

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA.

Facultad de Farmacia



RELACION ENTRE LA CESIÓN DE
FÁRMACOS FORMULADOS EN MATRICES
POLIMÉRICAS Y LOS PARÁMETROS DE
SOLUBILIDAD

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Isabel Nadia Aragón Valor

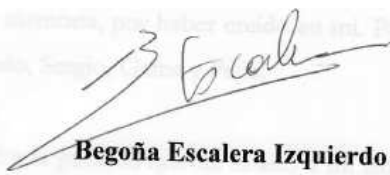
Bajo la dirección de las Doctoras
Pilar Bustamante Martínez y
Begoña Escalera Izquierdo
2009.

BEGOÑA ESCALERA IZQUIERDO, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

CERTIFICA:

Que la presente memoria para optar al grado de doctor, elaborada por Isabel Nadia Aragón Valor, ha sido realizada en este departamento bajo la dirección conjunta de **Pilar Bustamante Martínez** y **Begoña Escalera Izquierdo**, y se encuentra ya concluida, por lo que autorizo su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Alcalá de Henares a 2 de marzo de 2010.



Begoña Escalera Izquierdo

Las que suscriben, Pilar Bustamante Martínez, Profesora Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Alcalá y Begoña Escalera Izquierdo, Profesora Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la misma Facultad,

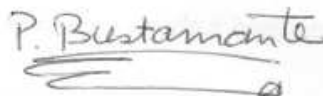
CERTIFICAN:

Que la memoria para optar al grado de Doctor, elaborada por Isabel Nadia Aragón Valor, cuyo título es:

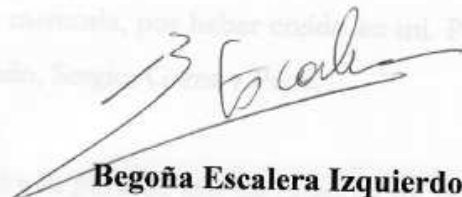
Relación entre la cesión de fármacos formulados en matrices poliméricas y los parámetros de solubilidad.

ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Alcalá de Henares, a 2 de marzo de 2010.



Pilar Bustamante Martínez



Begoña Escalera Izquierdo

AGRADECIMEINTOS

AGRADECIMIENTOS

Estos últimos años han sido para mí unos de los más importantes, intensos y fascinantes de mi trayectoria tanto profesional como en lo personal. En este tiempo he tenido la enorme suerte y satisfacción de conocer y de trabajar con personas que me han ayudado en la elaboración de este proyecto de investigación, que se recoge en esta tesis doctoral, y a las que les estoy profundamente agradecido. El hecho de exponer una lista de personas siempre supone un riesgo de olvidar a alguna de ellas, perdonadme porque sabéis lo despistada que soy. Aunque me gustaría hacer una especial mención de agradecimiento para las siguientes personas porque es de bien nacido ser agradecido.

En primer lugar quisiera mencionar a la Dra. Pilar Bustamante y a la Dra. Begoña Escalera, ya que ha sido para mi un autentico privilegio y honor tenerlas como directoras. Gracias por la oportunidad que me han dado y la confianza que ha depositado en mí en el curso de esta Tesis doctoral. A ti Pilar quisiera francamente agradecerte todo lo que me has enseñado en estos últimos años, y sobre todo, el tiempo y el esfuerzo que me has dedicado, y tus continuos consejos en el transcurso de la tesis doctoral. Muchas gracias de todo corazón Pilar. A ti Begoña quiero agradecerte tu predisposición para ayudarme y resolver las dudas que supone la elaboración de una Tesis Doctoral.

También quisiera darle las gracias a M. Ángeles Peña por haberme facilitado el trabajo siempre que lo he necesitado y por su interés en la consecución de esta Tesis.

A Guillermo Torrado, compañero y amigo, le quisiera agradecer su inestimable apoyo en todos estos años, sus magníficos consejos y su mermelada.

Gracias a todos los compañeros del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Alcalá. A los profesores titulares, Aurora, Manolo, Chari, Jesús, Maria José. A José Maria, Martín, Santiago y Guillermo Manteiga. A los doctorandos Francisco Javier, Susana y Ana Belén. Gracias a todos por los momentos que hemos pasado juntos.

AGRADECIMIENTOS

Pero especialmente quisiera darle las gracias a una persona que siempre ha confiado en mí, que realmente sabía lo importante que era para mí este esfuerzo de investigación, por apoyarme en los momentos duros en la carrera y en la tesis, Javi, mi marido, ya que este trabajo no podría haberlo realizado sin su infinita paciencia : te quiero Javi.

A Iván, que es con Javi, lo mejor que me ha pasado en la vida, gracias por no darme un mal embarazo y haberme permitido terminar la Tesis.

A mis padres; Juan y Fernanda, por quererme tal y como soy, por haberme dado todo su apoyo y esfuerzo para que yo pudiera estudiar. A mis hermanos Amaya, Iván, e Ina por su amor incondicional. A mis abuelas, Isabel y Remedios, por su cariño y ternura, tíos y primos, Angelita, Mari, Eusebio, Paco, Pedro, Maria, Eusebio, Jacinto, José, Marta, David y Sandra. A mi padrino, Emilio, por servirme siempre de ejemplo. A las Tías Encarna y Juanita que estarían muy orgullosas de su sobrina. A mis suegros que los adoro y al resto de mi familia les agradezco todo su apoyo y confianza, Gracias.

Por último, a todos aquellos que están a mi lado y con los que río y lloro todos los días: Rocío, Tomas, Anahi, Rodri, Cris, David, A mis amigas del Barrio, A mis compañeros de la farmacia: Vicente, Rosa, Silvia, Mar, Teresa...A todos de Corazón Gracias.

Dedicado

A mis padres,
A mis hermanos,
A Javi e Iván.

ABSTRACT

ABSTRACT

Controlled drug delivery systems have become one of the most important research areas in the pharmaceutical field. The purpose of the new dosage forms is to reach the drug target, increasing the effectiveness of the therapeutic treatment. These systems also facilitate a more comfortable dosing interval reducing the intake frequency and minimizing the plasma drug concentration fluctuations at the steady state. Polymers are key in developing new controlled release forms, particularly in the case of matrix tablets. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and Eudragit RS PO are polymers widely used due to their low toxicity and hydrophilic character.

The objective of this thesis is to obtain the dissolution profiles of polymeric matrix tablets loaded with fourteen drugs of different chemical structure. HPMC, Eudragit RS PO and mixtures of these polymers with lactose were used. The aim is to find relationships between the delivery profiles and the polarity of the drugs and that of the polymeric matrices.

The methodology used was as follows. Tablets were prepared after mixing each drug with the pure polymers and mixtures of the polymers with lactose using a pestle and mortar. Magnesium stearate and talc were also added as lubricants. The powdered mixtures were directly compressed into tablets using an eccentric compression machine. Drug release studies were performed in triplicate at 37°C using distilled water as dissolution medium in the USP basket type dissolution test apparatus. Aliquots of the periodically withdrawn samples (10 mL) were analyzed spectrophotometrically at the maximum wavelength previously selected for each drug. The samples were replaced with an equal volume of fresh dissolution medium.

The drug percent delivered was plotted versus time and the curves were fitted to several models. The square root model of Higuchi, the exponential model of Peppas, the Shalin - Peppas model and the zero order kinetics were tested. The correlation coefficients obtained with the Higuchi and Peppas models were similar.

ABSTRACT

However, the latter was in general applicable to longer time intervals and this model was chosen to calculate the release constants. The values of the exponent n of the Peppas model suggested that drug release was controlled by a combination of erosion and diffusion mechanisms.

A correlation between the maximum release rates from HPMC and Eudragit RS PO tablets was found. This indicates that the physicochemical properties of drugs have great influence on the release. Lactose increases the polarity of the matrices and enhances the drug release rate for both polymers. The delivery of drugs showing higher aqueous solubility is also faster.

The relationships found with solubility parameters demonstrate that drug polarity is key in determining the delivery characteristics. The percentage of drug released increases as the Hildebrand solubility parameter of the drugs becomes larger. In general, the relationships with the Peppas constant are quadratic-linear showing a maximum when the solubility parameter is between 29 y 31. Above these values the release does not vary or slightly decreases.

The Hansen polar and hydrogen bonding parameters of the drugs increase the release rate. The relationships with the Peppas constants are linear or exponential. The Karger acidic and basic partial solubility parameters of the drugs also increase the drug delivery in both polymer matrices. The basic parameter is the most important in all cases except for matrices of HPMC where the acidic parameter is the key factor in determining drug release.

The results obtained provide usefull criteria for predicting drug delivery, saving time and effort in the design of polymeric matrix systems.

ÍNDICE
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

<u>CAPITULO I. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO</u>	1
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. PLAN DE TRABAJO	4
 <u>PARTE TEÓRICA</u> 	
<u>CAPITULO II. COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.</u>	5
1. ASPECTOS GENERALES	5
2. APLICACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	8
3. MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE MATRICES POLIMÉRICAS	10
<u>CAPITULO III. PARÁMETROS DE SOLUBILIDAD</u>	19
1. PARÁMETRO DE HILDEBRAND	19
2. PARÁMETROS PARCIALES	21
2.1. PARÁMETROS DE HANSEN	21
2.2. PARÁMETROS DE KARGER	22
<u>CAPITULO IV. ASPECTOS FÍSICOQUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y POLÍMEROS</u>	23
1. PRINCIPIOS ACTIVOS	23
1.1. ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	23
1.2. BASES XÁNTICAS	32
1.3. OTROS COMPUESTOS	34

2. EXCIPIENTES	37
2.1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	37
2.2. EUDRAGIT RS PO	42
2.3. LACTOSA	45

CAPITULO V. POLÍMEROS Y SU RELACIÓN CON LA CESIÓN DE FÁRMACOS **47**

1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	47
1.1. ESTUDIOS DE CESIÓN	47
1.2. RELACIONES DE LOS PARÁMETROS DE SOLUBILIDAD CON LA CESIÓN	51
2. EUDRAGIT RS PO	52
2.1. ESTUDIOS DE CESIÓN	53
2.2. RELACIONES DE LOS PARÁMETROS DE SOLUBILIDAD CON LA CESIÓN	55
3. MEZCLAS DE LACTOSA CON POLÍMEROS	55

PARTE EXPERIMENTAL

<u>CAPITULO VI. MATERIALES</u>	57
1. PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	57
2. DISOLVENTES	59
3. EQUIPOS	60

<u>CAPITULO VII. MÉTODOS</u>	
1. ESPECTROFOTOMETRÍA UV	61

2. ELABORACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE COMPRIMIDOS	61
3. ENSAYO DE CESIÓN	66
<u>CAPITULO VIII. MODELOS DE CESIÓN</u>	71
1. CINÉTICA DE ORDEN CERO	71
2. MODELO DE HIGUCHI	71
3. MODELO EXPONENCIAL	73
4. MODELO DE SAHLIN Y PEPPAS	74
<u>RESULTADOS Y DISCUSION</u>	
<u>CAPITULO IX. RESULTADOS</u>	78
1. VALORACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA	79
2. ENSAYOS DE CESIÓN EN MATRICES POLIMÉRICAS	86
2.1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E	86
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA - LACTOSA	
2.2. EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA	183
<u>CAPITULO X. DISCUSIÓN</u>	278
1. RELACIONES ENTRE CONCENTRACIÓN LIBERADA Y SOLUBILIDAD	278
2. CURVAS DE CESIÓN	281
3. RELACIONES ENTRE CESIÓN MÁXIMA EN LAS MATRICES	301
4. RELACIONES ENTRE CESIÓN MÁXIMA Y LOS PARÁMETROS DE SOLUBILIDAD	304
1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	305
2. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA -LACTOSA	309
3. EUDRAGIT	312
4. EUDRAGIT-LACTOSA	316

5. RELACIÓN ENTRE CONSTANTES DE CESIÓN Y PARÁMETROS DE SOLUBILIDAD	322
1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	324
2. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA -LACTOSA	326
3. EUDRAGIT	328
4. EUDRAGIT-LACTOSA	331
5. EXPONENTE N DEL MODELO DE PEPPAS	334

CONCLUSIONES

<u>CAPITULO XI. CONCLUSIONES</u>	337
---	------------

BIBLIOGRAFÍA

<u>CAPITULO XII. BIBLIOGRAFÍA</u>	340
--	------------

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

CAPITULO I. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

1. INTRODUCCIÓN

En el ámbito farmacéutico las nuevas tecnologías han experimentado un gran desarrollo, originando nuevas líneas de trabajo. Además de la búsqueda de nuevas moléculas, hoy en día se investiga el perfeccionamiento de la forma farmacéutica para alcanzar mejor la diana farmacológica e incrementar la eficacia terapéutica (Lastres y col., 2002).

La tecnología asociada a la modificación de la liberación de fármacos ha experimentado un aumento notorio en las últimas décadas, como tentativa de maximizar las ventajas de las formas farmacéuticas de liberación modificada (Martins Lopes y col., 2005; Hancock, y col., 1997).

De manera particular, la utilización de sistemas matriciales constituidos por polímeros es una de las estrategias más interesantes y empleadas en el desarrollo de formas orales de liberación modificada (Martin y col., 1993). Las ventajas inherentes de estos sistemas son su versatilidad, eficacia y bajo coste de producción (Barnes y col., 1998; Akelah. y Moet, 1990; Banker y col., 1981).

La velocidad y cantidad de fármaco liberado en matrices poliméricas se ha correlacionado con distintas propiedades físico-químicas, entre las que destaca la solubilidad. Estas relaciones ayudan a entender mejor el proceso facilitando la formulación de medicamentos.

Nuestro equipo de investigación ha utilizado el parámetro de solubilidad de Hildebrand y los parámetros de Hansen y de Karger (Barton, 1991) en formulación de medicamentos, para seleccionar mezclas disolventes y predecir

la solubilidad de principios activos (Bustamante y col., 1993, 1994, 1998; Escalera y col., 1994; Bustamante y Escalera 2002).

Estos parámetros tienen potencial aplicación para modular la cesión de fármacos, ya que la liberación depende en gran medida de la solubilidad y de las interacciones entre los fármacos y el polímero. En experimentos in Vitro con células difusión de Franz se ha relacionado la liberación en geles de hidroxipropilmetilcelulosa con el parámetro de solubilidad de los fármacos (Navarro Lupión, 2004; Navarro Lupión y col., 2005).

En la memoria que aquí se presenta se estudian factores relacionados con la polaridad que condicionan la liberación de fármacos. Se trata de establecer relaciones que ayuden a mejorar la formulación de los sistemas de liberación modificada.

2. OBJETIVOS

1. Estudio comparativo de la influencia de dos tipos de polímeros de cesión modificada, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA y EUDRAGIT RS PO, en la liberación de principios activos de diferente naturaleza y polaridad.
2. Analizar posibles relaciones entre el parámetro de solubilidad de Hildebrand y los parámetros parciales de Hansen y de Karger de los principios activos y su liberación en matrices poliméricas.
3. Establecer criterios, basados en la polaridad del fármaco y de las matrices poliméricas, que influyen en la liberación.

3. PLAN DE TRABAJO.

Para llevar a cabo el **primer objetivo** se seleccionan catorce fármacos, combinando su utilidad terapéutica y la presencia en la molécula de grupos funcionales diversos, para que sirvan como modelo de otros principios activos. Se han incluido derivados sódicos para comparar la influencia del ión sodio en la cesión. Se elaboran comprimidos con Hidroxipropilmetilcelulosa y Eudragit RS PO utilizando una máquina de comprimir excéntrica. Las cantidades cedidas se analizan por espectrofotometría Ultravioleta – Visible, técnica muy adecuada al intervalo de concentración estudiado. Los experimentos de cesión se realizan con el aparato de disolución de cestillos (Farmacopea Española, 2002) con agua como medio receptor.

Los parámetros que caracterizan la cesión se obtienen por ajuste a varios modelos (Sahlin y col.1989; Pepas y col. 1985; Higuchi, 1962).

Para abordar el **segundo y tercer objetivos** se estudian correlaciones entre los parámetros de solubilidad de Hildebrand y parámetros parciales de los principios activos y la liberación. De esta manera se pretende conocer la influencia de la polaridad de los fármacos en el proceso de cesión. La polaridad de las matrices se modifica utilizando mezclas al 50% de cada polímero con lactosa. Se espera que los resultados proporcionen criterios para predecir la cesión de los principios activos en función de las características de polaridad del fármaco y el polímero, ahorrando tiempo y esfuerzo en el diseño de formulaciones de matrices poliméricas.

PARTE TEÓRICA

CAPITULO II. COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

1. ASPECTOS GENERALES

Según la Real Farmacopea Española (2002), se define a los comprimidos de liberación modificada como comprimidos recubiertos o no recubiertos, que se preparan con excipientes especiales o por procedimientos particulares o por ambos medios conjuntamente, con el fin de modificar la velocidad, el lugar o el momento de liberación del principio o principios activos.

La utilización de estos sistemas matriciales supone un gran avance para la administración de fármacos, debido a que los perfiles de actuación son distintos a los convencionales. Los sistemas poliméricos presentan ventajas, ya que son capaces de mantener la concentración de fármaco en la meseta terapéutica utilizando una dosis única, así como de liberarla de una forma continua en un tiempo determinado (Rodríguez y col., 2000; Vintiloiu y Leroux, 2008).

La hidroxipropilmetilcelulosa y el Eudragit RS PO, que son los polímeros seleccionados en este trabajo, se utilizan en comprimidos de liberación modificada con tránsito gastrointestinal normal, y dentro de este grupo pertenecen a los sistemas matriciales (Lastres, 2002)

En los sistemas matriciales, el principio activo se encuentra uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea como suspensión o como disolución.

Desde el punto de vista tecnológico, en la clasificación de un sistema matricial se consideran diversos criterios, como son la estructura de la matriz, la cinética de liberación, los mecanismos que la controlan y la naturaleza química de los materiales utilizados.

La liberación se produce mediante mecanismos de disolución, difusión y/o erosión, siendo frecuente que coincidan dos o tres a la vez, (**figura II-1**).

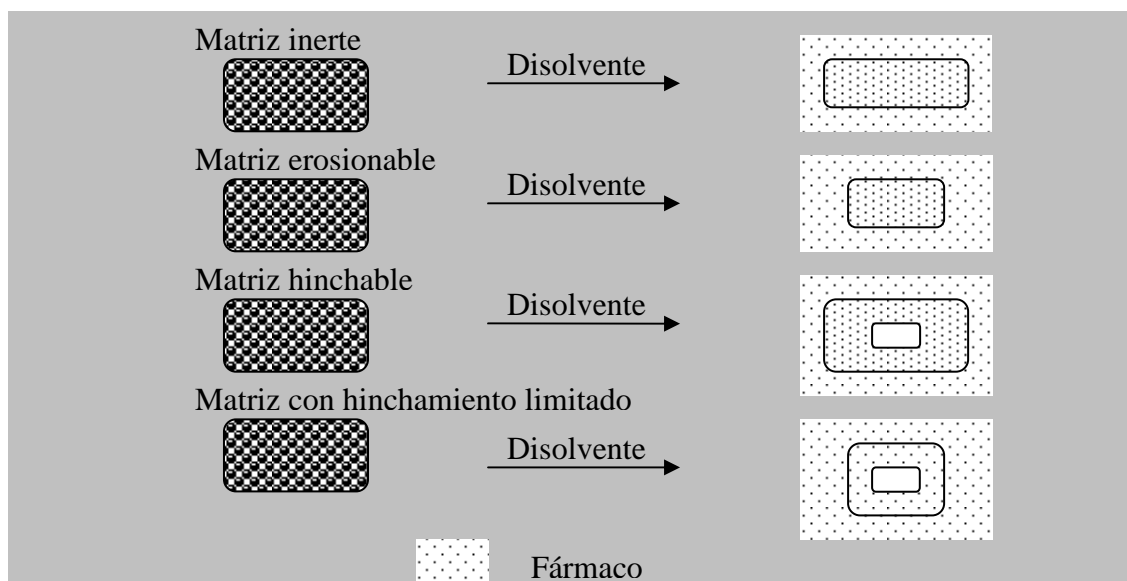


Figura II-1: Mecanismos de disolución, difusión, y/o erosión.

El hinchamiento es también un mecanismo que controla la liberación desde matrices poliméricas (Frenkel y col.,1940; Tanaka y col.,1986; Ilavsky y col.,1981; Fyfe y Blazer, 1998).

El predominio de uno u otro mecanismo depende de las propiedades del polímero empleado en el sistema.

De modo general, cuando una estructura matricial entra en contacto con un medio de disolución (fluido biológico), puede mantener su estructura más o menos constante a lo largo del proceso de disolución y se produce un proceso de hinchamiento y posteriormente de erosión (Ratner y col.1976; Corkhill y col., 1987; Allen y col.,1992; Saez y col., 2003 y 1993).

Los excipientes de acción retardada o modificada que se usan para formular comprimidos matriciales pueden generar tres distintos tipos de sistemas:

- ❖ Matrices de polímeros insolubles o inertes. El término inerte se refiere a la ausencia de efecto farmacológico.
- ❖ Matrices lipídicas o insolubles en agua.
- ❖ Matrices hidrófilas.

La hidroxipropilmetilcelulosa y el Eudragit RS PO pertenecen al grupo de matrices hidrófilas.

MATRICES HIDROFILAS

Las matrices hidrófilas se obtienen mezclando el principio activo con polímeros hidrófilos dando lugar a matrices poliméricas, de forma que, en presencia de medios acuosos, presentan una elevada capacidad gelificante y son capaces de hincharse, aumentando sensiblemente de volumen. Estas formulaciones, añadiendo los excipientes adecuados, son susceptibles de prepararse en forma de comprimidos o bien en cápsulas de gelatina rígida, siendo los comprimidos la forma farmacéutica que se ha elegido en este trabajo. Cuando una de estas formas farmacéuticas entra en contacto con un medio acuoso como puede ser el medio gástrico o intestinal, se produce una hidratación prácticamente instantánea de las moléculas más superficiales que forman la interfaz sólido-líquido, dando lugar a continuación a la formación de una capa muy viscosa (Dabbagh y col., 1996; Varna y col., 2004).

La velocidad de liberación de un fármaco desde una matriz polimérica hidrófila está condicionada por uno o más de los siguientes mecanismos cinéticos:

- Transporte del medio de disolución a través de la matriz polimérica.
- Hinchamiento del polímero y formación de la capa de gel.
- Difusión del fármaco a través de la capa de gel.
- Erosión del polímero hinchado.

En el esquema de la **figura II-2** se simula un corte de un comprimido de este tipo. Se observa cómo, conforme va penetrando el agua en el sistema, la capa de gel va experimentando un progresivo aumento de volumen. Poco a poco, las capas más externas sufren paulatinamente un proceso de erosión. El proceso concluye con una total gelificación del sistema y con la práctica liberación del principio activo bien por difusión, bien por erosión o por una mezcla de ambos fenómenos.

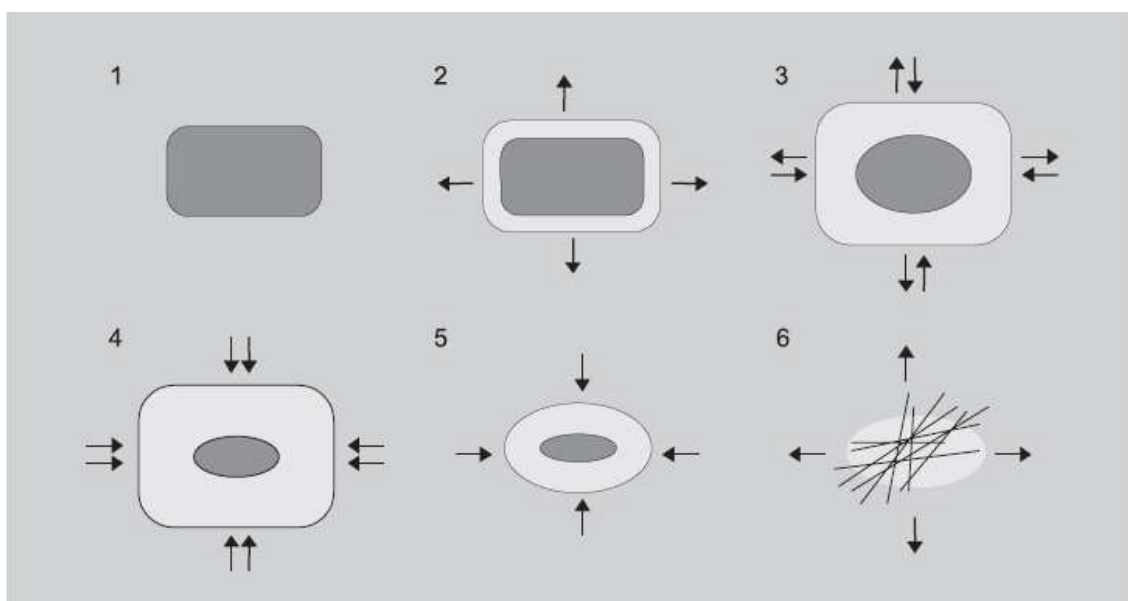


Figura II-2: Corte de un comprimido con matriz hidrófila y proceso de liberación del fármaco.

Una de las características más importantes de las matrices hidrófilas, en lo que se refiere a los sistemas de liberación modificada, es la capacidad de contracción – relajación, la cual tiene un efecto pronunciado en la cinética de liberación del fármaco. (Conti y col., 2006).

2. APLICACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

La investigación básica farmacéutica se centra en la búsqueda de nuevas moléculas que den respuesta terapéutica a las enfermedades aún por resolver y a las de última aparición. No por ello olvida a los fármacos clásicos de actividad reconocida y contrastada, ni a los de reciente incorporación al

arsenal terapéutico, sino que los retoma y por medio de modificaciones estructurales, intenta lograr acciones terapéuticas más selectivas, duraderas y/o con menor intensidad y número de efectos colaterales para el organismo enfermo. De esta manera, se incide en las propiedades importantes del medicamento como seguridad y eficacia (Lastres, 2002).

De forma simultánea a la investigación de nuevas moléculas de fármacos o de su mejora, la investigación y desarrollo galénico se dirige a la búsqueda de nuevas formas de administración que también suponen un claro beneficio para el paciente, por cuanto optimizan la actividad terapéutica al:

- ❖ Aprovechar totalmente la cantidad de fármaco administrada mediante reducción al máximo de la dosis incluida en el medicamento.
- ❖ Disminuir o eliminar el riesgo de efectos no deseados (secundarios y tóxicos) de los medicamentos.
- ❖ Mejorar la pauta posológica buscando los siguientes objetivos: una vía de administración más cómoda y la reducción del número de tomas/día, en el intento de conseguir una dosis única cada veinticuatro horas, y tanto mejor cuanto los intervalos de tiempo sean cada vez más amplios.

Estas son las *formas farmacéuticas o sistemas de liberación modificada*, donde se incluyen todas las que en su diseño intervienen, de una u otra forma, modificaciones en el proceso tecnológico que son determinantes del lugar de liberación y del control de la liberación del fármaco.

Las principales aplicaciones de las formas de **liberación controlada** son:

- La prolongación del tiempo de cesión del fármaco a partir de la forma de dosificación, como sucede en la concepción clásica (prolongada o sostenida) y,
- El control de la liberación para que ésta se realice de acuerdo con una cinética preestablecida y reproducible.

En otras palabras, se trata de conseguir una mayor duración de los niveles plasmáticos eficaces y una liberación del principio activo perfectamente definida y reproducible.

Hay que destacar que el gran avance en la investigación de estas formas de dosificación va paralelo, por un lado, a los adelantos en el conocimiento de nuevas sustancias poliméricas que son la base de la formación de sistemas matriciales y reservorio que controlan la liberación, que es nuestro caso y, por otro, a la mayor consideración y profundización en los conocimientos de los factores fisiológicos implicados en el funcionamiento de los sistemas de liberación controlada.

Por todo esto, el estudio de comprimidos elaborados con hidroxipropilmetilcelulosa o Eudragit RS PO es más que justificable para comparar los mecanismos que influyen en la prolongación del tiempo de cesión y el control de liberación del principio activo.

3. MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE MATRICES POLIMÉRICAS

La vía de administración oral es la más usada para la administración de medicamentos. Sin embargo, hace sólo 50 años que los investigadores han comprendido la importancia del proceso de disolución en la absorción del medicamento. Estudios recientes describen y analizan el proceso de disolución (Doukoumetzidis y Macheras, 2006; Cappello y col., 2006).

El hinchamiento de las matrices hidrófilas es el resultado de un proceso de relajación de las cadenas poliméricas, que se produce al entrar en contacto con el medio de disolución mediante un mecanismo de formación de frentes o límites.

Estos frentes dividen la matriz en tres zonas (Figura II-3.)

- La zona 1 presenta poca movilidad macromolecular y baja hidratación. Se denomina núcleo seco y el polímero se encuentra en estado vítreo. Está delimitado por el frente de hinchamiento.
- La zona 2 delimita un segundo frente, que es el de difusión, y separa el hinchamiento de la erosión. En esta zona el fármaco se encuentra disuelto, aunque pueden existir partes no disueltas.
- La zona 3 está delimitada por el frente de erosión, que lo separa del medio de disolución.

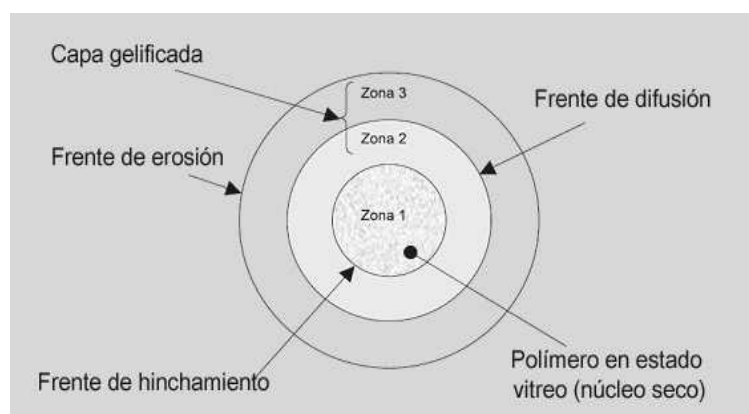


Figura II-3 – Esquema de la liberación de fármacos a partir de sistemas matriciales que se hinchan.

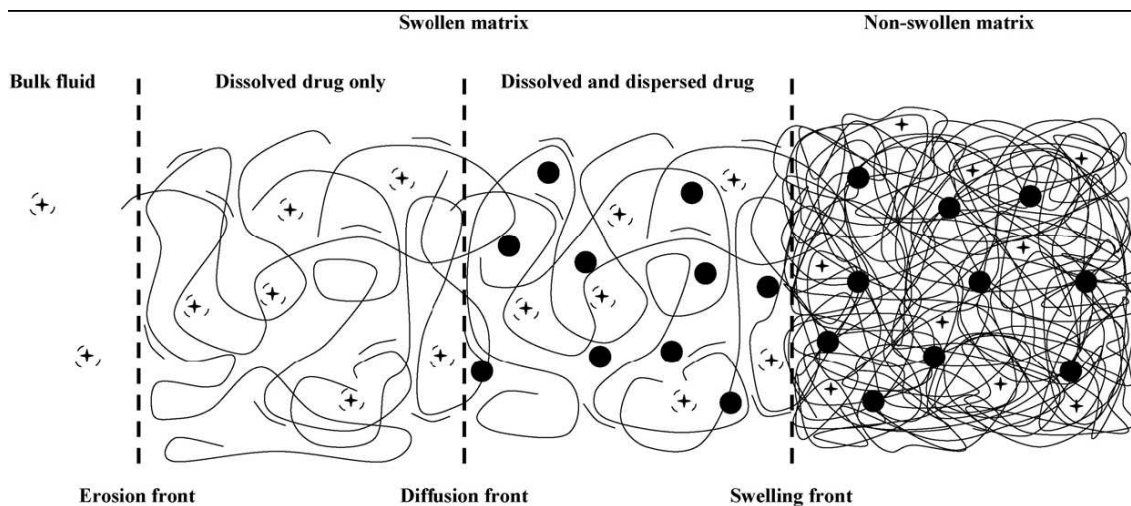


Figura II-4.- Esquema de un sistema de liberación modificada por hinchamiento. Se pueden distinguir frentes de erosión, de difusión y de imbibición.

La representación esquemática de estos sistemas de liberación ha sido ampliamente descrita, y la representación de las distintas zonas y frentes es siempre la misma, como se observa en las Figuras II-3 y II-4 (Siepmann y Siepmann, 2008; Efentakis y col., 2007, Van Tomme y col., 2006)

Teniendo en cuenta el espesor de la capa de gel y los tipos de frentes anteriormente descritos, se pueden establecer tres etapas en la liberación del fármaco a partir de matrices hidrófilas (Figura II-5, Yang, L. 1998).

El espesor de la capa de gel viene delimitado por el frente de erosión y el hinchamiento. El espesor de la capa de gel es función de la cantidad de agua que penetra y viene determinado por la tasa de desintegración de las cadenas poliméricas.

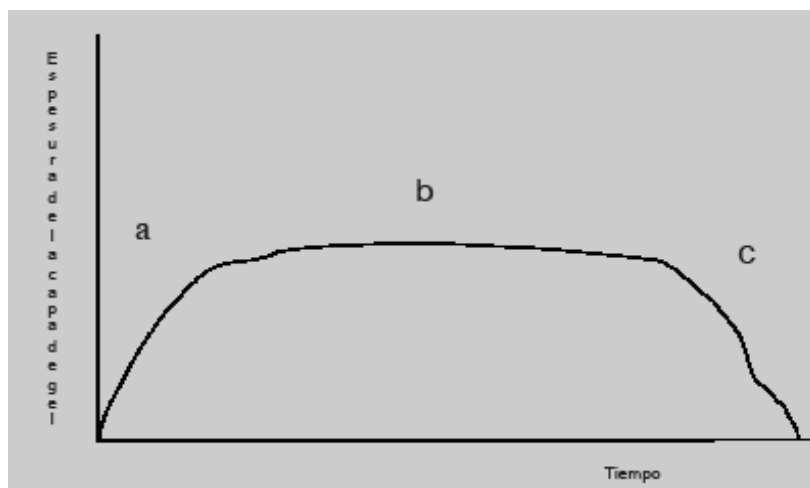


Figura II-5- Etapas de liberación de fármacos a partir de matrices hidrófilas.

En la Figura II-5 se observa una primera fase (zona a), donde las matrices entran en contacto con el medio de disolución o fluido gastrointestinal, y absorben el agua a través de los poros. Se produce la hidratación del sistema y como consecuencia, una liberación rápida del fármaco en la superficie del comprimido. Esto se conoce como efecto “Burst”, que se comentará posteriormente. Después se va produciendo el hinchamiento, acompañado de un aumento rápido de la capa de gel.

En una segunda fase (zona b), a medida que el núcleo seco se hidrata, se produce un cambio en la densidad de la capa de gel de forma sincronizada con la desintegración de las cadenas poliméricas.

Por último, en la fase final (zona c), disminuye el grosor de la capa de gel y se produce la desintegración total de las cadenas poliméricas hasta desaparecer por completo la matriz gelificada.

La Figura II-6. representa las configuraciones macromoleculares de los polímeros hidrófilos durante el proceso de disolución del fármaco, de modo similar a la Figura II-4.

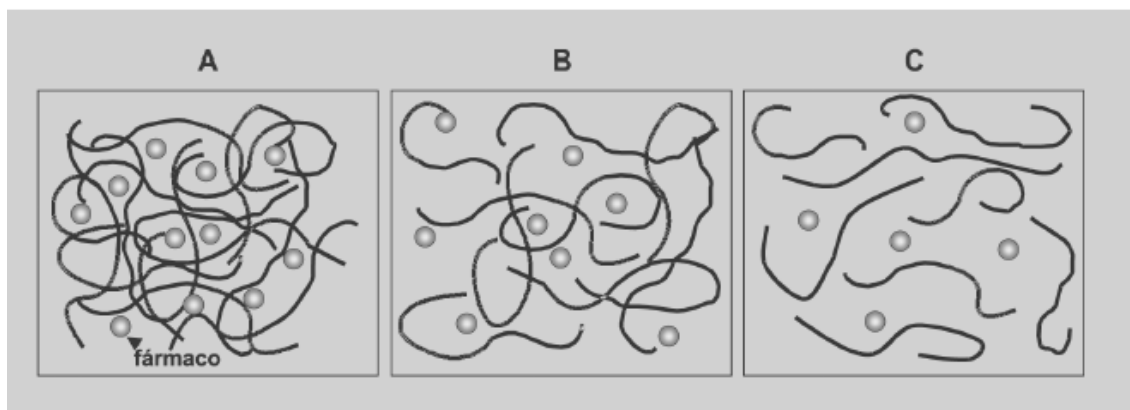


Figura II-6. Configuraciones macromoleculares de los polímeros hidrófilos durante el proceso de disolución del fármaco.

En general, la liberación de fármacos incorporados en polímeros hidrófilos presentan una transición del estado vítreo (“glassy”) a un estado elástico o gomoso (“rubbery”), como consecuencia de la penetración de agua en la matriz (Colombo y col., 1990; 1992; 1996 y 2000).

Cuando un sistema matricial constituido por un polímero hinchable entra en contacto con agua, ocurre un cambio del estado vítreo al elástico, que está asociado a un proceso de hinchamiento –relajación (Figura II-7.)

