

21  
20

# FALLA DE ORIGEN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

DESARROLLO DE UNA FORMULACION DE TABLETAS DE IBUPROFEN  
DE LIBERACION SOSTENIDA POR MEDIO DE MATRICES

TESIS: QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTAN:

GABRIELA ESCALONA OLIVARES

MARTHA PATRICIA LOPEZ ABUNDIO



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***El presente trabajo se realizó en la planta piloto de la FES ZARAGOZA Campus II bajo la asesoría de :***

***M. en C. Miguel Angel Aguilar Delgadillo***

***Q.F.B. Ma. de Lourdes Cervantes Martínez***

*Con amor a mis padres Luis y Aurora, por el gran apoyo y comprensión brindado no solo para tener una formación profesional, sino en todos los aspectos de mi vida; a mis hermanos Domingo y Luisa por el apoyo que de ellos obtuve durante mi etapa profesional.*

**GRACIAS  
G A B R I E L A**

*Con admiración y todo mi cariño, a Silvestre y Aurora los seres que además de darme la vida, aplaudir mis triunfos y consolar mis derrotas, me brindan todo su apoyo, comprensión y confianza; a Marco y Silvestre por que además de consentirme y estar cuando más los necesite son unos hermanos super.*

**GRACIAS  
P A T R I C I A**

*Con admiración y respeto al M. en C, Miguel Angel Agullar Delgadillo , por que no existen palabras para agradecer, el que nos brindara sus conocimientos, nos alentara y tuviera mucha paciencia durante la realización de este trabajo.*

**GRACIAS**

*A las profesoras Lourdes Cervantes y Cirenía Sandoval por el apoyo, comprensión y conocimientos brindados ya que sin su ayuda no hubiera sido posible la realización de este trabajo.*

*A los Q.F.B.'S Juan Chavarin y Erico Villegas por su valiosa colaboración durante la realización de este trabajo.*

*A nuestros profesores por los conocimientos adquiridos*

*A Cafet y Hoescht de México*

**GRACIAS**

**A nuestros amigos :**

**Angel Amado; Juana Cruz; Cerafin Dávila; Julio A. del Rio Escalante; José Luis Domínguez; Martha A. García; Oscar González; Fernando López; Jorge López; Graciela Martínez; Ricardo Meléndez; Juan Carlos Prieto; Héctor Ramírez; Ricardo Vázquez y un agradecimiento especial a Jorge Sánchez por su gran apoyo técnico en la realización de este trabajo.**

**Finalmente a todos aquellos que de alguna u otra forma contribuyeron a dar un paso más en nuestra formación profesional.**

**GRACIAS**

## CONTENIDO

	pag
<b>Resumen</b>	
1. <b>Introducción</b>	1
2. <b>Antecedentes Teóricos</b>	2
2.1. Preformulación y formulación	2
2.2. Definición de preformulación	2
2.3. Definición de formulación	3
2.4. Tabletas	3
3. <b>Liberación sostenida</b>	5
3.1. Historia	5
3.2. Definición	6
3.3. Ventajas y desventajas	8
3.4. Características que deben ser consideradas para utilizar un fármaco en un forma de liberación sostenida	9
3.5. Diseño	10
3.6. Métodos para obtener la liberación	10
3.7. Matrices	11
3.7.1. Definición	12
3.7.2. Materiales que pueden ser utilizados	12
4. <b>Disolución</b>	14
4.1. Definición	14
4.2. Modelos de liberación sostenida	15
4.2.1. Cinética de orden cero	15
4.2.2. Cinética de Higuchi	17
4.2.3. Cinética de primer orden	21
4.2.4. Modelo de Langenbucher	22
4.2.5. Otros modelos	23

4.3	Factores que influncian la liberación de fármacos sólidos dispersos en una matriz inerte	24
5.	<b>Ibuprofen</b>	27
5.1.	Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas	27
5.2.	Mecanismo de acción	30
6.	<b>Planteamiento del problema</b>	31
7.	<b>Objetivos</b>	32
8.	<b>Hipótesis de trabajo</b>	33
9.	<b>Material y equipo</b>	34
10.	<b>Metodología</b>	36
10.1.	Preformulación	36
10.1.1.	Caracterización del ibuprofen	36
10.1.2.	Reología del ibuprofen	38
10.1.3.	Compatibilidad del ibuprofen con los posibles excipientes	40
10.1.4.	Vías degradativas	40
10.2.	Formulación	41
10.2.1.	Selección de los excipientes	41
10.2.2.	Pruebas de producto terminado	48
11.	<b>Resultados</b>	49
11.1.	Preformulación	49
11.2.	Formulación	54
12.	<b>Análisis de resultados</b>	72

<b>13. Conclusiones</b>	<b>76</b>
<b>14. Anexo</b>	<b>78</b>
<b>15. Bibliografía</b>	<b>79</b>

## **RESUMEN**

En el presente trabajo se desarrolló una fórmula para tabletas de ibuprofen de liberación sostenida por medio de matrices granulares, las cuales fueron seleccionadas en base a las evaluaciones preliminares de compatibilidad principio activo- excipiente, la selección de la concentración para la matriz granular fue mediante los datos descritos en la literatura; las formulaciones que proporcionaron la liberación sostenida esperada fueron F1 MOD 3 a una concentración de 2.3 % de Hidroxipropilmetilcelulosa y F2 Eudragit NE 30 D a una concentración de 12.6 %, la primera formulación siguió un modelo matemático de orden cero en las primeras cuatro horas y un modelo de primer orden para las cuatro posteriores. En el caso de la formulación de Eudragit NE 30 D se ajustó al modelo descrito por Higuchi; siendo esta última formulación poco aceptable en cuanto a forma farmacéutica además, de que presenta problemas de laminación durante el tableteo. La primera puede considerarse como una formulación óptima para lograr una liberación sostenida por un período de 8 - 10 h.

## **1. INTRODUCCION**

**El ibuprofen es un derivado del ácido fenil propiónico, el cual puede ser usado para el tratamiento de artritis reumatoide y de dolores originados por diversas causas.**

**El desarrollo de una forma de liberación sostenida para el ibuprofen, podría traer varias ventajas terapéuticas sobre la forma convencional; tales como minimización de la oscilación a nivel sanguíneo de la cantidad total de fármaco administrado, reducción de efectos adversos a nivel sistémico y local, así como la reducción del tiempo de dosificación; esto es se reduce de tres tomas diarias de la forma convencional a dos.**

**La fabricación de tabletas de liberación sostenida puede efectuarse por medio de un recubrimiento del principio activo con polímeros o a través del uso de materiales denominados matrices. Las tabletas pueden ser elaboradas por medio de una granulación húmeda o compresión directa.**

**El objetivo de este trabajo es crear una forma farmacéutica de liberación sostenida, aprovechable para proveer un nivel sanguíneo constante diseñado para más de 10 horas; después de la administración oral del ibuprofen. Dado que desde que surgió este principio activo y hasta 1991 no existía en el mercado una forma de dosificación como tabletas de liberación sostenida. Logrando con este tipo de investigación básica hacernos más competitivos a nivel internacional en el aspecto tecnológico y científico.**

## **2. ANTECEDENTES TEORICOS**

### **2.1 PREFORMULACION Y FORMULACION**

Los experimentos de formulación y preformulación son de crucial importancia desde el punto de vista de la calidad del producto; ya que de ellos surgen las especificaciones y cuidados que un producto farmacéutico debe tener. Con esto se muestra también que el personal involucrado en esta etapa debe tener una capacitación adecuada (conocimientos y cuidados del principio activo, etapas críticas del proceso, condiciones de almacenaje etc.) para el proceso de producción<sup>1</sup>.

### **2.2. DEFINICION DE PREFORMULACION**

Es una etapa del proceso en la cual el farmacéutico caracteriza las propiedades fisicoquímicas del fármaco en cuestión para establecer la fórmula final más adecuada, así como las variables de proceso a controlar durante la manufactura para con ello evitar mayor tiempo y costo en el desarrollo; dando origen a productos de alta calidad<sup>2</sup>.

Los estudios de preformulación suelen iniciarse una vez que el compuesto ha exhibido suficiente actividad como para realizar ensayos adicionales en humanos; estos consideran los siguientes aspectos:

- a) **Propiedades fisicoquímicas del fármaco (solubilidad, coeficiente de partición, punto de fusión, punto de ebullición, densidad y polimorfismo).**
- b) **Propiedades macroscópicas del fármaco (análisis organoléptico y propiedades reológicas).**
- c) **Propiedades microscópicas del fármaco (tamaño de partícula y forma).**
- d) **Estabilidad del fármaco: Considera las posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados al uso de la forma final (luz, temperatura, humedad).**
- e) **Tipos de degradación del fármaco (hidrolítica y oxidativa)<sup>2</sup>.**

### **2.3. DEFINICION DE FORMULACION**

La formulación y el diseño de las tabletas puede ser descrita como el proceso, donde el formulador asegura que la cantidad correcta de fármaco en la forma farmacéutica, es liberada en un tiempo adecuado a una velocidad apropiada en el sitio deseado<sup>3</sup>.

### **2.4. TABLETAS**

Las tabletas son sólidos obtenidos por compresión o moldeo que incluye a los principios activos y aditivos<sup>4</sup>. El primero proporciona el efecto terapéutico, mientras que los aditivos son sustancias que facilitan su elaboración; comúnmente en la

formulación se encuentran sustancias que desempeñan funciones específicas un diluyente (5- 80%) el cual se adiciona cuando la cantidad de principio activo es pequeña o se dificulta la compresión, un aglutinante (1- 20%) que proporciona adhesividad al polvo durante la granulación, un desintegrante (5- 10%) para ayudar a la fragmentación después de su administración y previo a la compresión, un lubricante para facilitar el desplazamiento del gránulo por la tolva y para reducir la fricción durante la compresión ayudando a prevenir la adherencia entre tableta y punzones, se utiliza de un 0.25-5%; deslizantes y antiadherentes agentes adicionales que ayudan a la fluidez del polvo y que se utilizan ocasionalmente dependiendo del tipo de material utilizado<sup>1,4</sup>.

Los métodos de fabricación para la elaboración de tabletas son los siguientes:

- a) **GRANULACION HUMEDA.** Es el proceso en el cual un líquido es adicionado a un polvo o mezcla de polvos bajo agitación para producir una aglomeración o gránulos.
- b) **COMPRESION DIRECTA.** Es un procedimiento de fabricación que ofrece simplicidad, economía y mayor velocidad en la producción. Actualmente se producen excipientes y activos con granulometría definida.
- c) **GRANULACION SECA.** Es una técnica alternativa en donde ciertos activos pueden compactarse sin ayuda de aglutinantes en solución. Hoy en día constituye

uno de los métodos de manufactura para antibióticos y principios activos muy sensibles a la humedad.

**d) COPRECIPITACION.** Es un procedimiento donde se efectúa la combinación fármaco-excipiente los cuales son disueltos por separado en algún disolvente y posteriormente mezclados para finalmente evaporar el disolvente<sup>6</sup>

### **3. LIBERACION SOSTENIDA**

#### **3.1. HISTORIA**

En los años 30 se introdujo el primer producto oral de liberación sostenida por los laboratorios SMITH KLINE y FRENCH bajo el nombre comercial de **Spansule**; el producto consistía en ciertos gránulos recubiertos de varias capas de ceras naturales tales como cera de abeja y monostearato de glicerilo; de tal forma que la liberación de este ingrediente se regulaba paulatinamente representado con ello el pilar de la tecnología farmacéutica.

Anterior a Spansule un gran número de productos con recubrimiento entérico fueron introducidos en el mercado; desafortunadamente algunos de los productos no funcionaban de la manera diseñada y la dosis de principio activo no siempre se liberaba. Spansule fué un éxito y rápidamente otras compañías fabricaron sus propios productos de liberación sostenida, no teniendo el mismo éxito debido a un gran número de problemas y conceptos que no fueron considerados, entre ellos:

- a) El concepto de vida media no fué comprendido.
- b) En el área biofarmacéutica y farmacocinética el papel de la disolución en la absorción del fármaco no fué postulada.

c) La utilización de estándares para facilitar la manufactura y el control de calidad no se consideró.

La biofarmacéutica y la farmacocinética tuvieron un desarrollo gradual por lo que se encontró que los productos de liberación sostenida existentes en el mercado en los años 30 no estaban bien diseñados y por muchos años esta área quedó estancada. Ya en 1961 es cuando se populariza y comercializa el llamado Contac<sup>7</sup>.

### 3.2. DEFINICION

Existe una gran controversia respecto al concepto que se tiene de este tipo de formulaciones pues algunos autores como Nicholas G. Lordi mencionan que la liberación sostenida, liberación calculada, almacenamiento y formas de dosificación de reposición, son términos utilizados para identificar fármacos cuyo sistema de liberación es diseñado para alcanzar un efecto terapéutico prolongado por medio de su liberación continua del principio activo en un periodo de tiempo extendido después de la administración de una sola dosis. En caso de fármacos administrados oralmente, este periodo se mide en horas y depende críticamente del tiempo de residencia de la forma farmacéutica en el tracto gastrointestinal<sup>8</sup>.

Aunque estos términos han sido utilizados indistintamente, el término liberación sostenida pertenece a formas farmacéuticas que proveen de una rápida absorción de la dosis, seguida de una gradual liberación del medicamento por un largo periodo de tiempo; el objetivo de estas formas de dosificación es alcanzar inicial y rápidamente un nivel terapéutico en sangre y posteriormente mantener el nivel con la liberación continua de la dosis. Idealmente los niveles de fármaco en sangre resultantes deberían mantenerse en el rango terapéutico sin presentar los picos y valles observados en tabletas de acción repetida o normal. Las

preparaciones de acción prolongada proveen de una lenta liberación del fármaco que proporciona una larga duración del efecto en comparación de una forma farmacéutica normal; estas difieren de las de liberación sostenida en que la dosis inicial no se libera rápidamente y finalmente el término acción repetida se refiere a las tabletas diseñadas para liberar una dosis inmediata y una segunda dosis después de un periodo de tiempo transcurrido, sin embargo estas formas farmacéuticas no son diseñadas para mantener continuos y constantes niveles de fármaco en plasma, en su lugar proveen los usuales picos y valles. Ver figura 1,2<sup>a</sup>.

