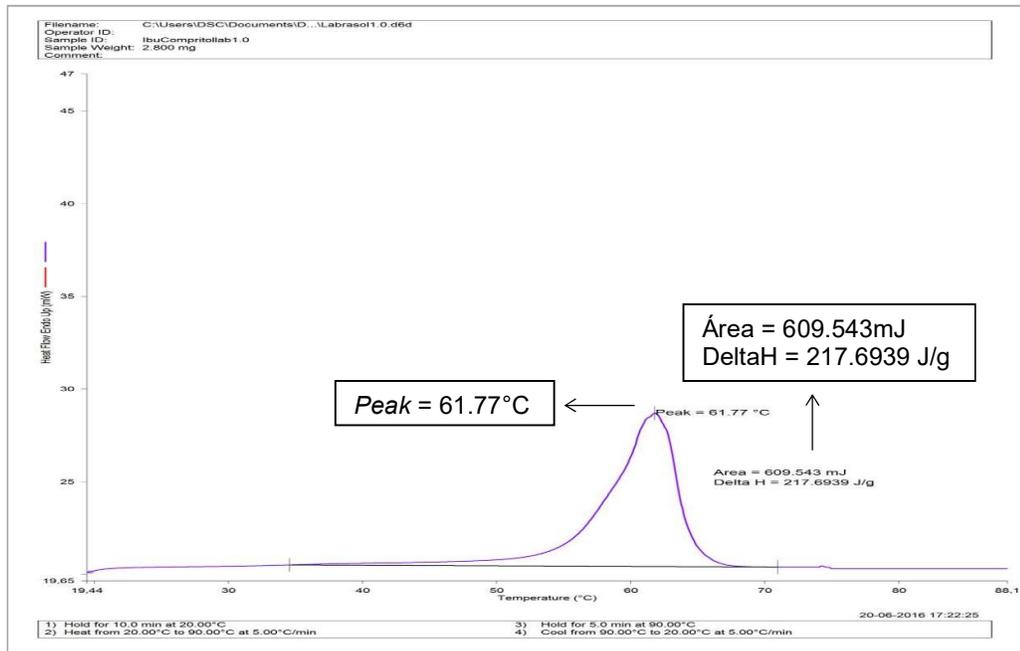


Figura VI: Termograma DSC matriz con 1,5% de macroglicérido de caprilcaproilo

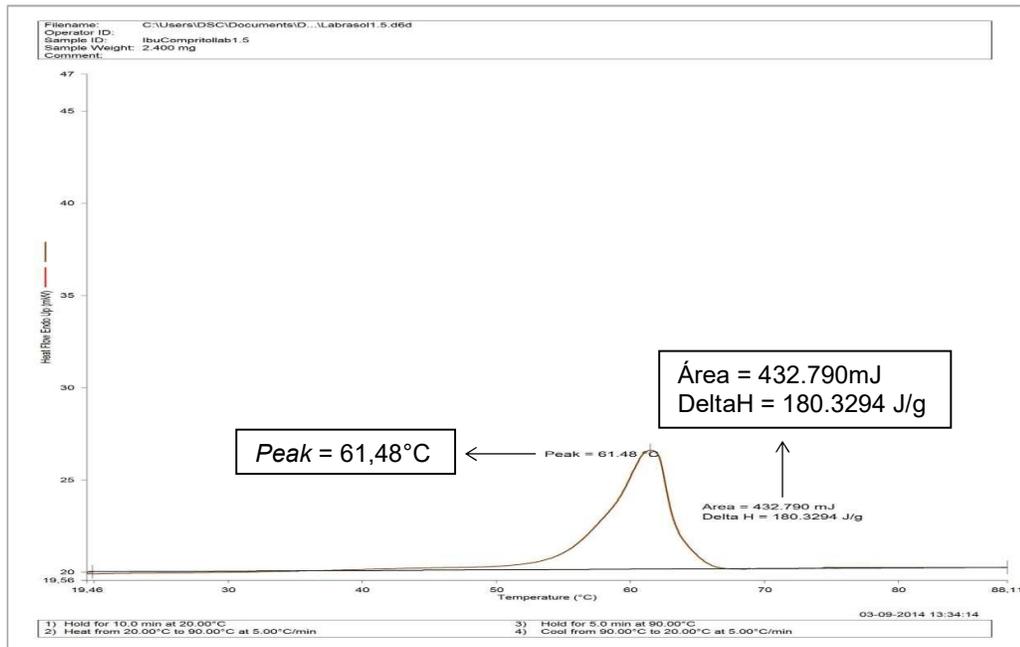


Figura VII: Termograma DSC matriz con 2,0% de macroglicérido de caprilcaproílo

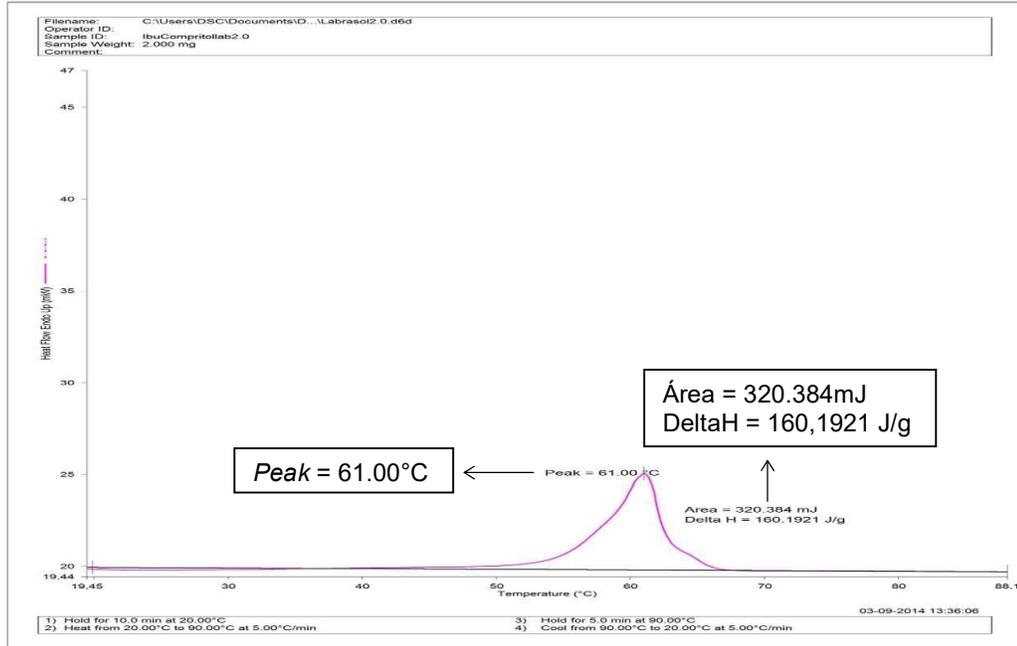


Figura VIII: Termograma DSC matriz con 2,5% de macroglicérido de caprilcaproílo

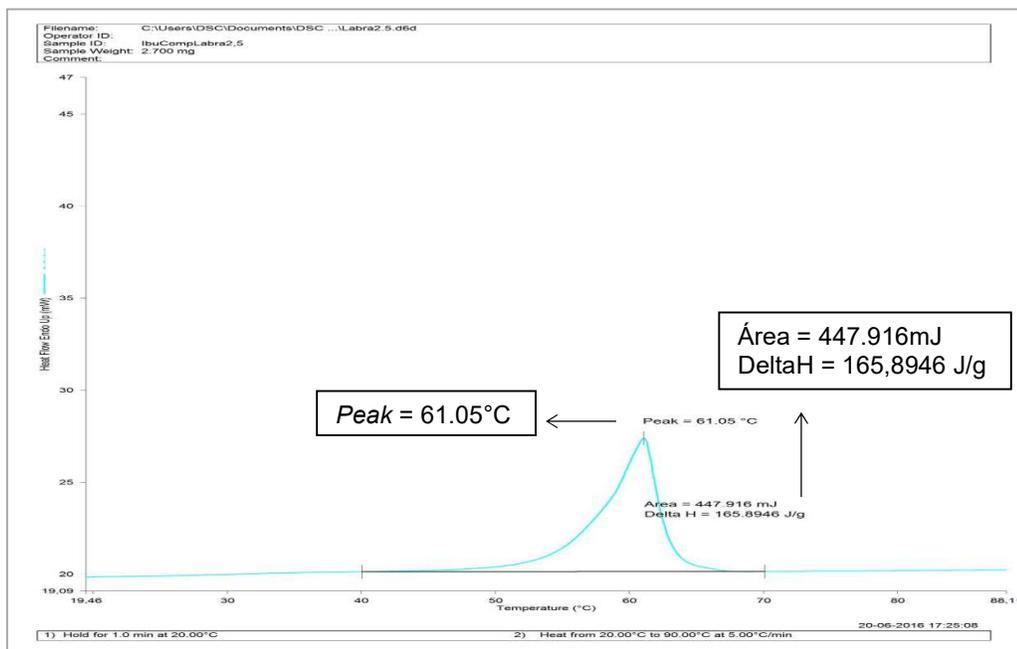


Tabla I: Datos experimentales para determinación de ángulo de reposo en mezclas de polvos para elaboración de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo y macroglicérido de caprilcaproílo como agente dispersante.

<b>Formulación</b>	<b>Altura (mm)</b>	<b>Radio (mm)</b>	<b>Angulo de Reposo</b>	<b>Promedio <math>\pm</math> DS</b>
<i>F<sub>0</sub></i>	23,86	54,83	23,52	23,55 $\pm$ 0,11
	23,77	54,77	23,46	
	24,04	54,82	23,68	
<i>F<sub>1</sub></i>	22,76	56,89	21,80	22,03 $\pm$ 0,83
	23,22	59,39	21,35	
	23,38	55,21	22,95	