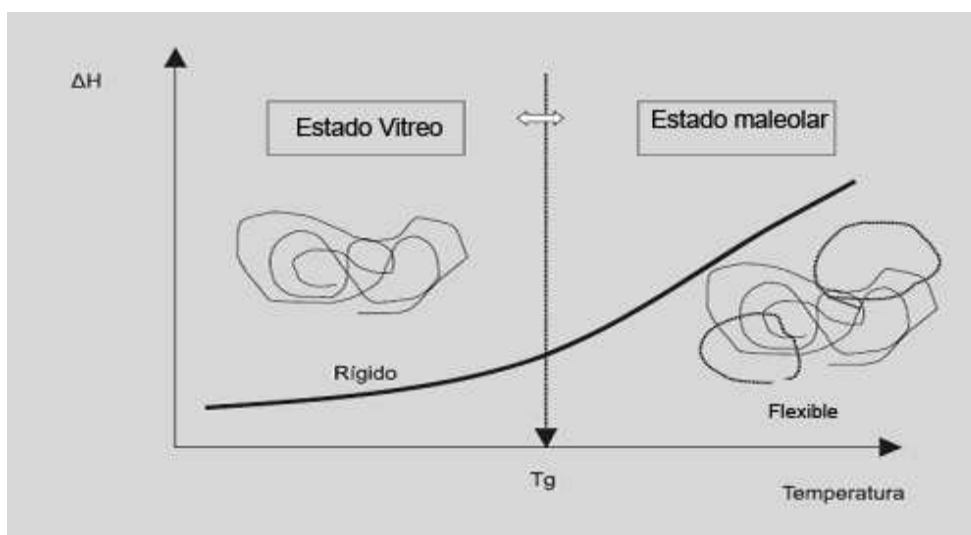


Figura II-7 – Temperatura de transición vítrea (Tg) del estado vítreo al estado flexible.

El análisis del hinchamiento dinámico del polímero y su efecto en la difusión del soluto, requiere el conocimiento de la termodinámica del sistema polímero/medio de disolución y del sistema soluto/polímero/medio de disolución. La entrada de disolvente en un polímero que se encuentra en estado vítreo produce un aumento considerable de movilidad macromolecular, lo que implica una disminución de la temperatura de transición vítrea T_g .

Desde un punto de vista termodinámico, la compatibilidad entre el disolvente y el polímero se puede expresar mediante el parámetro de solubilidad, δ , y el de interacción polímero-disolvente. Si el disolvente es poco compatible con el polímero, el descenso de la temperatura de transición vítrea no es suficiente para que el polímero alcance su estado elastomérico. Cuando el sistema alcance el equilibrio termodinámico, el polímero permanecerá en estado vítreo, y en estas condiciones, la liberación del fármaco se realiza muy lentamente y la aplicación farmacológica es limitada. Por el contrario, en presencia de un buen disolvente la probabilidad de alcanzar el estado elastomérico es alta y el principio activo puede difundir sin problemas desde las regiones hinchadas al medio externo.

Este proceso queda perfectamente reflejado y citado por Siepmann y Siepmann, (2008) en revisiones recientes.

La figura II-8 muestra un esquema del hinchamiento dinámico de un polímero en estado vítreo, a partir de la cual el fármaco difunde al medio exterior.

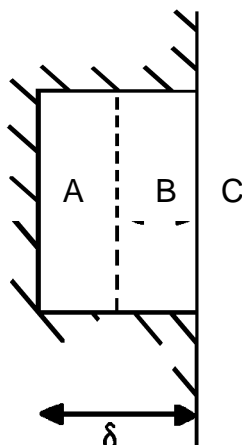


Figura II-8 - Sistema de liberación controlada por hinchamiento. (A) polímero vítreo con fármaco en su interior; (B) polímero en hinchamiento continuo con fármaco difundiendo hacia afuera; (C) medio de disolución; (δ) interfase de hinchamiento.

Generalmente, cuando se alcanza el equilibrio de hinchamiento el proceso de difusión de solutos en sistemas elastoméricos sigue la ley de Fick. Sin embargo, en sistemas en los que no se alcanza el equilibrio la difusión puede ser o no de tipo fickiano. En este caso, el origen de la migración del fármaco se atribuye a fenómenos de relajación lentos en la matriz polimérica, inducidos por el proceso de hinchamiento. Estos procesos de relajación están relacionados con los tiempos finitos que necesitan las cadenas macromoleculares para responder a la presión osmótica de hinchamiento y ordenarse para acoger las moléculas de disolvente que penetran en su interior. Teniendo en cuenta este razonamiento, la difusión del soluto a partir de un material polimérico puede ser o no fickiana, dependiendo de la velocidad de relajación del polímero en el proceso de hinchamiento (Katime y col., 2004).

La teoría matemática de la difusión isotrópica de sustancias está basada en la hipótesis de que el Flujo F , definido como la cantidad de materia que difunde por unidad de área de una sección, es proporcional al gradiente de concentración, medido perpendicularmente a dicha sección:

$$F = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (\text{II-1})$$

C es la concentración de sustancia que difunde, x es la dirección espacial normal a la sección y D el *coeficiente de difusión*. En muchos casos, este coeficiente se puede considerar constante. Sin embargo, la ecuación (II-1) es sólo válida en el caso de medios isotrópicos, en los que la estructura y las propiedades de difusión son las mismas en cualquier punto del sistema relativo a una posición de referencia. En un medio no isotrópico, las propiedades de difusión dependen de la dirección en que se miden y por lo tanto, el coeficiente de difusión no se puede considerar constante.

La ecuación II-1 expresa la primera ley de Fick y también se puede escribir como:

$$F = \frac{\partial M}{S \partial t} = \frac{\partial Q}{\partial t} = \frac{D(C_1 - C_2)}{h} \cong \frac{DC_s}{h} \quad (\text{II-2})$$

M es la cantidad de fármaco que difunde, S es el área de difusión, $\partial Q / \partial t$ es la velocidad de difusión del fármaco por unidad de área de la matriz. En la ecuación II-2, C_1 es la concentración de soluto en el compartimiento donador, C_2 es la concentración en el compartimiento receptor, y h es el espesor de la capa de difusión. En equilibrio estacionario, $(C_1 - C_2)/h$ representa el gradiente de concentración $\partial C / \partial x$ de la ecuación II-1. En condiciones "Sink", C_2 se aproxima a cero, y $C_1 - C_2$ se pueden remplazar por la solubilidad o la concentración a saturación del fármaco en la matriz C_s . A medida que el fármaco se libera de la matriz, el límite entre el fármaco y la matriz vacía (sin fármaco) retrocede con el tiempo una distancia infinitesimal ∂h . La cantidad infinitesimal ∂Q de fármaco liberado en el retroceso de este límite viene dado, aproximadamente, por la siguiente expresión lineal (Martin et al., 1993):

$$\partial Q = A\partial h - \frac{1}{2}C_s\partial h \quad (II-3)$$

A es la concentración total, disuelta y sin disolver, del fármaco en la matriz. La cantidad de fármaco liberado Q por unidad de área de la matriz se obtiene integrando la ecuación II-3:

$$Q = hA - \frac{1}{2}hC_s \quad (II-4)$$

Realizando varias transformaciones, se llega finalmente a la conocida ecuación de Higuchi:

$$Q = [D(2A - C_s)C_s t]^{1/2} \quad (II-5)$$

Esta ecuación indica que la cantidad de fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada de los siguientes factores: cantidad de fármaco por unidad de volumen de la matriz (A), coeficiente de difusión del fármaco en la matriz (D) solubilidad del fármaco en la matriz polimérica (C_s), y el tiempo t.

De la fórmula se deduce que la velocidad de liberación se puede alterar por el aumento y disminución de la solubilidad del fármaco C_s en el polímero. Se ha comprobado además que la concentración total A de fármaco afecta a su velocidad de cesión (Higuchi, 1961).

Esta ecuación es válida para la liberación de fármacos a partir de un sistema de liberación tipo matriz, formado por un polímero homogéneo.

CAPITULO III. PARÁMETROS DE SOLUBILIDAD

1. PÁRAMETRO DE HILDEBRAND

El parámetro de solubilidad es un instrumento valioso para predecir la solubilidad de principios activos y otras propiedades relacionadas.

Hildebrand y Scatchard, (1934) desarrollaron la “teoría de las disoluciones regulares” para predecir la solubilidad de sólidos:

$$\ln \alpha_2 = \ln\left(\frac{X_2^i}{X_2}\right) = \left(\frac{V_2 \phi_1^2}{RT}\right)(\delta_1 - \delta_2) \quad (\text{III-1})$$

- α_2 es el coeficiente de actividad del soluto
- X_2^i es la solubilidad ideal del compuesto expresada en fracción molar
- X_2 es la solubilidad del compuesto expresada en fracción molar
- V_2 es el volumen molar del soluto
- ϕ_1 es la fracción de volumen de disolvente
- T es la temperatura expresada en grados Kelvin
- δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad del disolvente y el soluto, respectivamente.

Las disoluciones regulares las forman solutos no polares en líquidos no polares, donde predominan fuerzas de dispersión de London, por lo que esta ecuación no resulta adecuada para sistemas polares.

De acuerdo con la ecuación (III-1), la solubilidad ideal, X_2^i , de un principio activo sólido a temperatura T depende sólo del calor molar de fusión, ΔH^F , y de la temperatura de fusión del sólido, T^F , y es independiente del disolvente (Martín y col., 1993) y viene dada por la siguiente ecuación:

$$X_2^i = -\frac{\Delta H^F}{R} \frac{(T^F - T)}{(T^F T)} \quad (\text{III-2})$$

Un término muy importante de la ecuación (III-1) es el parámetro de solubilidad δ , que se define como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva de un compuesto (Hilderbrand y Scott, 1964):

$$\delta = \left(\frac{\Delta E}{V}\right)^{\frac{1}{2}} \quad (\text{III-3})$$

- V es el volumen molar y
- ΔE es la energía cohesiva molar, que se identifica con la energía de vaporización.

La teoría del parámetro de solubilidad ha servido, de manera cualitativa, para explicar por qué un soluto es más soluble en la mezcla de dos disolventes que en cada uno de ellos. Cuando el parámetro de solubilidad de un soluto está comprendido entre los valores que corresponden a los disolventes puros, se puede preparar una mezcla de determinadas proporciones cuyo parámetro de solubilidad coincida con el del soluto, y aquí se produce la máxima solubilidad.

2. PARÁMETROS PARCIALES

Los parámetros de solubilidad de fármacos son de gran interés en la industria farmacéutica porque se pueden relacionar con procesos tales como la solubilidad (Beerbower y col.,1984; Bustamante y col.,1991; Peña, 2001; Dias y col., 2007^a y 2007^b; Hadgraft, 1999), la unión a proteínas plasmáticas (Bustamante y Sellés, 1986) o propiedades del estado sólido en procesos de compresión (Rowe, 1988), entre otros.

Para caracterizar mejor el comportamiento de compuestos de bajo peso molecular y polímeros frente a los disolventes, el parámetro de Hildebrand se divide en varios parámetros parciales, relacionados con las distintas fuerzas intermoleculares.

2.1. PARÁMETROS DE HANSEN

Hansen (1967) dividió la densidad de energía cohesiva ($\Delta E/V$) en contribuciones de interacciones no polares (Fuerzas de Van der Waals), fuerzas polares y de enlace de hidrógeno, y propuso un modelo de tres parámetros parciales:

$$\frac{\Delta E}{V} = \frac{\Delta E_d}{V} + \frac{\Delta E_p}{V} + \frac{\Delta E_h}{V} \quad (\text{III-4})$$

$$\delta_T^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad (\text{III-5})$$

donde δ_T es el parámetro de solubilidad total de Hildebrand, que se define:

$$\delta_T^2 = (\Delta E/V)^{1/2} \quad (\text{III-6})$$

E es la energía cohesiva y V el volumen molar.

Los parámetros de solubilidad parciales δ_d , δ_p , y δ_h representan las fuerzas de dispersión, polares y de enlace de hidrógeno, respectivamente. El parámetro de enlace de hidrógeno se utiliza aquí en sentido general, e incluye las características de un compuesto como ácido o como base de Lewis.

Hansen determinó los parámetros de solubilidad parciales de polímeros y resinas (Hansen, y Beerbower, 1971).

2.2. PARÁMETROS DE KARGER

Karger, y col. (1976) dividieron el parámetro de enlace de hidrógeno de Hansen, δ_h , en un parámetro ácido δ_a y otro básico, δ_b , que expresan la capacidad de donación de protones (ácido de Lewis) y aceptación de protones (base de Lewis). De este modo, el modelo se extiende de tres a cuatro parámetros:

$$\delta_T^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + 2 \delta_a \delta_b \quad (\text{III-7})$$

Esos autores también propusieron dividir el parámetro polar δ_p en parámetros que incluyen las fuerzas de inducción, δ_{in} , y de orientación, δ_o , dando lugar a un modelo de cinco parámetros parciales:

$$\delta_T^2 = \delta_d^2 + 2\delta_{in}\delta_d + \delta_o^2 + 2\delta_a\delta_b \quad (\text{III-8})$$

**CAPITULO IV. ASPECTOS FISICOQUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS DE
LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y POLÍMEROS**

1. PRINCIPIOS ACTIVOS

En este estudio se han utilizado compuestos pertenecientes al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos y bases xánticas. La mayoría de ellos tienen aplicación en la elaboración de comprimidos de liberación modificada tipo matriciales.

1.1. ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son un grupo químicamente heterogéneo de fármacos antiinflamatorios analgésicos y antipiréticos, que ejercen su acción sin que intervenga el eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal.

Son múltiples los mecanismos de acción involucrados. Se piensa que es la inhibición de la COX-2 es en parte responsable de la acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los AINEs, y tiene implicaciones muy importantes en la seguridad del medicamento, lo que supone la reducción notable en la frecuencia de efectos colaterales a nivel gastrointestinal (Florez, Armijo y Mediavilla, 2004).

Los principios activos utilizados se clasifican en los siguientes grupos:

- Derivados del ácido salicílico: salicilato sódico y ácido salicílico.
- Derivados del ácido fenilacético: diclofenaco.
- Derivados del ácido arilpropiónico: ibuprofeno, ibuprofeno sódico y naproxeno.
- Derivados del ácido antranílico: ácido niflúmico.
- Derivados del ácido indolacético: indometacina.
- Derivados de oxicamas: piroxicam

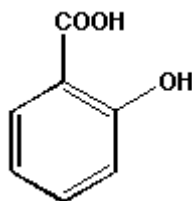
CAPITULO IV. ASPECTOS FISICOQUIMICOS Y FARMACOLOGICOS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y POLIMEROS

A continuación se describen brevemente las propiedades físico-químicas e indicaciones terapéuticas de los compuestos estudiados.

- DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO: ÁCIDO SALICÍLICO Y SALICILATO SÓDICO
 - ACIDO SALÍLICO ($C_7H_6O_3$)

Propiedades físico-químicas.

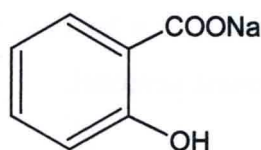
Polvo cristalino blanco o cristales aciculares blancos o incoloros, poco soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol y en éter, bastante soluble en cloruro de metileno. Su peso molecular es de 138,12 g/mol, punto de fusión 157 – 159 ° C (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006) y su forma estructural es la siguiente:



- SALICILATO SÓDICO ($C_7H_5NaO_3$)

Propiedades físico-químicas.

Polvo cristalino blanco o pequeños cristales incoloros o escamas brillantes, fácilmente soluble en agua, bastante soluble en alcohol. Es el derivado sódico del ácido salicílico. Su peso molecular es 160,10 g/mol, punto de fusión 274 – 275 ° C (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006) y su forma estructural es la siguiente:



Indicaciones terapéuticas del ácido salicílico y salicilatos

Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal; el descenso de la temperatura comienza media hora después de su administración y alcanza su máximo entre las 2 – 3 horas. El efecto comienza a disminuir para volver a la temperatura inicial a las 6 – 8 horas de su administración (Litter, 1980).

La acción antitérmica se realiza sobre el centro termorregulador, por competición del fármaco con los receptores del pirógeno endógeno liberado por los leucocitos. Este es un mecanismo directo de acción antipirético, pero también existen mecanismos indirectos como son la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas.

La analgesia constituye la segunda acción de los salicilatos, especialmente del dolor que nace en las estructuras somáticas como en músculos, nervios, dolor dentario y cefalea. Es poco eficaz en dolor de tipo visceral.

Por último, la acción antiinflamatoria se relaciona con la acción antirreumática en procesos inflamatorios como la artritis reumatoide y fiebre reumática.

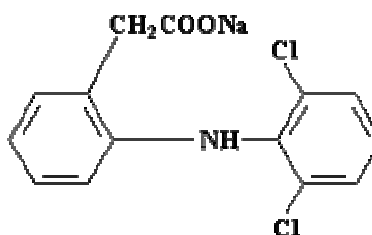
Ferredo, C., y col (2008) discuten el mecanismo de liberación del salicilato sódico, formulado en matrices de de éteres de celulosa.

- DERIVADOS DEL ACIDO FENILACETICO: DICLOFENACO SÓDICO ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$).

Propiedades físico-químicas

Polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillento. Su peso molecular es de 318,03 g/mol, punto de fusión 156 – 158°C (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006) y su forma estructural es la siguiente:

Diclofenac Sodium
 $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$



Indicaciones terapéuticas

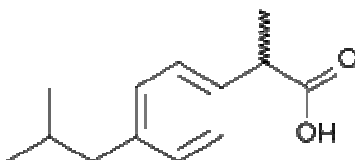
El diclofenaco se utiliza como analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la del naproxeno, indometacina y otros medicamentos. Se utiliza preferiblemente la sal sódica.

El diclofenaco se absorbe de forma rápida y completa por vía oral. La administración simultánea con alimentos disminuye la velocidad de absorción, pero no la magnitud de la misma.

- DERIVADOS DEL ÁCIDO ARILPROPIÓNICO:
 - IBUPROFENO: (C₁₃H₁₈O₂) E IBUPROFENO SÓDICO (C₁₃H₁₇O₂NA)

Propiedades físico-químicas.

Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, metanol, éter y cloruro de metileno. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos y carbonatos alcalinos. Su peso molecular es 206,28 g/mol, punto de fusión 76-75° C (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006) y su forma estructural es la siguiente:



Indicaciones terapéuticas.

El ibuprofeno se usa en dolores moderados, inflamación, dismenorrea, migrañas, dolores post-operatorios, dentales y músculo esqueléticos. También se utiliza en osteoartritis, artritis reumatoide y ataques de gota (Goodman y Gilman 2006).

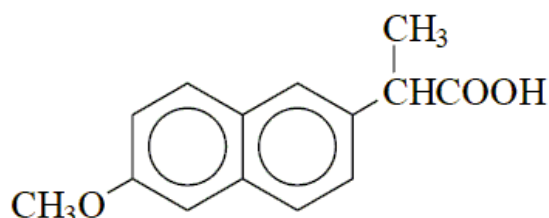
El mecanismo de acción analgésica del ibuprofeno se produce por interferencia con la síntesis de prostaglandinas, particularmente la tipo E,

responsable de incrementar la sensibilidad de las terminaciones nerviosas. Dicha interferencia se lleva a cabo mediante la prostaglandino-transferasa, dando como resultado la analgesia periférica y la disminución del potencial de membrana por acción del calcio.

- NAPROXENO (C₁₄H₁₄O₃)

Propiedades físico-químicas.

Polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, soluble en alcohol y en metanol, básicamente soluble en éter. Su peso molecular es 230,26 g/mol, punto de fusión 152-154° C (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006; Di Martino, 2001, Degim, 2001, Yuksel, 2000, Perlovicha, 2004) y su forma estructural es la siguiente:



Indicaciones terapéuticas.

El naproxeno se usa en dolores provocados por artritis reumatoide. La eficacia de los medicamentos antiinflamatorios en el tratamiento de la artritis reumatoide está relacionado con la capacidad de acceder al líquido sinovial (Goodman y Gilman, 2006). Se usa en inflamación, dismenorrea, migrañas, dolores post-operatorios, músculo esquelético. También se utiliza en el tratamiento de osteoartritis y ataques de gota.

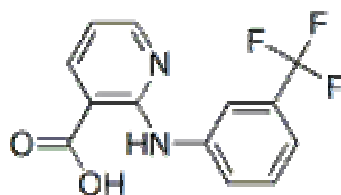
CAPITULO IV. ASPECTOS FISICOQUIMICOS Y FARMACOLOGICOS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y POLIMEROS

El mecanismo de acción se produce por inhibición central y periférica de la enzima ciclooxigenasa, interrumpiendo de esta manera la síntesis de prostaglandinas, importantes mediadores del dolor, fiebre e inflamación.

- DERIVADOS DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO: ACIDO NIFLÚMICO:
(C₁₃H₉F₃N₂ O₂)

Propiedades físico-químicas.

Polvo cristalino amarillento, inodoro, prácticamente insoluble en agua, y poco soluble en alcohol. Su peso molecular es 282,22 g/mol, punto de fusión 204° C (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006) y su forma estructural es la siguiente:



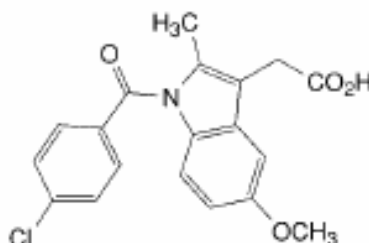
Indicaciones terapéuticas.

Su principal indicación es como analgésico. Alivia el dolor de estructuras somáticas, fracturas y se usa en post – operatorios y dolores reumáticos. El principal mecanismo de acción es a través de la inhibición de las prostaglandinas de los focos de inflamación (Goodman y Gilman, 2006).

- DERIVADOS DEL ÁCIDO INDOLACÉTICO: INDOMETACINA:
C₁₉H₁₆CLNO₄

Propiedades físico – químicas

Polvo cristalino de color blanco o amarillo, prácticamente insoluble en agua, bastante soluble en alcohol. Su peso molecular es 357,8 g/mol, punto de fusión 158°C (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006) y su forma estructural es la siguiente:



La indometacina presenta polimorfismo (Borka, 1974). Las distintas formas tienen solubilidades diferentes y como consecuencia pueden modificar la biodisponibilidad.

Legendre y col. (2003) realizaron un detallado estudio termodinámico del polimorfismo de la indometacina, determinando la forma polimórfica más adecuada para formular cremas.

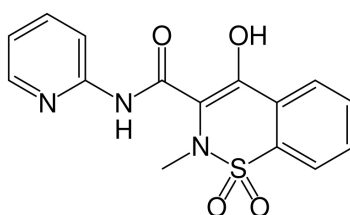
Indicaciones terapéuticas.

La indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido indolacético. Inhibe la actividad de la enzima ciclooxygenasa para disminuir la formación de precursores de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Se usa en la fase activa de la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y alteraciones músculo-esqueléticas (bursitis, tendinitis, sinovitis). También se emplea en procesos inflamatorios posteriores a intervenciones ortopédicas, en síndrome dismenorreico y amenaza de parto prematuro.

- DERIVADOS DE OXICAMAS: PIROXICAM (C₁₅H₁₃N₃O₄S)

Propiedades físico-químicas

Polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillo, prácticamente insoluble en agua, soluble en cloruro de metileno y poco soluble en etanol. Su peso molecular es 331.4 g/mol (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006) y su forma estructural es la siguiente:



Indicaciones terapéuticas

El piroxicam es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Aunque su mecanismo de acción aún no está plenamente aclarado, se ha demostrado que bloquea la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Inhibe la migración de leucocitos polimorfonucleares y monocitos a las zonas inflamadas, disminuye la producción del factor reumatoideo seropositivo. Se utiliza por su acción antiinflamatoria y analgésica en artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, trastornos musculoesqueléticos agudos y gota aguda. También se usa en dismenorrea primaria en pacientes mayores de 12 años.

1.2. BASES XÁNTICAS

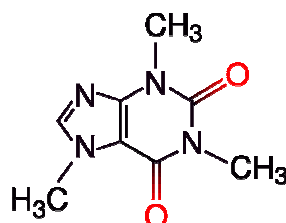
Las bases xánticas, sobre todo la cafeína, poseen propiedades estimulantes del sistema nervioso y cardiorrespiratorio. La teofilina y en menor medida la cafeína, presentan una acción inotropa positiva, aumentan la frecuencia y gasto cardiaco y coronario. La teofilina y la teobromina inducen la relajación de la musculatura lisa, especialmente a nivel bronquial, uretral y de las vías biliares. Estimulan la contracción muscular y son diuréticas.

En este trabajo se estudian dos bases xánticas con fórmulas estructurales muy similares

- CAFEÍNA: (C₈H₁₀N₄O₂)

Propiedades físico-químicas.

Polvo cristalino blanco o cristales sedosos blancos. Fácilmente sublimable, bastante soluble en agua y poco soluble en etanol y éter. Se disuelve en disoluciones concentradas de benzoatos o salicilatos alcalinos. Su peso molecular es 194,19 g/mol, punto de fusión 238° C (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006) y su forma estructural es la siguiente:



Indicaciones terapéuticas

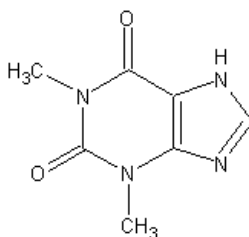
La cafeína se absorbe en el tracto digestivo. El producto final de su metabolismo es el ácido 1 – metilúrico y otros derivados del ácido úrico; su eliminación es por vía renal.

La acción estimulante de la cafeína ayuda al paciente con la sintomatología del resfriado común, ya que éste en general provoca astenia y adinamia; además, colabora a contrarrestar el efecto sedante del antihistamínico. La cafeína se distribuye en los fluidos corporales, atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Su semivida plasmática es de 3 a 7 horas.

- TEOFILINA: (C₇H₈N₄O₂)

Propiedades físico-químicas

Polvo cristalino blanco, poco soluble en agua, bastante soluble en etanol. Se disuelve en disoluciones de hidróxidos alcalinos. Su peso molecular es 180,17 g/mol, punto de fusión 270 - 274° C (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006) y su forma estructural es la siguiente:



Indicaciones terapéuticas

Está indicada en la prevención y tratamiento del asma bronquial y de los estados bronco-espasmódicos reversibles asociados a bronquitis crónicas o enfisema. Otras indicaciones son el tratamiento coadyuvante de disnea paroxística, edema pulmonar agudo e insuficiencias cardíacas.

Ponce D'León y col. (2005) observaron que el pH tiene un efecto notable en la cinética de liberación y disolución de la teofilina en formulaciones de liberación modificada.

Serra y col. (2006) también concluyeron que pH tiene gran influencia influye en la cinética de cesión y mecanismo de transporte de la teofilina en hidrogeles.

1.3. OTROS COMPUESTOS

- Ácido benzoico y benzoato sódico
- Acido paraminobenzoico.

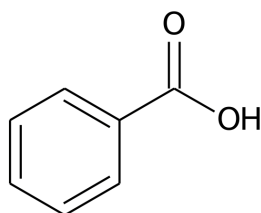
- **ÁCIDO BENZOICO Y BENZOATO SÓDICO**

Aunque el ácido benzoico y benzoato sódico no son analgésicos ni pertenecen al grupo de bases xánticas, se incluyen en esta memoria por presentar una estructura química básica relacionada con los principios anteriormente descritos.

- **ÁCIDO BENZOICO (C₇H₆O₂)**

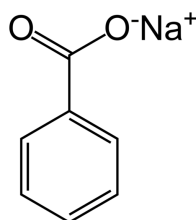
Propiedades físico-químicas.

Polvo blanco, cristalino con baja solubilidad en agua. Forma una sal soluble por reacción con disoluciones básicas acuosas (NaOH o NaHCO₃). La protonación del ión carboxilato con un ácido fuerte (HCl) regenera el ácido, que es insoluble en agua. Su peso molecular es 122.12 g/mol, punto de fusión 122°C (R.F.E., 2005; Merck Index, 2006) y su forma estructural es la siguiente:



○ BENZOATO SÓDICO ($C_7H_6O_2NA$)

Es la sal sódica del ácido benzoico.



Indicaciones terapéuticas

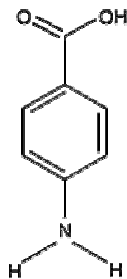
El ácido benzoico se encuentra en algunas plantas y se emplea como conservante de alimentos. También en algunas preparaciones tópicas como fungistático.

○ ÁCIDO PARAMINOBENZOICO:

Propiedades físico-químicas

Cristales blancos o ligeramente amarillos, inodoros o polvo cristalino. Se decolora con la exposición al aire o la luz. Ligeramente soluble en agua y en cloroformo; soluble en alcohol y en las disoluciones de álcalis o carbonatos; moderadamente soluble en éter.

Su peso molecular es 137.14 g/mol, (USP., 2008; Martindale, 2005) y su forma estructural es la siguiente:



La formula empírica del ácido p-aminobenzoico es $C_7H_7NO_2$

Indicaciones terapéuticas

El ácido p-aminobenzoico se ha usado tradicionalmente como protector solar ya que el ácido y sus derivados absorben la luz del espectro UVB; sin embargo absorbe poca o ninguna luz de UVA. Por lo tanto previenen la quemadura, pero no evitan las reacciones de fotosensibilidad relacionadas con medicamentos u otras asociadas a la luz de UVA.

El ácido p-aminobenzoico a veces se ha incluido como miembro del grupo de la vitamina B, pero no ha sido demostrada que la deficiencia del ácido p-aminobenzoico en el hombre o animales provoque alguna patología.

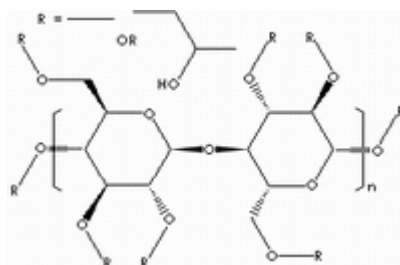
El ácido p-aminobenzoico también se ha usado con bentiramide, en una prueba diagnostica de la función pancreática (prueba de BTPABA, Martindale, 2005).

2. EXCIPIENTES

2.1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA

La Farmacopea Europea describe a la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como una celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada). Existen distintos tipos dependiendo del número de sustituciones y la viscosidad. En la USP se distinguen cuatro tipos de HPMC, clasificados según su contenido relativo de -OCH₃ y de -OCH₂CH (CH₃) OH: y son HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 y HPMC 2910. Los primeros dos números indican el contenido aproximado de grupos metoxi, mientras que los últimos dos números indican el porcentaje de grupos hidropoxi, calculados sobre sustancia seca. El peso molecular oscila aproximadamente entre 10.000 – 1.500.000.

Fórmula estructural



R representa un CH₃, o un grupo de (CH₂CH (CH₃) OH), o un átomo de hidrógeno.

Sinónimos.

Hipromelosa, hidroxipropil metil eter de celulosa; E464; HPMC; Methocel; metilcelulosa propilenglicol eter; Metolose, Pharmacoat.

Nombre químico y número de registro CAS.

Celulosa, 2- Hidroxipropil metil eter [9004-65-3]

Aplicaciones en tecnología y formulación de medicamentos.

La hidroxipropilmetilcelulosa se utiliza ampliamente en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas. En comprimidos, su uso principal es como diluyente, en películas de recubrimiento, y en formulaciones de liberación controlada. También se emplea como estabilizante, dispersante y viscosizante en suspensiones (Rowe 1977 y 1980; Banker 1981 y 1982; Okamafe y York 1982; Alderman y Schulz, 1989; Patell 1990; Wilson y Cuff 1989; Hardy y col., 1982; Andueza y col., 2000).

A concentraciones que oscilan entre 2 y 5 % (p/p) se puede utilizar como diluyente en procesos de granulación por vía húmeda y seca. Las variedades de alta viscosidad se suelen emplear para retardar la liberación de fármacos en concentraciones de 10- 80 % p/p, en comprimidos y cápsulas (Díaz y col., 2003).

La hidroxipropilmetilcelulosa se usa también como agente dispersante y espesante en formulaciones tópicas, especialmente las oftálmicas. A concentraciones de entre 0,45 – 1 % p/p también se usa como viscosizante y en disoluciones de lagrimas artificiales, ya que presenta mayor transparencia que la celulosa y apenas aparecen fibras sin dispersar.

Otra aplicación importante de la HPMC es en la fabricación de cápsulas, como adhesivo de vendas plásticas, y como agente humectante en lentes de contacto duras. También se usa en la industria cosmética y alimentaria.

Propiedades físico-químicas.

La HPMC se presenta como polvo o gránulos de color blanco amarillento o blanco grisáceo; es inodora e insípida.

Temperatura de autoignición: 360°C

Densidad en bruto: 0,341 g/cm³

Densidad tras apelmazamiento: 0,557 g/cm³

Densidad real: 1.326 g/cm³

Punto de fusión: se empardece a 190 – 200 °C; se carboniza a 225-230 °C y la Temperatura de transición: 170 – 180 °C.

Humedad: adsorbe humedad de la atmósfera, en cantidad que depende del contenido de humedad inicial y de la temperatura y humedad relativa del medio.

Solubilidad: soluble en agua fría, formando una disolución coloidal viscosa. Es prácticamente insoluble en cloroformo, etanol y diclorometano, y en mezclas de agua y etanol.

Viscosidad: existe una amplia variedad de grados de viscosidad comercialmente disponibles. Aunque lo normal es preparar disoluciones acuosas, la HPMC se puede disolver en mezclas hidroalcohólicas con etanol o 2 – propanol en proporciones menores del 50 % p/p. También se pueden utilizar mezclas de diclorometano y etanol para preparar disoluciones de HPMC. Las disoluciones preparadas utilizando disolventes orgánicos tienden a ser viscosas; y además, según se incrementa la concentración se produce un aumento en la viscosidad.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento.

La hidroxipropilmetilcelulosa en polvo es estable, aunque es higroscópico tras la fase de desecación.

Las disoluciones son estables entre pH 3 -11. El incremento de la temperatura reduce la viscosidad de las disoluciones. La HPMC experimenta la

CAPITULO IV. ASPECTOS FISICOQUIMICOS Y FARMACOLOGICOS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y POLIMEROS

transformación reversible de solución a gel, mediante calentamiento y enfriamiento, respectivamente. El punto de gelificación es de 50 – 90°C y depende del tipo y de concentración del material.

Las disoluciones acuosas son relativamente resistentes a las enzimas, proporcionando una buena viscosidad durante el almacenamiento a largo plazo. Sin embargo, las disoluciones acuosas son susceptibles de contaminación microbiana y se recomienda añadir un conservador antimicrobiano. Cuando se utiliza como viscosizante en las disoluciones oftálmicas, generalmente se usa cloruro de benzalconio para este propósito. Las disoluciones acuosas se pueden esterilizar por autoclave; el polímero coagulado se deberá posteriormente redispersar mediante agitación en frío.

La HPMC en polvo se debe conservar en recipientes cerrados en lugar fresco y seco.

Incompatibilidades

La hidroxipropilmetilcelulosa es incompatible con algunos agentes oxidantes. Por ser una sustancia no iónica, la HPMC no forma complejos con las sales metálicas y los iones orgánicos, dando lugar a la formación de precipitados insolubles.

Método de fabricación

La forma purificada de la celulosa se obtiene a partir del algodón o de la pulpa de la madera, haciéndolo reaccionar con una disolución de hidróxido sódico para producir una celulosa básica la cual es mas reactiva que la celulosa sin tratar. Esta celulosa alcalina se trata con clorometano y con óxido de polipropileno para formar los éteres metilhidroxipropil de celulosa. El producto de la reacción es fibroso y posteriormente se purifica y se deseca hasta obtener un polvo uniforme fino o gránulos.

Seguridad

La hidroxipropilmetilcelulosa se utiliza ampliamente como excipiente en formulaciones farmacéuticas por vía oral y tópica. También se usa mucho en la elaboración de cosméticos y productos alimenticios.

Generalmente, la HPMC es un material no tóxico y no irritante, aunque un consumo oral excesivo puede tener efectos laxantes. La OMS no especifica cuál es la ingesta diaria aceptable, debido a que los niveles consumidos no se considera que puedan perjudicar la salud.

Precauciones en el manejo

Se han de mantener las precauciones apropiadas a las circunstancias y a la cantidad de material manejado. El polvo de hidroxipropilmetilcelulosa puede ser irritante para los ojos, por lo que se recomienda la protección de los mismos. Se debe evitar la formación excesiva de polvo con el fin de minimizar el riesgo de explosión. La HPMC es combustible.

Estado legal

Admitido en la lista de GRAS. Aceptado como aditivo en alimentación en Europa. Incluido en la Directriz de ingredientes no activos de la FDA. Incluidos en especialidades no parenterales autorizadas en el Reino Unido.

Farmacopeas

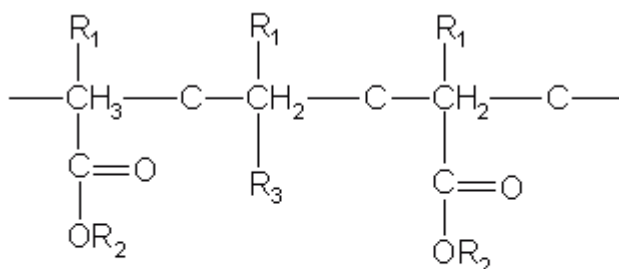
La Hidroxipropilmetilcelulosa presenta monografía en las principales farmacopeas: Española, Europea, Japonesa, China, Británica y Americana.