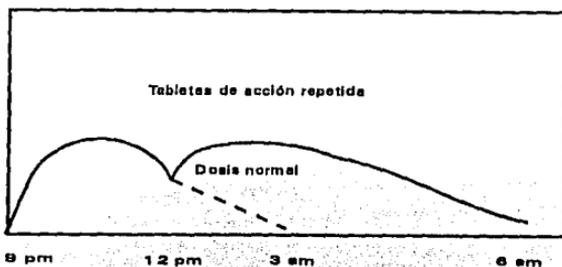


fig 1

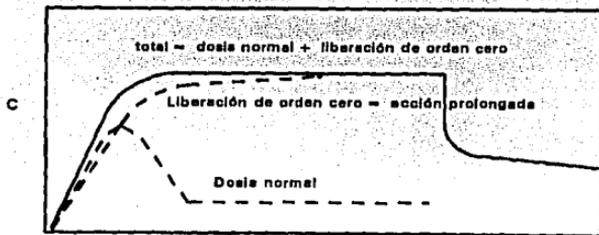


fig 2

La Fig. 1 y 2 muestran la curva hipotética de nivel del fármaco en sangre vs tiempo, para tabletas de acción repetida, liberación sostenida y acción prolongada.

**El objetivo de la tecnología de la liberación sostenida es producir un fármaco que se administre una sola vez y que proporcione una constante infusión del mismo optimizando con ello la terapia, en comparación con las formas convencionales.**

### **3.3. VENTAJAS Y DESVENTAJAS**

**Las formas de liberación sostenida ofrecen varias ventajas sobre las formas convencionales. Básicamente éstas pueden ser consideradas en dos categorías:**

- a) Los beneficios por conveniencia**
- b) Los beneficios terapéuticos**

**En términos de conveniencia los productos de liberación sostenida son ventajosos debido a que el paciente requiere tomar con menos frecuencia el medicamento; por tanto, el número de dosis se reduce.**

**Terapéuticamente un incremento en el período en que se mantiene la dosis a nivel sanguíneo resulta más beneficioso. Estos productos podrían ser ventajosos cuando el pico más alto de los niveles del fármaco en plasma resulta tóxico o cuando los niveles de fármaco en sangre son mínimos. La velocidad de liberación sostenida puede también proveer la absorción bucal y frecuentemente disminuir la irritación a nivel gastrointestinal. El tratamiento con este tipo de producto es a la larga más económico.**

**Desafortunadamente muchas de estas ventajas potenciales pueden no**

alcanzarse en la realidad, puesto que existe una gran diferencia de variables fisiológicas que están envueltas en la absorción y en la eliminación del fármaco, lo que trae como consecuencia que la proporción de liberación del fármaco se modifique con cada individuo.

Una de las desventajas que presentan las formas farmacéuticas de este tipo es que contienen de dos a tres veces la dosis de preparaciones convencionales lo cual podría ocasionar una total liberación de principio activo y llegar a niveles tóxicos<sup>9</sup>.

#### **3.4. CARACTERISTICAS QUE DEBEN SER CONSIDERADAS PARA UTILIZAR UN FARMACO EN UNA FORMA DE LIBERACION SOSTENIDA**

Existen numerosas características que deben ser consideradas para que un fármaco pueda ser preparado como forma de liberación sostenida algunas de estas son:

- a) Fármacos muy solubles o de baja solubilidad en agua. Es importante tomar en cuenta esta característica puesto que la disolución de los fármacos es difícil de controlar y más en aquellos pobremente solubles.
- b) Fármacos que requieren grandes dosis. Al requerir grandes dosis se producen preparaciones muy voluminosas que son difíciles de deglutir.
- c) Fármacos con pobre o nula absorción. Son menos absorbidos cuando se

disentan para una forma de liberación sostenida.

### **3.5. DISEÑO**

Las bases teóricas para el diseño de una forma de dosificación sostenida, se basan en la farmacocinética del principio activo que se pretende utilizar, así como también en el aprovechamiento del control de su acción. La optimización de formas de liberación sostenida requieren de una minimización del total de la liberación del fármaco y maximización de la duración.

### **3.6. METODOS PARA OBTENER LA LIBERACION**

Existen cinco métodos para lograr la liberación sostenida, éstos son:

- a) **Desintegración controlada.** Se elabora la forma farmacéutica variando el espesor del recubrimiento. El material de recubrimiento está elaborado con grasas que facilitan la desintegración en el intestino y no en el estómago.
  
- b) **Técnica de erosión.** Se basa en gránulos incrustados en una matriz cerosa, que se desgasta lentamente cuando pasa a través del tracto gastrointestinal, exponiendo el fármaco gradualmente y prolongando así la disolución .

c) **Acarreadores con poros inertes.** Consiste en introducir el fármaco a una matriz intacta e insoluble; esta matriz es generalmente un polímero en el cual el fármaco está atrapado y el compuesto activo se libera lentamente para ser expuesto en el tracto gastrointestinal. Las formulaciones pueden prepararse por compresión del fármaco granulado con la matriz polimérica. Otro método es adicionar el polímero insoluble líquido a una solución acuosa del fármaco.

d) **Complejos insolubles.** El principio activo es combinado con ácido tánico o poligalacturónico para formar un complejo ligeramente soluble o insoluble. En presencia de electrólitos o fluidos gastrointestinales, estos compuestos se disocian lentamente dando como resultado la liberación gradual del fármaco.

e) **Resinas de cambio iónico.** Envuelve la formación de un complejo de una forma iónica del fármaco con una resina insoluble. En presencia de otros iones, este complejo se disocia y el fármaco libre es absorbido; los iones son suministrados para ser intercambiados con fluidos gastrointestinales. La proporción de la disolución de los complejos y las formas farmacéuticas es moderadamente constante. Esta proporción está diseñada en función de la concentración de los iones aprovechables para el intercambio con los fluidos gastrointestinales<sup>9,10</sup>.

### 3.7. MATRICES

En las dos últimas décadas se ha hecho extremadamente popular el uso de

matrices en la preparación por la técnica de erosión y acarreadores con poros inertes de tabletas de liberación sostenida para principios activos solubles e insolubles en agua, el primer reporte del uso de matrices de celulosa aparece en 1962.

### 3.7.1. DEFINICION

La matriz polimérica es un sistema heterogéneo compuesto de una fase continua (el polímero) con una fase discontinua (el fármaco) como partículas dispersas uniformemente a través de la matriz. Inicialmente podría suponerse que están distribuidos en forma de esferas en la matriz<sup>11</sup>.

### 3.7.2. MATERIALES QUE PUEDEN SER UTILIZADOS

Existen tres tipos de materiales que pueden ser utilizados como matriz en las tabletas de liberación sostenida.

La primera clase consta de formas retardantes insolubles o matrices esqueleto; dentro de esta clase se encuentra el eudragit NE30D. El mecanismo por el cual se libera el principio activo es por difusión a través de los poros de la matriz. Carfi et al reportan que copolímeros en solución de Eudragit RL y RS poseen buenas propiedades de transporte y gran cantidad de grupos hidrofílicos lo que contribuye a que la liberación se efectúe por difusión<sup>12</sup>.

El segundo grupo representa materiales insolubles en agua potencialmente erosionables; un ejemplo de este grupo es el alcohol estearílico, ácido esteárico, monoestearato de propilenglicol, cera de carnauba etc. La liberación del principio activo en este tipo de matriz se logra mediante una ligera erosión de la tableta en contacto con los fluidos biológicos.

La tercera clase consta de matrices hidrofílicas. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es una matriz de este tipo. Hober Dale y Christensen propusieron que el mecanismo de liberación que ejerce HPMC es controlar la difusión del fármaco y la

formación del gel que se forma alrededor de la tableta. También pertenecen a esta clase el alginato de sodio, la hidroxietilcelulosa (HEC) y la carboximetilcelulosa (CMC). Para esta última el mecanismo de liberación del fármaco es por una combinación de difusión a través de la barrera del gel viscoso y la erosión de la superficie de la red formada por la CMC<sup>12</sup>.

Los mecanismos por los cuales el principio activo puede ser liberado de la forma farmacéutica se representan en la fig 3.

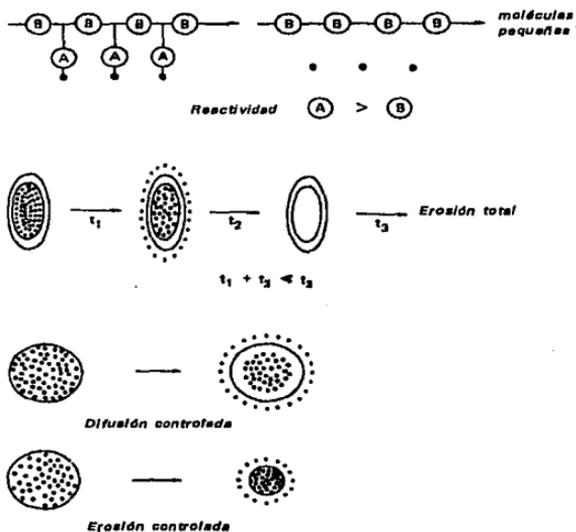


Fig 3. Representación esquemática de los mecanismos de liberación

#### 4. DISOLUCION

En los últimos años ha tomado mayor importancia la disponibilidad del fármaco, ésta es usualmente determinada por la proporción de liberación de la forma farmacéutica. La liberación del fármaco de este sistema está gobernado por procesos tales como la absorción del fármaco por otros componentes del sistema, la difusión del fármaco, la proporción de liberación del fármaco y otros factores.

Parrott et al indican claramente la importancia de la cinética de disolución en la disponibilidad del fármaco en el cuerpo. Nelson reporta que la proporción de disolución de los fármacos puede ser un paso limitante en el proceso de absorción en su estado físico cuando es introducido al cuerpo<sup>13</sup>.

##### 4.1. DEFINICION

La disolución es un proceso en el que un sólido cambia de su estado agregado a una dispersión molecular o solución, siendo un proceso inverso a la cristalización; efectuado por reacciones heterogéneas.

En las formas de liberación sostenida es obligatorio demostrar las características de liberación de los principios activos por medio de métodos "in vitro" e "in vivo" por lo tanto es importante desarrollar experimentos "in vitro" que puedan utilizarse para predecir la biodisponibilidad del principio activo de las formas de dosificación de liberación sostenida; proveer el control necesario del proceso,

determinar las características de estabilidad del producto liberado y facilitar cierta regulación en las determinaciones respecto a los cambios de formulación. El método de disolución "in vitro" es una imitación de la disolución "in vivo" que proporciona la absorción controlada del fármaco en las formas sólidas de dosificación. Dependiendo del pH del tracto gastrointestinal y el grado de ionización de la molécula del fármaco se puede presentar un profundo efecto en la absorción para fármacos si estos son ácidos débiles, puesto que a medida que aumenta el pH (se alcaliniza el medio) mayor es la fracción ionizada y menor la no ionizada, es decir que disminuye la absorción y aumenta la eliminación<sup>14</sup>.

#### **4.2. MODELOS DE LIBERACION SOSTENIDA**

Los modelos matemáticos son un paso preliminar muy importante en el desarrollo de una forma de liberación sostenida, sin embargo éstos no son muy utilizados durante dicha fase, debido a la complejidad que se presenta para los sistemas erosionables<sup>15</sup>.

##### **4.2.1. CINETICA DE LIBERACION ORDEN CERO**

En sistemas de liberación controlada que liberen el principio activo por una cinética de orden cero es considerado como un sistema ideal para mantener los niveles de fármaco constantes. Esto se basa en la suposición de que la absorción del

fármaco ocurre rápidamente a través del tracto gastrointestinal y sólo la proporción de eliminación es la que dirige la velocidad a la cual el fármaco debería ser liberado de la forma farmacéutica<sup>16,17</sup>.

Se tiene una cinética de orden cero cuando la liberación de la forma de dosificación es independiente de la cantidad de fármaco liberado en el sistema.

Korsmeyer et al derivaron la simple relación que es muy utilizada para describir la liberación de sistemas poliméricos con desviaciones de la difusión de la ley de Fick y los que siguen el comportamiento no Fickiano de acuerdo a la siguiente ecuación<sup>18</sup>.

$$Mt/M_{\infty} = kt^n$$

Donde:

$Mt/M_{\infty}$  = fracción liberada del fármaco

t = tiempo de liberación

K = constante que incorpora la estructura y las características geométricas de la tableta

n = exponente difusional indicativo del mecanismo de liberación para orden cero tomando un valor de uno.

El Ketoprofen y la Metoclorpramida son ejemplos de fármacos que pueden seguir una cinética de este tipo de acuerdo a estudios preliminares cuando se utiliza HPMC y Policarbopil respectivamente como material formador de la matriz<sup>19</sup>.

#### 4.2.2. CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE HIGUCHI

Dos mecanismos de liberación en estos sistemas han sido tratados.

- a) Extracción del medicamento por un proceso difusional simple a través y desde la envoltura de la matriz homogénea.
- b) Filtrado del medicamento por el fluido del baño el cual es capaz de entrar a la fase matriz-fármaco a través de poros, rupturas y espacios intergranulares<sup>29</sup>.

Estos dos mecanismos se representan en la fig 4.