<i>F<sub>2</sub></i>	23,89	56,72	22,84	22,33 $\pm$ 0,79
	23,94	57,18	22,72	
	22,97	58,55	21,42	
<i>F<sub>3</sub></i>	23,12	55,39	22,66	22,90 $\pm$ 0,43
	23,47	56,27	22,64	
	24,11	56,01	23,39	
<i>F<sub>4</sub></i>	22,86	56,05	22,19	22,16 $\pm$ 0,40
	23,03	55,45	22,55	
	22,90	57,40	21,75	
<i>F<sub>5</sub></i>	22,84	57,80	21,56	22,60 $\pm$ 1,01
	23,64	56,59	22,67	
	24,30	55,71	23,57	

Tabla II. Datos experimentales para determinación de velocidad de flujo en mezclas de polvos para elaboración de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo y macroglicérido de caprilcaproílo como agente dispersante.

<b>Formulación</b>	<b>Peso (g)</b>	<b>Tiempo (s)</b>	<b>Velocidad de flujo</b>	<b>Promedio <math>\pm</math> DS</b>
$F_0$	30,025	1,49	20,15	19,03 $\pm$ 1,05
		1,60	18,77	
		1,59	18,09	
$F_1$	30,222	1,58	19,13	19,63 $\pm$ 0,51
		1,50	20,15	
		1,54	19,62	
$F_2$	30,061	1,62	18,56	18,72 $\pm$ 0,49
		1,56	19,27	
		1,64	18,33	