2.2. EUDRAGIT RS PO

Es un copolímero a base de etilacrilato, metilmetacrilato y sales de amonio cuaternario como grupo funcional, con un peso molecular promedio de 150.000 Da. Se presenta como polvo para compresión directa que se obtiene micronizando el RS PO. Se encuentra descrito en la USP como " Ammonio Methacrylate Copolymer, Type B". Es un polímero independiente del pH que posee una menor cantidad de grupos amonio cuaternario con respecto al Eudragit RL PO y puede mezclarse con éste en cualquier proporción. Los grupos de amonio están presentes como sales y hacen que los polímeros sean permeables. Forman estructuras matriciales con poros y se recomienda para comprimidos de liberación sostenida de tiempos cortos.

Formula estructural

Su fórmula estructural es la siguiente:



R1 = CH3; H

R2 = CH3, CH3CH2

R3 = COOH (Eudragit® L and S)

R3 = COOCH2CH2N(CH3)3Cl- (Eudragit® RL and RS)

Propiedades físico-químicas.

Eudragit RS PO se presenta como un polvo blanco con un olor débil parecido a una amina.

Este polímero pertenece al grupo de liberación independiente del pH. La producción de matrices por compresión directa produce buena estabilidad mecánica y control de la difusión del principio activo a través de poros y canales.

El mecanismo de liberación es distinto en las películas poliméricas, ya que en ese caso la liberación es por difusión a través de la película, lo que hace importante en este caso la permeabilidad de la misma, pero al mismo tiempo hay que tener en cuenta las características físico-químicas de los principios activos.

Características organolépticas.

Forma: polvo

Color: blanco

Olor: ligeramente de tipo amínico

Datos relevantes para la seguridad

Cambios de estado

Temperatura de ablandamiento aproximada, 140 °C

Límite de explosión inferior 5.5 %(v) (metanol)

Límite de explosión superior 44 %(v) (metanol)

Presión del vapor 123 hPa a 20 °C (metanol)

Densidad aparente aprox. 580 kg/m³ a 20 °C

Solubilidad en agua: insoluble (polímero)

Solubilidad (cualitativa): soluble en alcoholes de bajo peso molecular, soluble en acetona, acetato de etilo, y diclorometano.

Otras indicaciones: en el caso de productos orgánicos pulverulentos hay que contar generalmente con la posibilidad de explosiones de polvo.

Indicaciones terapéuticas

Mejora de la compatibilidad de principios activos y prolongación de la acción terapéutica. Permite aumentar el intervalo de dosificación, disminuyendo el número de dosis al día. Todo esto optimiza el perfil de liberación y mejora el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Como indicación técnica de este tipo de polímeros, cabe destacar que se pueden utilizar en dosis altas en las formulaciones debido a que forman cubiertas finas, que son polímeros acuosos que favorecen el cumplimiento de las medidas ambientales, y presentan reproducibilidad confiable y segura.

Por lo tanto, los sistemas de polímeros **Eudragit RS PO** están indicados para la fabricación de comprimidos formadores de matriz por compresión directa para formas de liberación sostenida.

Aplicaciones en tecnología y formulación de medicamentos

Como excipiente en matrices de liberación controlada por compresión directa.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento.

Manipulación:

- Observaciones para un tratamiento seguro:
Evitar la formación y deposición de polvo.
- Observaciones sobre protección contra incendios y explosión:
Tomar medidas contra cargas electrostáticas. En caso de incendio enfriar con agua el producto en peligro.

CAPITULO IV. ASPECTOS FISICOQUIMICOS Y FARMACOLOGICOS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y POLIMEROS

Almacenamiento:

- Almacenaje: en ambiente seco.
- Otras indicaciones sobre las condiciones de almacenamiento:
Consérvese a una temperatura no superior a + 30 °C.

Identificación de peligros

No se conocen peligros específicos.

Seguridad

Medidas a tomar en caso de vertido accidental:

Medidas de precaución destinadas a personas: evitar la formación de polvo. En caso de exposición a vapores/polvo/aerosol, usar protección respiratoria.

Método para limpieza/absorción: recoger mecánicamente. Eliminar en conformidad con los reglamentos.

Estado legal

Etiquetado según directiva 1999/45/CE

2.3. LACTOSA

Nombre químico y número de registro CAS

Denominación: Lactosa monohidrato

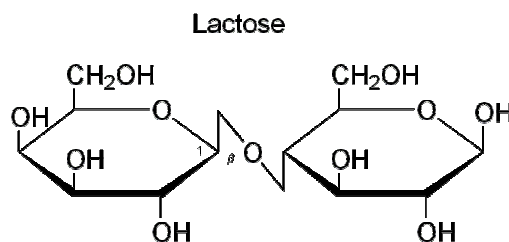
Fórmula: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

M.=360,32

CAS [10039-26-6]

CAPITULO IV. ASPECTOS FISICOQUIMICOS Y FARMACOLOGICOS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y POLIMEROS

Propiedades físico – químicas:



Aspecto: Cristales blancos.

Olor: Inodoro.

Densidad: 4-6 (50g/l)

Punto de fusión: 219°C (desc.)

Solubilidad: 216 g/l en agua a 20°C

Aplicaciones en tecnología farmacéutica

Como excipiente diluyente en formulación de comprimidos y cápsulas. También en liofilizados y en fórmulas de nutrición infantil. También se utiliza en análisis, investigación y química fina.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento

Manipulación: Sin indicaciones particulares.

Almacenamiento: Recipientes bien cerrados. Ambiente seco.

Incompatibilidades

No se han descrito.

Seguridad

Sustancia no peligrosa según Directiva 67/548/CEE.

Precauciones en el Manejo

En caso de vertido: Recoger en seco. Limpiar los restos con agua abundante.

CAPÍTULO V. POLÍMEROS Y SU RELACIÓN CON LA CESIÓN DE FÁRMACOS

1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA

Aunque hay muchos polímeros que se usan como matrices hidrófilas y se han realizado numerosas y extensas revisiones sobre ellos, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es probablemente uno de los más populares, gracias a sus propiedades de difusión e hinchamiento (Conti y col., 2006; Leuner, y col., 2000).

Este tipo de celulosas, además, poseen buenas propiedades de compresión directa para formular matrices de cesión controlada, sin necesidad de realizar granulaciones u otro tipo de operaciones previas (Conti y col., 2006, Cao y col., 2005).

También cabe indicar que la principal ventaja de las matrices de HPMC es que el proceso de cesión es, generalmente, independiente de variables tales como la dureza, el tamaño de partícula del principio activo y la incorporación de lubricante (Nokhdochi y col., 2002; Krögel y col., 1999).

Otros autores como Leveque y col. (2006) encontraron que la adición de HPMC a disoluciones sobresaturadas de un principio activo aumenta la estabilidad, al menos en dos meses, lo que proporciona otra aplicación interesante.

1.1. ESTUDIOS DE CESIÓN

A continuación se resumen algunos estudios relativos al comportamiento de la HPMC en la cesión de fármacos.

Conti y col., (2006) utilizaron hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica como portadores poliméricos para el diltiazem, y observaron la influencia del pH en el mecanismo de liberación. Los estudios In Vitro demostraron que la mezcla de los dos polímeros permite obtener cinéticas de orden cero a pH 4.5 y 6.8. Los resultados obtenidos confirman que cuando se forma un gel consistente, la matriz es menos susceptible a la erosión y el mecanismo de liberación está gobernado principalmente por la difusión del principio activo a través de la capa de gel formada en la superficie de la matriz. Por el contrario, si las matrices forman geles poco consistentes, la liberación del principio activo se produce principalmente por relajación del polímero y erosión de la matriz. Estos autores explicaron que el efecto “burst” (liberación rápida inicial), se produce porque la capa de gel, que controla la liberación del principio activo, necesita algún tiempo para formarse y ser efectiva. Las mezclas de HPMC y carboximetilcelulosa sódica son capaces de superar el efecto “burst” y generan un mecanismo de difusión - erosión que tiene como resultado una cinética de orden cero que se prolonga en el tiempo.

En estudios posteriores, Conti y col., (2006) continuaron investigando la formación de la capa de gel en matrices poliméricas hidrófilas. Basándose en los estudios de Kiil y Dam-Johansen, (2003), observaron que cuando existe una viscosidad elevada y la matriz se pone en contacto con el medio de disolución, se forman tres capas. En la zona más interna o capa 1 el polímero se encuentra en estado vítreo y en las capas 2 y 3 el polímero ha comenzado a pasar a un estado elástico.

Tritt- Goc, J. y col. (2002) utilizaron una técnica de resonancia magnética de imagen para caracterizar el hinchamiento y la difusión de agua en matrices de HPMC y analizaron la influencia del pH a dos temperaturas, 25 y 37°C. En este estudio se concluye que el pH influye en el transporte de agua. A pH = 2 está controlado por un mecanismo de relajación exclusivamente (tipo II) y a pH = 6 cambia a una difusión de tipo Fickiano (tipo I). El pH varía en los diferentes tramos del tracto gastrointestinal, y de acuerdo con estos resultados, la matriz

polimérica se hidratará más rápidamente a pH = 6, y la difusión de fármaco será mayor que a pH = 2.

Hardy y col. (2006) estudiaron la influencia de excipientes como la polivinilpirrolidona (PVP) en la liberación de cafeína en matrices de HPMC, concluyendo que el modelo de cesión dependía de la cantidad de PVP añadida a la formulación. Las concentraciones comprendidas entre 10 – 20 % determinan una cinética de orden cero, mientras que utilizando altas proporciones de PVP se produce un cambio a un modelo bimodal. Este autor también encontró un efecto “burst” en la mayoría de las formulaciones, ya que presentaban una repentina y rápida cesión en los momentos iniciales, la cual coincidía con el momento en el que la cafeína modulaba la liberación. Este estudio presenta un simple y atractivo método para cambiar una cinética de orden cero a otra bimodal, por introducción de PVP en las formulaciones de HPMC.

Dabbagh y col. (1996) también estudiaron mezclas de polímeros, examinando el efecto del tamaño de partícula, la fuerza de compresión y la adición de hidroxipropilmetilcelulosa en matrices compuestas por etilcelulosa. Este polímero es hidrófobo y no tiene capacidad de hinchamiento como la hidroximetilcelulosa o la carboximetilcelulosa sódica. Las mezclas de estos dos anteriores polímeros con etilcelulosa permitían cambiar la permeabilidad de la matriz y en consecuencia modificar la cesión. Estos autores estudiaron el efecto del tamaño de partícula de la etilcelulosa para modular la liberación de propranolol en matrices. La velocidad de liberación es menor para los tamaños de partícula inferiores. Así mismo, encontraron que en las matrices que contenían mezclas de HPMC y etilcelulosa la velocidad de liberación disminuye al aumentar la proporción de etilcelulosa, pero el exponente n del modelo de Peppas no varía. Sin embargo, el valor de este exponente se modificaba en el caso de las mezclas de etilcelulosa Na y CMC Na.

En otro trabajo con propranolol, Nokhodchi y col. (2002) observaron que la adición de tensioactivos en matrices compuestas de HPMC y Eudragit

provocaba cambios en la liberación. El mecanismo de cesión se veía influido tanto por la presencia como por la localización del tensioactivo en la matriz.

Takka y col. (2000) observaron que la adición de polímeros aniónicos como el Eudragit S100 y L100 modificaba notablemente la liberación de propranolol en matrices de HPMC.

Lopes y col. (2006) elaboraron “mini-comprimidos” de HPMC por compresión directa. Estos comprimidos se deformaban, pero no se fracturaban, y debido a sus características físico – químicas, generaban un comportamiento de cesión bifásico característico.

Manthena y col. (2004) investigaron la relación del pH con la formación de la capa de gel en matrices hinchables hidrófilas. Para ello elaboraron matrices por compresión directa utilizando varios polímeros a los que se añadió un ácido. Observaron que se podía predecir el comportamiento de estas matrices y que la liberación era independiente del pH.

Cabe destacar el estudio de Pose-Villarnovo y col. (2006) sobre la influencia de las ciclodextrinas en formulaciones de HPMC. La adición de dosis pequeñas de ciclodextrinas aumentaba la difusión por disminuir la interacción del fármaco con el polímero. Sin embargo, las altas concentraciones de ciclodextrinas provocaban el efecto contrario, un aumento en el tiempo de cesión. En este estudio también se discute el efecto de la adición de distintas concentraciones de lactosa a formulaciones elaboradas con distintos principios activos.

Dahl y col. (1991) observó que las propiedades físico – químicas de la HPMC influían en la cesión del Naproxeno, ya que la liberación del fármaco es directamente proporcional al contenido de HPMC en la matriz.

Fu y col. (2003) estudiaron la cesión en matrices de HPMC e intentaron buscar una relación entre la proporción de HPMC en cada matriz y las propiedades físico – químicas de los principios activos empleados.

Baumgartner y col. (2006) caracterizaron las propiedades de superficie de varios excipientes poliméricos, entre ellos la HPMC, en términos de parámetros termodinámicos, usando cromatografía inversa de gas (IGC). Encontraron correlaciones entre las propiedades de superficie y los mecanismos de liberación de la pentoxifilina y el clorhidrato de vancomicina. En este trabajo se concluyó que las propiedades superficiales de los éteres de celulosa influyen en las interacciones con el agua y los mecanismos de liberación de los principios activos.

Chandran y col. (2006) estudiaron la liberación de celecoxib en matrices de liberación modificada constituidas por mezclas de HPMC y etilcelulosa. Estos autores desarrollaron un modelo matemático para predecir la liberación del fármaco en función de la proporción de HPMC y etilcelulosa.

Ravi y col. (2008) estudiaron la influencia de la concentración, la viscosidad y la fuerza de compresión en la liberación de zidovudina en matrices de HPMC, obteniendo formulaciones mejoradas respecto a los comprimidos convencionales de zidovudina.

1.2. RELACIONES DE LOS PARAMETROS DE SOLUBILIDAD CON LA CESIÓN

Un antecedente interesante sobre influencia de la polaridad en procesos de difusión es el estudio de Plessis y col. (2001), donde se relaciona el número y sustitución de los grupos polares de compuestos fenólicos con su transporte a través de la piel.

Otro antecedente con respecto a la relación entre la polaridad y la cesión es el estudio realizado por Roberts y col. (2006), en el que se analiza la influencia del etanol en la liberación de fármacos en matrices de HPMC. El estudio demostró que la cesión se ve aumentada cuando el medio receptor es una mezcla hidroalcohólica. En este trabajo se relaciona gráficamente la cesión con la solubilidad del ácido acetilsalicílico, en función del porcentaje de etanol utilizado.

Cabe destacar el estudio de Lee y col. (2002), en el cual se relaciona la distribución de un fármaco en microesferas con el parámetro de solubilidad. Se predice la distribución del fármaco en función del parámetro de solubilidad y se compara con la obtenida experimentalmente. Se relaciona la polaridad del fármaco con la naturaleza hidrófila del propio polímero. Estos autores concluyen que las microesferas producen un sistema de liberación retardada muy adecuado para el desarrollo de nuevas formas terapéuticas.

Otro antecedente sobre el uso del parámetro de solubilidad en estudios de liberación es el trabajo de Matsumoto y col. (1996), que estudia la liberación y distribución de fármaco considerando dos fases, la del polímero y la fase acuosa del medio receptor.

Schenderlein y col. (2004) estudiaron la influencia del parámetro de solubilidad de Hildebrand y los parámetros de solubilidad parciales en copolímeros de interés farmacéutico usados en micropartículas. Otros autores como Squillante y col., (1997) relacionaron el parámetro de solubilidad con la absorción percutánea del nifedipino.

2. EUDRAGIT RS PO

Al igual que la HPMC, este polímero es capaz de formar matrices de liberación modificada por compresión directa y proporciona perfiles de liberación reproducibles y fiables (Ceballos y col., 2005).

El Eudragit RS PO es insoluble en agua, pero se dispersa en este disolvente, y es pH – independiente, lo que es interesante para los objetivos propuestos en esta memoria, ya que se eliminan posibles interferencias provocadas por distintas variables en la liberación (Castelli y col., 2002).

Se ha elegido este copolímero de metacrilato, ya que siendo muy similar al Eudragit RL PO, la variedad RS PO posee menor número de grupos amonio y está indicado en tiempos de liberación más prolongados.

Además, aunque este polímero se ha utilizado mucho en sistemas matriciales, las propiedades de mezclas de Eudragit con otras sustancias han sido poco estudiadas (Sánchez - Lafuente, C. 2002).

2.1. ESTUDIOS DE CESIÓN

Bando y McGinity (2006) observaron perfiles de disolución bifásicos en pellets de teofilina recubiertos con Eudragit tipo S100 y L100. En este estudio se analiza la influencia del contenido de plastificante en la película de recubrimiento, citrato de trietilo, en la liberación. Los pellets se elaboraron utilizando lactosa monohidrato como diluyente y HPMC. Este estudio muestra que la proporción de plastificante en las cubiertas entéricas influye en el perfil de disolución de la teofilina.

Ceballos y col. (2005) estudiaron la influencia del tipo de Eudragit® en la preparación de matrices de teofilina por compresión directa. Comprobaron que tanto las variedades de Eudragit L100, S100, L100-55, que son pH-dependientes como las de Eudragit® RS PO y RLPO, que son pH-independientes, forman matrices poliméricas por compresión directa fáciles de producir y económicas para la industria farmacéutica. Además, la cesión está influida notablemente por el tipo de Eudragit® usado. Las mezclas de Eudragit

pH - dependientes y pH- independientes generan perfiles muy reproducibles con cinéticas mayoritariamente de orden cero.

Existen estudios comparativos de formulaciones realizadas con este polímero y otros, con objeto de evaluar su capacidad como vehículo de distintos principios activos. Tal es el caso de la evaluación realizada por Sánchez-Lafuente y col. (2002) que estudiaron el comportamiento de matrices de dinanosina elaboradas con Eudragit® RS P y Ethocel® 100. Se demostró que la cinética de liberación de ambos polímeros es de orden cero. El Eudragit® RS P, debido a la presencia de grupos amonio cuaternario esterificados, presenta mejor capacidad de hinchamiento y mayor permeabilidad que el Ethocel® 100, que es un polímero mas hidrofóbico.

Rao y col. (2002) diseñaron modelos de matrices de cesión controlada para principios activos ácidos con cinética independiente del pH, utilizando divalproex sódico como principio activo y Methocel 4M sólo o en mezclas con Eudragit E 100 como modificador de la liberación. La magnitud y velocidad de liberación de las formulaciones de Methocel 4M fueron mucho mayores a pH = 6,8 que a pH = 1, debido a que la solubilidad del principio activo depende del pH. Las formulaciones que contenían mezclas de Methocel 4M y Eudragit E 100 incrementaban significativamente la liberación en medio ácido y la disminuyen sólo ligeramente al aumentar el pH a 6,5, de forma que la liberación es prácticamente independiente del pH. Este efecto se atribuyó a que el Eudragit E 100 eleva el pH del microentorno en la capa de gel formada por el polímero hinchado.

Azarmi y col. (2005) estudiaron la liberación de indometacina en matrices de Eudragit RS, sometiendo al polímero a un tratamiento térmico. Los resultados mostraron que este tratamiento produce una redistribución de la estructura de la matriz, provocando un cambio de porosidad que genera un aumento en el tiempo de liberación del fármaco.

Fukuda y col. (2006) estudiaron la influencia de la adición de bicarbonato sódico sobre las propiedades fisicoquímicas de Eudragit RS PO, para mejorar sus propiedades de liberación modificada y flotabilidad.

2.2. RELACIONES DE LOS PARÁMETROS DE SOLUBILIDAD CON LA CESIÓN

Se puede citar el artículo de Minghetti y col. (1999) sobre relaciones entre el parámetro de solubilidad y la cesión en formulaciones de Eudragit en parches de miconazol. Aunque este estudio no utiliza matrices de liberación modificada para vía oral sino parches trasdérmicos, reviste gran interés. En él se estudian varios tipos de Eudagrit y se observa que la liberación de miconazol es mas rápida cuanto mayor es la diferencia entre el parámetro de solubilidad del fármaco y el polímero. Se concluye que esta observación puede ser muy útil en la etapa de preformulación del medicamento.

3. MEZCLAS DE LACTOSA CON POLIMEROS

Hay numerosos estudios que realizan mezclas de polímeros con otros excipientes. En esta memoria se estudia la influencia de la lactosa en las formulaciones, ya que es un excipiente que, no alterando las propiedades del principio activo, es capaz de modificar la polaridad de las matrices y por lo tanto se espera que influya en la cantidad y velocidad de liberación.

Como se comentó anteriormente, Pose-Villarnovo y col., (2004) estudiaron la influencia de las ciclodextrinas en la cesión de HPMC. En este trabajo también utilizaron lactosa como diluyente, y observaron que la presencia o ausencia de lactosa en las formulaciones influía en la cesión.

Cabe destacar también la aportación sobre excipientes diluyentes hidrófilos de Sako y col. (2002). De acuerdo con este trabajo, los diluyentes

hidrófilos y entre ellos la lactosa, aumentan la penetración del agua en la matriz polimérica. Aunque en condiciones in Vitro no se apreció una gran influencia, este excipiente afectaba, en condiciones in vivo, en el tracto gastrointestinal.

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO VI. MATERIALES

1. PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES

- Ibuprofeno sódico (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma)® Lote 86H0610.
- Diclofenaco sódico (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma) ® Lote 100k1751.
- Indometacina (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma) ® Lote 122K0718.
- Acido para-aminobenzoico (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma)® Lote 85H3404 .
- Salicilato sódico (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma)® Lote 37H1256.
- Acido benzoico (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma)® Lote 126H1231.
- Benzoato sódico (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma)® Lote 77H05001.
- Acido niflúmico (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma)® Lote 12K1486.
- Piroxicam (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma) ® Lote 045K1501.
- Naproxeno (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma) ® Lote 025K1331.

- Ibuprofeno (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma)® Lote 114K1468.
- Cafeína (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma) ® Lote 38H0147.
- Teofilina (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma) ® Lote 68H0610.
- Aerosil 200 ® Lote 2530
- Estearato de magnesio. (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Guinama) ®. Lote 026
- Acido salicílico (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Quimipur)® Cas nº 69727.
- Hidroxipropilmetilcelulosa. (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Sigma) ®. Lote H7509-250
- Eudragit® RS PO (Ph. Eur., B.P., USP) Calidad farmacéutica Degussa. Lote G0600538064.
- Lactosa (Ph. Eur., B.P., USP). Calidad farmacéutica (Quimipur) ® Cas N° 10039266 Lote so7/o1/290

2. DISOLVENTES

- Agua milQ. H₂O:
 - PM: 18,016 g/mol
 - Densidad ^{25 °C} =0.997 g/ml.
 - PF: 0°C
 - PE: 100°C

- Etanol 96 v/v (USP, B.P.). Calidad Codex (Panreac) ®. C₂H₆O.
 - PM: 46.07 g/mol.
 - Densidad ^{25 °C} =0.7879 g/ml.
 - PF: -114.10°C
 - PE: 78.5°C

3. EQUIPOS

- Aparato de disolución Hanson Research SR 8.
- Balanza de precisión Mettler®, modelo AJ 100.
- Balanza de precisión Mettler® AG 245.
- Equipo de obtención de agua purificada y MQ Millipore Direct-Q™ 5
- Espectrofotómetro Shimadzu® UV-2101 PC.
- Estufa de secado J. Bonal®, modelo 15 tipo III.
- Estufa Heraeus Modelo 5042.
- Estufa Selecta Modelo 207.
- Máquina de comprimir excéntrica J. Bonals® 40B. Tipo MT. Se utilizan punzones planos de 12 mm de diámetro.
- Máquina de medida de dimensiones de comprimidos Pharmatest®.
- Micropipeta Volumate Liquisystems, 0,01-0,1 ml Mettler-Toledo.

CAPITULO VII. MÉTODOS

1. ESPECTROFOTOMETRÍA UV

Esta técnica se utiliza para determinar la concentración disuelta de principio activo. En primer lugar se realiza un espectro de absorción en etanol de 96 % (v/v) para seleccionar la longitud de onda de máxima de absorción de los principios activos estudiados. En segundo lugar se construye una recta patrón para cada principio activo a la longitud de onda seleccionada. En ella se representa la concentración en función de la absorbancia y se comprueba que se cumple la ley de Lambert – Beer.

2. ELABORACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE COMPRIMIDOS

La forma farmacéutica seleccionada es la de comprimidos de liberación modificada tipo matricial, de administración oral. En ellos se incluyen 14 principios activos en dosis de 100 mg, y un polímero, Eudragit RS PO o hidroxipropilmetilcelulosa como excipientes diluyentes que controlan la cesión.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y el Eudragit RS PO actúan también como aglutinantes para favorecer la adhesión entre partículas. Además, estos excipientes aumentan la resistencia a la fractura, disminuyen la friabilidad del comprimido e impiden los problemas de exfoliación.

Se añade estearato magnésico como lubricante, con objeto de reducir la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo y reduce las fuerzas de reacción en las paredes de la matriz. Además proporciona al comprimido un acabado correcto, al conferirle brillo y ausencia de tacto pulverulento.

CAPITULO VII. METODOS

Se emplea dióxido de silicio (Aerosil) como antiadherente. Además este excipiente tiene aplicación como adsorbente en otras formulaciones.

Se ha utilizado también lactosa como excipiente diluyente en las formulas 3 y 4.

- **Formula Patrón**

1) Fórmula de fabricación por comprimido de HPMC:

	(mg)
Principio activo	100
HPMC	300
Estearato de magnesio	2
Dióxido de silicio	4
Total	406 mg

2) Fórmula de fabricación por comprimido de Eudragit RS PO:

	(mg)
Principio activo	100
EUDRAGIT RS PO	300
Estearato de magnesio	2
Dióxido de silicio	4
Total	406 mg

CAPITULO VII. METODOS

3) Fórmula de fabricación por comprimido de HPMC y lactosa:

	(mg)
Principio activo	100
HPMC	150
Lactosa	150
Estearato de magnesio	2
Dióxido de silicio	4
Total	406 mg

4) Fórmula de fabricación por comprimido de Eudragit RS PO y lactosa:

	(mg)
Principio activo	100
EUDRAGIT RS PO	150
Lactosa	150
Estearato de magnesio	2
Dióxido de silicio	4
Total	406 mg

- **Proceso de fabricación**

1 Utillaje

Equipos de balanzas calibradas Mettler® ó Sartorius®

Máquina de comprimir excéntrica J. Bonals®

2 Descripción del proceso

Partiendo de la fórmula unitaria para cada dosis, se ajustan las cantidades para elaborar lotes de 50 comprimidos.

El proceso se realiza en dos pasos:

Mezcla

Se pesan las materias primas en balanzas y se mezclan todos los componentes, excepto los lubricantes, en un mortero de porcelana por el método de las diluciones sucesivas.

Compresión

Se carga la mezcla en la tolva de la máquina de comprimir y se procede a su compresión. Para ello, se emplea una máquina excéntrica Bonals, que se caracteriza por poseer una única matriz y dos punzones, superior e inferior. La matriz permanece fija, siendo móvil la tolva de alimentación, la cual se desliza de delante hacia atrás sobre la matriz, produciéndose el llenado continuo de la misma. El rendimiento de este tipo de máquina se sitúa entre 150-200 comprimidos por minuto. Es ideal para comprimidos de gran tamaño (Vila Jato, 1997; Melgoza y col., 1998; Roberts y col., 2007).

- **Controles durante el proceso**

Una vez ajustada la máquina, al inicio de la compresión y a intervalos de tiempo predeterminados, se miden los siguientes parámetros:

<u>Parámetros</u>	<u>Requerimientos</u>
Forma	Comprimidos redondos
Color	Blancos
Uniformidad de peso	R.F.E.
Resistencia a la rotura	R.F.E.

- **Ensayos y especificaciones**

1. *Características organolépticas*

Aspecto. Se comprueba la forma y el color de 20 comprimidos, mediante procedimiento visual.

Dimensiones. Se determinan en 20 comprimidos con calibre pie de rey.

2. *Características farmacotécnicas*

Resistencia a la rotura. Se efectúa la medida sobre 10 comprimidos, cuidando eliminar todos los fragmentos de comprimido antes de cada determinación.

3. Características físicas

Peso medio. Se comprueba el peso individual de 20 comprimidos en balanza automática, calculando al mismo tiempo el peso medio.

Uniformidad de masa. Se pesan 20 comprimidos y se determina el peso de cada uno de ellos.

Cumplimiento del peso del comprimido, según la R.F.E.

Especificación. La masa individual de como máximo dos de las 20 unidades puede desviarse de la masa media en un porcentaje más elevado del 5% pero la masa de ninguna unidad puede desviarse en más del doble de este porcentaje.

3. ENSAYO DE CESIÓN

Estos ensayos se han realizado utilizando las formulaciones de comprimidos elaboradas, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- **Valoración de la cantidad de fármaco cedido**

Para la cuantificación de la cantidad de fármaco cedida se utiliza la técnica de espectrofotometría ultravioleta.

- **Selección de los polímeros**

Se utilizan polímeros hidrófilos porque permiten que el principio activo difunda libremente conforme se libera de la capa de gel formada.

En estudios preliminares se probaron diferentes polímeros hidrófilos como las polivinilpirrolidonas (Manssur y col., 2006), pero se optó finalmente por Eudragit® y HPMC ya que los resultados fueron mas reproducibles dentro de un tiempo de cesión adecuado.

- **Medio receptor**

Para seleccionar el medio receptor en los experimentos de disolución, un factor muy importante es la solubilidad del principio activo en el medio. El medio receptor debe proporcionar una difusión en condiciones “Sink” para cada una de las matrices de los distintos principios activos (Gibaldi, 1967).

El medio receptor debe también permitir obtener cantidades suficientes de principio activo, liberadas en un tiempo razonable, y de modo que puedan ser determinadas con exactitud con la técnica de análisis seleccionada. Para el estudio comparativo entre polaridad de los fármacos y cesión, objetivo de esta memoria, se ha seleccionado agua MiliQ porque este medio cumple con las condiciones anteriormente descritas. Además, en experimentos previos se comprobó que este medio es apropiado para diferenciar la conducta de los fármacos respecto a las cantidades liberadas.

En cada ensayo se utilizó un volumen de 900 ml de medio receptor (Milan Jiménez y col., 2005, Wei y col., 2006).

- **Parámetros relacionados con el equipo y cálculo de la liberación del fármaco.**

Dispositivo de disolución

Se coloca un comprimido en cada uno de los cestillos, que se sitúan dentro de los vasos de vidrio de fondo semiesférico del dispositivo de disolución, y con una capacidad nominal de 900 ml. Cada uno de ellos está dotado de una tapa, para evitar la evaporación, provista de un orificio central por el que pasa el eje del agitador y otros orificios que permiten la introducción de un termómetro y de los dispositivos de toma de muestras.

El agitador está constituido por un eje vertical en cuya parte inferior se fija un cestillo. La parte superior del eje del agitador está unida a un motor dotado de un regulador de velocidad. La rotación del agitador debe ser uniforme, sin oscilaciones importantes. Se programa a 100 r.p.m. El dispositivo de cestillos ha sido utilizado en diversos trabajos de investigación con comprimidos matriciales (Sumathi y col., 2002; Sinha y col., 2003; Khan y col., 2003; Khan y col., 2003; William y col., 2005; Medina Lopes y col., 2006; Azarmi y col., 2006; Hardy y col., 2007).

Temperatura

Los vasos están sumergidos en un baño de agua termostato que permite mantener la temperatura del medio de disolución a $37 \pm 0,5$ °C durante el ensayo (Khairuzzaman y col., 2006; Cutrignelli y col., 2008).

Intervalo de muestreo

En general, se toman las muestras a los siguientes tiempos: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450, 480, 540, 600, 660, 720, 840, 960, 1080, 1200, 1320, 1440 y 1560 minutos.

Volumen de muestreo

La toma de muestras del medio de disolución se realiza en una zona equidistante entre la superficie del mismo y la parte superior del cestillo, a 10 mm como mínimo de la pared del envase. El volumen retirado es 10 ml que se repondrá posteriormente con el medio.

Medidas en espectrofotómetro

Una vez extraídas las muestras, se cuantifican mediante espectrofotometría UV. Previamente se comprueba que los excipientes no interfieren en la longitud de onda utilizada en el ensayo. La cantidad de principio activo disuelto en función del tiempo se expresa en porcentaje liberado respecto a la dosis inicial.

Corrección de pérdidas por reposición del medio

En cada toma de muestra se retiran 10 ml, y este volumen se repone con 10 ml de agua MiliQ. Esto origina un desfase entre la cantidad de principio activo cedido y la dilución que se produce por la continua reposición de medio.

Singh y col. (1997) desarrollaron un cálculo matemático simple para corregir el error acumulado por la continua dilución que se produce al tomar la muestra y reponer el medio de disolución.

La fórmula es la siguiente:

$$C_i = A_i \left(\frac{V_s}{V_t} \right) \cdot \sum_{i=1}^{n-1} A_i \left[\frac{V_t}{V_t - V_s} \right] \quad (\text{VII-1})$$

C_i : corrección a realizar en la absorbancia obtenida.

A_i : absorbancia específica obtenida en cada tiempo.

V_s : volumen total del medio de disolución.

V_t : volumen de muestra tomado.

Ahuja y col., (2007) utilizaron esta corrección en un estudio donde desarrollaron modelos matemáticos para sustancias poco solubles. Frum y col. (2007) también la usaron en una investigación sobre sistemas de liberación transdérmica de fármacos.

Análisis de datos

Los métodos de regresión lineal múltiple y no lineal, utilizados para el ajuste de los datos, se han realizado con el programa estadístico NCSS y Pass Trial (Number Cruncher Statistical Systems. Kaisville Utha, Jerri Hintze, 2002).

CAPÍTULO VIII. MODELOS DE CESIÓN

Existen revisiones recientes sobre los modelos matemáticos de liberación de fármacos (Siepmann y col., 2008; Costa y col., 2001). A continuación se describen los más utilizados.

1. CINÉTICA DE ORDEN CERO

La siguiente ecuación describe esta cinética:

$$M = M_0 + K_0t \quad \text{(VIII-1)}$$

- M_0 = cantidad inicial del fármaco en la matriz polimérica (mg).
- K_0 = constante cinética (mg/h).
- t = tiempo de cesión.

2. MODELO DE HIGUCHI

Partiendo de la primera ley de Fick (ecuación II-2), Higuchi (1960 y 1961) desarrolló un modelo aplicable a la liberación de fármacos en suspensión en vehículos semisólidos, tipo pomadas (Higuchi, 1960 y 1961). Posteriormente, extendió la ecuación a la difusión de fármacos sólidos dispersos en sistemas de dosificación matriciales granulares y homogéneos (Higuchi, 1963). Es una de las publicaciones más usada y citada en los trabajos científicos para describir los procesos de liberación modificada en sistemas matriciales. La derivación de este modelo se resume en el Capítulo II; los términos constantes de la ecuación II-5 se agrupan en una constante de liberación K y el modelo de Higuchi se expresa del modo siguiente:

$$\frac{Mt}{M_\infty} = K(t)^{\frac{1}{2}} \quad \text{(VIII-3)}$$

- M_t = cantidad acumulada de fármaco liberado a tiempo t .
- M_∞ = cantidad acumulada de fármaco a tiempo infinito.
- K = constante que agrupa el resto de los factores de la ecuación II-5.
- t = tiempo de cesión.

La ecuación VIII-3 es la bien conocida relación de la “raíz cuadrada del tiempo” para calcular la cantidad liberada en una delgada película de pomada que contiene gran exceso de principio activo, mucho mayor que la solubilidad del fármaco en el vehículo. Al aplicar este modelo a sistemas de liberación controlados, hay ciertas aproximaciones y suposiciones de esta ecuación que deben tenerse presentes:

1. Se asume que la concentración inicial de principio activo es mucho mayor que su solubilidad en la matriz. Esta condición es muy importante, ya que proporciona la base para justificar el estado de equilibrio pseudoestacionario que se asume.
2. El análisis matemático está basado en la difusión monodimensional. Así, los efectos en los límites deben ser insignificantes.
3. El principio activo está en una suspensión tan fina, que el tamaño de las partículas es mucho menor que el espesor del sistema.
4. El hinchamiento o disolución de la matriz (polímero) son insignificantes.
5. La difusión del principio activo es constante (independiente del tiempo o de la posición).
6. Las condiciones “Sink” se mantienen durante el experimento.

Es evidente que estas hipótesis no son válidas para la mayoría de los sistemas de liberación modificada de principios activos en matrices de HPMC y Eudragit RS PO. Sin embargo, debido a su simplicidad, la ecuación clásica de Higuchi se usa a menudo para analizar la liberación de principios activos y proporciona una idea aproximada del mecanismo de liberación. Se debe tener precaución a la hora de interpretar los resultados porque la superposición de varios efectos diferentes, como hinchamiento, transición de las macromoléculas

desde el estado vítreo a un estado pseudoelástico, la disolución de polímero y la difusión de principio activo en el agua, entre otros factores, podría dar lugar a una cinética de raíz cuadrada de tiempo (Siepman, J. y Peppas N.A. 2000).