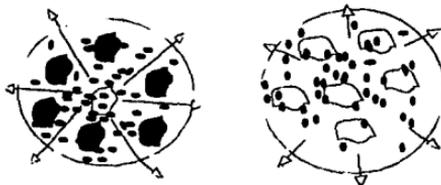


Fig 4. Matriz granular y homogénea

En un sistema que utiliza matrices homogéneas originalmente sugerida por Higuchi, se establece que la cantidad de fármaco liberado después de un tiempo por unidad de área expuesta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

$$W_r / t^{1/2} = S [ D_0 (2W_0/V - C_0) ]^{1/2} \dots 1$$

**Donde:**

**D = coeficiente de difusión**

**C<sub>0</sub> = solubilidad del fármaco en la matriz**

**W<sub>r</sub> = cantidad de fármaco liberada en el tiempo t**

**W<sub>0</sub> = cantidad inicial de fármaco**

**S = área difusional efectiva**

**V = volumen efectivo de la matriz**

Sin embargo la solubilidad del fármaco afecta el mecanismo de liberación de la matriz polimérica, quedando así que la liberación de fármacos insolubles en una matriz inerte se describe por la siguiente ecuación.

$$W_r / t^{1/2} = S [ DE_0 (2W_0/V - T_0) ]^{1/2} \dots 2$$

**E = porosidad de la matriz**

**T = tortuosidad de la matriz**

En este modelo el fármaco es disuelto por acción de la filtración del disolvente con entrada a la matriz a través de los capilares y la proporción de fármaco liberado depende de la proporción difundida y no de la proporción de disolución del sólido. Las suposiciones que se derivan de la ecuación 2 son:

1. La condición estable- pseudoestable es mantenida durante los procesos de liberación
2. Las partículas del fármaco son relativamente pequeñas en comparación con la distancia promedio de difusión y están uniformemente distribuidas en la matriz
3. El coeficiente difusional permanece constante y no hay interacción entre el fármaco y la matriz.

Para los fármacos con alta solubilidad cuando la matriz esta hidratada se aplica la siguiente expresión.

$$Wr/t^{1/2} = 2W_0 (S/V) (D^1/\pi)^{1/2} \quad \dots 3$$

$$D^1 = D/T$$

Generalmente la ecuación 2 y 3 describen la liberación del fármaco bajo condiciones de dilución ideal infinita (perfectas sink) hasta una cantidad menor al 30 % de la dosis inicial, sin embargo los términos S y V corresponden al área de superficie y volumen de la tableta son mayores que los valores correspondientes antes de invertirlos al disolvente; dado que la matriz hidratada se hincha. En el caso de matrices homogéneas el fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo de tal forma que la ecuación 2 se simplifica a :

$$Q = Kt^{1/2}$$

Donde

Q = cantidad de principio activo liberado

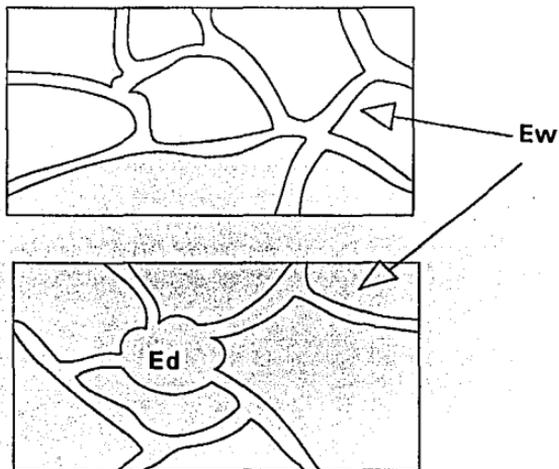
K = constante cinética

t = tiempo

Esta ecuación también es aplicable a matrices granulares donde la liberación del fármaco es por difusión controlada.  $K$  permanece constante en el proceso de filtración.

En la práctica frecuentemente se encuentra una relación lineal entre la cantidad de fármaco liberada y la raíz cuadrada del tiempo, siendo válida sólo en la parte de la curva de disolución que va del 75 al 80 % del tiempo para completar la liberación del fármaco<sup>13</sup>.

El diagrama representativo de la liberación que se ajusta al modelo de Higuchi se ilustra en la fig 5.



$Ed$  = Fármaco ,  $EW$  = Canales de aire a través de la matriz

Fig 5. Diagrama representativo de la liberación del modelo de Higuchi

Algunos ejemplos de fármacos que pueden seguir este modelo son: Fenbufen, Ketoprofen, Ibuprofen y Alclofenac cuando se utiliza como material formador de la matriz etil celulosa y resinas acrílicas, Metronidazol con HPMC de acuerdo a estudios preliminares<sup>11,21</sup>.

#### 4.2.3 CINÉTICA DE LIBERACION PRIMER ORDEN

La mayoría de las formulaciones de liberación sostenida no liberan el principio activo a velocidad constante, lo que trae como consecuencia que no exista una cantidad de fármaco constante en los niveles sanguíneos y que disminuya conforme transcurre el tiempo. En muchos casos la aparición del fármaco en el sitio de absorción puede describirse por una cinética de primer orden en la cual la proporción de liberación del principio activo está en función sólo de la cantidad de fármaco que permanece en la forma de dosificación. Siendo rápida inicialmente y decreciendo al final. La ecuación que describe dicho modelo es<sup>5</sup>:

$$\log m = \log m_0 - kt/2.303$$

Donde

$m$  = cantidad de principio activo liberado

$m_0$  = cantidad inicial de principio activo

$k$  = constante cinética

$t$  = tiempo

Recientemente, en la literatura se describe que el Ibuprofen sigue una cinética de primer orden en tabletas para uso sublingual<sup>22</sup>.

#### 4.2.4. MODELO DE LANGENBUCHER

Para obtener la ecuación que obedece este modelo se toman en consideración las siguientes suposiciones:

- Las muestras tienen forma esférica
- El fármaco está disperso dentro de una gota o perla (partícula rodeada de una cantidad determinada de disolvente).
- La liberación del fármaco es controlada por erosión de la perla. En la fig 6. Se muestran los mecanismos de erosión que pueden ser llevados a cabo.

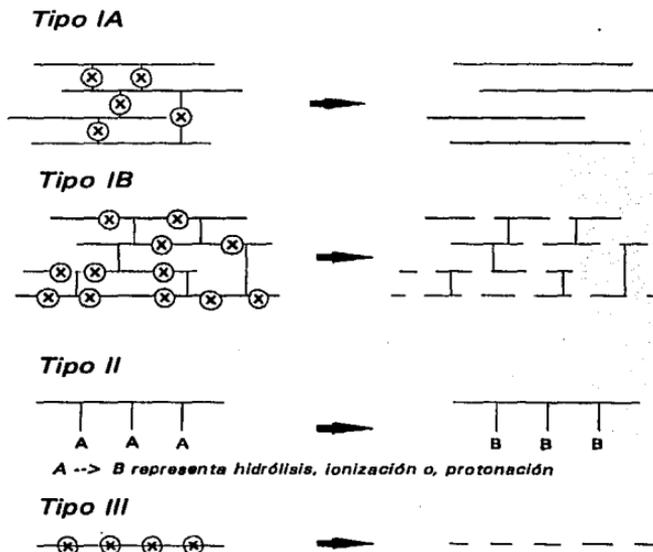


Fig 6. Representación esquemática de mecanismos de erosión

d) La proporción de erosión de la perla es proporcional al área externa actual de ésta.

e) El peso inicial de la perla y el volumen del líquido son tomados dentro de la concentración del fármaco en la solución y se puede establecer al final del proceso de liberación.

Después de un tratamiento matemático se llega a la siguiente ecuación:

$$(m / m_0)^{1/2} = 1 - kt$$

Donde :

$m$  = Cantidad liberada en el tiempo  $t$

$m_0$  = Cantidad de fármaco inicial

$k$  = constante cinética

$t$  = tiempo

Un ejemplo de fármacos que se ajustan a dicho modelo es el Salicilato de Sodio, utilizando como matriz Gelucire 46-7 (mezcla de ésteres grasos)<sup>24</sup>.

#### 4.2.5. OTROS MODELOS

Ecuación modificada de Langenbucher

$$\ln [ (1 - m / m_0)^{1/2} ] = a \ln K + a \ln t$$

**Donde:**

**$m$**  = Cantidad liberada en el tiempo  $t$

**$m_0$**  = Cantidad de fármaco inicial

**$K$**  = constante cinética

**$t$**  = tiempo

Otro modelo sugiere dos mecanismos de liberación competitivos el primero una liberación difusional Fickniana , el segundo una liberación por expansión. La liberación Fickniana ocurre por la difusión molecular del fármaco debido a un gradiente potencial químico. La liberación por expansión está asociada a un mecanismo de transporte del fármaco con una fuerza y un estado de transición del polímero hidrofílico e hinchamiento en agua por los fluidos biológicos.

La forma geométrica desvía el mecanismo usado, el valor  $n$  exponente en el caso del mecanismo de transporte es 2 veces mayor que en el mecanismo difusional Fickniano<sup>25</sup>.

La Indometacina y Teofilina siguen dicho modelo utilizando como matriz Etil celulosa<sup>26</sup>.

#### **4.3. FACTORES QUE INFLUENCIAN LA LIBERACION DE FARMACOS SOLIDOS DISPERSOS EN MATRICES INERTES**

a) **Selección de la matriz.** Para un estudio de este tipo es necesario obtener una

matriz con los mínimos requerimientos tales como ser inerte, insoluble, permanecer intacta durante el experimento, proveer una liberación sostenida por un tiempo razonablemente largo. Se busca que la gráfica de la concentración contra la raíz cuadrada del tiempo sea reproducible, pero puede ajustarse a otros modelos. Para cumplir esas características se ha observado que son mejores las matrices plásticas que las de tipo ceroso.

b) **Efecto de la concentración del fármaco incorporado a la matriz.** Este es un factor muy importante ya que frecuentemente se desea producir tabletas del mismo fármaco a diferentes concentraciones y se observa que cuando se cambia la concentración del fármaco se modifican otros factores de la ecuación de Higuchi, por lo que dicho comportamiento no produce la liberación esperada.

c) **Efecto de la solubilidad.** Frecuentemente se ha encontrado que una matriz que provee el perfil de liberación deseado para un fármaco, no proporciona el mismo perfil cuando se utiliza otro fármaco con diferente solubilidad por lo que es importante considerar que cada principio activo tiene un comportamiento diferente según lo predice la ley de proporcionalidad.

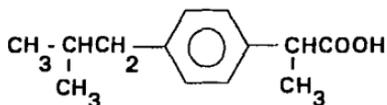
d) **Efecto de la dureza.** Numerosos estudios relacionados con la fuerza de compresión y dureza de la tableta respecto a la cantidad de fármaco liberado

reportan resultados dudosos. **Hanhim et al** muestran que la fuerza de compresión no afecta la proporción de liberación lo que comprueba lo mencionado por **Ford** en mezclas de prometacina hidrociorada y HPMC. **Huber et al** observaron que la dureza no afecta la liberación cuando ésta se evalúa por el método "in vitro". Mientras que **Earde et al** indican que la influencia de la fuerza de compresión es importante durante las primeras cinco horas de liberación de la tabletas de teofilina preparadas por modificación de matrices, resultados similares fueron obtenidos por **Brossar et al** <sup>27</sup>. Es probable que cada material o ingrediente activo involucre reacciones de naturaleza química que a un no han establecido el comportamiento real de los perfiles de disolución.

## 5. IBUPROFEN

### 5.1. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y FARMACOCINETICAS

Nombre: Acido - p - isobutifilfenilpropiónico



**Fórmula:**  $C_{13}H_{18}O_2$

**Descripción:** Polvo blanco o casi blanco y/o cristales con olor característico y ligero sabor picante, punto de fusión aproximadamente de  $70^{\circ} C$ .

**Enantiómeros:** Se ha mostrado recientemente en numerosas publicaciones que de los dos enantiómeros, el biológicamente activo es el S, por lo que la mezcla racémica presenta en este caso una ventaja ya que se observa que existe una inversión quiral de 20 a 25 % del enantiómero.

**Solubilidad:** Prácticamente insoluble en agua, soluble 1 en 1.5 partes de alcohol, 1 en 1 parte de cloroformo, 1 en 2 partes de éter, 1 en 5 partes de acetona, soluble en soluciones acuosas de hidróxidos y carbonatos.

**Cromatografía en capa fina:** El ibuprofen presenta un Rf de 1.2 cuando se utiliza como fase móvil hexano: ácido acético : acetato de etilo (1.5: 1:0.5).

**pKa:** 4.4

**Efectos tóxicos:** El ibuprofen es generalmente bien tolerado, pero puede causar náuseas, vómito, dispepsia, diarrea y ocasionalmente hemorragias gastrointestinales.

**Usos:** Se utiliza como antipirético y analgésico-antiinflamatorio en infecciones de vías respiratorias superiores, faringitis, laringitis, amigdalitis, bronquitis y otitis. Util en odontalgias, dismenorrea, tratamiento de artritis reumatoide, artritis aguda incluyendo el acceso de gota<sup>39</sup>.

**Absorción y destino:** El ibuprofen es absorbido en el tracto gastrointestinal. La concentración pico en la circulación ocurre aproximadamente a la media hora después de la ingestión. El ibuprofen se enlaza a proteínas plasmáticas y presenta una vida media aproximadamente de dos horas; se excreta rápidamente por la orina. Aproximadamente el 60 % de la dosis es recobrada por la orina como metabolito y en forma conjugada; se piensa que algo del ibuprofen es excretado por la heces.

**Dosis:** La dosis inicial para el tratamiento analgésico-antireumatoide es de 1.2 g diariamente en dosis divididas, reduciéndose después de 2 a 4 semanas,

manteniéndose con dosis de 200 mg de 3 a 4 veces al día. La dosis sugerida para uso analgésico y antipirético en niños es de 20 mg/ kg de peso dividida en tomas con dosis máxima de 500 mg al día.