$F_3$	30,316	1,58	19,19	18,65 $\pm$ 0,64
		1,61	18,83	
		1,69	17,94	
$F_4$	32,807	1,57	20,90	21,50 $\pm$ 0,57
		1,52	21,58	
		1,49	22,02	
$F_5$	30,249	1,51	20,03	19,10 $\pm$ 1,02
		1,68	18,01	
		1,57	19,27	

Tabla III: Datos experimentales para determinación de densidad de masa en mezclas de polvos para elaboración de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo y macroglicérido de caprilcaproílo como agente dispersante.

<i>Formulación</i>	<b>Peso (g)</b>	<b>Volumen inicial (mL)</b>	<b>Densidad bulk (g/mL)</b>	<b>Volumen final (mL)</b>	<b>Densidad de consolidación (g/mL)</b>
$F_0$	30,025	74	0,406	61	0,492
$F_1$	30,222	76	0,398	64	0,472
$F_2$	30,061	73	0,412	61	0,493
$F_3$	30,316	74	0,410	61	0,497
$F_4$	32,807	75	0,437	63	0,521
$F_5$	30,249	73	0,414	60	0,504

Tabla IV: Datos experimentales de las dimensiones de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulaciones F0 (sin agente dispersante) y F1 (0,5% macroglicérido de caprilcaproílo).