Higuchi (1962) también propuso la siguiente ecuación para la liberación de fármacos disueltos en bases semisólidas, tipo pomadas, que posteriormente se ha extrapolado a otras formas farmacéuticas:

$$Q = 2A\sqrt{\frac{Dt}{\pi}} \quad (\text{VIII-4})$$

Los términos de esta ecuación tienen el mismo significado que en las anteriores.

Cao y col. (2008) aplicaron la ecuación de Higuchi a hidrogeles de ácido salicílico, obteniendo buenos resultados.

3. MODELO EXPONENCIAL

La ecuación semiempírica más sencilla para describir la liberación de fármacos de sistemas poliméricos es el modelo exponencial de Pepas:

$$\frac{M_t}{M} = K(t)^n \quad (\text{VIII-5})$$

- M_t y M son las cantidades acumuladas de principio activo liberadas en el tiempo t y el tiempo infinito, respectivamente.
- K es la constante de liberación, y depende de la geometría del dispositivo.
- El exponente de liberación n es característico del mecanismo de liberación de cada principio activo en el medio.
- t es el tiempo de cesión.

Cuando n toma el valor de $n = 0,5$ la liberación del fármaco sigue un mecanismo de difusión de acuerdo con la ley de Fick, y la ecuación de Peppas es igual a la de Higuchi.

Para valores de $n > 0.5$ la difusión es anómala (no-Fickiana).

En el caso especial en el que $n = 1$, el mecanismo de transporte se denomina Tipo II y es particularmente interesante porque la difusión del soluto se realiza a velocidad constante y es independiente del tiempo. El proceso es de orden cero (Ritger, 1987; Siepmann, J. y Peppas N.A. 2000).

También a partir de esta ecuación se puede calcular el T_{50}

$$T_{50} = \sqrt{0,5/K} \quad (\text{VIII-6})$$

4. MODELO DE SAHLIN Y PEPPAS

Para casos más complejos, Sahlin y Peppas (1989) desarrollaron otro modelo, que se puede aplicar cuando la liberación se debe a dos mecanismos diferentes:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1(t)^m + K_2(t)^{2m} \quad (\text{VIII-7})$$

- K_1 , K_2 y m son constantes.
- $\frac{M_t}{M_\infty}$ es la cantidad de principio activo cedido.

El primer término, asociado a K_1 , representa la contribución de la difusión según la ley de Fick, F , mientras que el segundo término, R , asociado a K_2 ,

representa la contribución del llamado Caso-II, debida a relajación del polímero. La proporción de ambas contribuciones se calcula como sigue:

$$\frac{R}{F} = \frac{K_2 t^m}{K_1} \quad (\text{VIII-8})$$

Bettini y col. (1994) aplicaron estas ecuaciones para investigar el efecto del peso molecular del tipo del polímero y de la adición de capas parciales impermeables a comprimidos de HPMC en la liberación de fosfato de piridoxal. En este trabajo, los distintos grados de viscosidad (diferentes pesos moleculares) de HPMC no produjeron diferencias significativas en el cociente R/F. Sin embargo, la adición de cubiertas impermeables afectaba significativamente al mecanismo de liberación, proporcionando valores de R/F mucho mayores, lo que implica un incremento de la contribución del mecanismo de relajación.

Harland y col. (1988) observaron que los cambios finales que se producen en la cesión de principios activos están asociados con el grado de desmadejamiento de las cadenas del polímero y/o la difusión / erosión.

El mecanismo de cesión, por lo tanto, opera por medio de la relajación del polímero (hinchamiento) y por la difusión y erosión. Harland y col. (1996) utilizaron la siguiente ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \alpha t^{\frac{1}{2}} + \gamma \quad (\text{VIII-9})$$

- $\frac{M_t}{M_\infty}$ es la cantidad de principio activo cedido.
- α representa la contribución de la difusión (ley de Fick).
- γ representa la contribución por relajación del polímero (hinchamiento).

Las constantes α y γ expresan la contribución del mecanismo de difusión según la ley de Fick y el de relajación (trasporte tipo Caso-II), respectivamente, de forma similar a las constantes K_1 y K_2 de la ecuación VIII-7.

La ecuación VIII-9 también se puede expresar del siguiente modo:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at + b\sqrt{t} + c \quad (\text{VIII-10})$$

- $\frac{M_t}{M_\infty}$ es la cantidad de principio activo cedido.
- b representa la contribución de la difusión según la ley de Fick.
- a representa la contribución por relajación del polímero (hinchamiento).
- c es la ordenada en el origen

Se puede observar que en estas ecuaciones el exponente m de la ecuación VIII-7 se reemplaza por $\frac{1}{2}$.

Hyunjo y col. (1997) aplicaron el modelo de Sahlin-Peppas para calcular las constantes cinéticas de sistemas binarios elaborados con polímeros de HPMC y pectinas metoxiladas, y estimaron la cantidad de fármaco liberada mediante la ecuación VIII-9.

Brouillet y col. (2008) usaron las ecuaciones VIII-7 y VIII-8 en el análisis de matrices de carboximetilamilosa sódica de almidón con alto contenido en amilosa. El mecanismo de liberación estaba controlado principalmente por la formación de la capa de gel en la superficie del polímero. Se observó que el incremento del peso de los comprimidos producía un aumento de la contribución del mecanismo de difusión a la liberación de paracetamol.

Serra y col. (2006) estudiaron los mecanismos de liberación de teofilina mediante el análisis de cinco modelos matemáticos diferentes, entre ellos el de Sahlin – Peppas, calculando los correspondientes parámetros cinéticos.

Huang y col. (2006) utilizaron el modelo de Sahlin – Peppas para analizar la cinética de liberación de nifedipino en micropartículas, elaboradas con mezclas de un copolímero de metacrilato amónico y etilcelulosa. En este estudio se concluye que la liberación se debe a un mecanismo de difusión, de acuerdo con la ley de Fick.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPITULO IX. RESULTADOS

Se utilizan varios modelos para comparar la cesión de principios activos de distinta polaridad a partir de matrices de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), EUDRAGIT® RS PO ® RS PO, y de mezclas de estos polímeros con lactosa en la proporción del 50%.

Se determina previamente la solubilidad del principio activo en el medio receptor, para asegurar que durante todos los ensayos se cumplen las condiciones “Sink”.

Los experimentos se realizan en el aparato de disolución de cestillos de la RFE, manteniendo la misma velocidad de agitación en todos los ensayos. Se utilizan tres comprimidos, y cada uno de ellos se analiza por triplicado. Los resultados son media de nueve experimentos.

La variabilidad entre las medidas se expresa mediante el coeficiente de variación, CV , que se obtiene dividiendo la desviación estándar (sd) por la media (\bar{X}), y se expresa en tanto por ciento.

$$CV = \frac{sd}{\bar{X}} \times 100(\%) \quad (IX-1)$$

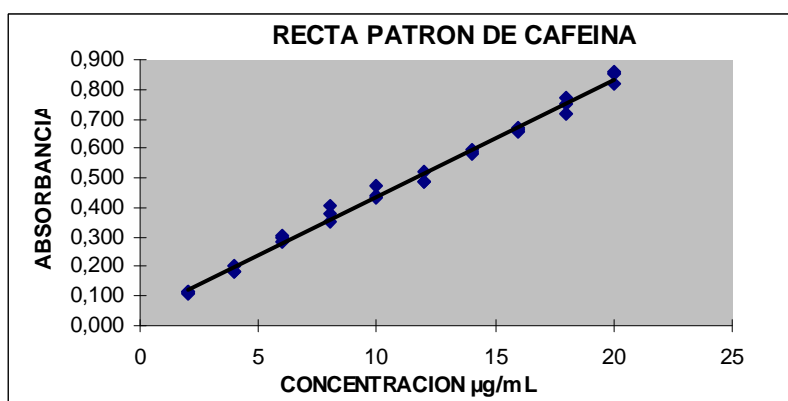
Los modelos se ajustan por métodos de regresión lineal o no lineal. La variable dependiente utilizada es M_t/M_o , siendo M_t la cantidad de principio activo acumulada liberada en el tiempo t , y M_o la cantidad inicial de fármaco.

Los principios activos estudiados son los siguientes: *Ácido Benzoico, Benzoato sódico, Salicilato sódico, Cafeína, Teofilina, Diclofenaco ácido, Ibuprofeno, Ibuprofeno sódico, Ácido p-amino benzoico, Naproxeno, Piroxicam, Ácido Niflúmico, Ácido salicílico e Indometacina.*

1. VALORACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA

Las siguientes figuras representan los valores de absorbancia (A) obtenidos en función de la concentración (C, µg/mL). Se incluyen también las ECUACIONES correspondientes a cada recta patrón.

CAFEÍNA:

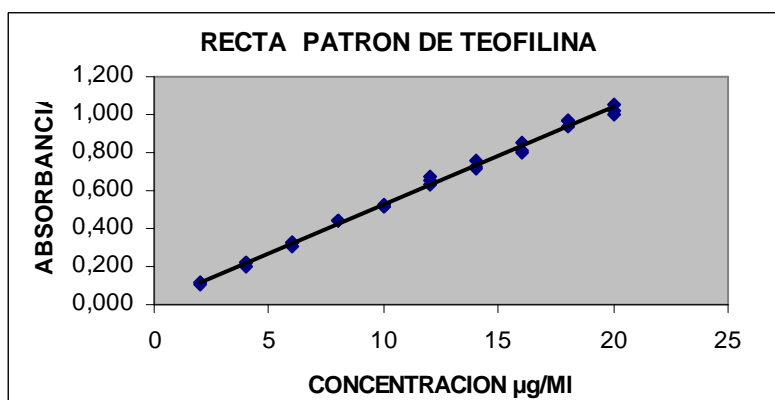


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,0443+0,0392C$$

$$r^2 = 0,9925$$

TEOFILÍNA:

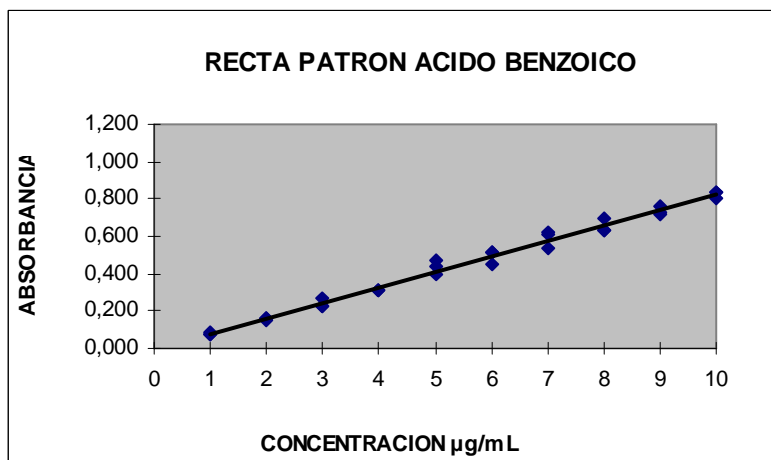


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,0147+0,0513C$$

$$r^2 = 0,9959$$

ÁCIDO BENZOICO:

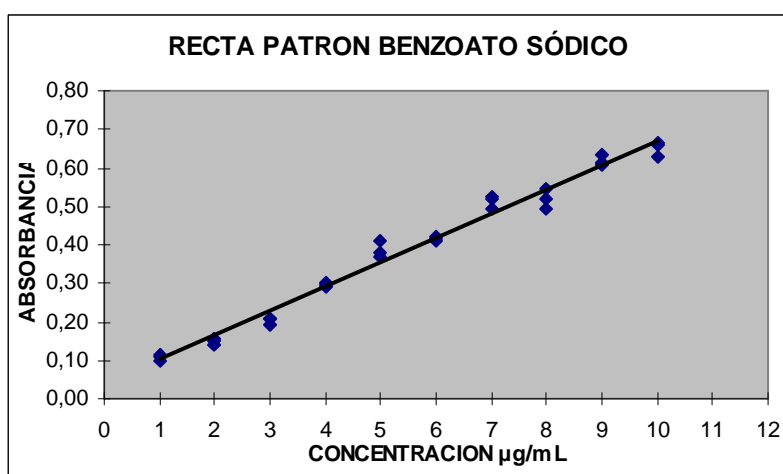


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A=0,0830C- 0,0054$$

$$r^2= 0,9889$$

BENZOATO SÓDICO:

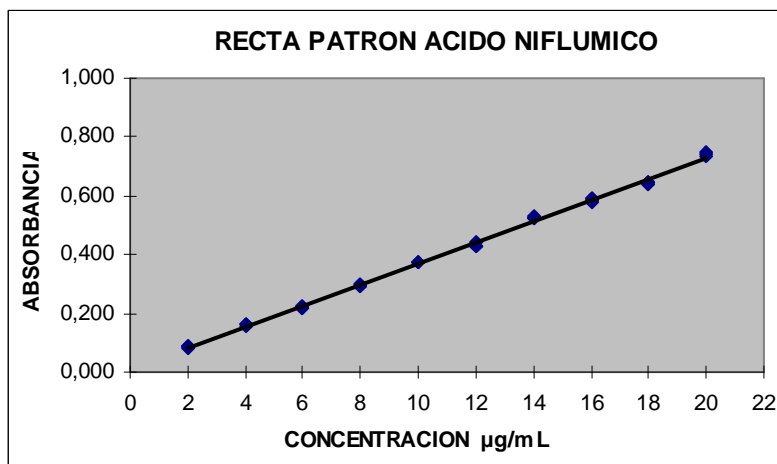


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A= 0,0406+0,0620C$$

$$r^2= 0,9805$$

ÁCIDO NIFLÚMICO:

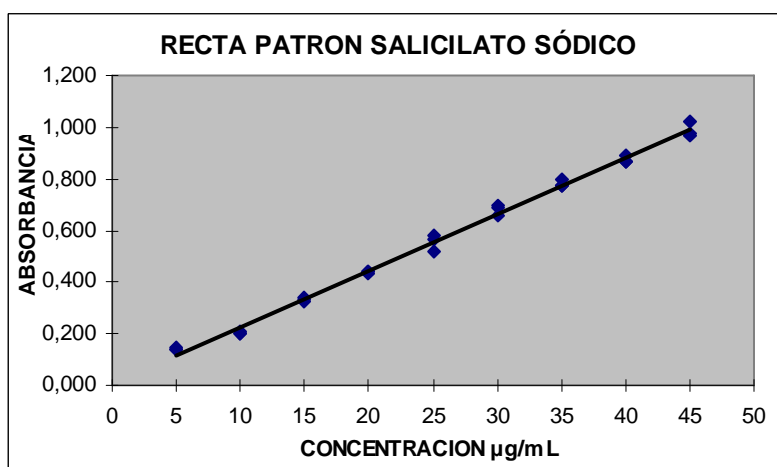


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,0358C + 0,012$$

$$r^2 = 0,9977$$

SALICILATO SÓDICO

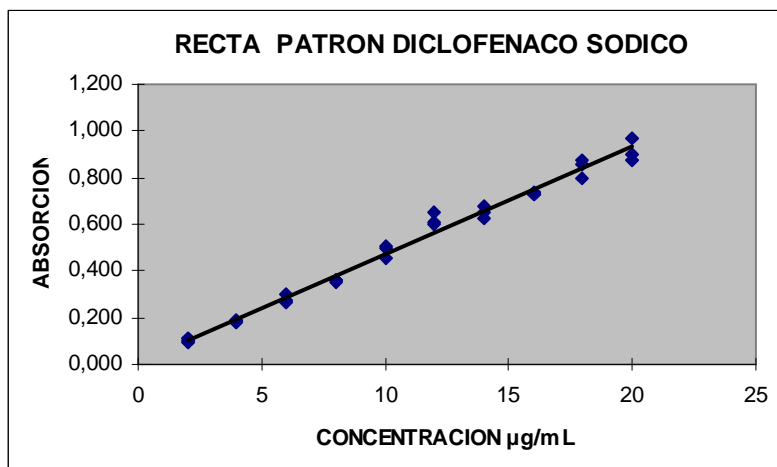


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,0216C + 0,0140$$

$$r^2 = 0,9953$$

DICLOFENACO SÓDICO:

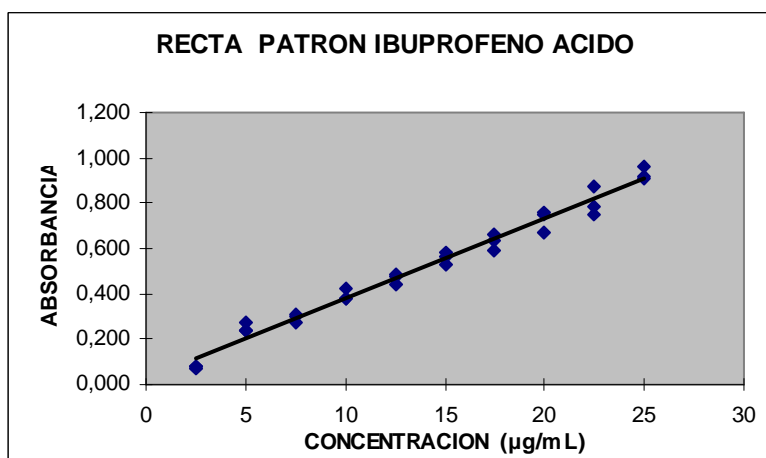


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,0460C + 0,0103$$

$$r^2 = 0,9871$$

IBUPROFENO:

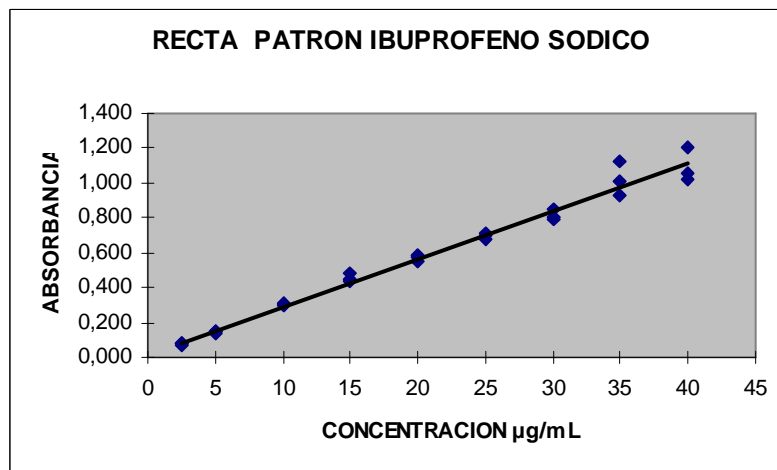


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,0297 + 0,03512C$$

$$r^2 = 0,9801$$

IBUPROFENO SÓDICO:

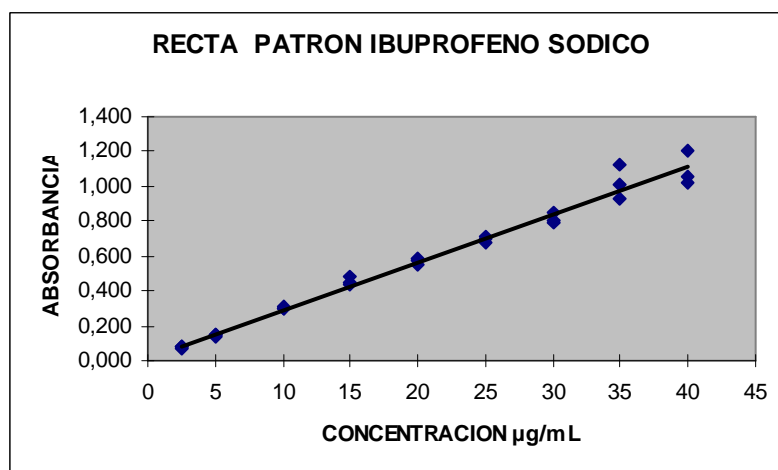


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,01627 + 0,0275C$$

$$r^2 = 0,9826$$

INDOMETACINA:

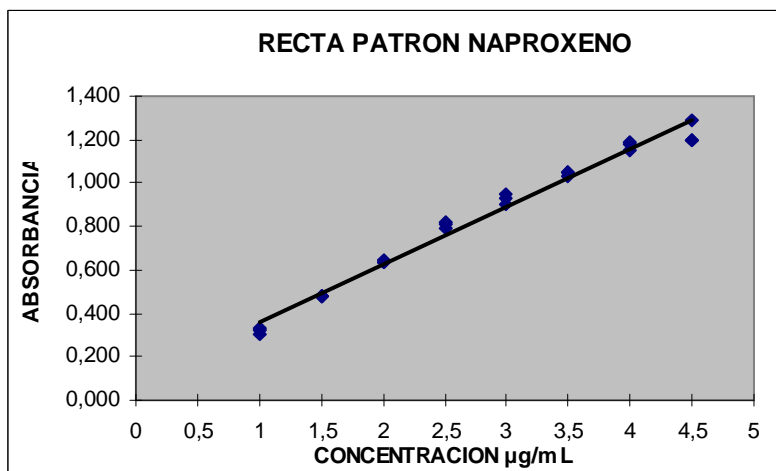


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,0117 + 0,0558C$$

$$r^2 = 0,9896$$

NAPROXENO:

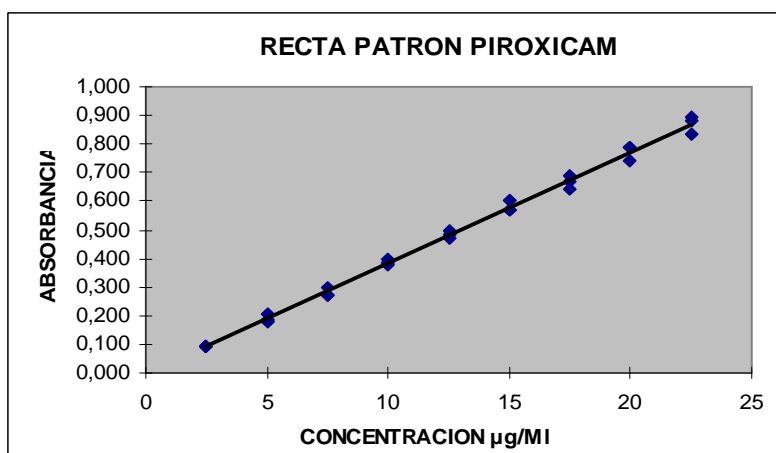


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,2655C + 0,0969$$

$$r^2 = 0,9816$$

PIROXICAM:

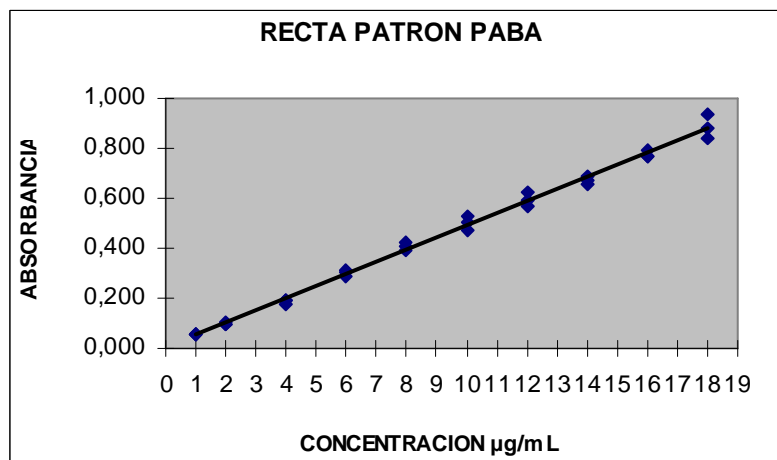


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,0389 C - 0,0058$$

$$r^2 = 0,9951$$

PABA:

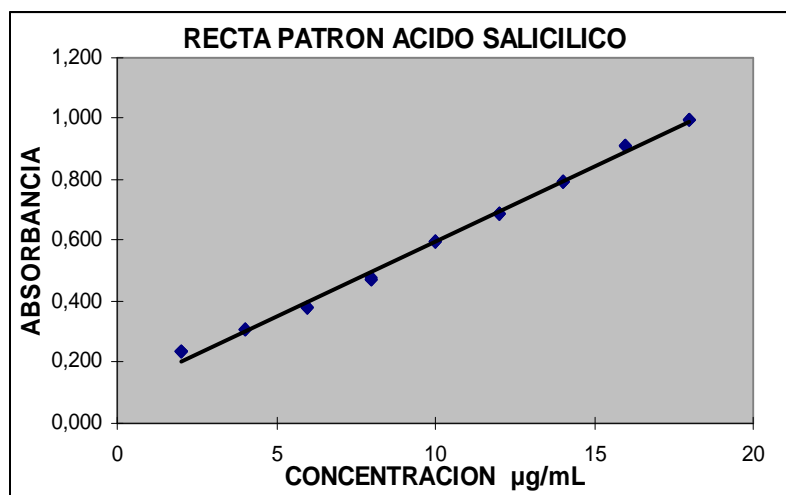


- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,0059 + 0,0485C$$

$$r^2 = 0,9941$$

ÁCIDO SALICÍLICO



- ECUACIÓN DE LA RECTA:

$$A = 0,106 + 0,0492C$$

$$r^2 = 0,995$$

2. ENSAYOS DE CESIÓN EN MATRICES POLIMÉRICAS

2.1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA - LACTOSA

Cada principio activo se analiza en matrices de HPMC y HPMC – lactosa para comprobar el efecto de dicho excipiente en la cinética de liberación. Se representan los perfiles de disolución, y se calculan las correspondientes constantes cinéticas con los modelos que se ajustan bien a los datos. El cálculo de los valores de K y n del modelo de Peppas se realiza por regresión lineal, utilizando la ecuación en forma logarítmica. Las constantes determinadas por este procedimiento no difieren de las estimadas por ajuste no lineal.

Se realizan los cálculos con el porcentaje cedido en función del tiempo respecto a la dosis inicial.

CAFEÍNA EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA

En las tablas IX-1 y IX-2 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de cafeína corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-1. Cafeína. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	4,2	0,226	10,6
10	7,4	0,366	6,2
15	9,7	0,467	4,7
20	10,9	0,521	4,6
25	13,1	0,616	11,4
30	13,7	0,640	6,5
40	15,2	0,709	13,5
50	17,5	0,806	9,8
60	19,2	0,338	3,9
90	28,8	0,485	4,9
120	31,9	0,532	3,3
150	34,7	0,575	1,6
180	38,5	0,548	8,6
210	43,3	0,611	3,7
240	46,7	0,656	7,3
270	50,3	0,702	3,7
300	53,9	0,633	3,8
330	58,6	0,684	6,0
360	61,9	0,720	0,2
390	62,1	0,722	1,8
420	66,8	0,774	1,1
450	69,5	0,803	0,7
480	71,9	0,829	0,4
510	71,0	0,509	5,5
540	75,5	0,539	3,4
780	109,4	0,522	2,9
840	110,2	0,525	0,5
900	118,7	0,563	1,3
960	122,5	0,579	3,7
1080	127,2	0,600	1,8
1200	134,1	0,630	0,5
1440	134,4	0,924	3,2

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-2. Cafeína. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	4,4	0,237	1,0
10	7,9	0,389	1,3
15	11,8	0,561	5,0
20	15,2	0,708	1,6
25	16,7	0,775	8,0
30	20,6	0,358	4,1
40	21,7	0,377	2,5
50	25,4	0,432	1,2
60	29,2	0,490	1,6
90	38,4	0,632	6,0
120	46,7	0,758	2,4
150	54,1	0,634	0,4
180	57,7	0,674	1,2
210	66,6	0,771	1,5
240	74,7	0,860	0,6
270	77,4	0,551	2,0
300	81,7	0,579	2,4
330	86,4	0,610	4,1
360	93,7	0,658	1,7
390	98,4	0,688	1,0
420	103,5	0,722	0,7
450	112,0	0,778	0,6
480	113,8	0,790	1,0
780	138,4	0,648	5,9
840	138,6	0,650	4,4
900	142,1	0,665	3,2
960	142,7	0,667	5,3
1080	142,5	0,666	4,1

CAPITULO IX. RESULTADOS

La Figura IX- 1 representa el porcentaje de cafeína cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

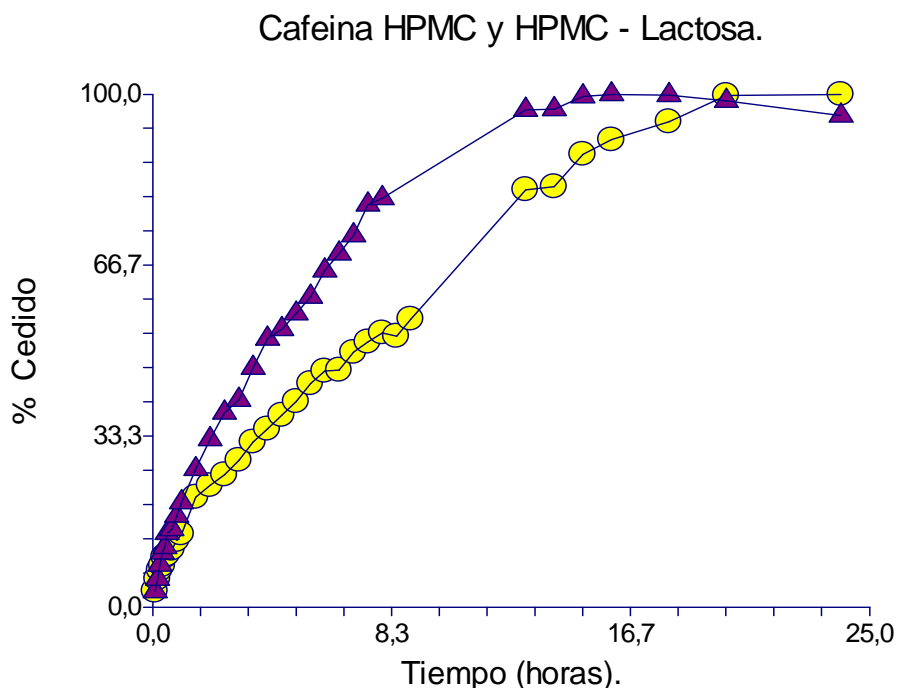


Figura IX- 1. Porcentaje de cafeína cedido en función del tiempo en formulaciones de HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

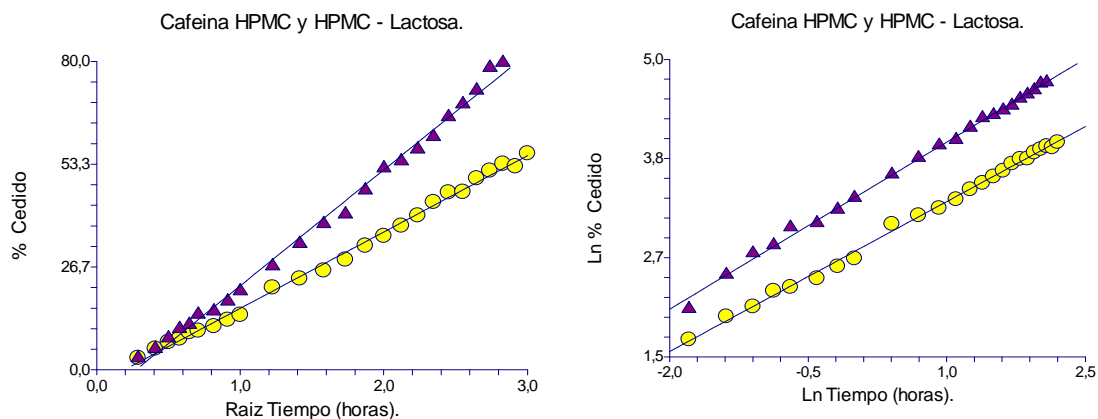
A partir de las Tablas IX-1 y IX-2 y la Figura IX- 1 se observa que:

- Las gráficas no son lineales en todo el intervalo de liberación, por lo que no representan procesos de orden cero.
- En los comprimidos de HPMC, sólo los porcentajes liberados entre 2 – 9 horas (21-56%) se aproximan a una relación lineal. En el caso de comprimidos de HPMC - lactosa este tiempo corresponde a una liberación entre 32 – 80 %.

El modelo de Higuchi (Figura IX- 2) sólo se ajusta bien entre 0-540 minutos, hasta una liberación del 56,21% en la HPMC y del 93,5% en el caso de HPMC-

CAPITULO IX. RESULTADOS

lactosa. Los porcentajes superiores al 97% (entre 780 – 1440 minutos) no se ajustan bien a este modelo.



Figuras IX-2 y IX-3. Cafeína. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

La Figura IX- 3 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta bien entre 10 y 540 minutos, intervalo que corresponde a una liberación comprendida entre 5,48 y 56,21% en el caso de HPMC y entre 5,53 y 93,5% en el caso de HPMC- latosa.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	19,82	-3,855	0,996	0- 540	0-56,2
	PEPPAS	0,598	2,729	0,997	0-540	0-56,2
HPMC - LACTOSA	HIGUCHI	30,08	-8,233	0,994	0- 480	0-79,78
	PEPPAS	0,656	3,016	0,997	10-480	7,9-79,78

Comparando el comportamiento de la cafeína en matrices de HPMC y HPMC – lactosa:

- 1) En los dos tipos de comprimidos se libera el 100% de la dosis, pero los de HPMC – lactosa ceden más rápidamente el principio activo.
- 2) Aunque hay pocas diferencias, los datos se ajustan mejor al modelo de Peppas que al de Higuchi, ya que los valores experimentales se desvían menos de la recta estimada por el modelo (figuras IX-2 y IX-3). En el caso de las matrices que contienen lactosa, la liberación inicial es mas rápida (0 – 5 minutos). Esos puntos se desvían en el modelo exponencial y se excluyen del cálculo de las constantes.
- 3) El exponente n del modelo de Peppas, que corresponde a la pendiente en la tabla, se relaciona con el mecanismo de liberación. El valor obtenido para las matrices de HPMC está comprendido entre 0,45 y 0,89 lo que indica la contribución de mecanismos de difusión y erosión, con predominio del primero. En el caso de las matrices de HPMC – lactosa, n aumenta a 0,656, lo que sugiere una mayor contribución del mecanismo de erosión.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin y Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^*

CAPITULO IX. RESULTADOS

y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Cedido
				a^*	b^*			
HPMC	2,697	11,47	0,700	0,514	0,491	0,996	0-1080	0-94,6
HPMC – LACTOSA	3,274	19,85	-2,445	0,350	0,652	0,998	5-540	4,4-79,78

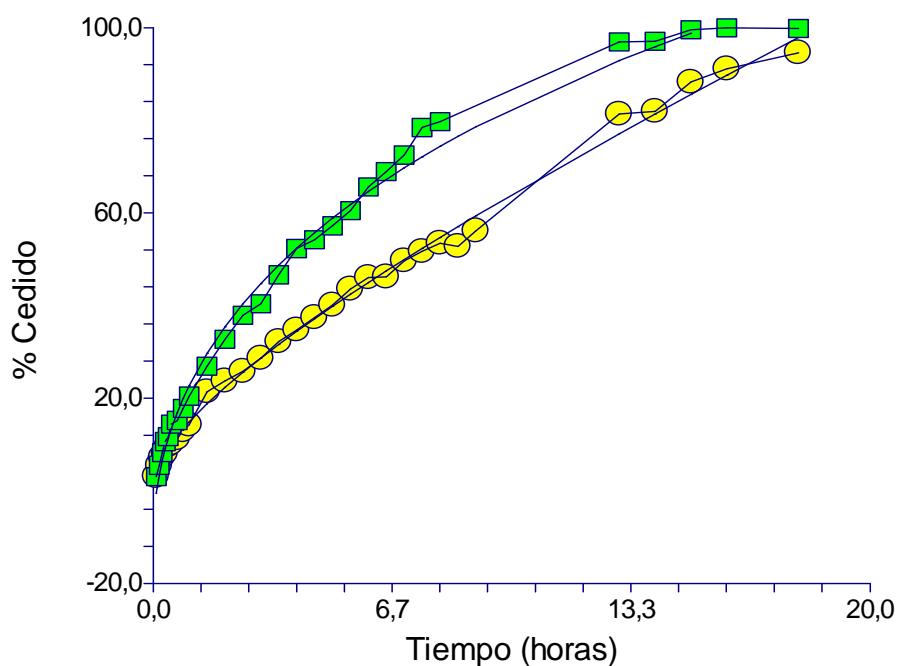


Figura IX-4. Caféina. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

En la gráfica se aprecia buena correlación entre los valores experimentales y los calculados con este modelo.

Los coeficientes a y b son significativos y tienen signo positivo, como predice el modelo. En las matrices de HPMC, los valores de a^* y b^* indican una contribución similar de los mecanismos de erosión y difusión. La importancia del mecanismo de difusión se incrementa en el caso de las matrices de HPMC – lactosa ya que $b^* > a^*$.

Se puede concluir que el modelo de Sahlin – Peppas es el que proporciona mejores resultados, tanto en las matrices de HPMC como en las de HPMC – lactosa.