#### **Parámetros farmacocinéticos**

- a) Concentración letal (mg/ l): no reportado
- b) Concentración tóxica en sangre (mg/l): > 100
- c) Promedio de la fase de equilibrio para aspirina:  
antipiréticos, analgésicos : 20-100 microgramos / ml  
antiinflamatorios: 100-250 microgramos/ ml  
concentración terapéutica máxima: no reportado  
concentración terapéutica mínimo: no reportado
- d) Biodisponibilidad (% ): no reportado
- e) Eliminación renal (% ): 1
- f) Proteína ligada (% ): 99
- g) Volumen de distribución (l/ kg ): 0.15-0.17
- h) Aclaramiento (ml/min/kg ): 0.75<sup>19</sup>

**NOTA:** En el promedio de la fase de equilibrio los datos reportados son de aspirina, debido a que se comporta farmacocinéticamente de manera similar al ibuprofeno

**Preparaciones farmacéuticas:** Se encuentra en el mercado en grageas de 200-400 mg,

mg, suspensión conteniendo 100 mg por cada 5 ml y en cápsulas conteniendo 400 mg.

## **5.2. MECANISMO DE ACCION**

La inflamación de los pacientes con artritis reumatoide, implica probablemente la combinación de un antígeno (gamaglobulina) con un anticuerpo (factor reumatoide) y complemento, causando liberación local de factores quimiotácticos que atraen a los leucocitos. Estos fagocitan los complejos de antígeno, anticuerpo y complemento liberando las enzimas lisosomales que dañan el cartilago y otros tejidos aumentando el grado de inflamación.

El ibuprofen inhibe a la enzima prostaglandinsintetasa (ciclogenasa) de quien dependen la síntesis de prostaglandinas, aunque los clásicos fármacos del tipo salicilatos, derivados de pirazolona, ácido propiónico, indometacina etc., bloquean la síntesis de prostaglandinas no inhiben la formación del principal metabolito quimiotáctico del ácido araquidónico y con lo cual se puede aumentar las concentraciones de este compuesto en los tejidos<sup>30</sup>.

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Las formas farmacéuticas de liberación sostenida son elaboradas por una variedad de razones, la más importante es crear una forma de dosificación, que reduzca la toxicidad y la incidencia de efectos adversos; también se desarrollan pensando en proveer una actividad terapéutica con un período de tiempo definido. Por lo antes mencionado y debido a que hasta 1991 el ibuprofen no existía en la presentación de liberación sostenida en el mercado de los Estados Unidos, se decidió diseñar una formulación para tabletas con este principio activo capaz de proveer un nivel sanguíneo constante con una duración hasta 12 horas después de su administración. Contribuyendo a la vez con este tipo de investigación a ser partícipes en el diseño de estas formas y ser más competitivos a nivel internacional, en el desarrollo de este tipo de tecnología; considerando que con el Tratado de Libre Comercio se requiere un mayor desarrollo científico y tecnológico.

Debido a efectos adversos que presenta la aspirina en particular la irritación gástrica que produce cuando se emplean grandes dosis, se han buscado compuestos alternativos y uno de estos fué el ibuprofen, el cual en 1974 se presentó como un medicamento viable dentro del grupo de los analgésicos no esteroideo.

Aunque ya en el mercado existen otros productos de liberación sostenida cuyos efectos terapéuticos son similares a los del ibuprofen, este último presenta la ventaja de tener un mayor efecto antiinflamatorio en comparación con otros medicamentos no esteroideos. Es por esto que se considera que cumple con las características requeridas para lograr un producto de liberación sostenida (una rápida absorción después de la administración oral, una vida media de 2 horas etc.) reduciendo con ello los problemas gastrointestinales que se pudieran presentar y el tiempo de dosificación, esto es se reduce de 3 tomas diarias de la forma convencional a 2 tomas al día.

## **7. OBJETIVOS**

### **\*OBJETIVO GENERAL**

**Desarrollar una formulación de tabletas de ibuprofen de liberación sostenida por medio de matrices granulares, que proporcione el efecto terapéutico por 12 horas continuas; evaluando tal liberación a través de un perfil de disolución y tratar de compararlo con algún modelo de disolución descrito en la literatura, los cuales son: orden cero, primer orden, Higuchi, Langenbucher y Langenbucher modificada.**

### **\*OBJETIVOS PARTICULARES**

- \*\* Realizar estudios de preformulación del principio activo con los excipientes más comunes y disponibles.**
- \*\* Realizar estudios de formulación para tabletas de ibuprofen de liberación sostenida.**
- \*\* Realizar perfiles de disolución para la formulación obtenida.**

## **8. HIPOTESIS DE TRABAJO**

Existe una gran variedad de matrices granulares que están contenidas en ingredientes tales como: polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol estearílico, hidroxietilcelulosa, eudragit, ácido esteárico, carboximetilcelulosa, etc., que son factibles de ser utilizados en la formulación de tabletas de liberación sostenida. De acuerdo con las características fisicoquímicas del ibuprofen, al efectuarse los estudios de preformulación y formulación se podrá establecer la matriz granular que proporcione las propiedades deseables de una forma farmacéutica de liberación sostenida con un período de 10 a 12 horas, que se adecue a un modelo matemático que permita describir el comportamiento excipiente-principio activo.

**9. MATERIAL****MATERIAL**

Matraces volumétricos

Pipetas graduadas

Pipetas volumétricas

Vasos de precipitado

Probetas

Microburetas

Crisoles

Soporte universal

Anillos

**EQUIPO**

Estufas de secado Riossa

Espectrofotómetro Perkin Elmer

Estufas de estabilidad Caisa

Tableteadora Stoks DB 2

Disolutor Elecsa

Duroméetro Erweka

Balanza analítica Mettler

Friabilizador Erweka

Mezclador planetario Erweka

Mezclador de corazas gemelas

Erweka

Balanza semianalítica Mettler

Rotap Modelo B

Lámpara UV Betrachter

Flujómetro Erweka

**REACTIVOS**

Hidróxido de sodio  
Fenolftaleína  
Acetona  
Cloroformo  
Eter  
Hidróxido de Potasio  
Acido Sulfúrico  
Nitrato de Plomo  
Acido Clorhídrico  
Peróxido de Hidrogeno  
Fosfato monobásico de potasio  
Hexano  
Acido acético

**MATERIAS PRIMAS**

Ibuprofen QUIMICA HOESCHT  
Almidón  
Lactosa  
Manitol  
Alginato de sodio  
Polivinilpirrolidona  
Talco  
Acido esteárico  
Aerosil  
Estearato de Magnesio  
Hidroxiopropilmetilcelulosa  
Avicel pH 105  
Avicel pH 102  
Primogel  
Veegum  
Hidroxiethylcelulosa  
Alcohol esteárico  
Eudragit NE30D  
Fumarato de estearilo  
Polietilenglicol

**Nota:** Todos los reactivos son grado QP y los excipientes grado farmacéutico

## **10. METODOLOGIA**

### **10.1. PREFORMULACION**

#### **10.1.1. CARACTERIZACION DEL IBUPROFEN**

##### **\*\* Propiedades físicas**

Se determinó el olor, color y sabor del ibuprofen por medio de un análisis organoléptico.

##### **\*\* Pureza del principio activo**

Esta se obtuvo por una valoración ácido-base utilizando como agente valorante hidróxido de sodio 0.1 molar y fenoftaleína como indicador.

##### **\*\* Prueba de solubilidad**

En esta prueba se utilizaron disolventes tales como acetona, cloroformo, éter, hidróxido de sodio 0.1 molar, hidróxido de potasio 0.1 molar, agua caliente y fría; ésta consistió en colocar 0.1 g de ibuprofen en un tubo de ensayo y posteriormente se adicionó de 0.5 en 0.5 ml hasta que el principio activo estaba disuelto.

**\*\* Punto de fusión**

Se efectuó por medio del Fisher Johns

**\*\* Determinación de sulfatos**

Se colocó un gramo de ibuprofen en un crisol puesto previamente a peso constante y se humectó con ácido sulfúrico concentrado, posteriormente se calcinó a la flama hasta la obtención de cenizas blanco- grisáceas; finalmente se colocó el crisol en una mufla a una temperatura de 800 °C hasta obtener un peso constante. Se procedió a calcular la cantidad de sulfatos presentes en el ibuprofen.

**\*\* Metales pesados**

**PREPARACION DE LA MUESTRA.** Se preparó una solución de ibuprofen al 10% p/v.

**PREPARACION DEL ESTANDAR.** Se realizó diluyendo 5ml de una solución estándar de plomo (20ppm) en 100ml de metanol.

**PROCEDIMIENTO.** A cada uno de los tubos nessler que contenían 12 ml de la solución estándar y muestra respectivamente, se les adicionó 2 ml de buffer de acetatos pH 3.5; se mezcló y adicionó 1.2 ml del reactivo de tioacetamida, se dejó

reposar por 2 min produciéndose un color café menos intenso en la muestra problema comparado con el del estándar.

#### **\*\* Identificación**

Esto se realizó mediante el método de espectrofotometría de infrarrojo (ver anexo)<sup>31</sup>.

#### **10.1.2. REOLOGIA DEL IBUPROFEN**

Se determinaron las siguientes propiedades reológicas

a) **Velocidad de flujo:** Se colocaron 15 gramos de principio activo en el embudo del flujómetro y se accionó el aparato para determinar el tiempo que tarda en fluir el polvo, posteriormente se realizó el cálculo para conocer la velocidad de flujo del ibuprofen de acuerdo a la siguiente fórmula:

**Vel. de flujo = g muestra/ tiempo que tarda en fluir la muestra**

b) **Angulo de reposo:** Se determinó midiendo la altura y la base obtenida por el desplazamiento del polvo cuando se determinó la velocidad de flujo.

**Angulo de reposo = arc tang 2h / d**

**h= altura del polvo desplazado**

**d= diámetro del polvo desplazado**

- c) **Densidad aparente y compactada:** Se realizó con una probeta de 50 ml la prueba consistió en llenar al volumen la probeta con el ibuprofen, en seguida se golpeó 10 veces la probeta desde una altura de 3 cm se tomó la lectura del desplazamiento del polvo y posteriormente se pesó, calculando finalmente las densidades por medio de las siguientes relaciones.

**D aparente= masa/ volumen aparente**

**D compactada= masa/ volumen compactado**

- d) **Determinación del índice de Carr (I.C.) y Hausner (I.H.):** Este se realizó utilizando las siguientes expresiones

**I.C = D compactada - D aparente/ D compactada \* 100**

**I.H = D aparente/ D compactada**

- e) **Humedad:** Se determinó por el método de Karl Fisher

### **10.1.3. COMPATIBILIDAD DEL IBUPROFEN CON LOS POSIBLES EXCIPIENTES**

a) **Efecto de la temperatura.** Se colocó un gramo de ibuprofen más un gramo de excipiente prueba dentro de ampollitas de vidrio de 3 ml, sellándose a la flama y colocándose a una temperatura constante de 50 °C por un período de 45 días.

b) **Efecto de la humedad.** Para observar este efecto se realizó el mismo procedimiento que el inciso anterior, sólo que antes de sellar cada una de las ampollitas se adicionó un ml de agua.

c) **Efecto de luz blanca.** Se prepararon las ampollitas como se describió anteriormente y se sometieron a luz blanca con una intensidad de 22 watts.

Transcurrido el período de tiempo, se analizó el contenido de cada una de las ampollitas previa observación visual y cromatografía en capa fina para determinar la existencia de posibles productos de degradación.

Para realizar la cromatografía se utilizaron placas de sílica gel HF 254, el sistema de elución utilizado fué hexano:ácido acético:acetato de etilo ( 1.5:1:0.5 ), tiempo de elución 10 minutos, sistema de revelado luz UV y la concentración de la muestra de 10 miligramos/ml aplicándose dos veces.

### **10.1.4. VIAS DEGRADATIVAS**

El ibuprofen fué sometido a hidrólisis ácida, hidrólisis básica y oxidación, con

ácido clorhídrico 0.1 N, hidróxido de sodio 0.1 N y peróxido de hidrógeno al 30% respectivamente. La determinación consistió en pesar un gramo de principio activo por triplicado colocándose cada muestra en ampollitas de 3 ml y posteriormente se adicionó a cada una de ellas un mililitro de la solución correspondiente, se sellaron las ampollitas y se sometieron a una temperatura de 50 °C, por un período de 45 días. Transcurrido este tiempo se analizó por cromatografía en capa fina.

## **10.2. FORMULACION**

### **10.2.1. SELECCION DE EXCIPIENTES**

La selección de excipientes se fundamentó con base a los resultados obtenidos de la compatibilidad y a la frecuencia con que son utilizados en la fabricación de tabletas. Las cantidades se establecieron de acuerdo a los rangos que se describen en la literatura. Los excipientes que resultaron ser los adecuados para el diseño de la matriz granular fueron Eudragit NE 30D y HPMC al 5.6 y 8.4 %. El procedimiento se describe a continuación :

- 1. Se determinó el punto de humectación para las formulaciones propuestas. Para eudragit se utilizó una solución aglutinante eudragit-agua y para HPMC agua.**
- 2. Se pesaron los excipientes para cada una de las formulaciones. Manteniendo**

constante una concentración de 500 mg de Ibuprofen.

3. Se tamizó el principio activo y los excipientes por malla 60, el lubricante se tamizó por malla 80.

4. Se mezcló ibuprofen, almidón y HPMC en el mezclador de corazas gemelas durante 15 minutos a 40 rpm. Para las formulaciones con eudragit se mezcló únicamente ibuprofen y almidón.

5. Se preparó la solución aglutinante eudragit-agua, o agua en el caso de HPMC a temperatura de 20 ° C.

6. La aglutinación de las mezclas de polvos se realizó en un mezclador planetario durante 5 minutos con solución aglutinante o agua según la formulación, con ayuda de una bomba peristáltica. Una vez terminada la adición de la solución aglutinante se dejó mezclar por 5 minutos más.