<b>N</b>	<b>F0</b>		<b>F1</b>	
	Diámetro	Espesor	Diámetro	Espesor
1	12,04	5,78	12,05	5,58
2	12,03	5,69	12,05	5,55
3	12,03	5,74	12,06	5,58
4	12,04	5,7	12,07	5,57
5	12,06	5,6	12,04	5,57
6	12,03	5,56	12,04	5,58
7	12,04	5,57	12,05	5,58
8	12,05	5,5	12,04	5,56
9	12,03	5,64	12,07	5,58
10	12,03	5,61	12,06	5,56
<i>Promedio</i>	12,04	5,64	12,05	5,57
<i>DS</i>	0,010	0,088	0,012	0,011
<i>CV</i>	0,086	1,554	0,096	0,198

Tabla V: Datos experimentales de las dimensiones de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulaciones F2 (1% macroglicérido de caprilcaproílo) y F3 (1,5% macroglicérido de caprilcaproílo).

<b>N</b>	<b>F2</b>		<b>F3</b>	
	Diámetro	Espesor	Diámetro	Espesor
1	12,04	5,86	12,10	5,90
2	12,05	5,85	12,05	5,89
3	12,07	5,9	12,10	5,90
4	12,03	5,87	12,06	5,92
5	12,05	5,87	12,04	5,91
6	12,05	5,88	12,08	5,92
7	12,05	5,9	12,09	5,90
8	12,08	5,86	12,11	5,93
9	12,05	5,9	12,09	5,94
10	12,06	5,86	12,10	5,98
<i>Promedio</i>	12,05	5,88	12,08	5,92
<i>DS</i>	0,014	0,019	0,024	0,026
<i>CV</i>	0,118	0,323	0,198	0,447

Tabla VI: Datos experimentales de las dimensiones de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de ibehenato de glicerilo, formulaciones F4 (2% macroglicérido de caprilcaproílo) y F5 (2,5% macroglicérido de caprilcaproílo).

<b>N</b>	<b>F4</b>		<b>F5</b>	
	Diámetro	Espesor	Diámetro	Espesor
1	12,10	5,84	12,08	5,93
2	12,12	5,92	12,09	5,90
3	12,07	5,87	12,04	5,87
4	12,08	5,89	12,09	5,93
5	12,05	5,91	12,07	5,89
6	12,06	5,92	12,08	5,89
7	12,07	5,88	12,10	5,90
8	12,05	5,92	12,07	5,92
9	12,07	5,87	12,08	5,87
10	12,05	5,92	12,05	5,90
<i>Promedio</i>	12,07	5,89	12,08	5,90
<i>DS</i>	0,023	0,028	0,018	0,022
<i>CV</i>	0,191	0,481	0,152	0,366

Tabla VII: Datos experimentales de peso y dureza de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulaciones F0 (sin agente dispersante) y F1 (0,5% macroglicérido de caprilcaproilo).

N	F0		F1	
	Peso (mg)	Dureza (Kp)	Peso (mg)	Dureza (Kp)
1	651,8	6,50	661,1	7,75
2	642,4	7,00	654,7	8,75
3	664,1	6,75	650,4	8,25
4	640,0	6,25	662,0	8,75
5	643,2	6,00	662,1	7,25
6	651,8	6,75	658,8	8,25
7	647,9	7,50	658,5	6,75
8	657,1	6,50	659,3	8,00
9	643,2	7,50	656,3	7,50
10	651,6	6,50	662,9	8,00
11	652,3	7,75	674,6	8,00
12	641,8	8,25	675,3	6,50
13	648,8	7,50	660,1	6,50
14	657,3	8,50	665,0	7,00
15	653,2	8,00	660,0	8,50
16	655,0	7,75	661,4	8,50
17	663,8	7,00	654,3	7,75
18	658,0	7,50	666,6	7,00
19	662,0	8,25	663,8	7,25
20	658,9	7,50	657,2	8,50
<i>Promedio</i>	652,2	7,26	661,2	7,74
<i>DS</i>	7,453	0,72	6,065	0,73
<i>CV</i>	1,143	9,89	0,917	9,46

Tabla VIII: Datos experimentales de peso y dureza de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulaciones F2 (1% macroglicérido de caprilcaproílo) y F3 (1,5% macroglicérido de caprilcaproílo).