INDOMETACINA EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas IX-3 y IX-4 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de indometacina corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-3. Indometacina. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,00	0,012	8,3
10	0,02	0,013	12,0
15	0,07	0,016	16,5
20	0,13	0,020	8,6
25	0,16	0,022	2,5
30	0,34	0,033	9,1
40	0,50	0,043	7,1
50	0,60	0,049	8,3
60	0,63	0,051	8,2
90	1,10	0,080	3,1
120	1,54	0,107	2,4
150	1,93	0,132	5,0
180	2,62	0,174	1,5
210	3,00	0,198	3,3
240	3,85	0,251	2,3
270	4,11	0,267	1,5
300	4,50	0,291	1,6
330	5,12	0,329	2,4
360	5,47	0,351	1,1
390	6,25	0,400	2,7
420	7,72	0,491	2,3
450	9,25	0,586	2,9
480	9,11	0,577	7,5
640	11,5	0,724	6,0

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-4. Indometacina. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,79	0,061	11,8
10	1,47	0,103	15,9
15	1,83	0,125	12,7
20	2,11	0,142	8,0
25	2,48	0,166	7,9
30	3,33	0,218	9,4
40	3,32	0,218	5,8
50	3,74	0,244	6,6
60	3,93	0,256	7,5
90	4,75	0,306	2,6
120	5,11	0,329	1,6
150	5,72	0,367	2,9
180	6,32	0,404	2,3
210	6,60	0,421	0,6
240	7,18	0,457	3,6
270	7,24	0,461	1,3
300	7,93	0,504	4,6
330	8,06	0,511	4,2
360	8,32	0,528	1,5
390	9,21	0,583	5,0
420	9,29	0,588	3,3
450	11,71	0,738	4,0
480	12,65	0,796	3,9
640	12,89	0,811	0,9

CAPITULO IX. RESULTADOS

La Figura IX- 5 representa el porcentaje de indometacina cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

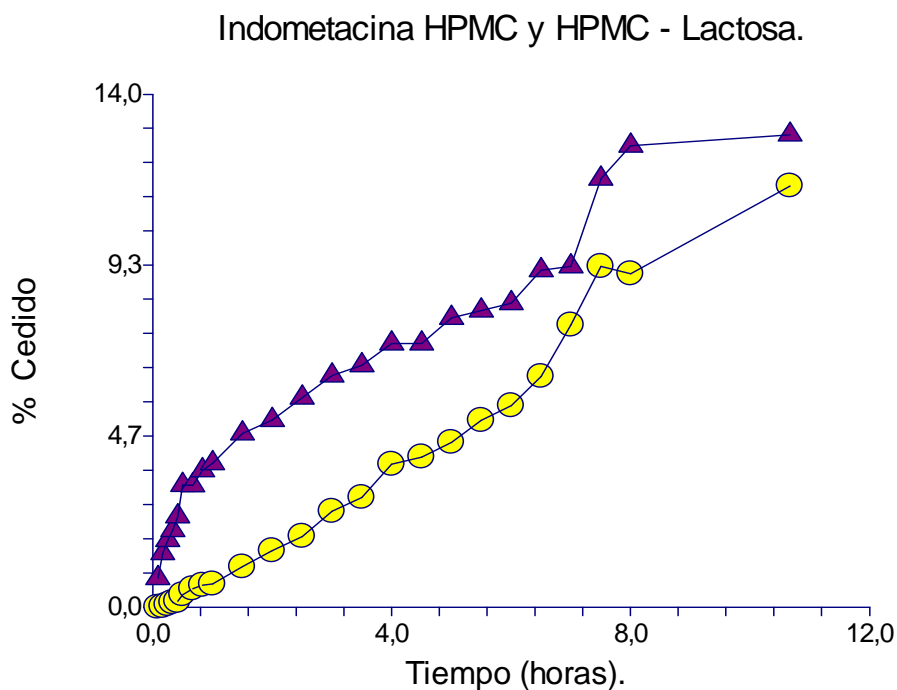
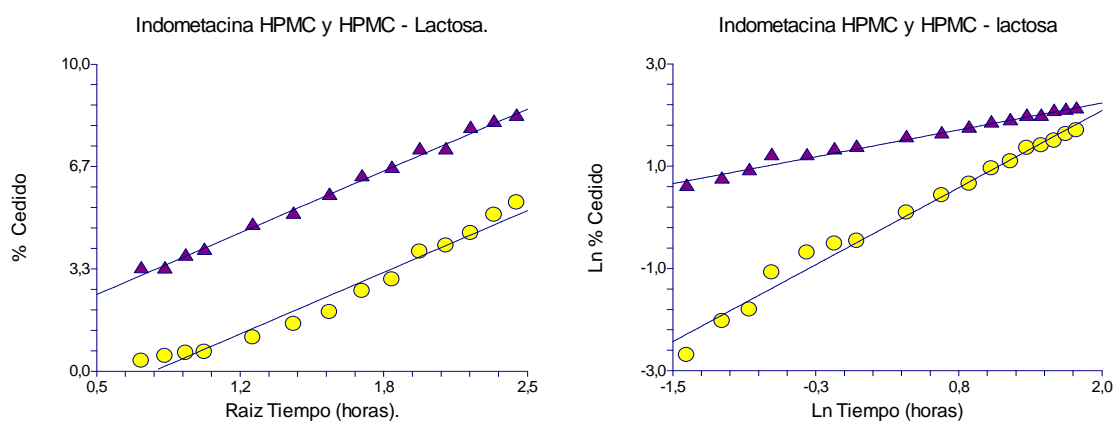


Figura IX- 5. Porcentaje de indometacina cedido en función del tiempo en formulaciones de HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-3 y IX-4 y la figura IX- 5 se observa que:

- La gráficas no son lineales por lo que no representan procesos de orden cero.
- En las matrices de HPMC sólo se libera el 11,5 % de indometacina. La lactosa incrementa la velocidad de cesión, pero el porcentaje máximo liberado es sólo ligeramente mayor (12,89 %).

CAPITULO IX. RESULTADOS



Figuras IX-6 y IX-7. Indometacina. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

El modelo de Higuchi (figura IX-6) se ajusta satisfactoriamente entre 30 y 360 minutos, intervalo que corresponde a una cesión máxima de 5,48% y 8,32 % en las formulaciones de HPMC y de HPMC – lactosa, respectivamente. Se produce una liberación mas rápida en la parte inicial del perfil de disolución (entre 5- 30 minutos).

En la figura IX-6 se observa que los datos experimentales de las formulaciones con HPMC - lactosa se ajustan mejor al modelo de Higuchi que las de HPMC.

La figura IX-7 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Los datos que corresponden a tiempos inferiores a 15 minutos no se ajustan bien al modelo en las matrices de HPMC, porque se produce una liberación inicial más rápida, como también se observa con el modelo de Higuchi.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	3,867	-3,972	0,984	90-390	1,1-6,25
	PEPPAS	1,247	-0,434	0,991	20-640	0,13-11,5
HPMC - LACTOSA	HIGUCHI	3,134	0,845	0,993	30-420	3,3-9,29
	PEPPAS	0,453	1,339	0,985	0-420	0 - 9,29

En las matrices de HPMC, el modelo de Higuchi sólo proporciona buenos resultados en un intervalo de tiempo comprendido entre 90 – 390 min. El modelo de Peppas representa mejor la cesión de la indometacina en estas matrices, ya que se aplica a un intervalo de tiempo mayor.

El modelo de Higuchi se cumple mejor en las matrices con lactosa que en las de HPMC. La liberación es más rápida en los tiempos iniciales.

El modelo de Peppas se puede aplicar a un intervalo de tiempo mayor que en el caso de las matrices de HPMC.

Comparando el comportamiento de la indometacina en matrices de HPMC y HPMC – Lactosa:

CAPITULO IX. RESULTADOS

- 1) La cesión es muy baja en ambos tipos de comprimidos. La lactosa sólo aumenta un 2-3% la cantidad máxima de indometacina cedida, aunque favorece una liberación más rápida del principio activo.
- 2) Ambas matrices se ajustan mejor al modelo exponencial, que se cumple durante un periodo de tiempo mayor.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a^*	b^*			
HPMC	1,508	-1,380	0,434	1,344	-0,362	0,890	0-640	0-11,5
HPMC – LACTOSA	0,416	2,441	0,715	0,363	0,627	0,970	0-640	0-12,8

La siguiente gráfica muestra los valores experimentales y calculados. Se aprecian desviaciones de los valores comprendidos entre 420-450 minutos en las matrices de HPMC, y entre 300-390 minutos en las de HPMC – lactosa.

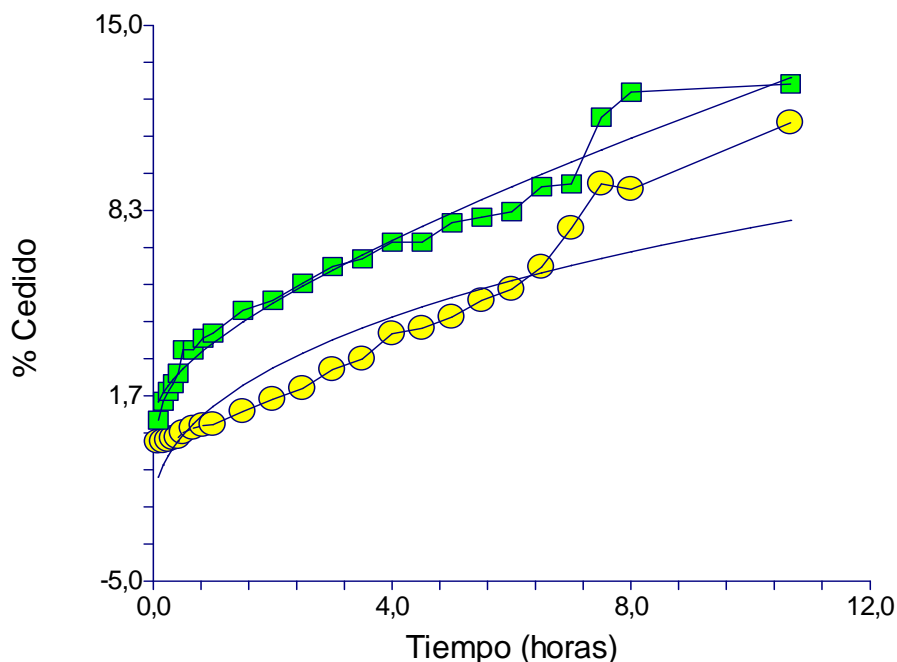


Figura IX- 8. Indometacina. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

Los coeficientes del modelo de Sahlin – Peppas son estadísticamente significativos en las matrices de HPMC, pero el coeficiente b (asociado al mecanismo de difusión) es negativo. Este resultado concuerda con el alto valor del exponente n, por encima del intervalo superior ($n=0,89$), que indica que la erosión es el mecanismo dominante.

En las matrices de HPMC la cesión se ajusta mejor a un modelo de orden cero en el intervalo comprendido entre 0-390 minutos, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Cedido} = -0,222 + 0,963t \text{ (horas)} \quad r^2 = 0,996$$

En el caso de las matrices con lactosa, solo el coeficiente b es estadísticamente significativo, lo que indica predominio exclusivo del mecanismo de difusión. Esto concuerda con el valor del exponente n obtenido con el modelo de Peppas ($n=0,45$).

ÁCIDO SALICÍLICO EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas IX-5 y IX-6 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de ácido salicílico corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-5. Ácido salicílico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0	0,053	2,1
10	0,09	0,111	1,0
15	0,75	0,147	2,7
20	1,29	0,177	3,7
25	1,65	0,196	3,1
30	2,10	0,221	3,8
40	3,50	0,297	1,4
50	4,14	0,332	1,3
60	4,49	0,351	1,9
90	7,98	0,542	0,1
120	9,01	0,599	0,1
150	10,67	0,689	0,5
180	12,93	0,813	0,1
210	15,81	0,970	0,2
240	17,36	1,055	0,5
270	17,66	1,071	0,0
300	19,42	0,212	0,0
360	19,90	0,215	0,2
420	22,37	0,228	0,4
480	27,64	0,257	0,4
540	33,35	0,288	1,0
600	38,10	0,314	0,9
840	42,49	0,338	0,5
960	53,36	0,398	0,1
1080	61,72	0,443	0,5
1440	74,85	0,515	0,5

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-6. Ácido salicílico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,00	0,082	8,6
10	0,48	0,132	1,1
15	1,38	0,181	0,5
20	2,05	0,218	0,4
25	2,67	0,252	0,6
30	3,25	0,284	0,3
40	5,29	0,395	0,2
50	6,34	0,453	0,3
60	6,96	0,487	0,2
90	12,05	0,765	0,1
120	13,64	0,852	0,2
150	17,16	1,044	0,0
180	18,87	0,209	0,2
210	19,34	0,212	0,1
240	20,01	0,215	0,1
270	21,45	0,223	0,0
300	23,49	0,234	0,0
360	26,72	0,252	0,4
420	32,51	0,284	0,2
480	38,15	0,315	0,2
540	45,03	0,352	0,1
600	50,19	0,380	0,4
840	85,36	0,573	0,0
960	93,32	0,616	0,1
1080	99,99	0,653	0,1
1440	116,26	0,742	0,0

La figura IX-9 representa el porcentaje de ácido salicílico cedido de en las matrices de HPMC y de HPMC- lactosa.

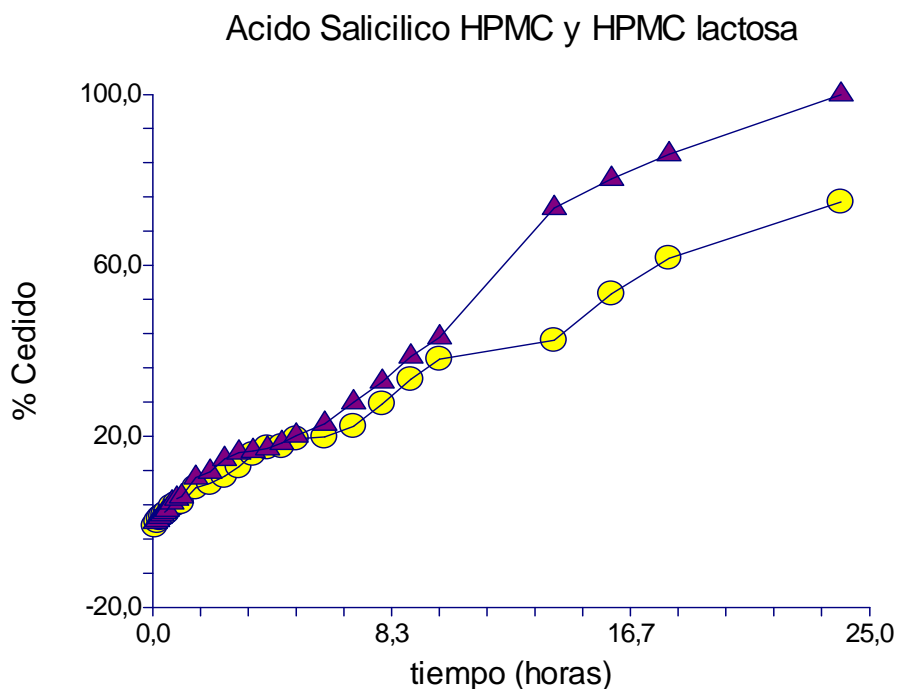
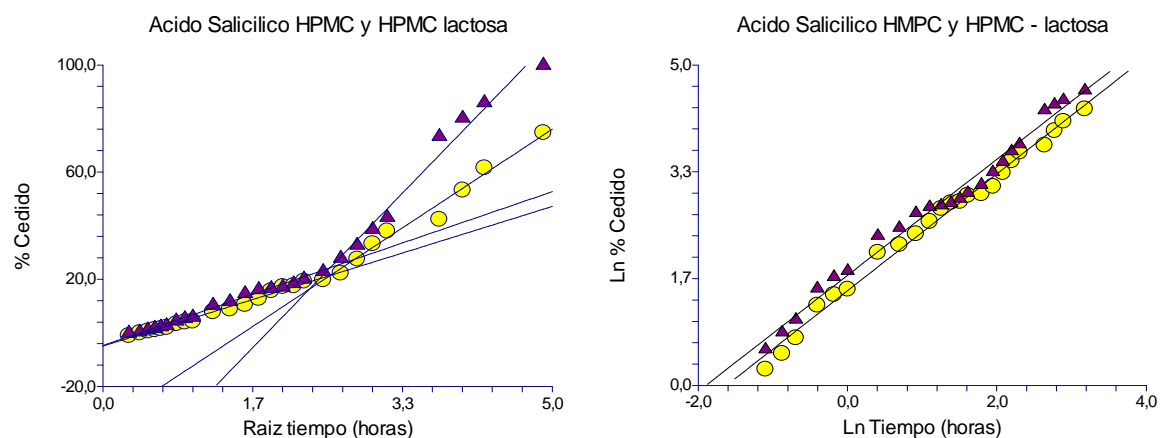


Figura IX- 9. Porcentaje de Ácido salicílico cedido en función del tiempo en formulaciones de HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-5 y IX-6 y la figura IX-9 se observa que:

- En las matrices de HPMC no se libera la totalidad de la dosis. En estas matrices sólo se cede el 74,85 %, mientras que en las de HPMC – lactosa se libera el 100 %. Es decir, la lactosa incrementa la cesión.

La figura IX-10 representa el modelo de Higuchi, % de ácido salicílico liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo.



Figuras IX-10 y IX-11. Ácido salicílico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Pepas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

En matrices de HPMC se obtienen dos rectas con distinta pendiente, entre 0 y 420 minutos (10 – 22,37 % liberado) y entre 420 y 1440 min. (22,37 – 74 %). En el caso de matrices que contienen lactosa también se puede considerar dos rectas diferentes, hasta el 26% y entre 26 -100 % liberado.

La figura IX-11 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta mejor que el de Higuchi, ya que se puede aplicar a la mayor parte del intervalo de liberación, entre 1,3 - 74,85 % en las matrices de HPMC y entre 2-100% en las que contienen lactosa.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	MODELO ORDEN 0	3,19	1,88	0,989	0-1440	0,74,85
	HIGUCHI	10,43	-4,84	0,991	0-420	0-22,37
		22,34	-35,35	0,981	360-1440	19,9-74,85
	PEPPAS	0,911	1,481	0,990	20-1440	1,29-74,85
		34,49	-62,54	0,978	360-1440	22,9-74,85
HPMC – LACTOSA	MODELO ORDEN 0	4,47	0,60	0,982	0-1440	0-100
	HIGUCHI	11,11	-4,27	0,990	0-360	0-26,72
	PEPPAS	0,905	1,72	0,985	20-1440	2,05-100

Comparando el comportamiento del ácido salicílico en matrices de HPMC y HPMC – Lactosa:

- 1) Existen diferencias en el tiempo de cesión, ya que los comprimidos de HPMC – LACTOSA liberan completamente el principio activo mientras que los de HPMC solo ceden el 75% de la dosis. La velocidad de cesión es mayor en estos últimos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

- 2) Los datos se ajustan mejor al modelo exponencial, que se cumple durante un periodo de tiempo mayor.

El exponente n tiene valores casi idénticos en ambas matrices. En ambos casos hay un predominio del mecanismo de erosión, ya que se acercan más a $n = 0,89$ que a $n = 0,45$. Esto concuerda con la obtención de un buen ajuste a un modelo de orden cero. Los coeficientes de este modelo se incluyen también en la tabla.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a^*	b^*			
HPMC	2,394	4,03	-1,733	0,745	0,258	0,993	0-1440	0-74,85
HPMC – LACTOSA	4,490	0,031	0,576	0,989	0,001	0,982	0-1440	0-100

La siguiente figura muestra los valores experimentales y calculados, donde se aprecia mejor correlación en la HPMC que en la de HPMC – lactosa.

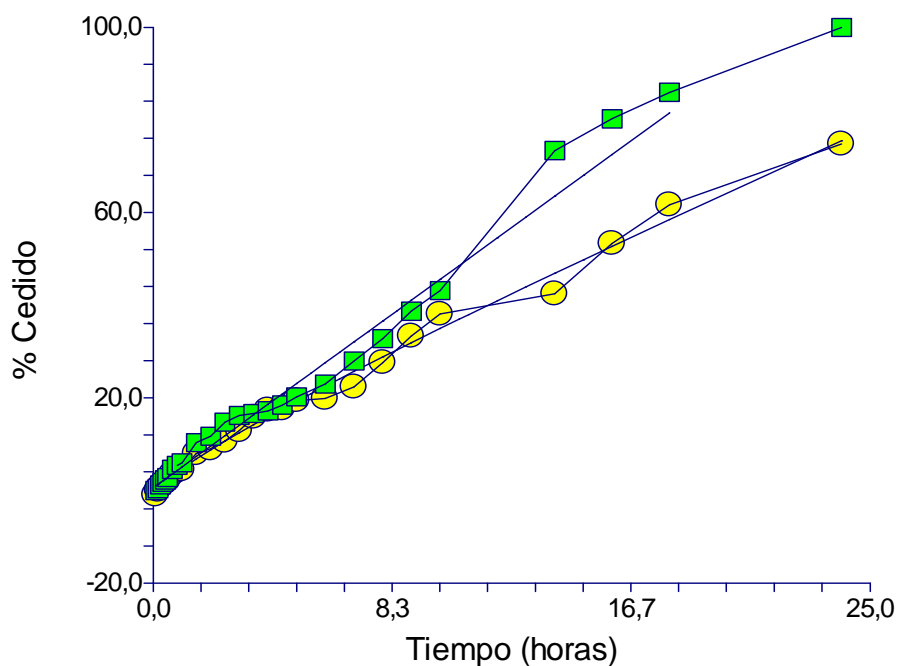


Figura IX-12. Ácido salicílico. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

En las matrices de HPMC la ecuación es aplicable a todo el intervalo de tiempo estudiado, y el valor de los coeficientes estandarizados indica un predominio del mecanismo de erosión frente a la difusión ($a^* > b^*$) en una proporción $a^*/b^* = 2,88$.

El modelo de Sahlin – Peppas no es aplicable a todo el intervalo de liberación en el caso de matrices con lactosa. El coeficiente b , asociado al mecanismo de difusión, no es significativo estadísticamente. Esto concuerda con el alto valor del exponente n obtenido.

SALICILATO SÓDICO EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas IX-7 y IX-8 se recogen las cantidades cedidas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de salicilato sódico corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-7. Salicilato sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	8,40	0,210	4,4
10	13,79	0,336	2,1
15	16,43	0,397	1,0
20	18,98	0,457	1,1
25	22,73	0,544	1,0
30	24,18	0,578	0,6
40	29,15	0,694	0,5
50	32,82	0,780	1,1
60	37,13	0,880	0,6
90	49,57	1,171	0,1
120	59,31	0,844	0,7
150	67,11	0,954	1,5
180	73,79	1,047	0,5
210	83,62	0,794	0,4
240	90,40	0,858	1,3
270	100,48	0,483	0,7
300	108,12	0,519	0,5
330	108,64	0,521	1,7
360	112,30	0,538	1,1
390	120,13	0,575	1,3

Tabla IX-8. Salicilato sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	11,79	0,289	5,3
10	19,22	0,462	1,3
15	22,95	0,550	1,2
20	25,84	0,617	0,8
25	29,08	0,692	2,4
30	32,34	0,769	2,0
40	37,97	0,900	1,7
50	43,29	1,024	3,5
60	54,05	0,518	2,2
90	64,49	0,616	0,2
120	75,78	0,721	0,8
150	87,99	0,835	0,1
180	100,35	0,951	0,5
210	117,81	0,839	0,9

La figura IX-13 representa el porcentaje de salicilato sódico cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

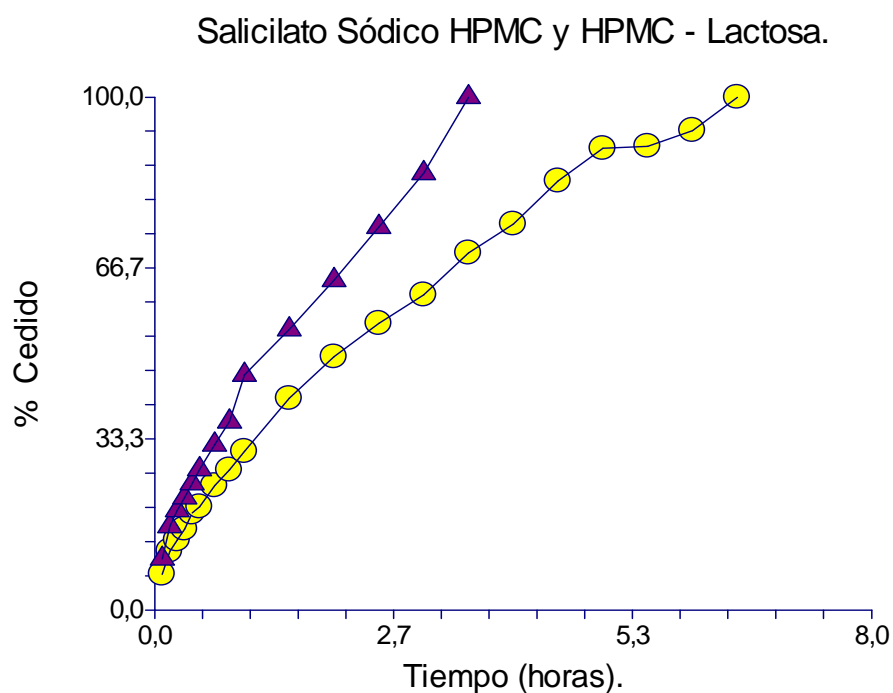
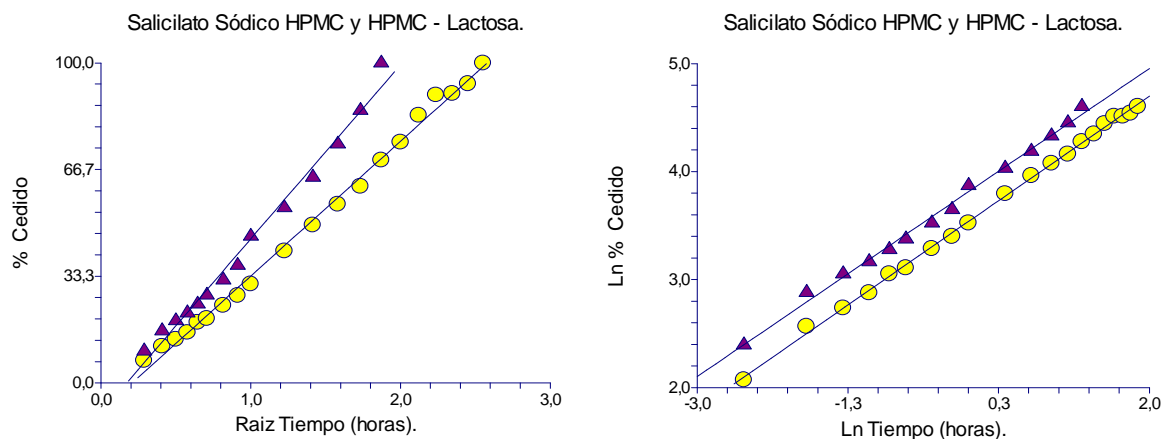


Figura IX-13. Porcentaje de salicilato sódico cedido en función del tiempo en formulaciones de HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-7 y IX-8 y la figura IX-13 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión es más rápida que la de cafeína e indometacina. Las matrices con lactosa ceden más rápidamente el fármaco (210 min.) que las de HPMC (390 min.)

Con el modelo de Higuchi (figura IX-14) los datos se ajustan bien hasta el 100% liberado en ambos tipos de matrices excepto el último punto experimental, que se desvía de la relación general en el caso de las matrices de HPMC – lactosa.



Figuras IX-14 y IX-15. Salicilato sódico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

La figura IX-15 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. En el ajuste gráfico se observa menor dispersión de los datos experimentales que con el modelo de Higuchi. Este modelo se puede aplicar a todo el intervalo de tiempo, hasta el 100 % liberado en ambos tipos de matrices.

En el caso del salicilato sódico no se observa una liberación más rápida en los tiempos iniciales (figuras IX-14 y IX-15).

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	42,16	-8,728	0,995	0-390	0-100
	PEPPAS	0,580	3,540	0,998	0-390	0-100
HPMC - LACTOSA	HIGUCHI	40,63	-8,24	0,996	0-210	0-100
	PEPPAS	0,570	3,815	0,994	0-210	0-100

Comparando el comportamiento del salicilato sódico en matrices de HPMC y HPMC – Lactosa:

- 1) Ambas formulaciones liberan la totalidad del principio activo, pero los comprimidos de HPMC – LACTOSA incrementan la velocidad de cesión.
- 2) El ajuste de los modelos es similar y ambos se aplican a todo el intervalo de liberación. Con el modelo de Higuchi se desvían los tiempos inicial ($t = 5$ minutos) y final ($t = 210$ minutos).

El valor del exponente del modelo de Peppas n es muy similar en ambas matrices y está comprendido entre 0,48-0,89. Hay un predominio del

CAPITULO IX. RESULTADOS

mecanismo de difusión (es mas cercano a $n= 0,48$) pero existe también, en menor proporción, contribución del mecanismo de erosión.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a^*	b^*			
HPMC	3,552	32,08	-3,501	0,242	0,759	0,997	0-360	0-100
HPMC – LACTOSA	12,69	26,91	2,347	0,511	0,491	0,996	0-210	0-100

La siguiente figura muestra los valores experimentales y calculados, donde se aprecia buena correlación tanto en los comprimidos de HPMC como en los de HPMC – lactosa.

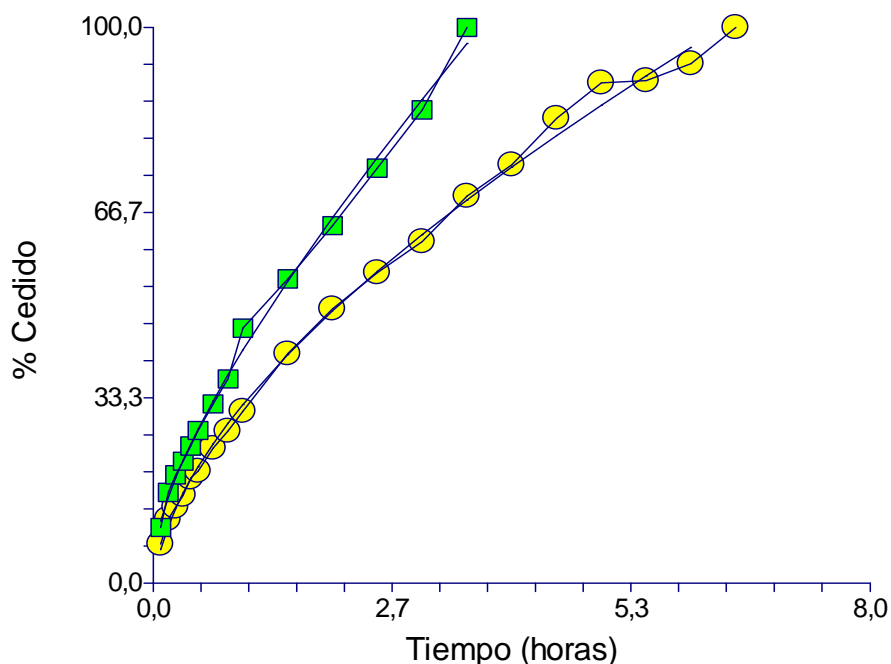


Figura IX- 16. Salicilato sódico. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

El modelo de Sahlin – Peppas es aplicable a todo el intervalo de cesión.

Los coeficientes a y b son positivos en ambos tipos de matrices y se pueden relacionar con la contribución de mecanismos de erosión y difusión, respectivamente.

En las matrices de HPMC, $b^* > a^*$ indica predominio del mecanismo de difusión (el cociente b^*/a^* es tres veces mayor).

En el caso de las matrices de HPMC – lactosa, la erosión y la difusión juegan un papel similar ($a^* \approx b^*$) aunque la erosión es algo más importante (la proporción $a^*/b^* = 1,04$ es veces mayor).

Se concluye que, de acuerdo con este modelo, la lactosa aumenta la importancia de la erosión en la liberación de salicilato sódico.

ÁCIDO BENZOICO EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas IX-9 y IX-10 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de ácido benzoico corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-9. Ácido benzoico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	2,3	0,208	8,2
10	3,8	0,350	4,8
15	5,5	0,503	3,4
20	6,9	0,634	2,2
25	8,3	0,762	1,6
30	9,6	0,882	0,7
40	10,7	0,979	1,6
50	14,4	0,526	0,5
60	18,9	0,693	1,3
90	23,5	0,863	1,4
120	28,9	0,527	0,4
150	34,7	0,634	1,5
180	36,7	0,673	0,3
210	40,5	0,368	0,6
240	42,0	0,382	0,0
270	49,1	0,447	3,1
300	53,1	0,485	0,2

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-10. Ácido benzoico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
2	1,2	0,102	1,6
4	2,3	0,209	5,9
8	3,7	0,336	8,2
10	4,4	0,397	9,4
12	5,5	0,499	2,2
15	6,6	0,607	2,4
20	8,0	0,729	1,7
25	9,0	0,821	1,8
30	10,6	0,973	1,4
35	14,0	0,124	5,6
40	15,4	0,137	6,4
50	16,5	0,147	10,9
65	19,6	0,175	3,3
90	34,2	0,310	3,8
105	45,1	0,411	3,0
120	56,0	0,511	3,9
150	80,9	0,741	0,1
180	82,6	0,757	0,3
210	84,5	0,775	0,5

La figura IX-17 representa el porcentaje de ácido benzoico cedido en función del tiempo en las formulaciones de HPCM y HPMC - lactosa.

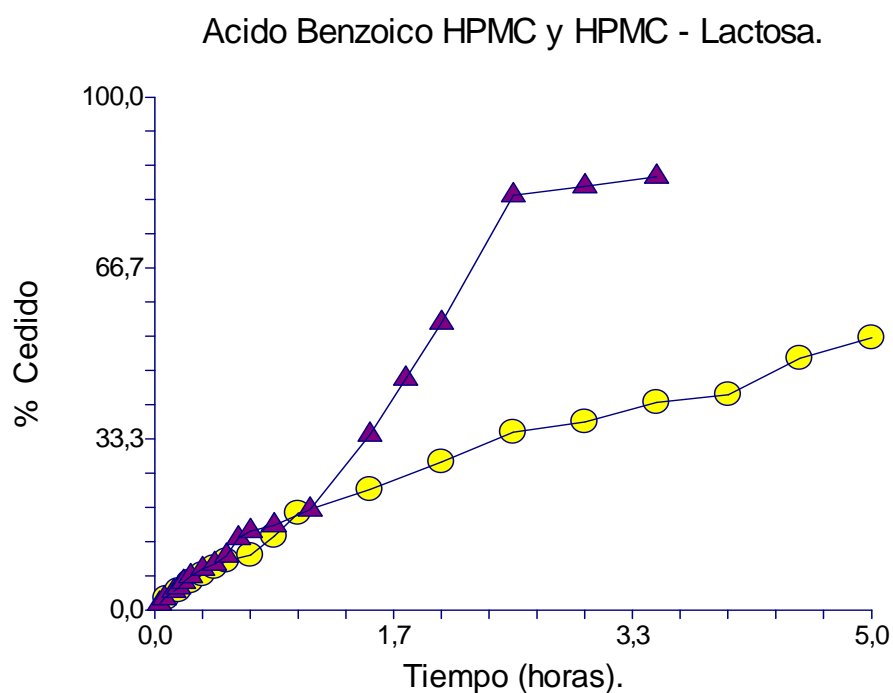
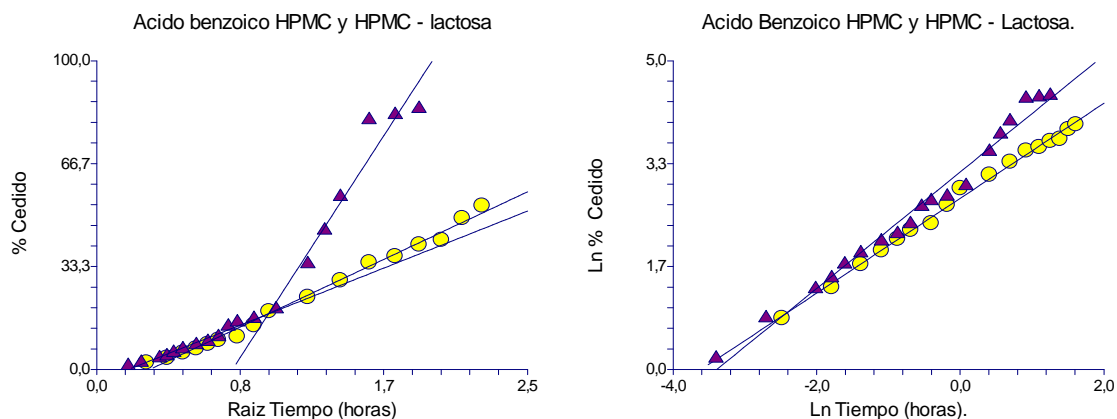


Figura IX-17. Porcentaje de ácido benzoico cedido en función del tiempo en formulaciones de HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-9 y IX-10 y la figura IX-17 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- No se libera la totalidad de la dosis. El máximo cedido en las matrices de HPMC es el 53,1 % y en las de HPMC – lactosa del 84,5 %. La lactosa aumenta la cantidad máxima cedida y la velocidad de liberación.