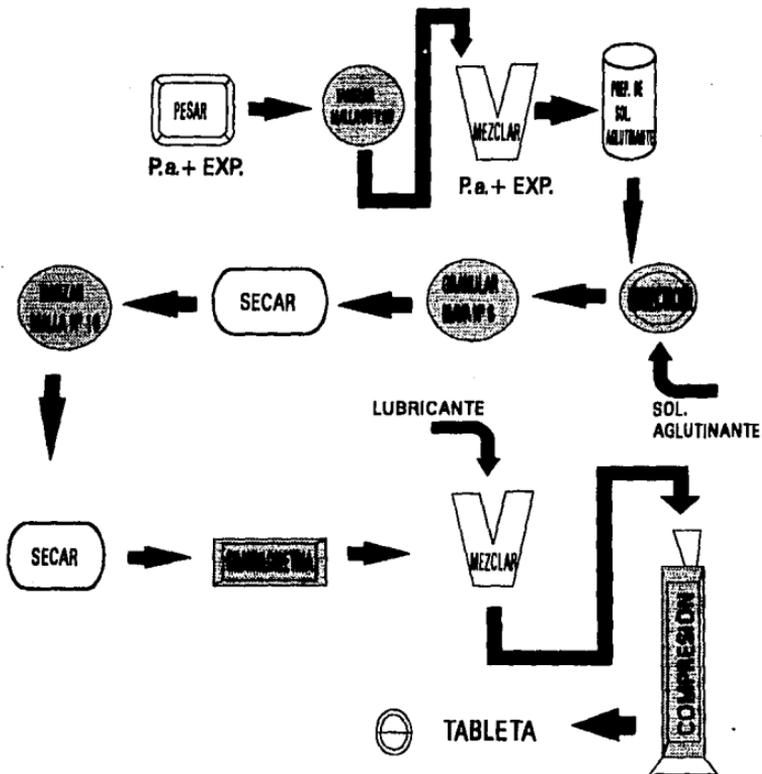
Previamente se realizaron experimentos de granulación a 5 y 10 minutos mediante un diseño factorial 2 por 2 para determinar una ecuación lineal que calculará la cantidad óptima de finos.

7. Se granuló manualmente por malla 6 (4mm).

8. Se secó el granulado en una estufa de secado por 5 horas a una temperatura de 50 a 60 °C (Este secado se efectuó para tener un mejor control de la cantidad de finos).
9. Se tamizó el granulado manualmente por malla 10 (2mm).
10. Se secó el granulado por aproximadamente 8 horas a una temperatura de 50-60°C.
11. Se determinó la granulometría y las propiedades reológicas de los granulados.
12. Se mezcló manualmente el granulado y lubricante por 15 minutos.
13. Se tabletearon los granulados a un peso de 600-620 mg.
14. Se realizaron las pruebas de control de producto terminado (aspecto físico, dureza, friabilidad, variación de peso y disolución ).

Esquemáticamente se representa el diagrama de flujo de la fabricación de tabletas de Ibuprofeno en la fig. 7

**Fig 7 Diagrama de fabricación de tabletas de ibuprofeno.** 44



Inicialmente se propuso a la Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Hidroxiethylcelulosa (HEC), Eudragit y alcohol estearílico como ingredientes formadores de la matriz a 5.6 % (nivel bajo) y 8.4 % (nivel alto), manteniéndose constante el porcentaje de almidón (8 %) y lubricante (3 %) fabricándose lotes de 100 g a los cuales se les determinaron propiedades reológicas y granulométricas. Se fabricaron las tabletas y se descartaron aquellas formulaciones que presentaron problemas durante el tableteo específicamente descabezado de la tableta y forzamiento de la máquina de compresión.

Es importante hacer notar que en las formulaciones de HEC y Alcohol estearílico se utilizó como solución aglutinante Polivinilpirrolidona al 30% (9.9 g en 33 ml de etanol).

De los resultados anteriores se llegó a la conclusión que para mejorar algunos aspectos de fragilidad del gránulo de las formulaciones en las que se utilizó eudragit como matriz granular se aumentó el porcentaje quedando como nivel bajo un 12.6 % y un nivel alto a una concentración de 18.9 %.

Nuevamente se fabricación lotes de HPMC y Eudragit NE 30D y se planteó el siguiente análisis factorial 2<sup>2</sup>.

	HPMC	Eudragit NE 30 D
Nivel bajo	5.6 %	12.6 %
Nivel alto	8.4 %	18.9 %

El análisis factorial originó 4 posibles formulaciones en las cuales se mantuvo constante la cantidad de principio activo (500 mg) y lubricante. A las tabletas obtenidas de las cuatro formulaciones se les realizó disolución y se descartaron aquellas que no cumplieran con el porcentaje liberado que establece la literatura ( 2 h 20 % , 4-6 h. de 40 al 60 % y 8 h. de 80 al 85 %).

Las formulaciones propuestas para obtener un perfil de disolución deseado; se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Formulaciones propuestas ( expresadas en porcentaje )**

Fórmula	Ibuprofen	Almidón	Aerosil	Estearato de Mg	HPMC	Eudragit NE 30 D
F1	83.33	8	1.5	1.5	5.6	-
F1 MOD 1	83.33	10.88	1.5	1.5	2.88	-
F1 MOD 2	83.33	9.4	1.5	1.5	4.2	-
F1 MOD 3	83.7	10.9	1.5	1.5	2.3	-
F'1	83.33	8	1.5	1.5	8.4	-
F2	83.33	8	1.5	1.5	-	12.6
F2 MOD 1	83.33	5.5	1.5	1.5	-	11.74
F'2	83.33	8	1.5	1.5	-	18.9

**\*\* DISOLUCION**

Se realizó el perfil de disolución por el método de canastilla, se tomaron 2 ml de muestra cada 15 minutos durante 8 horas, como medio de disolución se utilizó un buffer de fosfatos pH  $7.2 \pm 0.1$ ; la temperatura del medio de  $37^\circ\text{C}$  más menos  $1^\circ\text{C}$ , la velocidad de agitación de las canastillas de 100 rpm. Las muestras fueron diluidas con buffer para obtener absorbancias entre 0.1 - 0.9, tal como lo establece la ley de Lamber-Beer y se leyó espectrofotométricamente a 221.6 nm. Esta longitud de onda se obtuvo mediante un barrido de una solución estándar cuya concentración fue de 0.05 mg/ml. El estándar utilizado presentó una pureza de 100 %.

Para calcular la concentración de principio activo liberado se realizó una curva estándar utilizando como disolvente buffer de fosfatos. Las concentraciones utilizadas fueron de 0.003, 0.005, 0.007, 0.009, 0.01, 0.014, 0.018 y 0.019 mg/ml, cada punto se determinó por triplicado. El coeficiente de correlación fue de 0.9994 y la ecuación obtenida fue la siguiente:

$$y = 0.02306X - 0.000475$$

**10.2.2. PRUEBAS DE PRODUCTO TERMINADO****\*\* ASPECTO FISICO**

Esta prueba consistió en la observación visual de la tableta. Se tomaron como características la superficie, brillo, borde y laminación de la tableta.

**\*\* DUREZA**

La prueba consistió en determinar la dureza a 10 tabletas con ayuda del durométero erweka.

**\*\* FRIABILIDAD**

Para esta prueba se pesaron 20 tabletas, posteriormente se colocaron en el friabilizador y se dejaron rodar a 100 rpm por 15 minutos. Transcurrido dicho tiempo se pesaron las tabletas y se cálculo el por ciento de friabilidad<sup>12</sup>.

**\*\* VARIACION DE PESO**

Consistió en pesar de forma individual 20 tabletas. El peso no debía variar más del 5 % para 2 tabletas<sup>4</sup>.

## 11. RESULTADOS

### 11.1. PREFORMULACION

En las tablas que se presentan a continuación se muestran los resultados obtenidos de la caracterización del principio activo, reología y su compatibilidad con los excipientes.

Tabla 2. Resultados de caracterización del Ibuprofen.

PRUEBA	RESULTADO TEORICO	RESULTADO EXPERIMENTAL
Prop. físicas	polvo blanco o casi blanco con olor característico y ligero sabor picante	polvo blanco, inodoro e insípido
Tamaño de partícula		< a 200 micras
Pureza	95 - 105 %	100.22 %
Punto de fusión	75 - 77.5 ° C	74-76 ° C
Det. de sulfatos	0.1 %	0.1 %
Det. de metales pesados	10 ppm	menos de 10 ppm
Identificación	Espectro IR	concordante con el espectro de referencia

Tabla 2a. Resultados de solubilidad

PRUEBA	RESULTADO TEORICO	RESULTADO EXPERIMENTAL
Solubilidad	prácticamente insoluble en agua, soluble 1 en 1.5 partes de alcohol, 1 en 1 parte de cloroformo, 1 en 2 partes de éter, 1 en 5 de acetona, soluble en soluciones de hidróxidos y carbonatos	soluble en acetona, cloroformo, éter, NaOH, KOH, insoluble en agua fría y caliente

Tabla 3. Resultados de reología del ibuprofen

	RESULTADO TEORICO	RESULTADO EXPERIMENTAL
Velocidad de flujo	ver tabla 3a	no fluye
Angulo de reposo	30 - 37°	44.4°
Densidad aparente	-	0.3548
Densidad compactada	-	0.4548
Indice de Carr	Ver tabla 3b	malo
Indice de Hausner	Ver tabla 3b	regular
Humedad	1 % para polvos	1.1545%

**Tabla 3a. Valores descritos para la velocidad de flujo de algunos granulados**

Valor (g/s)	De acuerdo a :
17.85	Lasix
16.90	Daonil
14.49	Frutal
7.51	Festale
11.62	Dolipol

**Tabla 3b. Valores teóricos de índices de Carr y Hausner (para compresión de un polvo o granulado)**

INDICE DE CARR	INDICE DE HAUSNER	DECISION
4- 12.3	1.13	Excelente
—	1.16	Muy bueno
12.5- 15.8	1.20	Bueno
15.8- 18.5	1.24	Regular
18.5	1.45	Pobre

Tabla 4. Resultados de la prueba de compatibilidad por observación visual

P.A más. excipiente	temperatura 50°C	humedad	luz blanca
Almidón	-	-	-
Lactosa	-	-	-
Manitol	-	-	-
Alginato de sodio	cambio ligero de color	cambio ligero de color	-
PVP	formación de una interfase amarilla	-	-
Talco	-	-	-
Acido estárico	cambio ligero de color	-	-
Aerosil	-	-	-
Estearato de magnesio	-	-	-
CMC	cambio ligero de color	cambio ligero de color	-
Avicel pH 105	-	-	-
Avicel pH 102	-	-	-
Primogel	-	-	-
Veegum	-	-	-
HEC	-	cambio ligero de color	-
Alcohol estearílico	formación de un gel	formación de un gel	-
HPMC 6 cps	cambio ligero de color	-	-
Eudragit NE 30 D	-	-	-
Fumarato de estearilo	-	-	-
PEG	-	-	-

-Indica que no hay cambio comparado con una muestra inicial

Tabla 4a. Resultados de la prueba de compatibilidad por cromatografía en capa fina

P.A. más excipiente	Temperatura 50 °C	Humedad	Luz blanca
Almidón	-	-	-
Lactosa	-	-	-
Manitol	-	-	-
Alginato de sodio	-	+	-
P.V.P.	-	+	-
Talco	+	+	-
Acido esteárico	+	+	-
Aerosil	-	-	-
Estearato de magnesio	-	-	-
C.M.C.	+	+	+
Avicel pH 101	-	+	-
Avicel pH 102	-	-	-
Primojel	+	+	-
Veegum	+	-	-
Hidroxiethylcelulosa	-	-	-
Alcohol estearílico	-	-	-
HPMC 6 cps	-	-	-
Eudragit NE 30 D	-	-	-
Fumarato de estearilo	+	+	-
PEG	+	+	-

- Indica que no existe interacción

+ Indica que existe interacción

**RESULTADOS DE VIAS DEGRADATIVAS**

El ibuprofen no mostró indicios de degradación ácida, básica y reacción de oxidación.

**11.2. FORMULACION**

En las tablas 5a y 5b se muestran los resultados correspondientes a las propiedades reológicas y granulométricas de las formulaciones propuestas inicialmente.

Tabla 5a Propiedades reológicas de las formulaciones propuestas inicialmente

LOTE	MATRIZ %	DENSIDAD APARENTE (g/ml)	DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)	ANGULO DE REPOSO
F1	HPMC (5.6)	0.3644	0.4048	30.96
F'1	HPMC (8.4)	0.3590	0.3988	33.96
F2	Eudragit (5.6)	0.3094	0.3966	34.99
F'2	Eudragit (8.4)	0.3120	0.4105	34.99
F3	Alcohol estearílico (16.6)	0.4024	0.4280	27.47
F4	HEC (5.6)	0.3812	0.4143	28.36

Tabla 5a continuación

LOTE	MATRIZ %	INDICE HAUSNER	INDICE CARR	VEL. DE FLUJO (g/s )	DECISIÓN
F1	HPMC(5.6)	1.11	9.98	6.9	Excelente
F'1	HPMC(8.4)	1.11	9.97	8.2	Excelente
F2	Eudragit (5.6)	1.28	23.24	8.1	Regular- pobre
F'2	Eudragit (8.4)	1.31	23.99	13.1	Regular- pobre
F3	Alcohol estearílico (16.6)	1.06	10.2	10.2	Excelente
F4	HEC (5.6)	1.08	5.7	5.7	Excelente

**Tabla 5b. Propiedades granulométricas de las formulaciones propuestas inicialmente**

LOTE	MATRIZ %	CANTIDAD DE FINOS %
F1	HPMC (5.6 )	9.3
F'1	HPMC (8.4 )	8.3
F2	Eudragit (5.6 )	19.8
F'2	Eudragit (8.4 )	29.9
F3	Alcohol estearílico (16.6 )	5.54
F4	HEC (5.6 )	8.9

**\*\*DETERMINACION DEL PUNTO DE HUMECTACION**

Para obtener el punto de humectación en las formulaciones a base de eudragit se necesitaron de 60 a 63 ml de solución aglutinante para el nivel bajo y de 61 a 67 ml para el nivel alto, mientras que para las formulaciones de HPMC se necesitan de 70 a 77 ml de agua para el nivel bajo y para el nivel alto de 73 a 79 ml; estos valores se establecieron para un lote de 100 g.