N	F2		F3	
	Peso (mg)	Dureza (Kp)	Peso (mg)	Dureza (Kp)
1	659,9	6,50	658,2	7,00
2	660,1	7,00	660,2	8,50
3	665,0	6,00	650,3	8,75
4	662,3	6,00	655,8	9,00
5	667,3	7,75	656,0	8,75
6	665,1	7,25	661,1	8,75
7	661,0	8,00	661,3	8,25
8	665,2	7,25	665,5	8,25
9	665,5	6,50	663,9	7,75
10	661,4	8,00	662,4	8,50
11	662,1	8,00	661,0	7,25
12	664,9	6,50	662,7	8,75
13	669,3	8,00	663,8	8,50
14	668,7	7,25	656,5	8,75
15	660,6	7,00	661,7	9,00
16	665,2	6,50	663,3	8,00
17	666,0	7,75	660,0	8,25
18	663,4	6,75	665,0	8,50
19	661,5	7,00	663,4	7,50
20	667,7	7,50	661,5	9,00
<i>Promedio</i>	664,1	7,13	660,7	8,35
<i>DS</i>	2,894	0,66	3,724	0,58
<i>CV</i>	0,436	9,28	0,564	6,96

Tabla IX: Datos experimentales de peso y dureza de comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulaciones F4 (2% macroglicérido de caprilcaproílo) y F5 (2,5% macroglicérido de caprilcaproílo).

N	F4		F5	
	Peso (mg)	Dureza (Kp)	Peso (mg)	Dureza (Kp)
1	666,6	7,00	664,4	7,25
2	668,2	6,75	665,2	8,75
3	661,9	8,75	664,6	8,50
4	663,0	8,25	663,0	7,75
5	665,5	7,00	667,8	7,00
6	668,5	7,00	665,1	8,25
7	664,4	7,00	662,5	8,75
8	671,0	7,75	668,5	9,00
9	663,0	7,75	668,0	8,00
10	663,1	8,50	664,1	8,50
11	667,3	6,75	664,4	7,00
12	662,1	6,75	665,2	7,75
13	664,3	8,50	664,6	7,25
14	663,7	8,25	663,0	7,50
15	666,0	7,25	667,8	7,00
16	664,0	6,75	665,1	8,00
17	672,1	7,25	662,5	7,00
18	663,8	7,00	668,5	7,50
19	662,6	6,75	668,0	6,75
20	668,1	8,75	664,1	6,50
<i>Promedio</i>	665,5	7,49	665,3	7,70
<i>DS</i>	2,936	0,75	3,195	0,74
<i>CV</i>	0,441	9,96	0,480	9,63

Tabla X: Datos experimentales del ensayo de friabilidad en comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo y macroglicérido de caprilcaproílo como agente dispersante.

<b>Formulación</b>	<b>Peso inicial (g)</b>	<b>Peso final (g)</b>	<b>Friabilidad (%)</b>
$F_0$	6,557	6,533	0,37
$F_1$	6,667	6,653	0,21
$F_2$	6,643	6,628	0,23
$F_3$	6,610	6,598	0,18
$F_4$	6,643	6,632	0,17
$F_5$	6,656	6,646	0,15

Tabla XI: Datos experimentales de uniformidad de dosis en comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulaciones F0 (sin agente dispersante) y F1 (0,5% macroglicérido de caprilcaproílo).

<b>n</b>	<b>F0</b>		<b>F1</b>	
	Peso	% IB calculado	Peso	% IB calculado
1	664,1	91,34	661,1	93,43
2	641,8	88,27	654,7	92,52
3	648,8	89,24	650,4	91,92
4	657,3	90,41	662,0	93,56
5	653,2	89,84	662,1	93,57
6	655,0	90,09	658,8	93,10
7	663,8	91,30	658,5	93,06
8	658,0	90,50	659,3	93,17
9	662,0	91,05	656,3	92,75
10	658,9	90,63	662,9	93,68
<i>Promedio</i>	656,3	90,27	658,6	93,08
<i>DS</i>	6,976	0,960	3,899	0,551
<i>CV</i>	1,063	1,063	0,592	0,592

Tabla XII: Datos experimentales uniformidad de dosis en comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulaciones F2 (1% dacroglicérido de caprilcaproílo) y F3 (1,5% macroglicérido de caprilcaproílo).