Figuras IX-18 y IX-19. Ácido benzoico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

El modelo de Higuchi (Figura IX-18) se ajusta bien gráficamente en las matrices de HPMC en la mayor parte del intervalo de liberación (entre 10-300 minutos), hasta que se alcanza el máximo porcentaje cedido (53%). Sin embargo, en el caso de matrices que contienen lactosa este modelo sólo se puede aplicar considerando dos rectas con distinta pendiente, entre 0 y 50 minutos (0 –19,6 % liberado) y entre 65 y 210 minutos (19,6 – 84,6 % cedido).

La figura IX-19 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. En las matrices de HPMC, este modelo se ajusta muy bien entre 0 y 300 minutos, hasta que se alcanza la máxima cantidad liberada (0-53,1 %). El ajuste grafico es menos satisfactorio en matrices de HPMC – lactosa, ya que este modelo no es aplicable a la totalidad del intervalo de liberación.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	25,72	-7,970	0,993	10-240	3,8-42
	PEPPAS	0,768	2,774	0,995	0-300	3,8-53,1
HPMC – LACTOSA	HIGUCHI	21,76	-5,22	0,95	5-65	2,3-19,6
		86,19	-67,87	0,936	65-210	19,6-84,5
	PEPPAS	1,003	3,199	0,981	10-210	4,4-84,5

Comparando el comportamiento del ácido benzoico en matrices de HPMC y HPMC – Lactosa:

- 1) No se libera el 100% del principio activo en ninguna de las formulaciones. La lactosa incrementa un 31% la liberación, y los comprimidos de HPMC – LACTOSA ceden además el principio activo a mayor velocidad.
- 2) La constante de Higuchi (pendiente del modelo) de la HPMC tiene una magnitud comparable a la pendiente inicial de las formulaciones de HPMC- lactosa (2,3-19,6% liberado), como se indica en la tabla.

CAPITULO IX. RESULTADOS

La constante de cesión calculada con el modelo de Peppas (antilogaritmo de la ordenada) es mayor en las formulaciones con lactosa.

- 3) Los datos se ajustan mejor al modelo exponencial, que se cumple durante un periodo de tiempo mayor.
- 4) El valor del exponente n indica predominio del mecanismo de erosión en ambos tipos de formulaciones, particularmente en las matrices con lactosa donde el valor de n es mayor y más próximo a $n = 0,89$.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a^*	b^*			
HPMC	2,812	19,140	-4,697	0,275	0,725	0,994	0-300	0-53,1
HPMC - LACTOSA	6,65	14,84	-2,476	0,368	0,627	0,984	0-65	0-19,6

En la siguiente figura se aprecia mejor correlación entre valores experimentales y calculados en los comprimidos de HPMC que en los de HPMC – lactosa.

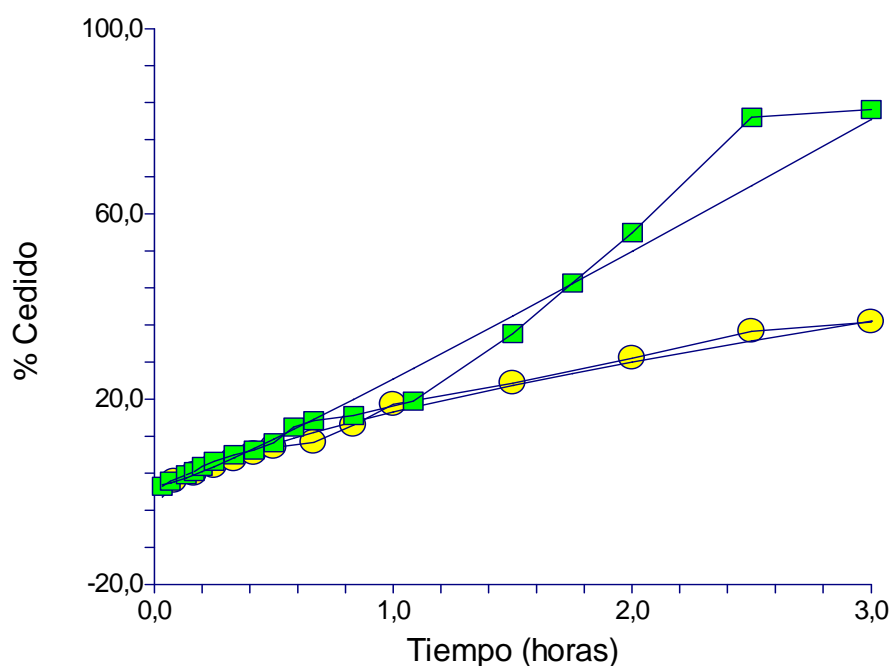


Figura IX-20. Ácido benzoico. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

En las matrices de HPMC la ecuación es aplicable a todo el intervalo de tiempo. El valor de los coeficientes estandarizados indica un predominio del mecanismo de difusión frente a la erosión ($b^* > a^*$), en una proporción $b^*/a^* = 2,6$.

El modelo de Sahlin – Peppas no es aplicable a todo el intervalo de liberación en el caso de matrices con lactosa porque se produce un punto de inflexión en la gráfica a $t \geq 65$ minutos y la pendiente cambia de convexa a cóncava. Además, a tiempos superiores a 120 minutos la liberación es mucho más lenta. El modelo proporciona buenos resultados entre 0 – 65 minutos.

El valor de los coeficientes estandarizados a^* y b^* indica que la difusión es más importante que la erosión en las matrices HPMC-lactosa durante este periodo (la proporción b^*/a^* es de 1,7). También en estas matrices predomina el proceso de difusión, pero en menor medida (el cociente b^*/a^* es menor que en los comprimidos de HPMC).

BENZOATO SÓDICO EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas 11 y 12 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de benzoato sódico corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-11. Benzoato sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
10	3,72	0,049	7,0
15	4,32	0,289	4,5
20	6,56	0,329	4,2
25	7,34	0,480	3,7
30	8,52	0,532	2,8
40	11,12	0,610	1,5
50	13,75	0,785	1,4
60	18,38	0,961	6,1
90	23,90	0,287	3,2
120	26,13	0,360	2,5
150	34,53	0,390	3,7
180	38,13	0,502	2,9
210	41,22	0,551	3,2
240	47,26	0,592	3,2
270	50,41	0,673	3,0
300	51,84	0,715	5,0
330	55,74	0,734	4,8
360	57,82	0,786	4,6
390	61,19	0,814	2,4

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-12. Benzoato sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	2,49	0,207	2,5
10	6,65	0,485	2,1
15	7,50	0,542	1,9
20	10,70	0,756	1,4
25	11,42	0,804	1,6
30	13,05	0,913	1,1
40	15,82	0,252	4,3
50	21,38	0,327	2,6
60	24,17	0,364	0,6
90	35,86	0,520	2,6
120	39,70	0,572	2,8
150	46,86	0,667	2,4
180	55,59	0,784	2,0
210	59,02	0,830	0,6
240	61,95	0,869	0,3
270	63,15	0,885	2,8
300	63,86	0,895	0,3
330	67,74	0,947	0,5

La figura IX-21 representa el porcentaje de benzoato sódico cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas (0-390 minutos)

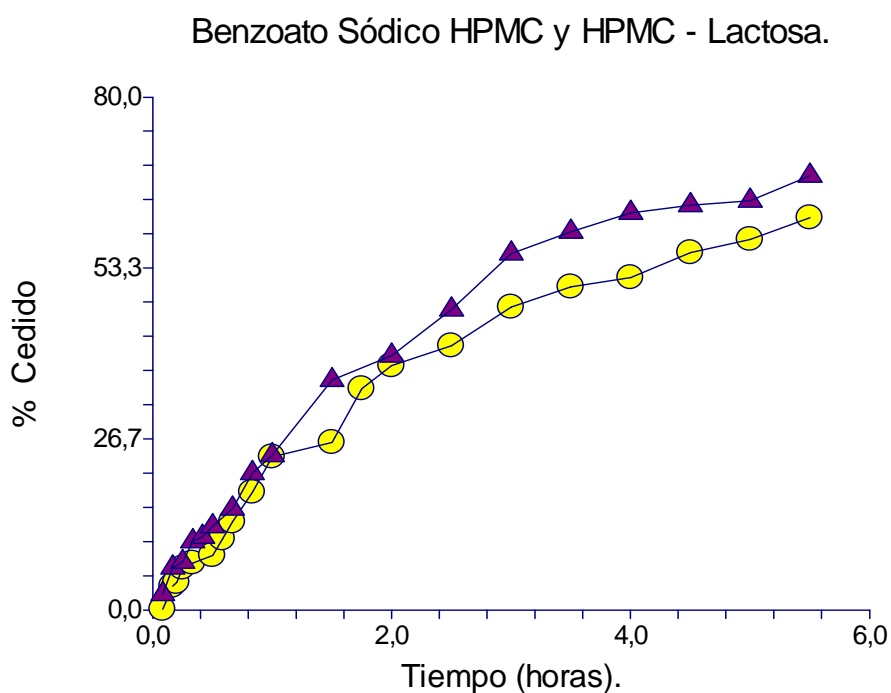
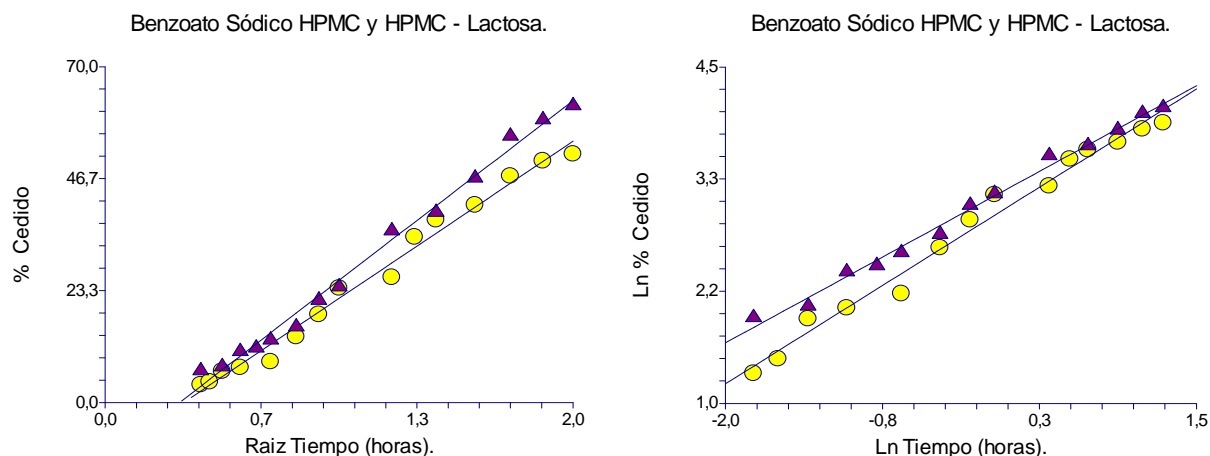


Figura IX-21. Porcentaje de benzoato sódico cedido en función del tiempo en formulaciones de HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-11 y IX-12 y la figura IX-21 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- El porcentaje máximo cedido en ambas matrices oscila entre 61-68 %, siendo mayor en las formulaciones con lactosa.

El modelo de Higuchi (Figura IX-22) se ajusta bien, excluyendo los valores iniciales y finales (entre 15-390 minutos) en las matrices de HPMC, y en un intervalo de tiempo menor (10-210 minutos) en las matrices de HPMC – LACTOSA.



Figuras IX-22 y IX-23. Benzoato sódico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Pepas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

El modelo de Peppas (Figura IX-23) proporciona resultados similares al de Higuchi.

Ambos modelos se aplican en un intervalo de liberación más amplio en las matrices de HPMC que en las formulaciones con lactosa.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	34,71	-13,34	0,984	15-210	4,32-41,2
	PEPPAS	0,876	2,957	0,983	10-210	3,72-41,2
HPMC – LACTOSA	HIGUCHI	37,76	-12,15	0,990	10-210	6,65-59,0
	PEPPAS	0,784	3,151	0,993	15-210	6,65-59,0

Comparando el comportamiento del benzoato sódico en matrices de HPMC y HPMC – Lactosa:

- 1) No se cede el 100% de la dosis en ninguna de las formulaciones. La lactosa incrementa la liberación de benzoato sódico en un 6,5%, y los comprimidos de HPMC – LACTOSA ceden más rápidamente el principio activo.
- 2) El modelo de Higuchi representa bien la cesión del benzoato sódico en ambos tipos de matrices, aunque existen pocas diferencias con el modelo de Peppas.

Los valores del exponente n son similares en ambas matrices y se acercan más al valor $n = 0,89$, lo que indica predominio del mecanismo de erosión.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

CAPITULO IX. RESULTADOS

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a^*	b^*			
HPMC	2,612	21,048	-6,614	0,247	0,753	0,995	0-390 ¹	0-61,1
HPMC – LACTOSA	4,153	27,271	-6,774	0,263	0,738	0,993	0-240	0-61,9

¹ Excluyendo $t = 40$ minutos, todos los coeficientes son significativos.

En la siguiente figura se aprecia mejor correlación entre los valores experimentales y calculados en las matrices de HPMC, ya que el modelo es aplicable a todo el intervalo de tiempo.

Los tres valores finales, $t > 240$ minutos, se desvían de la relación general en el caso de las matrices de lactosa.

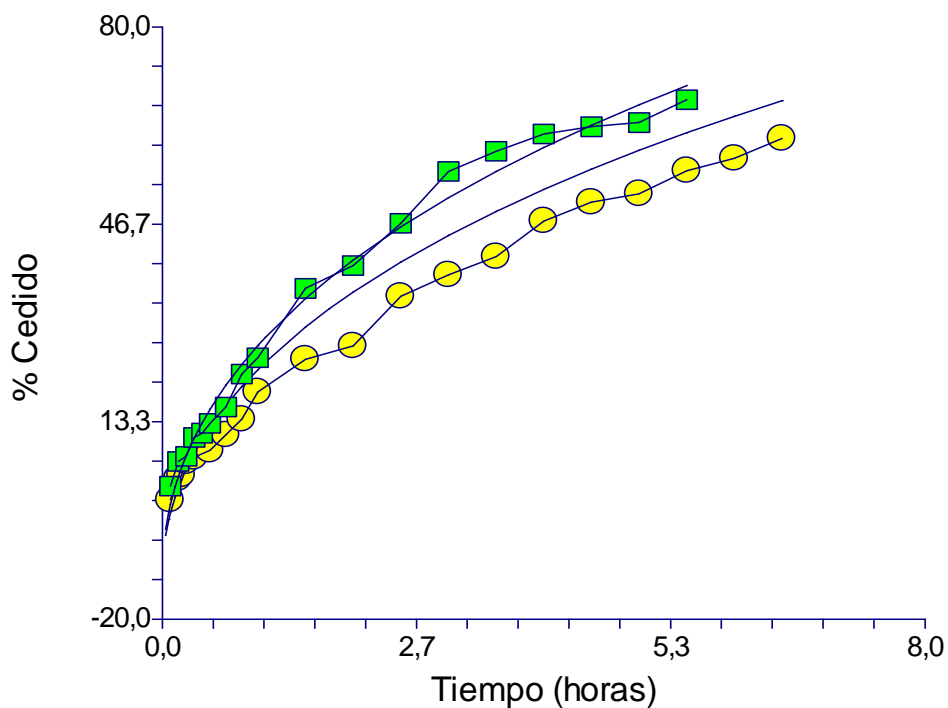


Figura IX-24. Benzoato sódico. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

El valor de los coeficientes estandarizados a^* y b^* indica un predominio del mecanismo de difusión frente al de erosión en ambos tipos de comprimidos. La proporción entre los coeficientes es similar, $b^*/a^* = 3$ y $2,8$, en matrices de HPMC y de HPMC-Lactosa, respectivamente.

TEOFILINA EN MATRICES DE HPMC Y HPMC – LACTOSA.

En las tablas IX-13 y IX-14 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio corregida de teofilina (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-13. Teofilina. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	2,5	0,158	8,8
10	4,1	0,246	6,9
15	5,7	0,342	6,2
20	7,6	0,446	2,3
25	8,1	0,477	2,6
30	9,1	0,532	3,0
40	11,0	0,643	0,3
50	13,1	0,761	0,4
60	14,4	0,834	3,2
90	18,1	1,045	0,9
120	26,2	0,463	2,9
150	30,8	0,541	0,6
180	36,9	0,647	0,4
210	39,8	0,695	3,3
270	43,0	0,751	0,5
300	46,9	0,817	2,6
330	50,7	0,883	2,0
360	52,1	0,906	1,3
390	53,8	0,629	0,7
420	58,5	0,682	1,7
450	63,7	0,742	1,5
540	70,5	0,819	0,9
720	84,7	0,498	6,4
840	90,4	0,530	6,6
960	99,3	0,581	6,3
1080	107,8	0,629	0,2
1170	111,0	0,648	2,5

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-14. Teofilina. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	3,2	0,195	5,9
10	5,2	0,314	4,8
15	7,5	0,444	6,1
20	9,5	0,554	0,9
25	10,3	0,604	1,4
30	11,4	0,663	2,2
40	14,2	0,827	1,5
50	16,8	0,971	3,2
60	21,7	0,386	4,0
90	27,0	0,477	3,5
120	34,9	0,611	4,5
150	41,0	0,716	2,8
180	44,4	0,774	4,8
210	50,4	0,877	1,9
240	57,6	1,000	0,5
270	62,6	1,086	0,9
300	64,8	0,754	3,2
330	73,0	0,848	1,7
360	80,3	0,473	4,6
390	94,9	0,556	2,4
420	95,4	0,559	3,2
450	98,3	0,575	3,8
540	107,5	0,628	3,2
720	124,3	0,724	1,1

La figura IX-25 representa el porcentaje de teofilina cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

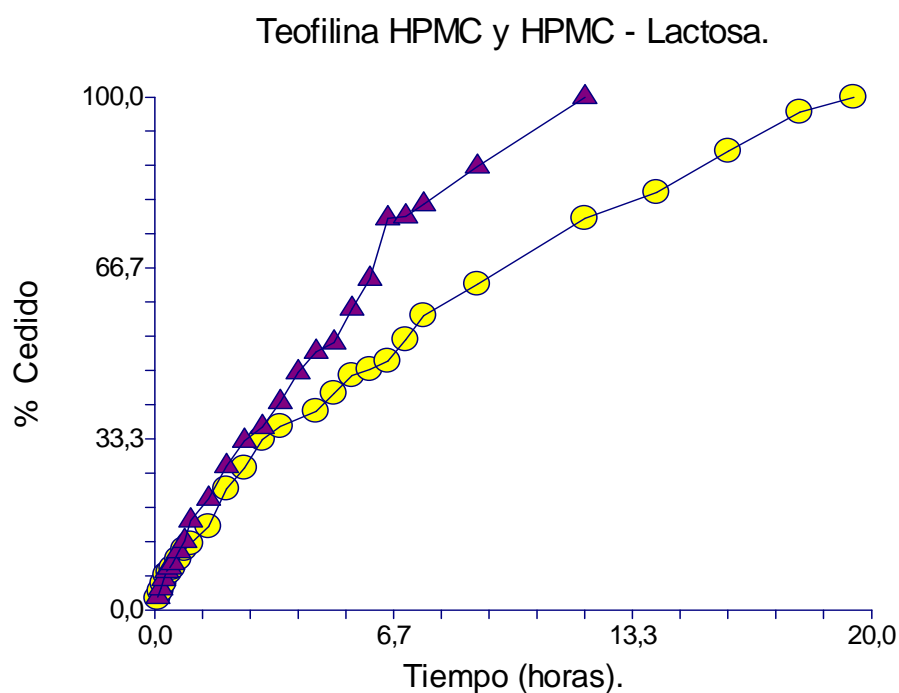
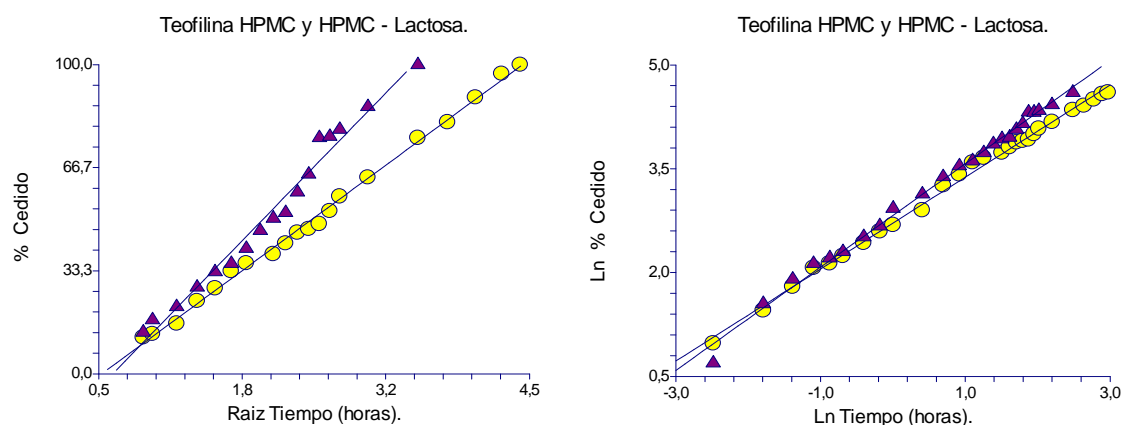


Figura IX-25. Porcentaje de Teofilina cedido en función del tiempo en formulaciones de HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-13 y IX-14 y la figura IX-25 se observa que:

- La gráfica no es lineal, por lo que no representa un proceso de orden cero. Ambas matrices liberan el 100% de teofilina, pero en las que contienen lactosa la cesión es más rápida (720 min.) que en las de HPMC (1170 minutos).

El modelo de Higuchi se ajusta razonablemente bien hasta el 100% de liberación (Figura IX-26), con desviaciones de los valores iniciales en las matrices de HPMC ($t < 50$ minutos) y en las de HPMC – lactosa ($t < 20$ minutos).



Figuras IX-26 y IX-27. Teofilina. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

La figura IX-27 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta bien hasta el 100 % liberado en los dos tipos de matrices, excepto el valor inicial $t = 5$ minutos, que se desvía en ambos casos.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	25,59	-13,50	0,996	50-1170	11,79-100
	PEPPAS	0,694	2,609	0,996	10-1170	3,66-100
HPMC – LACTOSA	HIGUCHI	33,57	-17.11	0,981	20-720	7,6-100
	PEPPAS	0,757	2,795	0,997	10-720	4,22-100

Comparando el comportamiento de la teofilina en matrices de HPMC y HPMC – Lactosa se observa que:

- 1) Aunque se cede el 100% en ambos tipos de comprimidos, la velocidad de liberación es mayor en los de HPMC – lactosa.
- 2) En ambos casos se ajustan mejor al modelo exponencial, ya que se cumple en un mayor intervalo de tiempo.

El exponente n del modelo de Peppas, que corresponde a la pendiente, es un valor intermedio entre 0,45 y 0,89 tanto para las matrices de HPMC como para las de HPMC – lactosa. Esto indica que en ambos casos contribuyen mecanismos de difusión y erosión, con predominio de este último en las que contienen lactosa (valores de n mayores).

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los

CAPITULO IX. RESULTADOS

que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r ²	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a*	b*			
HPMC	1,287	18,47	-5,029	0,245	0,759	0,997	0-1170	0-100
HPMC LACTOSA	- 4,125	17,88	-4,881	0,449	0,552	0,989	0-720	0-100

La siguiente figura muestra los valores experimentales y calculados, donde se aprecia buena correlación tanto en el caso de HPMC como en el de HPMC – lactosa.

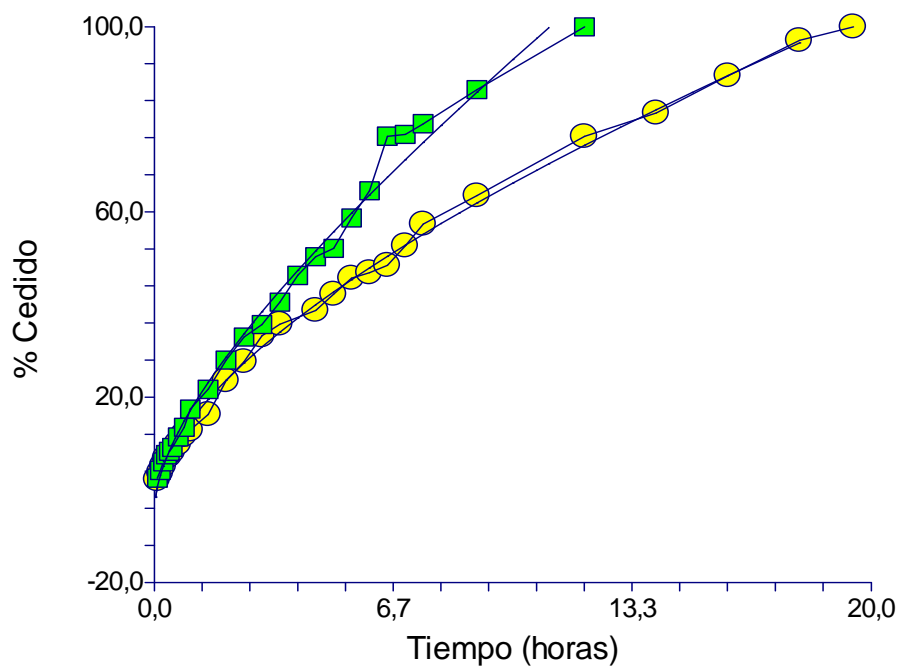


Figura IX-28. Teofilina. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

CAPITULO IX. RESULTADOS

Los coeficientes a y b del modelo de Sahlin – Peppas son positivos y estadísticamente significativos en ambos tipos de comprimidos. Este es el modelo que mejor se cumple en matrices de HPMC y de HPMC – lactosa, ya que es aplicable a todo el intervalo de tiempo de liberación.

El valor del coeficiente estandarizado $b^* = 0,759$ es 3 veces mayor que el de $a^* = 0,245$, indicando que la difusión es más importante que la erosión en este tipo de comprimidos.

En el caso de las matrices de HPMC – lactosa, los coeficientes estandarizados son similares ($a^* \approx b^*$), por lo que la erosión y la difusión juegan un papel similar.

Por otra parte, el coeficiente $a^* = 0,449$ es mayor que en las matrices de HPMC ($a^* = 0,245$), lo que indica un incremento de la importancia de la erosión. Este resultado es similar al obtenido anteriormente a partir del análisis del exponente n de Peppas.

DICLOFENACO SÓDICO EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas IX-15 y IX-16 se recogen las cantidades acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de diclofenaco sódico corregida (Ecuación VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-15. Diclofenaco sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	2,6	0,145	4,1
10	3,8	0,205	6,1
15	4,6	0,247	3,0
20	5,4	0,288	4,6
25	6,1	0,323	3,6
30	6,7	0,355	4,5
40	8,2	0,431	4,1
50	9,7	0,507	1,9
60	10,4	0,542	3,4
90	14,1	0,731	3,0
120	18,0	0,931	5,8
150	19,8	1,021	2,4
180	30,0	0,624	2,6
210	33,1	0,688	3,0
240	35,8	0,743	1,8
270	39,7	0,823	1,3
300	43,4	0,898	1,8
330	45,6	0,942	3,1
360	47,9	0,989	2,8
390	53,9	0,561	3,0
420	55,6	0,578	3,5
450	63,2	0,656	3,1
600	64,9	0,673	1,5
660	73,7	0,763	4,4
720	74,2	0,768	4,4
840	74,3	0,390	1,4
960	85,5	0,447	1,3
1080	89,0	0,465	0,3

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-16. Diclofenaco sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	3,7	0,201	11,4
10	5,0	0,266	1,7
15	6,0	0,319	2,5
20	7,4	0,388	2,4
25	8,4	0,442	2,3
30	9,1	0,477	5,0
40	11,1	0,576	2,8
50	14,1	0,729	1,1
60	15,1	0,784	1,5
90	19,7	1,017	1,1
120	32,5	0,674	2,7
150	37,0	0,767	5,8
180	44,2	0,914	2,7
210	46,2	0,483	2,6
240	54,5	0,567	2,7
270	58,0	0,603	3,1
300	60,6	0,630	2,2
330	63,4	0,659	4,2
360	66,9	0,694	2,7
390	71,4	0,740	2,7
420	77,8	0,805	3,7
450	85,8	0,887	2,6
600	86,5	0,894	0,1
660	89,7	0,469	5,2
720	89,7	0,537	2,4
840	103,0	0,557	1,9
960	106,9	0,572	0,1

La figura IX-29 representa el porcentaje de diclofenaco sódico liberado en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

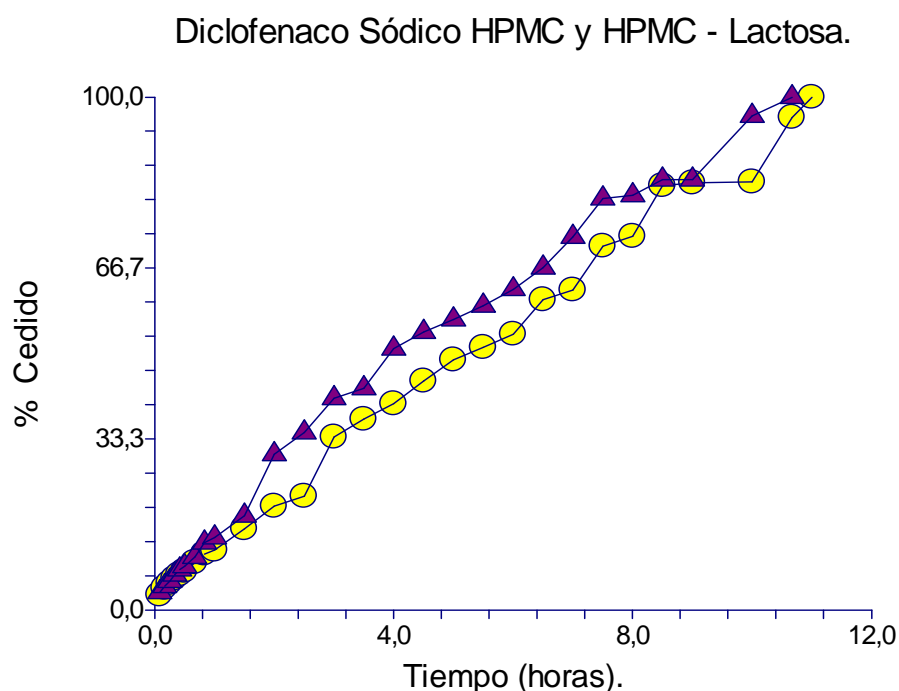


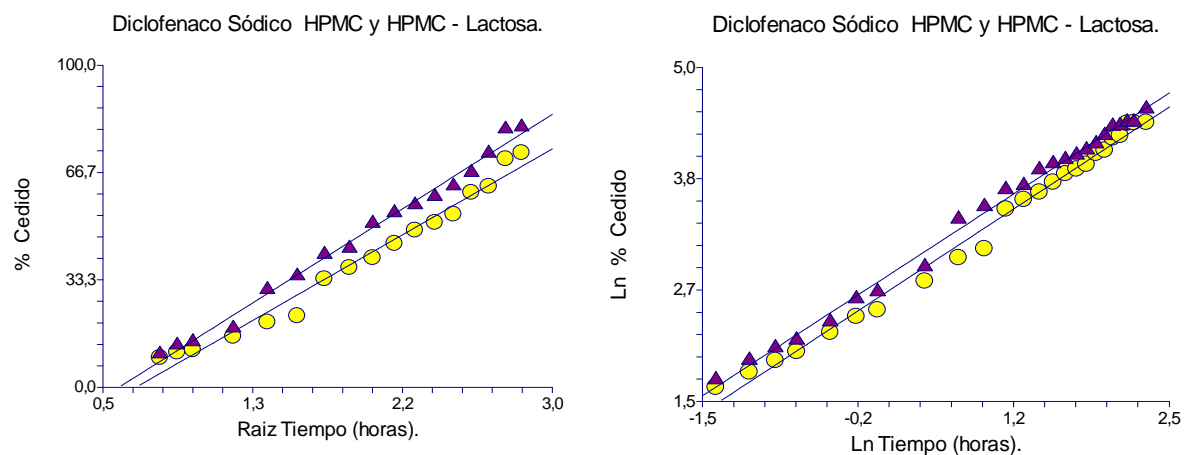
Figura IX-29. Porcentaje de diclofenaco sódico cedido en función del tiempo en formulaciones de HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-15 y IX-16 y la figura IX-29 se observa que:

- La gráfica no es lineal en todo el intervalo de liberación, por lo que no representa un proceso de orden cero.
- No obstante, en los comprimidos de HPMC la relación es aproximadamente lineal entre 120 y 450 minutos, y entre 120 y 450 minutos en el caso de las matrices de HPMC – lactosa.

No se libera toda la dosis de los comprimidos de HPMC; el máximo porcentaje cedido es del 89 %. En el caso de las matrices con lactosa se libera la totalidad del fármaco.

El modelo de Higuchi (figura IX-30) se ajusta bien hasta el 72,8 % y 80,8 % liberado en matrices de HPMC y HPMC – lactosa, respectivamente.



Figuras IX-30 y IX-31. Diclofenaco sódico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Pepas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

La figura IX-31 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta bien entre 15 y 840 minutos, intervalo de tiempo que corresponde a una liberación entre 7,57 y 83,5 % en el caso de HPMC y entre 5,58 y 96,3 % en el caso de matrices de HPMC – lactosa.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	26,85	-17,14	0,981	40-420	9,25-62,4
	PEPPAS	0,809	2,738	0,993	20-450	7,57-70,97
HPMC – LACTOSA	HIGUCHI	34,79	-20,13	0,990	40-450	10,35-80,2
	PEPPAS	0,787	2,750	0,992	15-600	5,64-80,85

Comparando el comportamiento del diclofenaco sódico en matrices de HPMC y HPMC – Lactosa se aprecia que:

- 1) Existen diferencias en la liberación, ya que los comprimidos de HPMC – lactosa ceden antes el principio activo y en mayor proporción (hasta el 100%).
- 2) Aunque hay pocas diferencias (figuras IX-20 y IX-21), los datos se ajustan mejor al modelo exponencial, ya que se cumple en un intervalo de tiempo más amplio. En ambos tipos de matrices la liberación es más rápida inicialmente. Esos puntos no se ajustan al modelo exponencial ni al de Higuchi y se excluyen del cálculo de las constantes.

Tanto para las matrices de HPMC como para las de HPMC - lactosa el exponente n del modelo de Peppas está comprendido entre 0,45 y 0,89, lo que indica la contribución de mecanismos de difusión y de erosión. Los valores se aproximan más a 0,89 en ambos casos, lo que sugiere un predominio de la erosión.

CAPITULO IX. RESULTADOS

A continuación se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a^*	b^*			
HPMC	7,685	3,130	1,392	0,885	0,114	0,994	0-450	0-63,2
HPMC - LACTOSA	5,601	14,24	-3,277	0,548	0,452	0,993	0-450	0-85,8

En la siguiente figura se aprecia una correlación aceptable entre los valores experimentales y calculados con el modelo, tanto en el caso de HPMC como en el de HPMC – lactosa hasta $t = 450$ minutos (7,5 horas); a partir de aquí comienzan a desviarse los datos.

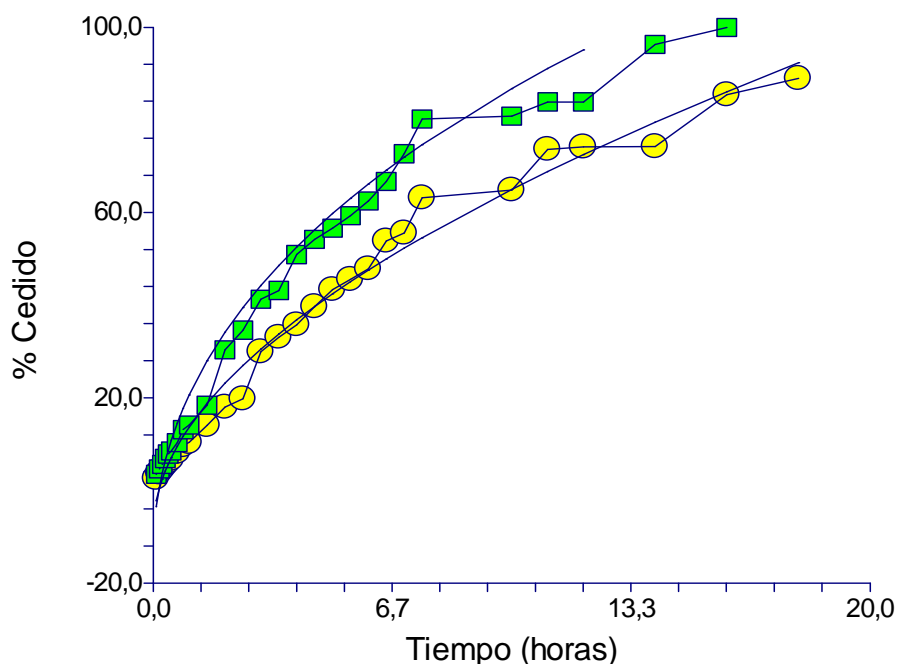


Figura IX-32. Diclofenaco sódico. Modelo de Sahlin–Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

El modelo de Sahlin-Peppas no se cumple bien en las matrices de HPMC porque solo el coeficiente a, relacionado con el mecanismo de erosión es significativo. Esto sugiere que la cesión se puede ajustar a un proceso de orden cero, para el que se obtiene buena correlación:

$$\begin{aligned} \% \text{ Cedido} &= 2,828 + 7,894 t \\ r^2 &= 0,994 \end{aligned}$$

Los coeficientes a y b del modelo de Sahlin – Peppas son positivos y significativos en las matrices de HPMC – lactosa. Los valores de los coeficientes estandarizados indican un ligero predominio del mecanismo de erosión ($a^*=0,54$) respecto al de difusión ($b^*= 0,45$). La lactosa tiende a incrementar la influencia de la difusión, pero en ambos casos la erosión es el mecanismo principal, lo que corrobora los resultados obtenidos con el exponente n del modelo de Peppas.