**ECUACION DE CORRELACION DE LA VARIABLE QUE PREDICE LA CANTIDAD DE FINOS**

Para la obtención de dicha ecuación se consideró el nivel alto (8.4 %) y el nivel bajo (5.6 %) a dos tiempos de granulación 5 y 10 min., obteniéndose la siguiente ecuación general cuando se utiliza HPMC.

$$Y = 10.03 - X_1 - 1.23 X_2 + 0.5 X_1 X_2 + C$$

Donde :

$X_1$  = porcentaje de la matriz

$X_2$  = tiempo de granulación

A continuación se tabulan los valores estimados de tiempos de granulación y concentraciones

TIEMPO		CONCENTRACION		C
7 minutos	0.7	2.3%	1.43	13.25
5 minutos	-1	2.88%	1.94	12.83
5 minutos	-1	4.2%	1.33	9.74

Ecuación general cuando se utiliza Eudragit NE 30 D obtenida bajo las mismas consideraciones mencionadas para HPMC .

$$Y = 20.16 + 3.26X_1 + 4.69X_2 + 1.79X_1X_2 - C$$

## Valores de C a diferentes tiempos y concentraciones

TIEMPO		CONCENTRACION		C
5 minutos	-1	11.74%	0.478	8.47
5 minutos	-1	12.6%	0.444	3.90
5 minutos	-1	18.9%	0.2912	1.00

**Nota:** Los valores mostrados en la parte inferior de cada celda corresponden al valor que se sustituirá, en la ecuación general para conocer la cantidad de finos estimados.

**\*\* PRUEBAS COMO PRODUCTO TERMINADO DE LOS LOTES  
PROPUESTOS INICIALMENTE**

**Tabla 6 Resultados de las pruebas como producto terminado**

LOTE	MATRIZ %	FRIABI LIDAD %	PROM. DUREZA	DESV. STD DUREZA	VARIA CION DE PESO	DESV. STD VAR DE PESO
F1	HPMC 5.6	1.012	9.75	1.27	*	19.74
F1	HPMC 8.4	0.5846	13.6	0.579	*	8.60
F2	Eudragit 5.6	11.34	5.2	1.512	*	7.5
F2	Eudragit 8.4	8.32	4.9	1.3090	*	12.77
F2	Eudragit 12.6	4.22	5.45	1.91	*	
F2	Eudragit 18.9	2.26	4.25	1.43	*	
F3	Alcohol estearílico 16.6	NO	SE	PUDO	TABLE	TEAR
F4	HEC 5.6	NO	SE	PUDO	TABLE	TEAR

\* Significa que cumple con los límites establecidos para variación de peso según la USP XXII ( $600 \pm 30$  mg)

**\*\* DISOLUCION DE LAS POSIBLES FORMULACIONES**

**Tabla 7** correspondiente a los porcentajes de disolución de las formulaciones obtenidas del análisis factorial y las modificaciones realizadas.

**Porcentaje liberado en horas**

LOTE	MATRIZ %	2	4	6	8	DECISIÓN
F1	HPMC 5.6	12.39	20.62	26.30	---	A
F'1	HPMC 8.4	9.4	16.16	19.12	---	A
F2	Eudragit 12.6	7.8	53.4	62.42	72.12	B
F'2	Eudragit 18.9	27.05	36.36	44.51	---	A
F1 MOD 1	HPMC 2.8	33.63	50.6	---	70.22	B
F1 MOD 2	HPMC 4.2	96.36	---	---	---	A
F1 MOD 3	HPMC 2.3	19.04	37.91	---	71.72	B

A = Fórmula descartada

B = Posible formulación

**FORMULACIONES QUE SE APROXIMAN A LOS PORCENTAJES DE  
LIBERACION REQUERIDOS PARA OBTENER UNA FORMULA DE  
LIBERACION SOSTENIDA**

**F 1 MOD 1**

<b>EXCIPIENTE</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Ibuprofen .....</b>	<b>83.33</b>
<b>Almidón .....</b>	<b>10.88</b>
<b>Aerosil .....</b>	<b>1.5</b>
<b>Estearato de Mg .....</b>	<b>1.5</b>
<b>HPMC .....</b>	<b>2.88</b>

**F 1 MOD 3**

<b>EXCIPIENTE</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Ibuprofen .....</b>	<b>83.7</b>
<b>Almidón .....</b>	<b>10.9</b>
<b>Aerosil .....</b>	<b>1.5</b>
<b>Estearato de Mg .....</b>	<b>1.5</b>
<b>HPMC .....</b>	<b>2.3</b>

F2

EXCIPIENTE	PORCENTAJE
Ibuprofen .....	77.93
Eudragit .....	12.6
Almidón .....	7.4
Aerosil .....	1.5
Estearato de Mg .....	1.5

**\*\* RESULTADOS DE DISOLUCION DE LAS FORMULACIONES F1 MOD 1 , F1 MOD 3 Y F2.**

A continuación se muestran los resultados obtenidos en la disolución de las formulaciones F1 MOD 3 y F2, quedando descartados los que corresponden a F1 MOD 1; debido a que el por ciento liberado no presento reproducibilidad entre lote y lote. Cada uno de los modelos de disolución indican el coeficiente de correlación observándose que la formulación F1 MOD 3 HPMC (2.3 %) se ajustan a una cinética de orden cero para las cuatro primeras horas y para las cuatro restantes a un modelo de primer orden. Mientras que la formulación F2 Eudragit NE30D (12.6%) evaluados a 8h se ajusta a un modelo de Higuchi.

Comparación de los coeficientes de correlación de los datos de disolución de la formulación F1 MOD 3 (HPMC 2.3 %), 0 a 4 h.

Tiempo	Concentración	Log Con.	Sqr tiempo	Languebucher (1-C/500) ^ 1/3	Modificada de Languebucher LN((1-C/500) ^ (1/3))
15.000	24.53	1.39	3.87	0.9634	-0.0168
30.000	37.60	1.58	5.48	0.9743	-0.0261
45.000	50.99	1.71	6.71	0.9648	-0.0359
60.000	59.16	1.77	7.75	0.9589	-0.0420
75.000	67.30	1.83	8.66	0.9530	-0.0482
90.000	79.84	1.90	9.49	0.9437	-0.0560
105.000	88.38	1.95	10.25	0.9372	-0.0648
120.000	95.18	1.98	10.95	0.9320	-0.0704
135.000	107.91	2.03	11.62	0.9222	-0.0810
150.000	115.84	2.06	12.25	0.9161	-0.0877
165.000	122.26	2.09	12.85	0.9108	-0.0935
180.000	130.00	2.11	13.42	0.9045	-0.1004
195.000	133.73	2.13	13.98	0.9015	-0.1037
210.000	151.49	2.18	14.49	0.8866	-0.1203
225.000	165.49	2.22	15.00	0.8746	-0.1340
240.000	170.85	2.23	15.49	0.8699	-0.1394

## TIEMPO vs CONCENTRACION (ORDEN CERO)

Regression Output:	
Constant	20.2780
Std Err of Y Est	3.4693
R Squared	0.9944
No. of Observations	16
Degrees of Freedom	14
X Coefficient(s)	0.6254
Std Err of Coef.	0.0125

## TIEMPO vs Log(CONCENTRACION) (ORDEN UNO)

Regression Output:	
Constant	1.5380
Std Err of Y Est	0.0740
R Squared	0.9113
No. of Observations	16
Degrees of Freedom	14
X Coefficient(s)	0.0032
Std Err of Coef.	0.0003

## SQR(TIEMPO) vs CONCENTRACION HIGUCHI

Regression Output:	
Constant	-35.3230
Std Err of Y Est	6.9428
R Squared	0.9776
No. of Observations	16
Degrees of Freedom	14
X Coefficient(s)	12.5735
Std Err of Coef.	0.5090

## TIEMPO vs (Cantidad disuelta) ^ 1/3

Regression Output:	
Constant	0.9890
Std Err of Y Est	0.0028
R Squared	0.9938
No. of Observations	16
Degrees of Freedom	14
X Coefficient(s)	-0.00049
Std Err of Coef.	1.02E-05

## TIEMPO vs LN(Cantidad no disuelta) ^ 1/3

Regression Output:	
Constant	-0.0095
Std Err of Y Est	0.0034
R Squared	0.9925
No. of Observations	16
Degrees of Freedom	14
X Coefficient(s)	-0.00052
Std Err of Coef.	1.22E-05

## Comparación de los coeficientes de correlación obtenidos de los datos de disolución de la formulación F1 MOD 3 (HPMC 2.3 %), 4 a 8 h.

Tiempo	Concentración	Log Con.	Sqr. tiempo	Langubucher (1-C/500) ^ 1/3	Modificada de Langubucher LN((1-C/500) ^ (1/3))
225.00	187.48	2.273	15.000	0.8550	-0.1568
270.00	199.69	2.300	18.432	0.8437	-0.1699
285.00	205.58	2.313	18.882	0.8382	-0.1765
300.00	208.85	2.320	17.321	0.8351	-0.1803
375.00	227.05	2.356	19.365	0.8173	-0.2018
390.00	240.41	2.381	19.748	0.8037	-0.2185
405.00	250.99	2.400	20.125	0.7927	-0.2324
420.00	238.45	2.377	20.494	0.8057	-0.2180
435.00	294.69	2.469	20.857	0.7433	-0.2967
450.00	289.99	2.482	21.213	0.7489	-0.2892
465.00	317.79	2.502	21.564	0.7143	-0.3365
480.00	358.60	2.555	21.909	0.6564	-0.4210

### TIEMPO vs CONCENTRACION (ORDEN CERO)

#### Regression Output:

Constant	40.6899	
Std Err of Y Est	24.2852	
R Squared	0.8088	2
No. of Observations	12	
Degrees of Freedom	10	
X Coefficient(s)	0.5625	
Std Err of Coef.	0.0886	

### TIEMPO vs Log(CONCENTRACION) (ORDEN UNO)

#### Regression Output:

Constant	2.0290	
Std Err of Y Est	0.0335	
R Squared	0.8680	1
No. of Observations	12	
Degrees of Freedom	10	
X Coefficient(s)	0.00097	
Std Err of Coef.	0.00012	

### SQR(TIEMPO) vs CONCENTRACION HIGUCHI

#### Regression Output:

Constant	-144.0380	
Std Err of Y Est	28.1018	
R Squared	0.7789	3
No. of Observations	12	
Degrees of Freedom	10	
X Coefficient(s)	20.5623	
Std Err of Coef.	3.4843	

### TIEMPO vs (Cantidad disuelta) ^ 1/3

#### Regression Output:

Constant	1.0204	
Std Err of Y Est	0.0312	
R Squared	0.7564	4
No. of Observations	12	
Degrees of Freedom	10	
X Coefficient(s)	-0.0006	
Std Err of Coef.	0.0001	

### TIEMPO vs LN(Cantidad no disuelta) ^ 1/3

#### Regression Output:

Constant	0.0597	
Std Err of Y Est	0.0436	
R Squared	0.7277	5
No. of Observations	12	
Degrees of Freedom	10	
X Coefficient(s)	-0.0008	
Std Err of Coef.	0.0002	

Fig 8. Cinética de disolución  
formulación F1 MOD(HPMC 2.3 %)

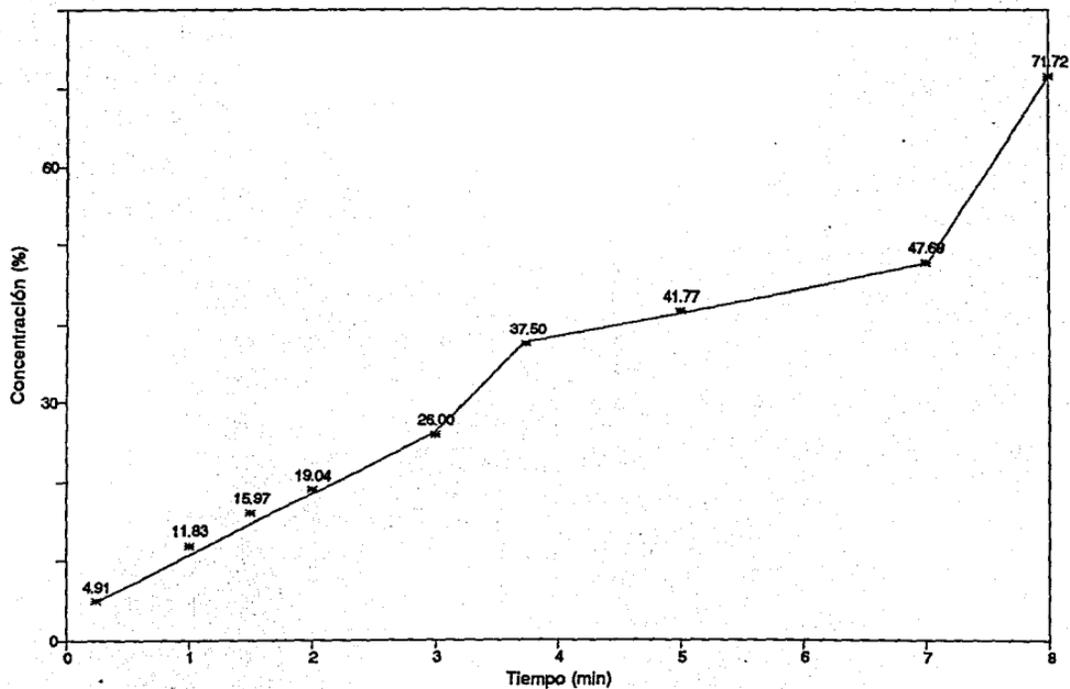
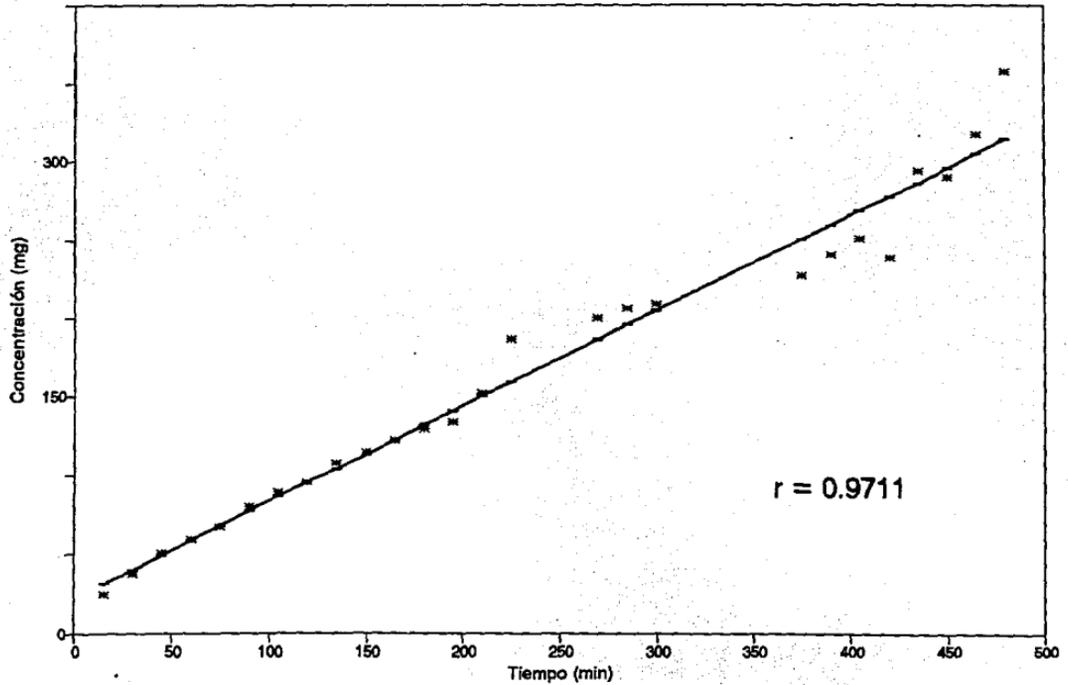