<b>N</b>	<b>F2</b>		<b>F3</b>	
	Peso	% IB calculado	Peso	% IB calculado
1	659,9	93,76	658,2	91,29
2	660,1	93,78	660,2	91,57
3	665,0	94,48	650,3	90,19
4	662,3	94,10	655,8	90,96
5	667,3	94,81	656,0	90,98
6	665,1	94,50	661,1	91,69
7	661,0	93,91	661,3	91,72
8	665,2	94,51	665,5	92,30
9	665,5	94,55	663,9	92,08
10	661,4	93,97	662,4	91,87
<i>Promedio</i>	663,3	94,24	659,5	91,46
<i>DS</i>	2,631	0,374	4,501	0,624
<i>CV</i>	0,397	0,397	0,682	0,682

Tabla XIII: Datos experimentales uniformidad de dosis en comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulaciones F<sub>4</sub> (2% macroglicérido de caprilcaproílo) y F<sub>5</sub> (2,5% macroglicérido de caprilcaproílo).

N	F4		F5	
	Peso	% IB calculado	Peso	% IB calculado
1	666,2	97,98	664,4	98,17
2	668,1	98,26	665,2	98,29
3	661,0	97,22	664,6	98,20
4	663,5	97,59	663,0	97,96
5	664,6	97,75	667,8	98,67
6	667,2	98,13	665,1	98,27
7	664,1	97,67	662,5	97,89
8	671,3	98,73	668,5	98,78
9	662,8	97,48	668,0	98,70
10	663,1	97,53	664,1	98,13
<i>Promedio</i>	665,2	97,84	665,3	98,30
<i>DS</i>	3,035	0,446	2,100	0,310
<i>CV</i>	0,456	0,456	0,316	0,316

Tabla XIV: Datos experimentales de absorbancia para curva de calibración

Concentración (mg/mL)	Absorbancia				D.S.	CV (%)
	A1	A2	A3	Promedio		
3,16	0,162	0,159	0,159	0,160	0,0017	1,083
6,33	0,287	0,284	0,287	0,286	0,0017	0,606
9,49	0,403	0,398	0,40	0,400	0,0025	0,629
12,66	0,534	0,535	0,533	0,534	0,0010	0,187
15,82	0,662	0,659	0,663	0,661	0,0021	0,315

Análisis curva de calibración

- Correlación lineal significativa

$$t_{\text{calc}} = r \sqrt{\frac{n - 2}{1 - r^2}}$$

donde:

$t_{\text{calc}}$  = valor del estimador t Student obtenido para el coeficiente de correlación

$n$  = N° de niveles = 5

$r$  = coeficiente de correlación

$r^2$  =coeficiente de determinación

$$t_{\text{calc}} = 0,99971 \sqrt{\frac{5 - 2}{1 - 0,99942}}$$

$$t_{\text{calc}} = 71,86$$

Análisis de varianza un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	5	2,048	0,410	0,0389
Columna 2	5	2,035	0,407	0,0392
Columna 3	5	2,042	0,408	0,0393

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	1,69E-05	2	8,47E-06	2,16E-04	1,000	3,885
Dentro de los grupos	0,470	12	0,039			
Total	0,470	14				

Tabla XV: Porcentaje promedio de ibuprofeno liberado desde comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulación F<sub>0</sub> sin agente dispersante.

<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio F<sub>0</sub></b>	<b>DS</b>	<b>CV</b>
0,5	5,98	0,616	10,29
1	9,41	0,609	6,48
1,5	11,94	0,851	7,13
2	13,29	0,755	5,68
3	18,44	1,099	5,96
4	21,60	1,104	5,11
5	23,72	1,052	4,43
6	25,89	1,552	6,00
7	28,89	1,441	4,99
8	31,14	1,706	5,48

Tabla XVI: Porcentaje promedio de ibuprofeno liberado desde comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulación F<sub>1</sub> con 0,5% macroglicérido de caprilcaproílo.

<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio F<sub>1</sub></b>	<b>DS</b>	<b>CV</b>
0,5	9,19	1,052	11,45
1	12,65	0,938	7,42
1,5	13,42	1,263	9,41
2	14,94	1,151	7,70
3	18,13	0,904	4,98
4	21,65	0,981	4,53
5	25,10	1,198	4,77
6	28,00	0,863	3,08
7	33,08	1,206	3,65
8	37,36	0,991	2,65

Tabla XVII: Porcentaje promedio de ibuprofeno liberado desde comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulación F<sub>2</sub> con 1% macroglicérido de caprilcaproílo.