IBUPROFENO SÓDICO EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas IX-17 y IX-18 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de ibuprofeno sódico corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-17. Ibuprofeno sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	2,3	0,086	9,9
10	4,3	0,149	7,1
15	6,3	0,210	8,5
20	7,6	0,249	5,7
25	8,7	0,281	7,7
30	9,9	0,319	8,0
40	12,5	0,397	5,0
50	14,4	0,456	9,2
60	16,1	0,510	5,7
90	22,8	0,713	4,4
120	27,3	0,852	2,5
150	30,4	0,946	4,7
180	39,1	0,375	3,3
210	48,4	0,460	6,5
240	52,4	0,497	8,6
270	55,2	0,523	5,1
300	62,8	0,592	3,2
330	63,8	0,601	8,5
360	71,9	0,675	2,7
390	73,2	0,687	2,8
420	72,2	0,678	2,4
450	75,1	0,705	4,3
600	77,9	0,730	3,2
660	96,6	0,902	2,3
720	99,7	0,930	2,3
840	106,1	0,989	2,5
960	110,6	1,030	2,0

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-18. Ibuprofeno sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	3,0	0,108	12,1
10	5,7	0,190	3,7
15	8,7	0,283	0,4
20	10,9	0,350	2,4
25	13,2	0,419	2,6
30	14,6	0,462	0,8
40	17,8	0,560	1,5
50	20,9	0,655	1,4
60	22,9	0,717	0,2
90	31,0	0,963	1,6
120	45,0	0,429	4,1
150	48,9	0,465	1,6
180	57,3	0,541	1,3
210	66,7	0,627	1,4
240	73,4	0,689	1,5
270	74,9	0,703	0,3
300	84,1	0,787	2,1
330	89,6	0,838	0,5
360	94,2	0,879	1,2
390	93,4	0,872	0,4
420	101,1	0,634	2,0
450	104,5	0,655	1,9
480	104,4	0,654	0,8
660	116,9	0,373	2,0

La figura IX-33 representa el porcentaje de ibuprofeno sódico cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas (0-960 minutos).

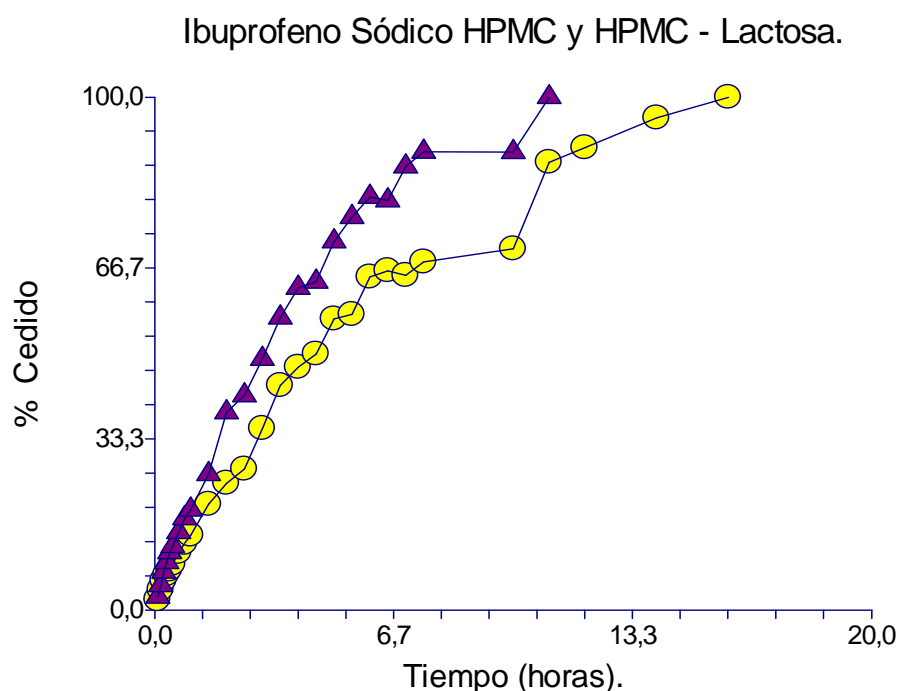
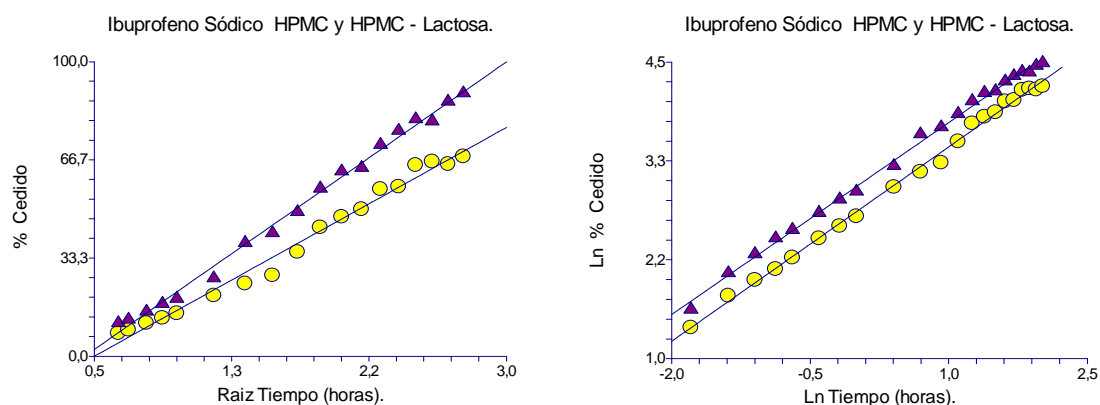


Figura IX-33. Porcentaje de Ibuprofeno sódico cedido en función del tiempo en formulaciones de HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-17 y IX-18 y la figura IX-33 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero en todo el intervalo de liberación.
- Se aproximan a una relación lineal los porcentajes liberados entre 0 y 7 horas (0-65,29 %) en comprimidos de HPMC y entre 0 – 6,5 horas (0-80 %) en el caso de matrices de HPMC – lactosa.

El modelo de Higuchi (Figura IX-34) se ajusta bien entre 25 - 450 minutos, intervalo que corresponde a concentraciones entre 7,84-67,8% y 11,28-89,3% en comprimidos de HPMC y de HPMC – LACTOSA, respectivamente.



Figuras IX-34 y IX-35. Ibuprofeno sódico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

La figura IX-35 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta bien entre 10 y 450 minutos, que corresponde concentraciones entre 3,93 - 67,8 % y 4,87 - 89,3 % en las matrices de HPMC y HPMC – Lactosa, respectivamente.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	30,59	-14,47	0,985	20-450	6,8-67,8
	PEPPAS	0,765	2,73	0,996	10-450	3,9-67,8
HPMC – LACTOSA	HIGUCHI	38,61	-16,24	0,994	20-450	9,3-89,3
	PEPPAS	0,746	3,044	0,997	15-450	7,47-89,3

Comparando el comportamiento del ibuprofeno sódico en matrices de HPMC y HPMC – lactosa se observa que:

- 1) Ambas formulaciones liberan el 100% de ibuprofeno sódico pero existen diferencias en el tiempo de cesión, ya que los comprimidos de HPMC – lactosa liberan más rápidamente el principio activo.
- 2) El modelo de Higuchi se ajusta bien entre 20 y 450 minutos en las matrices de HPMC y HPMC – lactosa. El modelo de Peppas es aplicable a un intervalo de liberación algo más amplio en ambos tipos de matrices.

El exponente n del modelo de Peppas está dentro del intervalo 0,45-0,89 tanto en las matrices de HPMC como en las de HPMC – lactosa. Esto indica que contribuyen mecanismos de difusión y erosión. Los valores son similares en ambas matrices y se acercan más a $n = 0,89$ por lo que el mecanismo de erosión tiene mayor influencia.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

CAPITULO IX. RESULTADOS

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a^*	b^*			
HPMC	1,786	23,07	-7,748	0,219	0,781	0,990	0-720 ¹	0-90,15
HPMC - LACTOSA	3,674	26,120	-7,319	0,303	0,699	0,995	0-450	0-89,3

¹ Se excluye $t = 600$ min.

La siguiente figura muestra buena correlación entre los valores experimentales y calculados con este modelo tanto en la HPMC (0-720 minutos), como en la HPMC – lactosa, en este último caso hasta $t = 420$ minutos. Los datos obtenidos para tiempos superiores no se ajustan al modelo y se excluyen del cálculo de las constantes. No obstante, el modelo es válido para la mayoría del intervalo de liberación (0-90%) en ambas matrices.

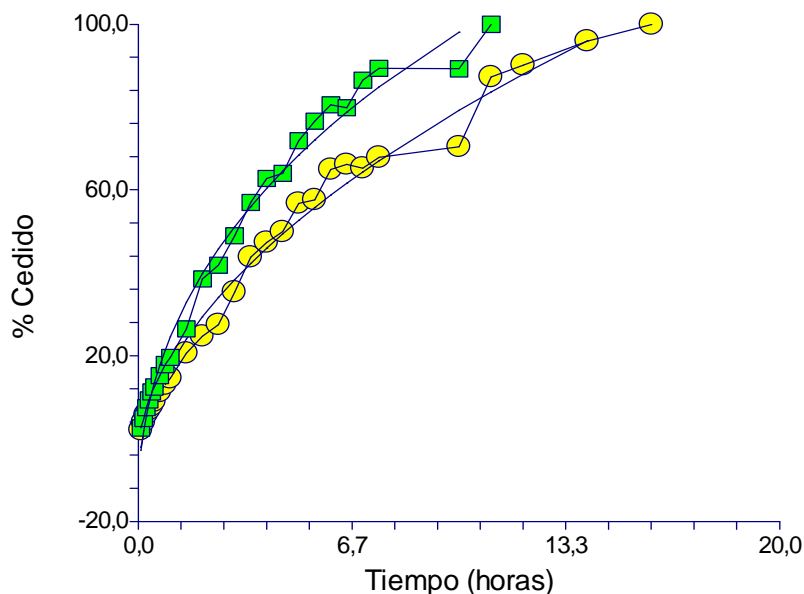


Figura IX-36. Ibuprofeno sódico. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

El modelo de Sahlin – Peppas proporciona también buenos resultados. Los coeficientes a y b son positivos y estadísticamente significativos en ambas matrices.

La proporción entre los coeficientes estandarizados b^*/a^* es 3,6 y 2,3, para los comprimidos de HPMC y HPMC- lactosa, respectivamente, lo que indica un predominio del mecanismo de difusión, y una menor influencia del mecanismo de erosión.

Este resultado no concuerda con el obtenido a partir del análisis del exponente n de Peppas. Se prefiere la interpretación con el modelo de Peppas – Sahlin porque se cumple en un intervalo de tiempo mayor.

ÁCIDO PARA-AMINOBENZOICO EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas IX-19 y IX-20 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de ácido p-aminobenzoico corregida (Ecuación VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-19. Ácido p-aminobenzoico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	4,08	0,226	2,7
10	7,16	0,392	2,9
15	8,31	0,454	3,3
20	10,11	0,552	2,6
25	11,89	0,648	4,0
30	13,16	0,716	0,7
40	14,83	0,806	1,1
60	17,43	0,946	4,1
90	24,22	0,398	4,3
120	32,4	0,530	3,6
150	36,64	0,599	4,0
180	38,58	0,630	1,7
210	40,82	0,666	0,3
240	44,29	0,723	2,2
270	45,55	0,743	1,1
300	51,29	0,836	2,3
330	56,2	0,915	3,9
360	54,41	0,886	0,3
720	78,69	0,430	0,1
840	86,74	0,474	0,0
900	89,21	0,487	0,0
960	90,01	0,492	0,8

Tabla IX-20. Ácido p-aminobenzoico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	11,98	0,652	6,9
10	18,08	0,981	0,4
15	24,36	0,400	1,1
20	31,42	0,514	3,0
25	46,53	0,759	1,4
30	62,41	1,016	0,0
40	71,31	0,775	0,7
60	81,27	0,883	1,6
90	95,90	1,041	0,6
120	108,65	0,592	3,1

La figura IX-37 representa el porcentaje de ácido p-aminobenzoico liberado en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

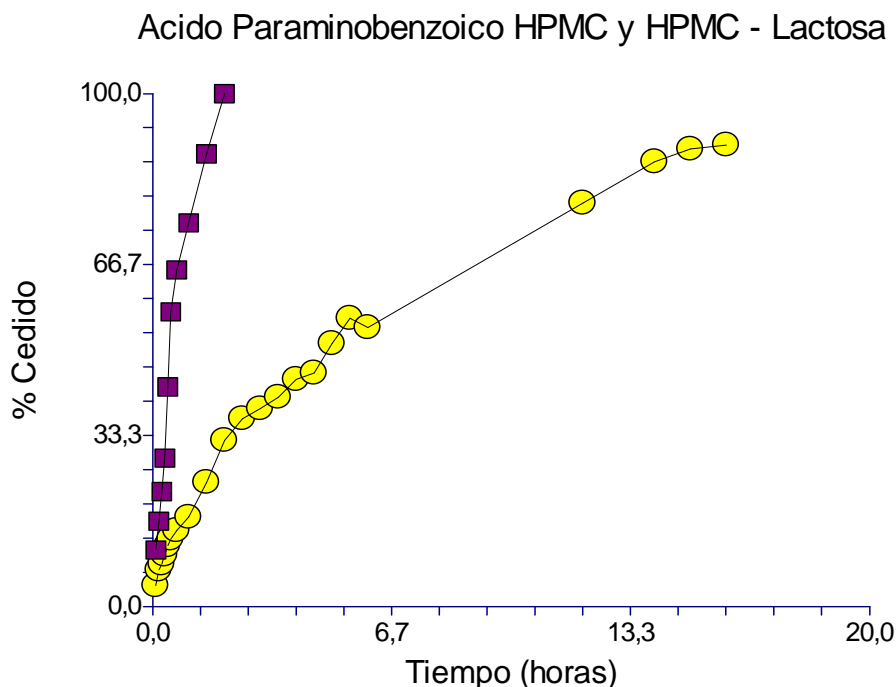
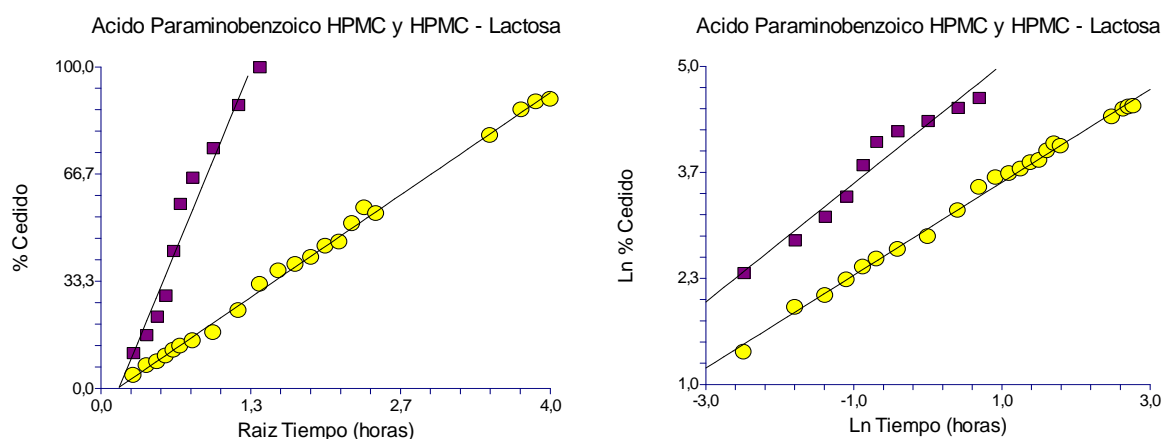


Figura IX-37. Porcentaje de ácido p-aminobenzoico cedido en función del tiempo en las formulaciones HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-19 y IX-20 y la figura IX-37 se observa que:

- La gráfica no es lineal durante todo el intervalo de tiempo estudiado, por lo que no representa un proceso de orden cero.
- En las matrices de HPMC se produce una liberación inicial más rápida, y posteriormente la cesión se aproxima a una relación lineal (150-390 min.)
- No se cede la totalidad de principio activo en las matrices de HPMC, mientras que las que contienen lactosa liberan todo el principio activo y lo hacen en un intervalo de tiempo mas corto.

El modelo de Higuchi (Figura IX-38) se ajusta bien entre 0 - 960 minutos, lo que incluye todo el intervalo de tiempo estudiado, hasta el 100 % liberado, en ambos tipos de matrices.



Figuras IX-38 y IX-39. Ácido Para-aminobenzoico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Pepas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

CAPITULO IX. RESULTADOS

La figura IX-39 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta bien en todo el intervalo de liberación estudiado (hasta el 100 %) en las matrices de HPMC. Se aprecian desviaciones importantes en el caso de matrices con lactosa.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	23,87	-3,417	0,997	0-960	0-90
	PEPPAS	0,584	2,959	0,996	0-960	0-90
HPMC – LACTOSA	HIGUCHI	58,97	16,33	0,998	30-120	57-100
	PEPPAS	0,794	4,343	0,956	0-90	0-88,27

Comparando el comportamiento del ácido p-aminobenzoico en matrices de HPMC y HPMC – lactosa, se aprecia que:

- 1) Existen diferencias en cuanto a cantidad liberada y velocidad de cesión, ya que los comprimidos de HPMC – lactosa liberan completamente y más rápidamente el principio activo.

CAPITULO IX. RESULTADOS

- 2) Hay pocas diferencias en el ajuste a los modelos, aunque dan mejor resultado en las matrices de HPMC.

El exponente n del modelo de Peppas indica una mayor influencia del mecanismo de difusión en las matrices de HPMC ($n= 0,58$) y del de erosión en las de HPMC – lactosa ($n= 0,79$)

Finalmente, se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas. (Ecuación (6.6.)

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a^*	b^*			
HPMC	1,825	22,52	-2,327	0,177	0,821	0,993	0-330	0-56,2
HPMC – LACTOSA	0,213	101,8	-23,08	0,002	0,969	0,944	0-60	0-74,8

En la siguiente figura se aprecia buena correlación entre los valores experimentales y calculados con este modelo, tanto en el caso de HPMC como en el de HPMC – lactosa

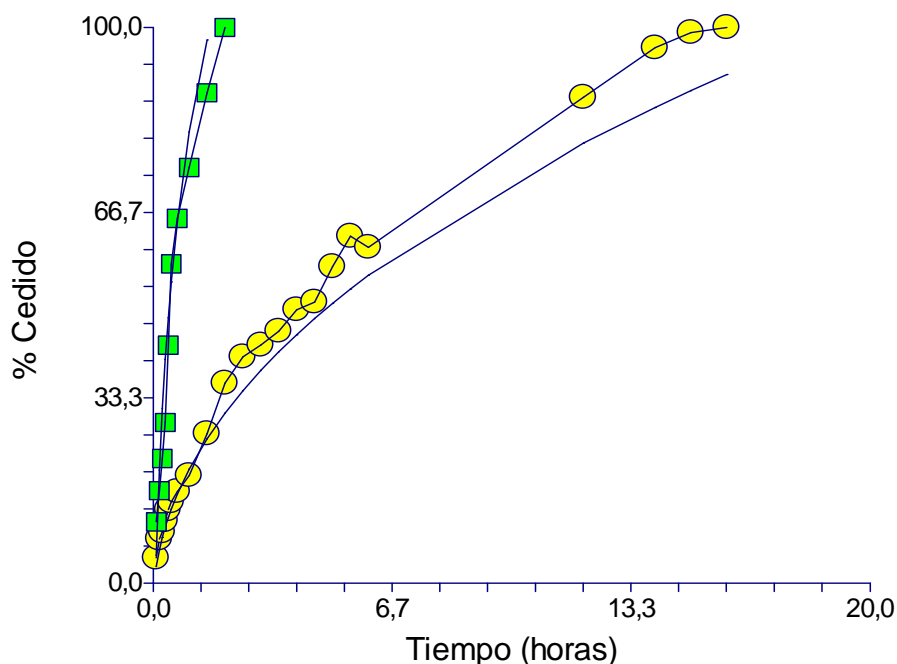


Figura IX- 40. Ácido p-aminobenzoico. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

A pesar de la buena correlación gráfica, no se puede considerar que el modelo de Sahlin – Peppas proporcione buen resultado en las matrices de HPMC. El coeficiente a , que indica la contribución de un proceso de orden cero, no es significativo estadísticamente. Esto sugiere un predominio completo del mecanismo de difusión, representado por la raíz cuadrada del tiempo (el coeficiente b). Estos resultados concuerdan con los obtenidos con el modelo de Higuchi, y con el hecho de que el valor del exponente n de Peppas es muy próximo a 0,45.

El modelo de Sahlin-Peppas tampoco proporciona buen resultado en las matrices de HPMC-lactosa. El coeficiente a no es significativo. También en este caso predomina la difusión, de acuerdo con el modelo de Higuchi, pero solo para concentraciones entre el 57 y 100 %.

ÁCIDO NIFLÚMICO EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas IX-21 y IX-22 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de ácido niflúmico corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-21. Ácido niflúmico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,03	0,013	9,9
10	0,08	0,015	3,3
15	0,13	0,017	14,4
20	0,28	0,023	2,2
25	0,35	0,026	12,1
30	0,58	0,035	1,9
40	0,63	0,037	2,7
50	0,70	0,040	3,1
60	0,81	0,044	9,9
90	1,16	0,058	17,9
120	1,89	0,087	21,2
150	3,26	0,142	0,5
180	3,31	0,144	7,5
210	4,08	0,174	5,7
240	4,85	0,205	4,2
270	5,54	0,233	6,4
300	6,58	0,274	0,6
330	6,78	0,282	3,5
360	7,39	0,306	3,9
390	8,31	0,343	2,8
420	9,07	0,373	2,0
450	9,62	0,395	2,4
480	10,42	0,427	5,5
510	12,35	0,504	4,2
540	13,73	0,559	24,0
1310	24,19	0,975	0,9
1350	24,89	1,003	0,1
1410	25,30	1,020	0,6

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-22. Ácido niflúmico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,30	0,024	12,2
10	0,40	0,028	6,2
15	0,65	0,038	7,0
20	0,70	0,04	2,5
25	0,73	0,041	2,4
30	0,80	0,044	5,2
40	1,13	0,057	12,7
50	1,43	0,069	12,4
60	1,73	0,081	2,1
90	3,11	0,136	7,9
120	4,32	0,184	1,7
150	5,65	0,237	1,8
180	6,55	0,273	4,9
210	8,19	0,338	4,3
240	9,84	0,404	1,6
270	10,27	0,421	0,6
300	10,97	0,449	2,7
330	12,10	0,494	1,9
360	12,98	0,529	0,1
390	14,64	0,595	0,2
420	15,82	0,642	0,1
450	17,53	0,71	0,4
480	18,86	0,763	0,6
510	22,58	0,911	0,1
540	21,97	0,887	0,1
1310	40,43	0,656	2,7
1410	41,12	0,667	4,1
1440	45,45	0,736	0,9

La figura IX-41 representa el porcentaje de ácido niflúmico cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas (0-1440 minutos).

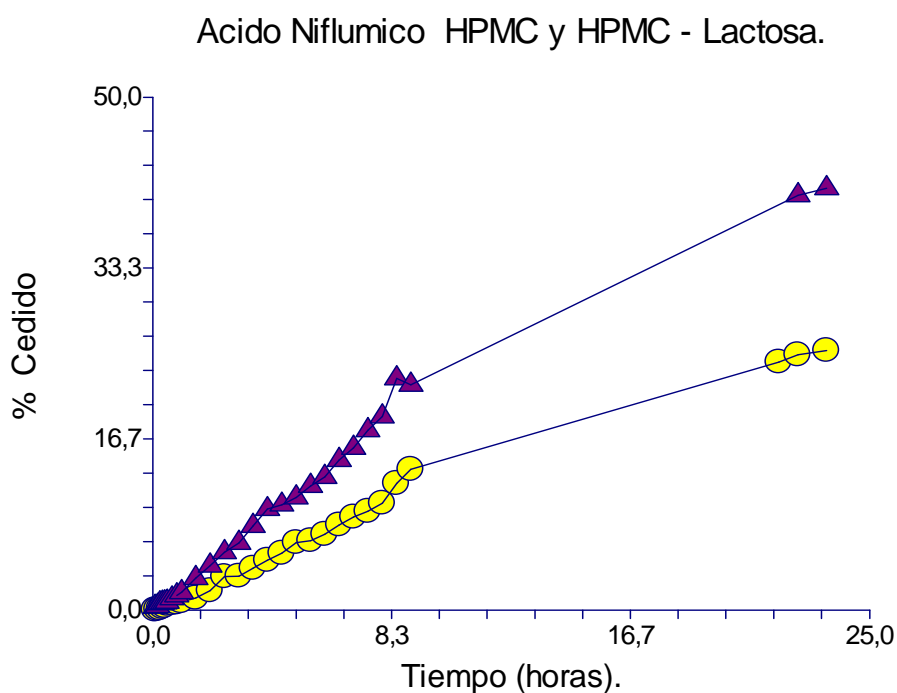
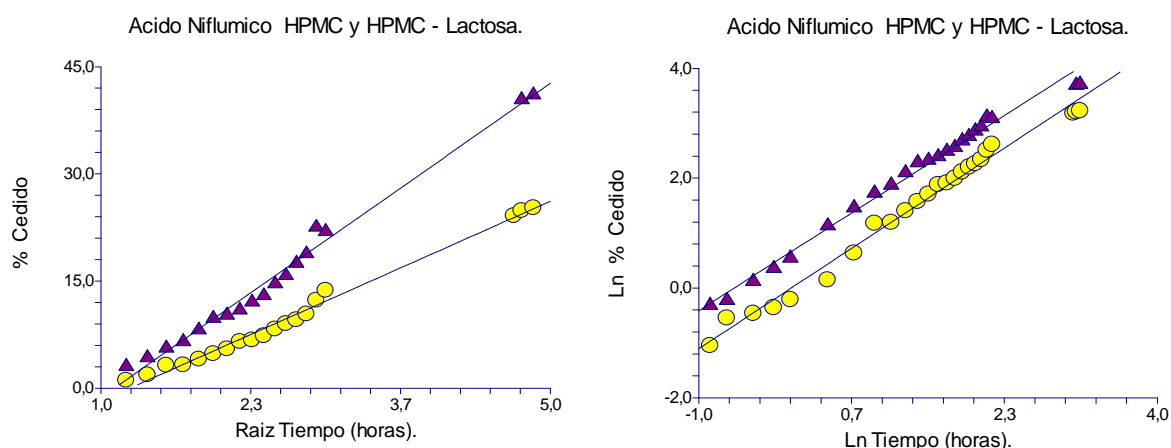


Figura IX-41. Porcentaje de Ácido niflúmico cedido en función del tiempo en las formulaciones HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-21 y IX-22 y la figura IX-41 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- El ácido niflúmico no se libera por completo. Los comprimidos de HPMC sólo ceden el 25% y en los de HPMC – lactosa, el 41 %.

CAPITULO IX. RESULTADOS



Figuras IX-42 y IX-43. Ácido niflúmico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

El modelo de Higuchi (Figura IX-42) se ajusta bien entre 90 - 1410 minutos, intervalo que corresponde a porcentajes de 1,16-25 % en matrices de HPMC y hasta un 41 % en las de HPMC - lactosa.

La figura IX- 43 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta bien entre 25 y 1410 minutos, intervalo que corresponde a 0,73 - 25 % liberado en matrices HPMC y 0,73 - 41 % en las de HPMC – lactosa.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	6,992	-8,752	0,989	90-1410	1,16-25
	PEPPAS	1,147	-0,043	0,987	25-480	0,35-10,40
HPMC – LACTOSA	HIGUCHI	10,99	-12,25	0,987	90-1410	3,11-41
	PEPPAS	1,129	0,617	0,997	25-1310	0,73-40

Comparando el comportamiento del ácido niflúmico en matrices de HPMC y HPMC – lactosa:

- 1) Ninguna de las matrices liberan toda la dosis, pero los comprimidos de HPMC – lactosa ceden casi doble cantidad de ácido niflúmico que los de HPMC y la velocidad de cesión es también mayor.
- 2) El ajuste es similar con ambos modelos.

En el modelo exponencial se observa que el exponente n es mayor que 0,89. Esto indica que han intervenido fenómenos de erosión principalmente en la liberación del principio activo desde la matriz polimérica.

A continuación se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los

CAPITULO IX. RESULTADOS

que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r ²	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a*	b*			
HPMC	0,801	1,749	-1,298	0,705	0,298	0,990	0-1410	0-25,3
HPMC - LACTOSA	1,142	3,857	-2,376	0,611	0,394	0,989	0-1440	0-45,4

En la siguiente figura se aprecia buena correlación entre los valores experimentales y calculados con este modelo, tanto en el caso de HPMC como en el de HPMC – lactosa.

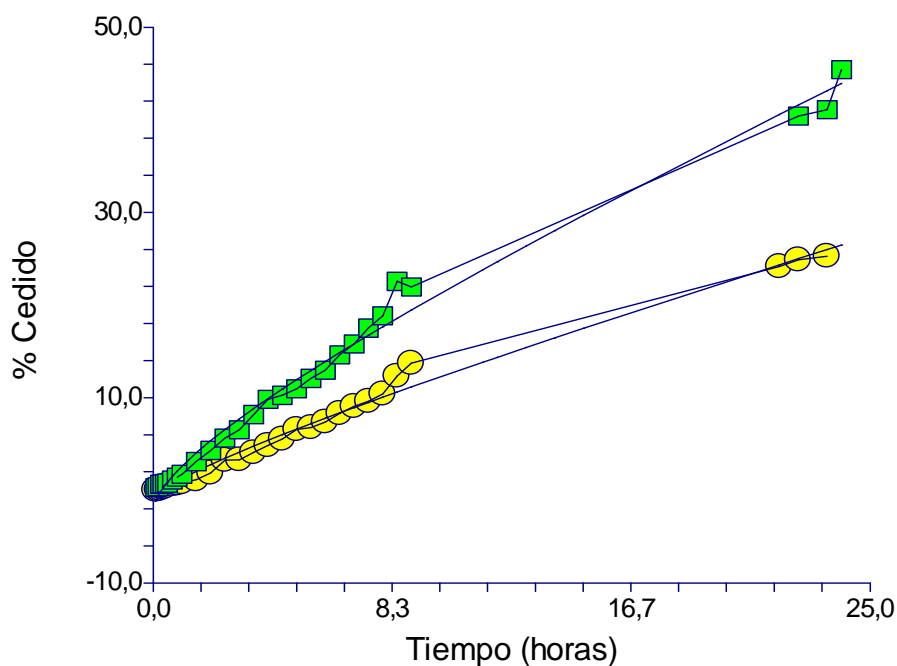


Figura IX- 44. Ácido niflúmico. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

El modelo de Sahlin – Peppas también se cumple. Los coeficientes a y b son positivos en ambos tipos de matrices. El análisis de los coeficientes estandarizados indica que la contribución del mecanismo de erosión (a^*) es 2,3 veces mayor que el de difusión (b^*) en las matrices de HPMC y 1,6 veces en el caso de las de HPMC – lactosa. Estos resultados concuerdan con el alto valor del exponente n obtenido con el modelo de Peppas.

PIROXICAM EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

Las tablas IX-23 y IX-24 recogen las cantidades acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de piroxicam corregida (Ecuación VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-23. Piroxicam. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,4	0,010	0,0
10	0,4	0,010	0,0
15	0,5	0,017	42,1
20	0,6	0,020	25,0
25	0,7	0,023	17,3
30	0,7	0,024	16,6
40	0,8	0,029	7,2
50	0,8	0,029	7,2
60	1,1	0,043	5,9
90	2,2	0,088	7,3
120	3,3	0,135	2,5
150	4,4	0,183	8,3
180	5,2	0,218	4,6
210	6,3	0,267	2,5
270	7,6	0,323	2,8
300	8,4	0,360	5,4
330	11,1	0,472	2,2
360	12,2	0,521	3,2
390	13,0	0,558	3,2
420	14,4	0,617	3,7
450	16,7	0,718	1,5
540	18,8	0,805	0,3
720	22,5	0,966	3,1
840	25,9	1,115	1,2
960	31,4	0,538	3,5

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-24. Piroxicam. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	3,3	0,138	15,9
10	4,1	0,171	19,1
15	4,4	0,187	13,2
20	5,0	0,209	10,8
25	5,6	0,236	11,1
30	6,1	0,258	9,8
40	7,3	0,308	12,3
50	8,4	0,359	13,0
60	8,7	0,372	11,0
90	11,4	0,488	8,1
120	13,4	0,572	5,4
150	14,7	0,631	4,7
180	16,1	0,689	5,9
210	18,2	0,781	3,4
240	20,1	0,862	2,2
270	21,0	0,902	1,4
300	20,6	0,350	4,1
330	23,1	0,395	1,5
360	23,8	0,406	1,1
390	29,9	0,511	5,1
420	29,1	0,497	5,3
450	30,7	0,526	8,7
540	31,1	0,532	4,5
720	35,7	0,612	7,1
840	34,3	0,588	1,9
960	35,8	0,613	1,8
1080	38,5	0,660	6,4

La figura IX-45 representa el porcentaje de piroxicam liberado en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

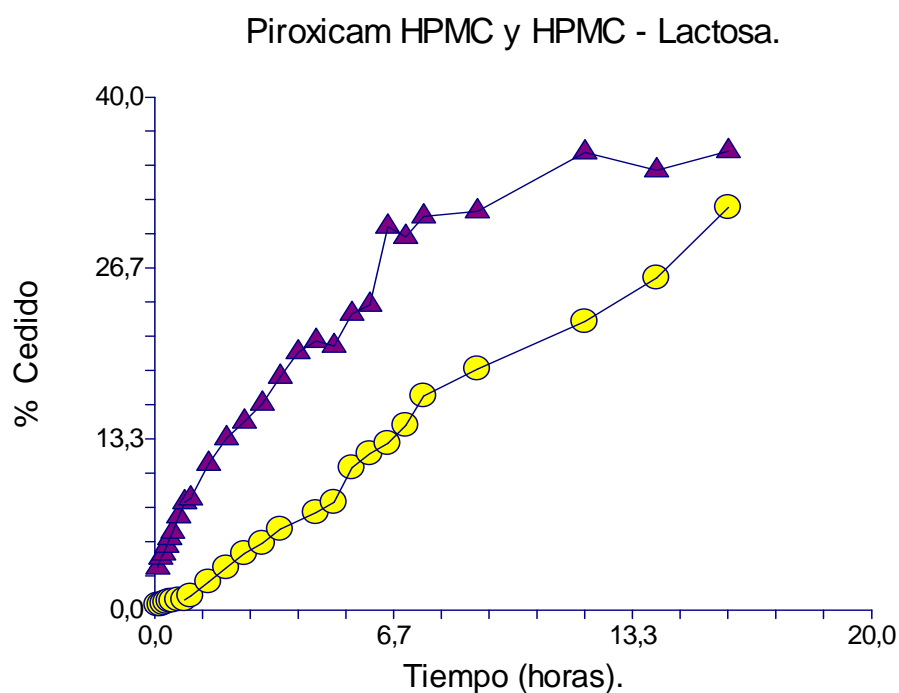
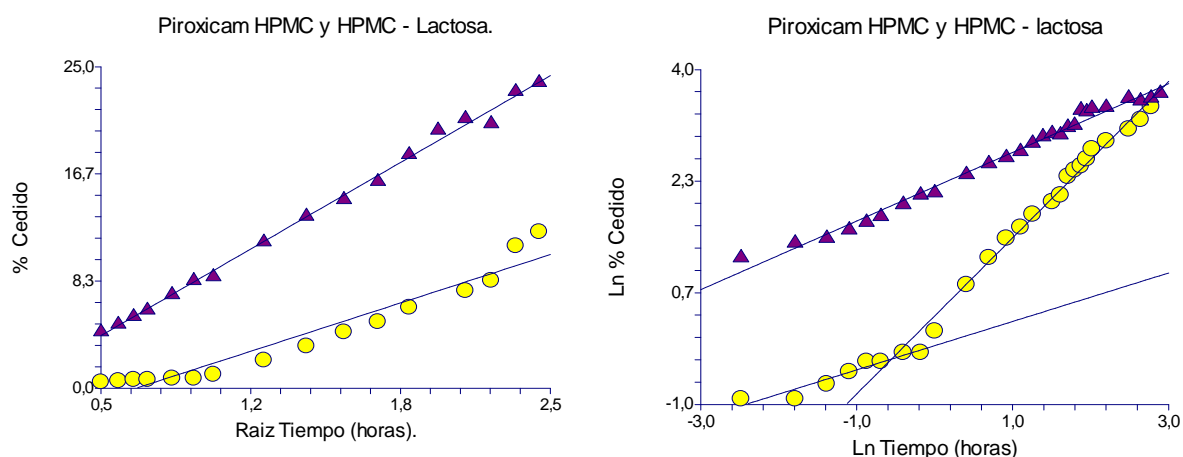


Figura IX-45. Porcentaje de piroxicam cedido en función del tiempo en las formulaciones HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-23 y IX-24 y la figura IX-45 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- No se libera la totalidad del principio activo en ninguna de las formulaciones. La cesión máxima es del 31% en las matrices de HPMC y del 38,5 % en las de HPMC - lactosa

El modelo de Higuchi (Figura IX-46) se ajusta mejor en las matrices con lactosa (entre 6–12 % liberado) que en las de HPMC. Se aprecian grandes desviaciones en los tiempos iniciales (0 – 30 minutos) en estas últimas.