Fig 9. Cinética de orden cero para la  
formulación F1 MOD(HPMC 2.3 %)



### Comparación de los coeficientes de correlación obtenidos de los datos de disolución de la formulación F2 EUDRAGIT (12.6 %), 0 a 8 h.

Tiempo	Concentración	Log Con.	Sqr. tiempo	Languabucher (1-C/500) ^ 1/3	Modificada de Languabucher LN((1-C/500) ^ (1/3))
15.00	34.16	1.534	3.873	0.9767	-0.0236
30.00	34.98	1.544	5.477	0.9761	-0.0242
45.00	35.80	1.554	6.708	0.9755	-0.0248
60.00	36.27	1.560	7.746	0.9752	-0.0251
75.00	36.39	1.561	8.680	0.9751	-0.0252
90.00	36.31	1.560	9.487	0.9752	-0.0251
105.00	36.36	1.561	10.247	0.9751	-0.0252
120.00	36.69	1.565	10.954	0.9749	-0.0254
135.00	214.16	2.331	11.819	0.8299	-0.1864
150.00	259.18	2.414	12.247	0.7839	-0.2435
165.00	245.77	2.391	12.845	0.7982	-0.2255
180.00	249.90	2.398	13.416	0.7938	-0.2309
195.00	262.76	2.420	13.984	0.7800	-0.2485
210.00	234.02	2.369	14.491	0.8103	-0.2104
225.00	236.83	2.374	15.000	0.8074	-0.2139
240.00	249.63	2.397	15.492	0.7941	-0.2306
255.00	334.23	2.524	15.969	0.8921	-0.3680
270.00	304.49	2.484	16.432	0.7313	-0.3130
285.00	302.11	2.480	16.882	0.7342	-0.3090
300.00	331.28	2.520	17.321	0.8962	-0.3621
315.00	367.42	2.586	17.748	0.8424	-0.4425
330.00	301.41	2.479	18.166	0.7351	-0.3078
345.00	284.58	2.454	18.574	0.7553	-0.2807
360.00	241.52	2.383	18.974	0.8026	-0.2199
375.00	298.02	2.474	19.365	0.7392	-0.3021
390.00	279.73	2.447	19.748	0.7609	-0.2733
405.00	277.70	2.444	20.125	0.7832	-0.2702
420.00	306.75	2.487	20.494	0.7284	-0.3169
435.00	295.23	2.470	20.857	0.7426	-0.2976
450.00	327.45	2.515	21.213	0.7014	-0.3546
465.00	323.45	2.510	21.564	0.7068	-0.3470
480.00	336.81	2.527	21.909	0.6885	-0.3732

TIEMPO vs CONCENTRACION (ORDEN CERO)

Regression Output:

Constant	54.2200
Std Err of Y Est	64.4092
R Squared	0.6978
No. of Observations	32
Degrees of Freedom	30
X Coefficient(s)	0.6839
Std Err of Coef.	0.0822

TIEMPO vs Log(CONCENTRACION) (ORDEN UNO)

Regression Output:

Constant	1.6678
Std Err of Y Est	0.2435
R Squared	0.6387
No. of Observations	32
Degrees of Freedom	30
X Coefficient(s)	0.00226
Std Err of Coef.	0.00031

SQR(TIEMPO) vs CONCENTRACION HIGUCHI

Regression Output:

Constant	-75.3839	
Std Err of Y Est	65.8559	
R Squared	0.7726	1
No. of Observations	32	
Degrees of Freedom	30	
X Coefficient(s)	20.0257	
Std Err of Coef.	1.9838	

TIEMPO vs (Cantidad disueta) ^ 1/3

Regression Output:

Constant	0.9851	
Std Err of Y Est	0.0590	
R Squared	0.7061	2
No. of Observations	32	
Degrees of Freedom	30	
X Coefficient(s)	-0.00064	
Std Err of Coef.	7.527E-05	

TIEMPO vs LN(Cantidad no disueta) ^ 1/3

Regression Output:

Constant	-0.0330	
Std Err of Y Est	0.0711	
R Squared	0.7038	3
No. of Observations	32	
Degrees of Freedom	30	
X Coefficient(s)	-0.000768	
Std Err of Coef.	9.08E-05	

Fig 10. Cinética de disolución  
formulación F2 Eudragit NE 30D (12.6%)

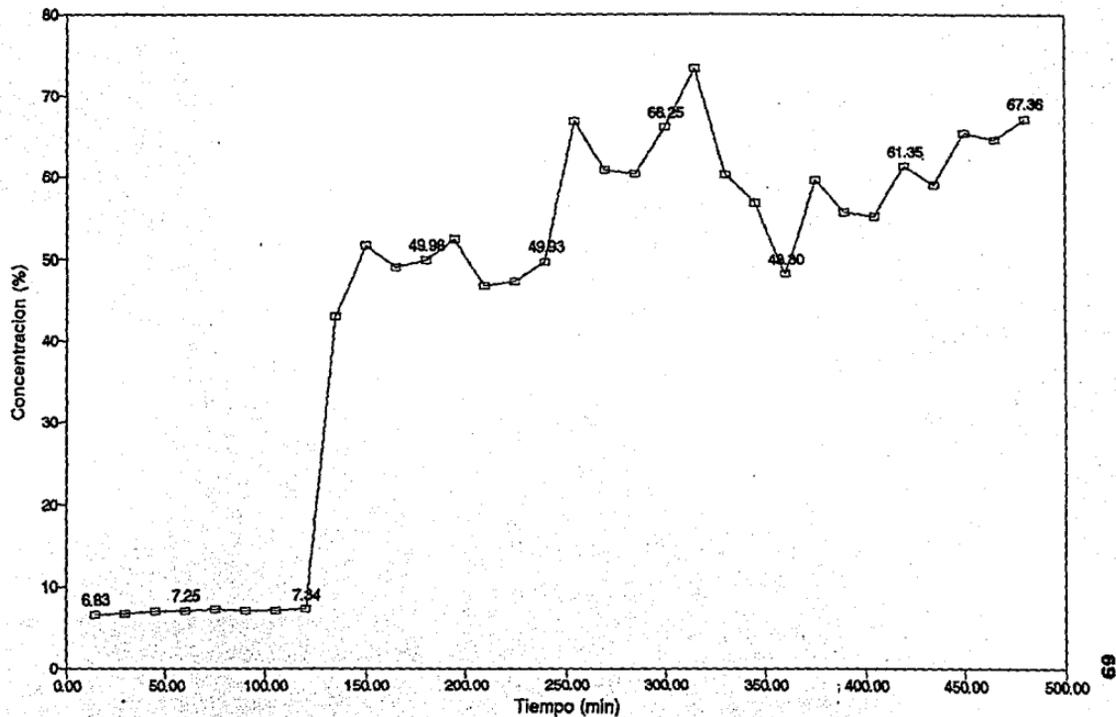
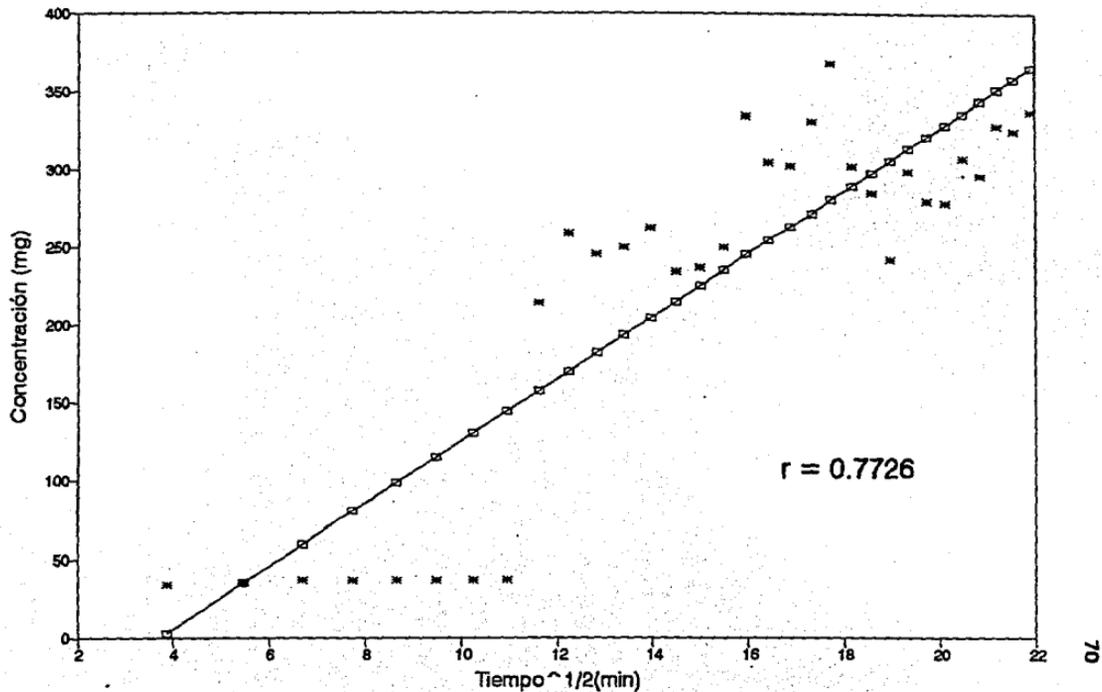


Fig 11. Modelo de Higuchi para la formulación F2 Eudragit NE 30D (12.6 %)



En la tabla 8 se muestran los valores de  $K$ ,  $t_{25}$ ,  $t_{50}$  y  $t_{90}$  para cada una de las formulaciones.

**TABLA 8.**

CINETICA DE LIBERACION	HPMC 2.3%	EUDRAGIT NE 30D 12.6%
ORDEN CERO	$r^2= 0.9944$ , $K= 0.6254$ $t_{25}= 46.5\text{min}$ $t_{50}= 128.5\text{min}$	
PRIMER ORDEN	$r^2= 0.8680$ , $K= 0.001$ $t_{90}= 248.3\text{min}$	
HIGUCHI		$r^2= 77.26$ , $K= 20.02$ $t_{25}= 121.2\text{min}$ $t_{50}= 125.4\text{min}$ $t_{90}= 132.1\text{min}$

**Nota:** Todas las operaciones se realizaron en hoja de cálculo Quatro Pro versión 4 y se consideraron sólo datos que tenían un coeficiente de variación del 10%.

## **12. ANALISIS DE RESULTADOS**

### **PREFORMULACION**

Los estudios de preformulación, indican en primer lugar que el ibuprofen para el presente proyecto, pasa todas las pruebas que establece su monografía; tal como se muestra en la tabla 2, por lo cual se pudo utilizar para la elaboración de tabletas de liberación sostenida.

Respecto a las propiedades reológicas evaluadas en esta etapa (tabla 3) se observa que no presenta buenas características de flujo y por ende un ángulo de reposo no aceptable, esto es atribuible al tamaño de partícula del principio activo (menor a 200 micras) y a la presencia de cargas eléctricas.

El estudio de confrontación fármaco-excipientes realizado por análisis visual y cromatográfico, cuyos resultados se muestran en la tabla 4 y 4a indican, que el ibuprofen presenta interacción con todos los excipientes probados excepto con: almidón, lactosa, manitol, aerosil, estearato de magnesio, avicel pH 105 y 102, HEC, alcohol estearílico, HPMC 6 cps y Eudragit NE 30D. Esto significa que las formulaciones propuestas pueden contener cualquiera de los excipientes antes mencionados.

Al someter el ibuprofen a hidrólisis ácida, básica y oxidación, se observó que este principio activo no mostró indicios de degradación, debido a que presenta una estructura molecular muy estable.