<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio F2</b>	<b>DS</b>	<b>CV</b>
0,5	8,364	0,399	4,77
1	10,462	0,355	3,39
1,5	13,223	0,789	5,97
2	16,381	0,627	3,83
3	19,951	0,780	3,91
4	23,602	1,339	5,68
5	27,340	0,863	3,16
6	34,870	2,113	6,06
7	39,383	1,903	4,83
8	45,973	2,047	4,45

Tabla XVIII: Porcentaje promedio de ibuprofeno liberado desde comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulación F<sub>3</sub> con 1,5% macroglicérido de caprilcaproílo.

<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio F3</b>	<b>DS</b>	<b>CV</b>
0,5	10,191	0,805	7,90
1	13,617	0,911	6,69
1,5	17,859	0,901	5,04
2	21,523	1,521	7,07
3	29,428	2,233	7,59
4	31,760	1,859	5,85
5	41,406	2,249	5,43
6	55,168	2,206	4,00
7	68,597	2,692	3,92
8	78,750	2,288	2,90

Tabla XIX: Porcentaje promedio de ibuprofeno liberado desde comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulación F<sub>4</sub> con 2% macroglicérido de caprilcaproílo.

<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio F4</b>	<b>DS</b>	<b>CV</b>
0,5	11,598	1,273	10,98
1	15,759	1,410	8,94
1,5	19,392	2,121	10,94
2	23,326	2,088	8,95
3	31,801	2,911	9,15
4	41,583	3,008	7,23
5	56,565	4,124	7,29
6	67,315	4,121	6,12
7	81,520	4,477	5,49
8	90,369	4,363	4,83

Tabla XX: Porcentaje promedio de ibuprofeno liberado desde comprimidos matriciales de ibuprofeno a base de dibehenato de glicerilo, formulación F<sub>5</sub> con 2,5% macroglicérido de caprilcaproílo.

<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio F5</b>	<b>DS</b>	<b>CV</b>
0,5	12,706	0,974	7,66
1	16,085	0,970	6,03
1,5	21,497	1,746	8,12
2	25,852	1,772	6,85
3	35,096	2,451	6,98
4	44,153	2,744	6,21
5	60,493	3,351	5,54
6	75,462	4,723	6,26
7	84,325	5,308	6,29
8	98,480	3,169	3,22

### Análisis de varianza para las constantes de liberación del modelo *Higuchi*

Análisis de varianza de un factor

#### RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	6	71,024	11,837	0,416
Columna 2	6	75,862	12,644	0,167
Columna 3	6	103,066	17,178	0,742
Columna 4	6	187,261	31,210	1,069
Columna 5	6	228,627	38,104	3,272
Columna 6	6	245,749	40,958	4,008

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F<sub>calc</sub></i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	5108,781	5,000	1021,756	633,634	1,86E-29	2,534
Dentro de los grupos	48,376	30,000	1,613			
Total	5157,157	35,000				

$F_{cal.} > F_{tab}$ , por tanto existe diferencia estadísticamente significativa

### Análisis de varianza para las constantes de liberación del modelo *Hixson-Crowell*

Análisis de varianza de un factor

#### RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	6	0,347	0,058	1,40E-05
Columna 2	6	0,395	0,066	5,74E-06
Columna 3	6	0,556	0,093	3,04E-05
Columna 4	6	1,272	0,212	1,29E-04
Columna 5	6	1,799	0,300	1,15E-03
Columna 6	6	2,620	0,437	1,18E-02

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F<sub>calc</sub></i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,694	5,000	0,139	63,439	4,85E-15	2,534
Dentro de los grupos	0,066	30,000	0,002			
Total	0,760	35,000				

$F_{cal.} > F_{tab}$ , por tanto existe diferencia estadísticamente significativa

Análisis varianza para el coeficiente de correlación de los modelos *Higuchi* y *Hixson-Crowell*

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	6	5,8410	0,9735	0,0002
Columna 2	6	5,8030	0,9672	0,0011

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	1,20E-04	1,000	1,20E-04	0,186	0,676	4,965
Dentro de los grupos	6,48E-03	10,000	6,48E-04			
Total	6,60E-03	11,000				

$F_{cal.} < F_{tab}$ , por tanto no existe diferencia estadísticamente significativa