### **FORMULACION**

Como se observa en las tablas 5a y 5b el granulado que contenía alcohol estearílico como ingrediente formador de la matriz, es el que mostró mejores propiedades reológicas y granulométricas en comparación con otros materiales utilizados. Lo que inicialmente indicaba que tal formulación tendría un buen comportamiento durante el proceso de compresión y se obtendrían tabletas con el

aspecto físico descado, esto último no se logró puesto que el alcohol estearílico presenta un bajo punto de fusión, lo que ocasionó que algunos gránulos comenzaran a fundirse en el momento del tableteo. Obteniéndose descabezado de las tabletas y un excesivo forzamiento de la máquina.

Otro granulado que mostró buenas propiedades reológicas fué el que contenía HEC, sólo que durante el proceso de tableteo al determinar la dureza presentó deformación de la tableta lo cual no permitió evaluar dicho parámetro. Esto podría atribuirse a una triple interacción entre ibuprofen-PVP-HEC, lo que proporcionó un granulado demasiado elástico.

Continuando con el análisis de las tablas mencionadas se observa que los granulados elaborados con Eudragit nivel bajo (5.6%) y nivel alto (8.4 %), presentaban propiedades reológicas aceptables, no así las granulométricas; esto se debió a que el granulado obtenido resultó ser frágil, lo que ocasionaba una cantidad mayor al 10 % de finos, dando como resultado: tabletas laminadas , friables y con poca dureza. Para solucionar el problema anterior se modificó la proporción del ingrediente formador de la matriz en ambos niveles, elevándose a 12.6 y 18.9 %; con lo anterior se mejoraron los parámetros físicos antes mencionados.

Los granulados a base de HPMC, nivel bajo (5.6 %) y nivel alto (8.4 %), mostraron buenas propiedades reológicas y granulométricas, dando como resultado tabletas con buena friabilidad, dureza y variación de peso aceptables,(ver tabla 6).

Al evaluar los resultados de disolución, que se muestran en la tabla 7, se observa que de las formulaciones de Eudragit NE 30D y HPMC en los niveles altos, retardan el valor esperado de liberación del activo. Mientras que el nivel bajo de Eudragit 12.6 % proporcionó porcentajes de liberación cercanos a los teóricamente esperados

(2 h. 20 %, 4-6 h. 40-60 % y 8 h. 80-85 %). Al realizar una réplica del lote y el perfil de disolución de la formulación a base de Eudragit NE 30D se obtuvo un perfil similar a los obtenidos con anterioridad lo cual indicó que esta formulación podía ser utilizada como una forma farmacéutica adecuada para el tratamiento de artritis reumatoide dado que libera un 72.2 % a las 8 h. El nivel bajo de HPMC (5.6%) mostró un retardo significativo en la liberación del principio activo (apenas un 26.30% de la liberación en 6h), sin embargo estas formulaciones se modificaron en cuanto a porcentaje de ingrediente utilizado; proponiéndose 3 nuevas concentraciones 2.3, 2.8 y 4.2% de HPMC. De las 3 concentraciones propuestas la que liberó el porcentaje deseado de activo fué la formulación que contenía 2.3% de HPMC.

Finalmente se evaluó la conducta de liberación que presenta el ibuprofen con los modelos matemáticos más conocidos, descritos en la literatura. De estos modelos se encontró que los coeficientes de correlación que mejor describen el comportamiento de disolución de la fórmula con HPMC al 2.3 % corresponden a una cinética de orden cero coeficiente de correlación ( $r^2 = 0.9711$ ). Tomando en consideración que diversas formas farmacéuticas descritas en la literatura pueden presentar modelos de disolución mixtos, se realizó un análisis estadístico en dos partes (ver pág. 63 y 64) la primera consideró un periodo de 0 a 4 h, el cual presentó un  $r^2 = 0.9944$  (fig 9), la segunda comprendió un periodo de 4 a 8 h. obteniéndose un  $r^2 = 0.8680$ , lo cual puede ser indicativo de un modelo de disolución mixto ajustándose a una cinética de orden cero en su primera etapa y de primer orden en la segunda. Lo que indica inicialmente que la liberación no depende de la concentración del fármaco, pero a las cuatro horas se llega a una saturación ocasionando que la liberación sea dependiente de la cantidad de ibuprofen presente en el medio de disolución.

Para el caso de la formulación Eudragit NE 30D al 12.6 %, se observó que en

las primeras 4 h no presentó correlación alguna con los modelos de disolución propuestos ver pág. 67 y 68, sin embargo, puede observarse que existe una liberación de ingrediente activo de 36.7 mg a 214.16 mg en un lapso de tiempo de 15 minutos, casi de 177 mg equivalente a una dosis promedio de una forma farmacéutica de liberación normal. Sin embargo no puede considerarse de liberación rápida puesto que esta se liberó en un lapso de tiempo de 2h a 2h con 15 minutos. Posteriormente libera las siguientes cantidades de activo 36 mg, 83.63 mg y 5.5 mg en periodos de 2h, comportamiento que se asemeja bastante a la definición de forma farmacéutica de reposición, puesto que está compensada con una proporción de dosis administrada inicialmente esta formulación se describe aproximadamente por el modelo de disolución propuesto por Higuchi  $r^2 = 0.7726$  (ver fig 11). El cual propone que la liberación del fármaco puede ser explicada por el proceso difusional del activo que depende de la viscosidad y por la concentración de polímero permeable.

En la tabla 8 se muestran los parámetros cinéticos de las formulaciones propuestas. Las constantes obtenidas para las formulaciones de HPMC 6 cps y Eudragit NE 30D son:  $K = 0.6254 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}^{-1}$  (orden cero, primeras 4 h) y  $K = .0010 \text{ min}^{-1}$  (primer orden, 4 a 8 h) para el primer caso y  $K = 20.20 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}^{-1/2}$  para Eudragit NE 30D. Los tiempos de disolución al 25, 50 y 90% para HPMC fueron 46.5, 128.5 y 248.3 minutos respectivamente; mientras que para Eudragit NE 30D el  $t_{25} = 121.2$  minutos,  $t_{50} = 125.4$  minutos y  $t_{90} = 132.1$  minutos que nos sirven para correlacionar con los estudios de biodisponibilidad y nos permiten estimar la dosis mínima requerida.

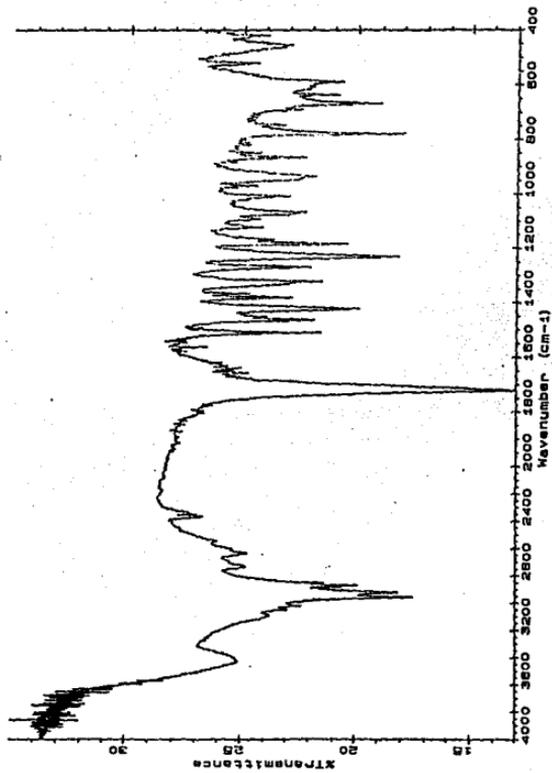
### 13. CONCLUSIONES

- \* Los estudios de preformulación y formulación dieron origen a dos formulaciones para tabletas de ibuprofen, una que se ajusta a la definición de liberación sostenida (HPMC 2.3%) y otra a la de reposición (Eudragit NE 30D 12.6 %). Las cuales pueden ayudar en el tratamiento de la artritis reumatoide por un período de 8-10 h.
  
- \* Se encontró que la formulación que contiene HPMC no sigue un modelo de disolución simple en el periodo de tiempo estudiado, dado que la liberación del ibuprofen se describe adecuadamente por una combinación cinética de orden cero para las cuatro primeras horas y de primer orden para las cuatro restantes.
  
- \* Para el caso de la formulación propuesta con Eudragit NE 30 D, la liberación del ibuprofen se ajusta en cierto grado al modelo propuesto por Higuchi.
  
- \* Comparando ambas formulaciones, se encontró que la mejor es aquella que contiene HPMC como ingrediente formador de la matriz, puesto que se ajusta a los parámetros establecidos para un producto terminado de esta naturaleza.

**SUGERENCIAS**

- a) **Controlar el laminado de las tabletas de la formulación F2 , por medio de un mayor tiempo de secado (6-7 h.) antes de pasarlo por el segundo tamiz para obtener un mejor control de la cantidad de finos.**
  
- b) **Realizar estabilidad acelerada, para ver si se modifica la disolución a través del tiempo.**
  
- c) **Si se desea obtener un efecto analgésico- antireumatoide, se recomienda fabricar una tableta bicapa de liberación sostenida; donde una capa proporcione el efecto antireumatoide y la otra el analgésico.**

## 14. ANEXO



Espectro de infrarojo de Ibuprofen.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA,

**15. BIBLIOGRAFIA**

1. Racz C.S.C., DRUG FORMULATION, Ed. John Wiley and sons, Hungria, pp 1-4 (1989).
2. Remington., FARMACIA, 17a. ed, Panamericana, Argentina, pag. 2240-2254 (1987).
3. Lieberman H., FARMACEUTICAL DOSAGE FORMS TABLETS, vol.1, 2th edition, Marcel Dekker Inc, USA, pp 76 (1989)
4. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 22th , pp 682 (1990)
5. Lachman L. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY, Thirth Ed., Lea and Febiger, U.S.A. , pp 430-444 (1986).
6. M. El-khawas, K. El- Khordairy, "Phenylpropanol amine controlled-release tablets, Pharmaceutical Industry, 1993 (55) 392-395.
7. Shandgrow, " Sustained release theophyline", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 1988(14) 320-322.
8. Notari E. Robert, BIOPHARMACEUTICS AND CLINICAL PHARMACOKINETICS, 4a Ed, U.S.A., pp 192-193 (1987).
9. Banker G. and Chalmers R.K., PHARMACEUTICS AND PHARMACY PRACTICE, Lippincott Company, Philadelphia , pp 228-234 (1982).
10. Howards C. Ansel, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG-DELIVERY SISTEMES, 5a Ed. Lea y Febiger, U.S.A., pp 183-188 (1990).

11. Chandrasekaran S. K., Hillman R., " Heterogeneous model of drug release from polymeric matrix", JOURNAL PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1980(69).
12. Yilmaz Capan, " Influence of thechnological factors on formulation of sustained release tablets", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 1989 (15) 927-956.
13. Dale E. Wurster and Palmer W. Taylor, " Dissolution rates " , JOURNAL PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1965 (54) 169-175.
14. Sudip K. " Simulation of physiological pH - time profile in in vitro dissolution study: Relationship between dissolution rate and bioavailability of controlled release dosage form", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 1988(14) 537-544.
15. Carter J. E., Robinson J.R et al, " Report of the workshop on in vitro and in vivo testing and correlation for oral contolled modified - release dosage forms " JOURNAL PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1990 (79) 849-854.
16. Robinson and S. P. Eriksen, " Teorical formulation of sustained release dosage form ", JOURNAL PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1966(55) 1254-1263.
17. Snah A.C. , Britten N.G. et al, " Gel - matrix systems exhibiting bimodal controlled release for drug delivery ", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, 1989 (9) 169-175.
18. Ranga Rao K.V. et al., " Cellulose matrices for zero orden release of soluble drugs ", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRY PHARMACY , 1988(14)

2299-2320.

19. V.F.B Naggari and M.W. Shamahana, " Adsorption studies of metoclopramide HCl on polycarboxylic acid and preparation of directly compressed zero-order release tablets, PHARMACEUTICAL INDUSTRY, 1989 (51) 543-546.
20. T. Higuchi, " Mechanism of sustained-action medication", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1963 (52) 1145-1149.
21. V. Zecchi et al, " Chemical properties-dissolution of nonsteroidal antiinflammatory drugs II. Factors affecting the release of NSAID from monoliths, PHARM. ACTA HELV., 1986 (61) 322-325.
22. Campos M.E. y Villafuerte, R.L., "Sistema metronidazol-Hidroxiopropilmetilcelulosa de liberación prolongada I. Efecto de la carga del fármaco, REVISTA MEXICANA DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, 1991 (22) 30-39.
23. M.L Wilson et al, " Development of an ibuprofen lozenge for the Elderly", PHARMACEUTICAL INDUSTRY, 1994 (56) 836-840.
24. Bidai D. Verjnaud J.M., " Kinetics of in vitro release of sodium salicylate dispersed in gelucire ", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, 199 (58) 215-220.
25. Nikolaos A. Peppas et al., " A simple equation for the description of solute release III. Coupling of diffusion and relaxation", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, 1989 (57) 169-172.

26. Sathyanarayana, Hileman et al, " Direct compression controlled release tablets using ethycellulose matrices", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 1993 (19) 449-460.
27. Dasi J. , Simonelli A.P., et al., " Investigation of factors influencing release of solids drug dispersed in inert matrix ", JOURNAL PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1965 (54) 1459-1464.
28. Katsung B. G., FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA, 4a. ed, El manual moderno, pag 438- 439 (1991).
29. Goth , FARMACOLOGIA MEDICA , 13a Ed., Mus-by , España, pag 779, (1993).
30. Rosestein S. E, DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS, 40 ed., Populibro, México, pag 264, 1567 (1994).
31. BRITISH PHARMACOPEIA, London, pp 349 (1993) .
32. Colombo M. B., CONTROL OF PHYSICAL PROPERTIES IN PHARMACEUTICAL FORMS. Médico farmacéutica, Italy, pp 178,182 (1976).