Figuras IX-46 y IX-47. Piroxicam. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

La figura IX-47 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta mejor que el de Higuchi entre 15 – 1080 minutos (4,4 - 34 %) en las matrices de HPMC – lactosa.

En los comprimidos de HPMC el modelo de Peppas se puede ajustar considerando dos rectas con distinta pendiente, para concentraciones liberadas entre 0 y 60 minutos (0 – 1,1 %) y entre 60 y 960 minutos (1,1– 31,4%).

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	5,32	- 3,85	0,981	30-300	6,1-12
	PEPPAS	0,403	-5,55	0,912	0-60	0-1,1
		1,18	0,28	0,989	30-960	0,5-31,4
HPMC	HIGUCHI	10,11	-0,94	0,996	15-360	4,4-23,8
- LACTOSA	PEPPAS	0,54	2,21	0,990	15-1080	4,4-38,5

Comparando el comportamiento del piroxicam en matrices de HPMC y HPMC – lactosa:

- 1) No se cede todo el principio activo en ninguna de las matrices. La lactosa sólo incrementa un 7% la liberación, y también aumenta la velocidad de cesión.
- 2) Se ajustan mejor al modelo exponencial, ya que se puede aplicar en un mayor intervalo de tiempo. Este modelo se cumple mejor en las matrices que contienen lactosa.

El exponente n modelo de Peppas es un valor intermedio entre 0,45 y 0,89 en las matrices de HPMC – lactosa, lo que sugiere que han intervenido fenómenos de erosión y difusión en la liberación del principio activo. De acuerdo con los resultados, el mecanismo de difusión es más importante en las matrices con lactosa (n es próximo a 0,45). Sin embargo, la erosión parece ser el mecanismo primordial en las matrices de HPMC, ya que valor obtenido (n = 1,18) es más cercano a 0,89 en la mayor parte del intervalo de liberación (entre 30 y 960 minutos).

CAPITULO IX. RESULTADOS

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				estandarizado				
				a^*	b^*			
HPMC	1,944	0,116	-0,372	0,982	0,014	0,992	0-960	0-31,4
HPMC – LACTOSA	-0,696	12,765	-2,280	-0,308	1,284	0,996	0-1080	0-38,5

La siguiente figura muestra una correlación aceptable entre los valores experimentales y calculados con este modelo. Las mayores desviaciones se producen las matrices de HPMC, en los tiempos comprendidos entre $t = 390$ y $t = 720$ minutos.

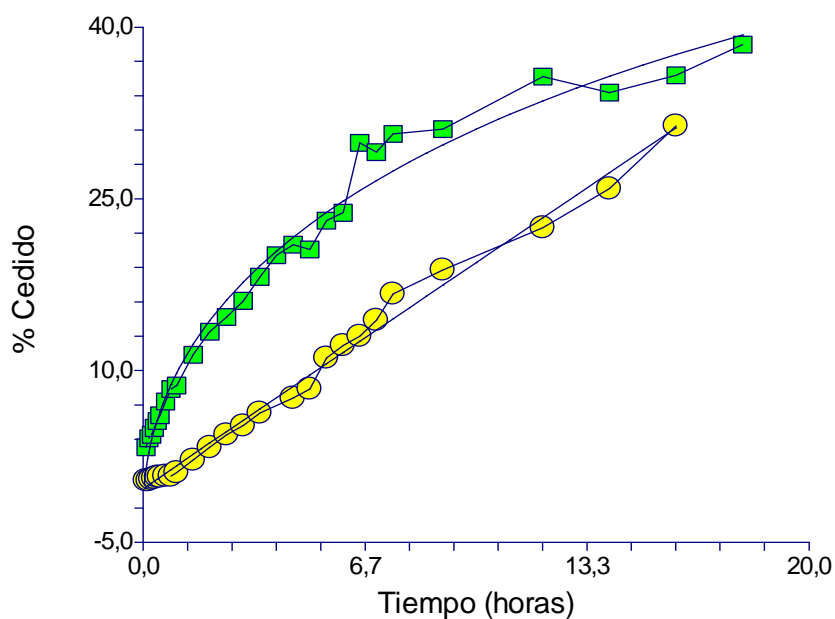


Figura IX-48. Piroxicam. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

Los coeficientes de regresión del modelo de Sahlin – Peppas son estadísticamente significativos en las matrices con lactosa, pero el signo del coeficiente a (asociado con la erosión y con una cinética de orden cero) es negativo. Esto indica que el mecanismo de difusión (representado por el coeficiente b) es el único importante.

En las matrices de HPMC el coeficiente b, asociado a la difusión, no es significativo estadísticamente, lo que indica la erosión es el único mecanismo relevante. Esto se confirma porque los datos se ajustan bien a un modelo de orden cero:

$$\% \text{ Cedido} = -0,282 + 1,972 t$$
$$r^2 = 0,991$$

Este resultado es también coherente con el alto valor del exponente n obtenido con el modelo de Peppas, que sugiere un mecanismo de erosión con cinética de orden cero.

NAPROXENO EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas IX-25 y IX-26 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de naproxeno corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-25. Naproxeno. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,0001	0,097	9,5
10	0,0005	0,097	9,3
15	0,004	0,098	18,7
20	0,01	0,100	16,2
25	0,10	0,128	6,6
30	0,34	0,197	2,5
40	0,44	0,227	4,3
50	0,74	0,314	9,9
60	0,95	0,378	8,8
90	1,89	0,656	6,5
120	1,81	0,204	8,5
150	2,62	0,252	9,0
180	3,60	0,309	8,8
210	4,37	0,355	5,9
240	5,34	0,412	3,2
270	6,96	0,508	2,0
720	19,19	0,663	12,4
840	25,17	0,840	13,9
960	27,39	0,905	14,7

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-26. Naproxeno. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	2,1	0,224	9,9
10	4,3	0,359	8,1
15	5,4	0,418	5,6
20	6,4	0,475	5,6
25	7,1	0,517	5,2
30	7,6	0,547	5,3
40	8,6	0,609	3,1
50	9,6	0,667	3,4
60	10,8	0,736	4,0
90	14,7	0,533	3,1
120	16,4	0,583	3,2
150	18,6	0,648	3,4
180	21,8	0,742	3,4
210	21,6	0,736	0,7
240	25,0	0,836	2,7
270	28,3	0,931	5,2
300	29,1	0,957	9,3
330	30,0	0,983	3,8
360	30,7	1,002	4,5
390	32,1	0,571	2,9
420	34,2	0,601	4,0
570	46,1	0,777	0,2
720	47,0	0,791	3,0
840	52,4	0,869	8,3
960	59,2	0,970	11,7
1320	81,3	1,297	1,4

La figura IX-49 representa el porcentaje de naproxeno cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

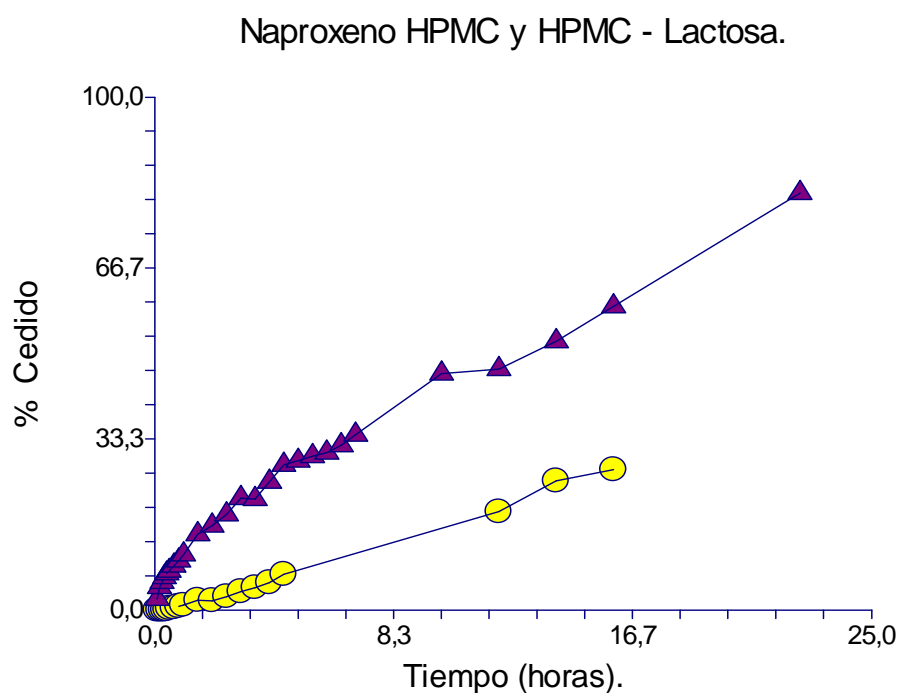
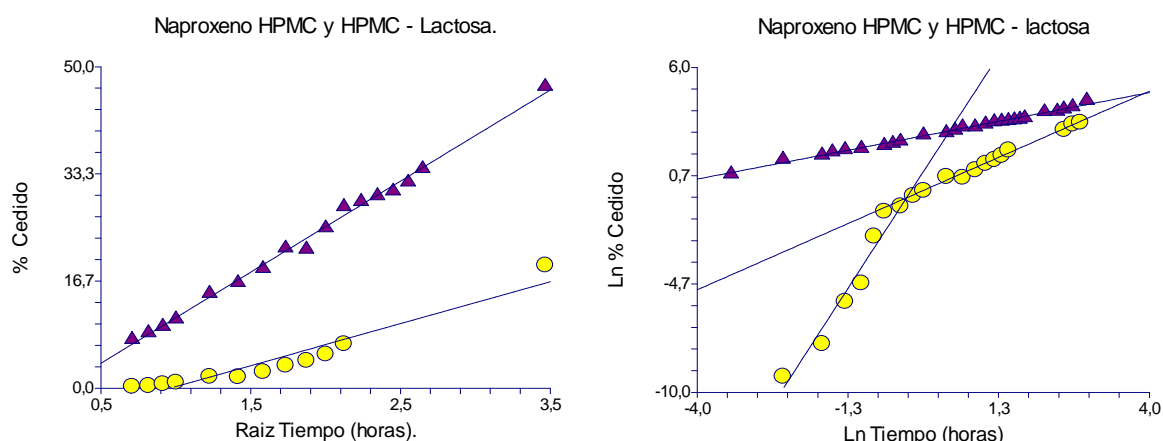


Figura IX-49. Porcentaje de naproxeno cedido en función del tiempo en las formulaciones HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-24 y IX-25 y la figura IX-49 se observa que:

- En las matrices de HPMC la gráfica se aproxima bastante bien a una relación lineal, que representa un proceso de orden cero. Esto no se cumple en las matrices de HPMC – lactosa.
- La cesión máxima solo es del 27% en las matrices de HPMC. La lactosa incrementa la liberación hasta el 81 %.

CAPITULO IX. RESULTADOS



Figuras IX-50 y IX-51. Naproxeno. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

El modelo de Higuchi (Figura IX-50) se ajusta mejor en las matrices que contienen lactosa, ya que se puede aplicar a la mayor parte del intervalo de cesión (entre 2-59%).

En las formulaciones de HPMC este modelo no se puede aplicar para tiempos inferiores a 120 minutos, donde la liberación es muy pequeña (<1,8%).

La figura IX-51 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Se aprecia que en las matrices con lactosa este modelo se cumple en un intervalo de tiempo más amplio.

En las formulaciones de HPMC el modelo de Peppas se puede aplicar solo a partir de 25 minutos de liberación. A tiempos inferiores la cantidad liberada es muy pequeña (<0,10%). Se pueden considerar dos rectas con distinta pendiente, entre 0 y 50 minutos (0 – 0,74 % liberado) y entre 60 y 960 minutos (0,74 – 27,39 % cedido).

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	10,116	-13,927	0,988	120-960	1,8-27,4
	PEPPAS	4,311	0,876	0,958	0-50	0-0,74
		1,269	-0,128	0,993	30-960	0,34-27,4
HPMC – LACTOSA	HIGUCHI	14,68	-3,283	0,991	5-900	2,15-59
	PEPPAS	0,577	2,439	0,995	10-1350	4,3-81,3

Comparando el comportamiento del naproxeno en matrices de HPMC y HPMC – Lactosa se observa que:

- 1) La lactosa incrementa significativamente el porcentaje de naproxeno cedido, hasta un 54%. Además, la velocidad de liberación en comprimidos de HPMC – lactosa es también mayor.
- 2) Ambos tipos de matrices se ajustan mejor al modelo exponencial, que se cumple en un mayor intervalo de tiempo.

El exponente n del modelo de Peppas se aproxima más a 0,45 en las matrices de lactosa, lo que indica que la difusión es más importante. Por el contrario, de acuerdo con el ajuste realizado, en las matrices de HPMC predomina el

CAPITULO IX. RESULTADOS

mecanismo de erosión durante la mayor parte del intervalo de liberación (30-960 minutos). Este resultado es coherente con el hecho de que el modelo de Higuchi no se ajusta bien en estas matrices, excepto en un pequeño intervalo de tiempo.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a^*	b^*			
HPMC	2,171	-1,842	0,438	1,231	-0,242	0,997	0-960	0-27,3
HPMC – LACTOSA	1,665	8,334	0,981	0,487	0,520	0,994	0-1320	0-81,3

La siguiente figura muestra buena correlación entre los valores experimentales y calculados con este modelo, tanto en matrices de HPMC como en las de HPMC – lactosa.

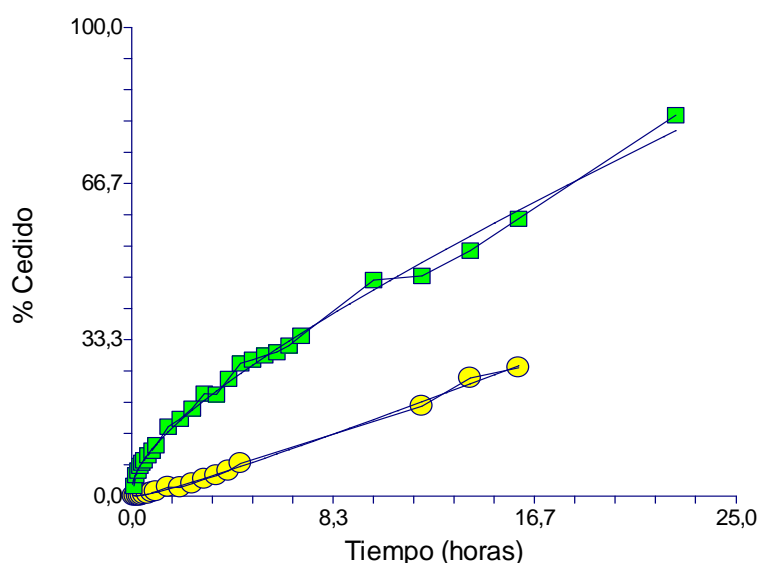


Figura IX-52. Naproxeno. Modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

Analizando los coeficientes de regresión, se puede considerar que el modelo de Sahlin – Peppas da buenos resultados en las matrices de HPMC – lactosa, ya que son positivos y estadísticamente significativos. El valor de los coeficientes estandarizados a^* y b^* , indican una contribución similar de mecanismos de erosión y difusión, respectivamente, con un ligero predominio del segundo ($b^*/a^* = 1,06$).

Sin embargo, el modelo de Sahlin-Peppas no da buen resultado en matrices de HPMC porque el coeficiente b no es significativo. Esto confirma los resultados obtenidos con los modelos anteriores: por una parte el de Higuchi (basado en la difusión) no dio buen resultado, y por otra, el alto valor del exponente n del modelo de Peppas sugiere un mecanismo de erosión o proceso de orden cero. La ecuación correspondiente a este tipo de cinética es la siguiente:

$$\% \text{ Cedido} = 0,913 + 1,759t \text{ (horas)}$$

$$r^2 = 0,993$$

IBUPROFENO EN MATRICES DE HPMC Y HPMC - LACTOSA.

En las tablas IX-27 y IX-28 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de ibuprofeno corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-27. Ibuprofeno. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
120	2,9	0,141	1,0
180	3,1	0,151	2,7
240	3,8	0,177	0,7
270	5,4	0,241	4,7
330	8,0	0,344	7,9
360	8,9	0,375	7,2
390	9,8	0,413	2,2
480	9,4	0,396	3,0
540	10,3	0,432	0,1
600	11,2	0,468	0,1
660	12,0	0,498	2,6
720	14,4	0,593	0,9

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-28. Ibuprofeno. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
40	0,2	0,037	0,6
60	1,7	0,095	8,4
90	3,5	0,165	0,4
120	5,7	0,253	0,0
150	7,3	0,314	0,9
210	8,6	0,364	9,6
240	11,0	0,459	1,4
270	12,3	0,509	0,8
300	14,2	0,582	5,0
330	16,7	0,683	4,9
360	20,0	0,810	20,0

La figura IX-53 representa el porcentaje de ibuprofeno cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

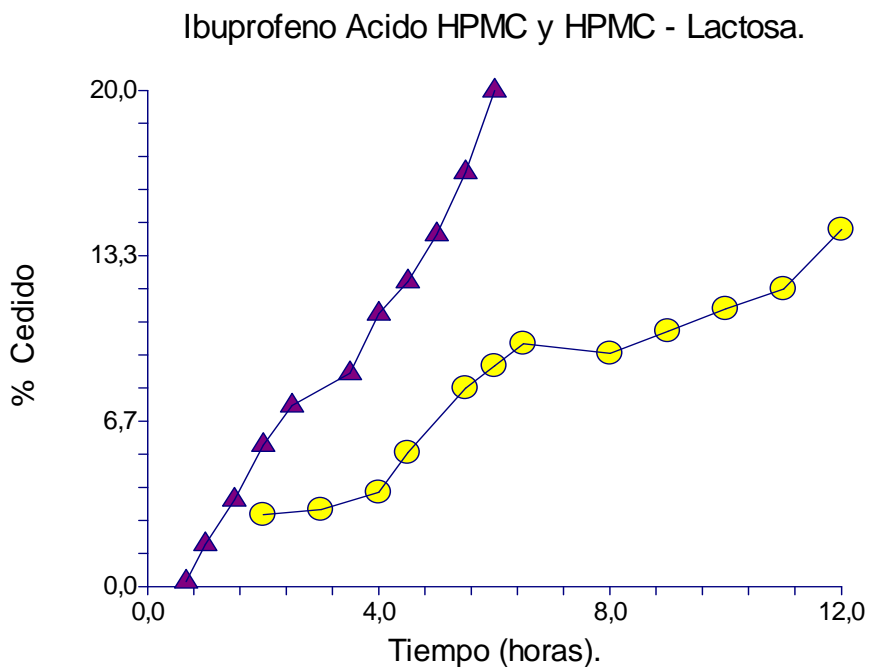
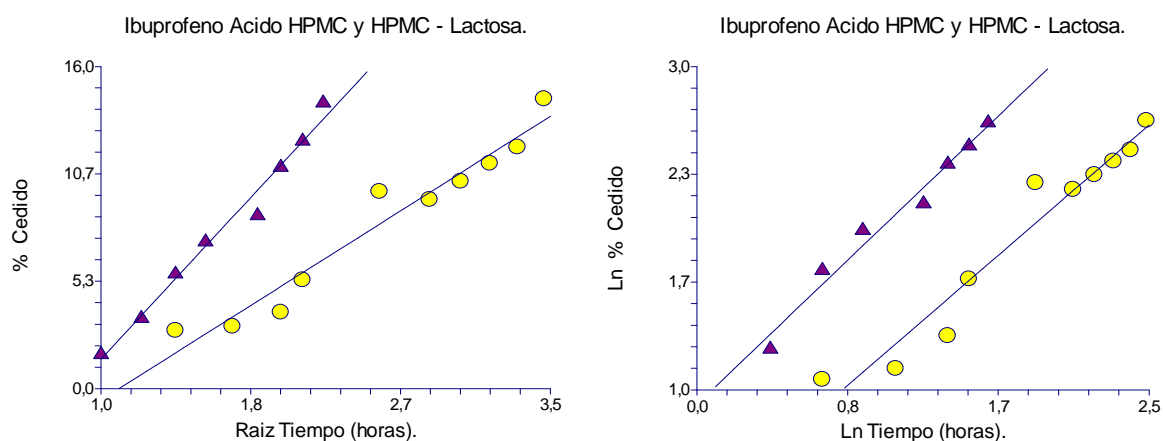


Figura IX-53. Porcentaje de ibuprofeno cedido en función del tiempo en las formulaciones HPMC (●) y HPMC - LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-27 y IX-28 y la figura IX-53 se observa que:

- La gráfica no es lineal en las matrices de HPMC, pero se aproxima a un orden cero en las de HPMC-lactosa.
- No se libera todo el principio activo. La cesión máxima es del 14,4% y 20% en las matrices de HPMC y HPMC – lactosa, respectivamente.

El modelo de Higuchi (figura IX-54), se ajusta mejor gráficamente en las matrices de HPMC – lactosa. Hay bastante dispersión de los datos en las matrices de HPMC.



Figuras IX-54 y IX-55. Ibuprofeno. Modelos de Higuchi (izquierda) y Pepas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

CAPITULO IX. RESULTADOS

La figura IX-55 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Como en el caso anterior, el ajuste gráfico es mejor en las matrices que contienen lactosa, pero también se aprecia bastante dispersión de los datos experimentales.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
HPMC	HIGUCHI	5,576	-5,852	0,934	120-660	2,9-12
	PEPPAS	0,961	0,268	0,923	120-720	2,9-14,4
HPMC – LACTOSA	HIGUCHI	10,07	-8,622	0,976	40-330	1,4-12,3
	PEPPAS	1,251	0,695	0,979	60-330	1,7-16,7

Comparando el comportamiento del ibuprofeno en matrices de HPMC y HPMC – Lactosa:

- 1) No se libera en ningún caso la totalidad del principio activo. Aunque los comprimidos de HPMC – lactosa aumentan velocidad de liberación, sólo se incrementa un 5% la cantidad total cedida, hasta un máximo del 20%.

CAPITULO IX. RESULTADOS

- 2) Los modelos de Higuchi y Peppas se cumplen algo mejor en las matrices de HPMC – lactosa, pero hay pocas diferencias en el ajuste.

El exponente n del modelo de Peppas se acerca más al valor de 0,89 lo que indica que los fenómenos de erosión asociados a cinética de orden cero son los más importantes en la liberación.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a^*	b^*			
HPMC	0,095	5,100	-5,298	0,083	0,884	0,934	120-720	2,9-14,4
HPMC – LACTOSA	4,303	-3,221	0,631	1,274	-0,286	0,981	40-360	0,2-20

En la siguiente figura se aprecia una correlación aceptable entre los valores experimentales y calculados con este modelo en las matrices de HPMC – lactosa. Los datos experimentales están muy dispersos en el caso de las matrices de HPMC, y parecen seguir una curva sigmoidea.

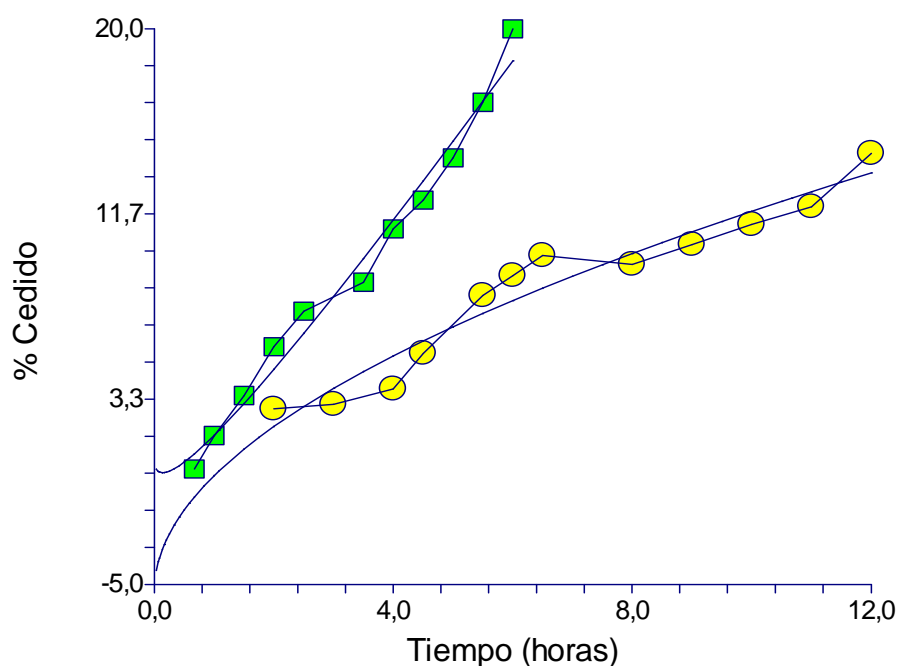


Figura IX-56. Ibuprofeno. Valores experimentales y calculados con el modelo de Sahlin – Peppas. HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (■).

Los coeficientes a y b del modelo de Sahlin – Peppas son significativos estadísticamente y positivos en las matrices de HPMC.

En el caso de las matrices de HPMC – lactosa sólo el coeficiente a, que se asocia a un mecanismo de erosión o proceso de orden cero es significativo.

Utilizando todos los datos, La ecuación que representa esta cinética es la siguiente:

$$\% \text{ Cedido} = -3,43t \text{ (horas)} - 1,793$$

$$r^2 = 0,980$$

Este resultado concuerda con el valor obtenido para el exponente n del modelo de Peppas, que indica que la difusión no es importante en este caso.

2.2. EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA

CAFEINA EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

Las tablas IX-29 y TX-30 recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de cafeína corregida (Ecuación VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-29. Cafeína. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	5,8	0,298	5,0
10	10,9	0,522	2,1
15	13,5	0,632	3,5
20	16,0	0,743	5,9
25	23,0	1,050	3,6
30	25,8	0,269	6,2
40	34,8	0,348	3,3
50	44,0	0,429	2,8
60	52,8	0,505	2,4
90	66,8	0,627	2,6
120	83,9	0,777	3,5
150	95,1	0,874	3,3
180	104,8	0,959	3,1
210	116,4	1,061	2,0

Tabla IX-30. Cafeína. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	15,5	0,719	4,2
10	59,6	0,304	1,1
15	76,7	0,379	4,1
20	107,8	0,515	1,1
25	116,0	0,551	1,9

La figura IX-57 representa el porcentaje de cafeína cedida en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

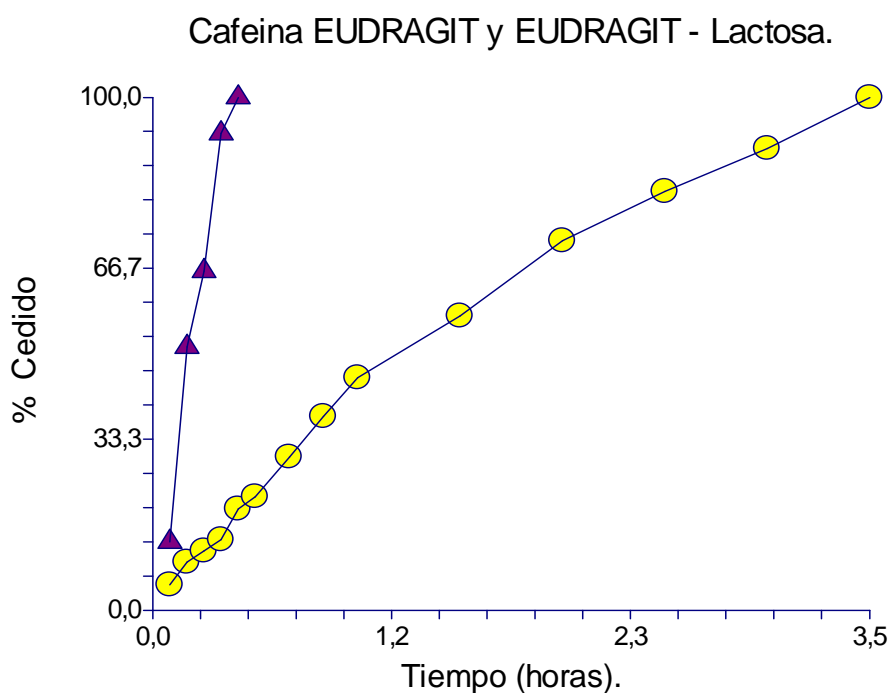


Figura IX-57. Porcentaje de Cafeína cedido en función del tiempo. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

CAPITULO IX. RESULTADOS

A partir de las Tablas IX-29 y IX-30 y la figura IX-57 se observa que:

- La gráfica no es lineal, por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión máxima ha sido del 100 % en ambas matrices.

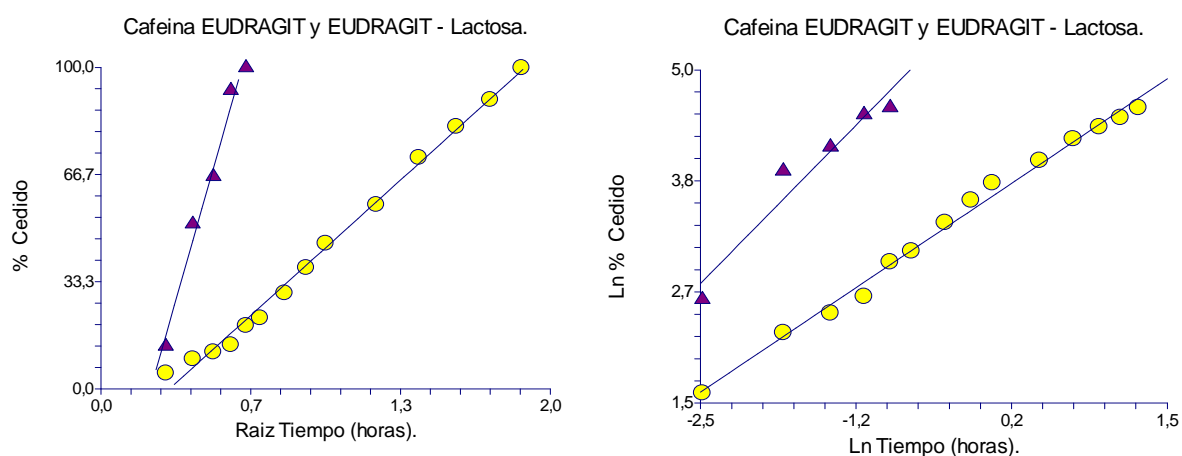


Figura IX-58 y IX-59. Cafeína. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

En las matrices de Eudragit, el modelo de Higuchi (figura IX-58) se ajusta bien a los datos entre 0-210 minutos, excepto en los tiempos iniciales (5-10 min.).

La figura IX-59 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta adecuadamente a los datos en las matrices de Eudragit. En el caso de las de Eudragit – lactosa se desvía el valor inicial, correspondiente a la cantidad cedida a los 5 minutos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® RS PO	HIGUCHI	64,63	-21,22	0,996	5-210	4,9-100
	PEPPAS	0,822	3,673	0,992	0-210	0-100
EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA	HIGUCHI	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A.
	PEPPAS	N.A.	N.A	N.A	N.A.	N.A

N.A.= no aplicable

Comparando el comportamiento de la cafeína en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – lactosa:

- 1) Se libera el 100% en ambas matrices, pero existen diferencias en el tiempo de cesión, ya que los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO – lactosa liberan antes el principio activo.
- 2) Los modelos no son aplicables en las matrices de Eudragit-Lactosa, por presentar una liberación demasiado rápida (25 minutos).
- 3) En las matrices de Eudragit los modelos son válidos, y las correlaciones son similares. Aunque con el modelo de Higuchi se desvían los dos valores iniciales, las constantes no varían incluyendo esos puntos. Con

CAPITULO IX. RESULTADOS

ambos modelos, las constantes son mucho mayores que las encontradas en comprimidos de HPMC, debido a una mayor velocidad de liberación.

El exponente n del modelo de Peppas es muy cercano al valor de 0,89 en las matrices de EUDRAGIT® RS PO, lo que indica que han intervenido principalmente fenómenos de erosión. Este mecanismo explica la rápida liberación del 100% de la dosis (3,5 horas en estos comprimidos).

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*			
EUDRAGIT® RS PO	6,31	49,50	-13,37	0,219	0,780	0,995	0-100	0-210
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

N.A. = No aplicable

CAPITULO IX. RESULTADOS

La siguiente figura muestra buena correlación los valores experimentales y calculados en ambos tipos de matrices.

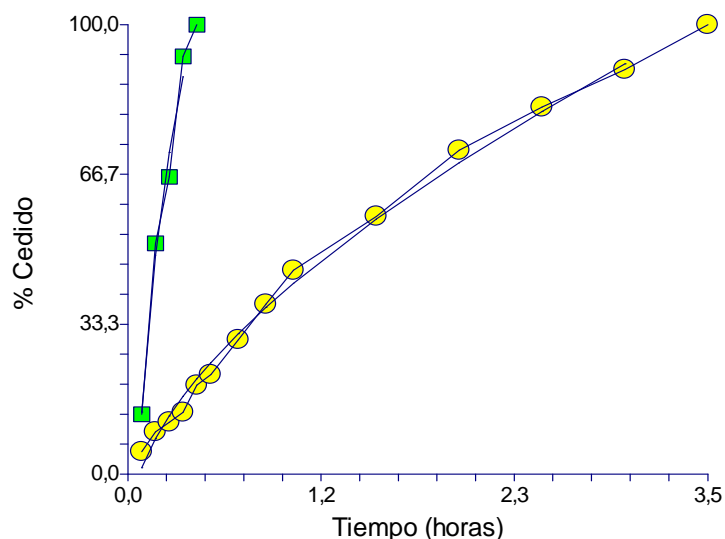


Figura IX- 60. Cafeína. Valores experimentales y calculados con el modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

A pesar de la buena correlación observada en la figura, el modelo de Sahlin – Peppas no permite asignar un significado físico a los resultados. En las matrices de EUDRAGIT® RS PO los coeficientes a y b no son significativos estadísticamente al 95% de confianza. En estas matrices, la cesión de cafeína se ajusta bien a un modelo de orden cero en el intervalo comprendido entre 0 – 60 minutos:

$$\% \text{ cedido} = 0,845 + 44,02 t \text{ (horas)} \quad r^2 = 0,995$$

Para las matrices que contienen lactosa, ni el modelo de Sahlin – Peppas ni el de orden cero son adecuados para representarlas.

INDOMETACINA EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-31 y IX-32 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de indometacina corregida (VII-1) y el coeficiente, expresado en tanto por ciento, de variación de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-31. Indometacina. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,003	0,012	0,0
10	0,020	0,013	12,1
15	0,052	0,015	10,0
20	0,100	0,018	5,6
25	0,149	0,021	10,1
30	0,181	0,023	7,5
40	0,213	0,025	4,6
50	0,246	0,027	0,0
60	0,294	0,030	5,8
90	0,343	0,033	8,0
120	0,440	0,039	2,9
150	0,537	0,045	10,3
180	0,635	0,051	10,7
210	0,684	0,054	12,4
240	0,733	0,057	3,5
270	0,782	0,060	3,5
300	0,848	0,064	6,3
330	0,962	0,071	11,0
360	1,028	0,076	6,6
390	1,078	0,079	4,8
420	1,111	0,081	4,7
480	1,210	0,087	3,5
540	1,228	0,088	5,7
720	1,5	0,102	9,4
840	1,6	0,108	6,0

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-32. Indometacina. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,084	0,017	3,4
10	0,116	0,019	9,1
15	0,149	0,021	10,8
20	0,181	0,023	12,7
25	0,229	0,026	16,7
30	0,262	0,028	13,3
40	0,343	0,033	0,0
50	0,375	0,035	1,6
60	0,423	0,038	0,0
90	0,440	0,039	0,0
120	0,473	0,041	2,7
150	0,732	0,057	2,7
180	0,749	0,058	1,0
210	0,798	0,061	3,3
240	0,9	0,065	0,0
270	0,9	0,069	0,8
300	1,0	0,073	4,8
330	1,3	0,091	7,9
360	1,3	0,091	0,6
390	1,3	0,093	0,6
420	1,4	0,096	2,7
480	1,6	0,113	0,5
540	1,8	0,126	1,2
600	2,0	0,136	0,4
660	2,2	0,148	1,9
1540	2,2	0,150	1,8

La figura IX-61 representa el porcentaje de indometacina liberada en función del tiempo en las formulaciones estudiadas (entre 0-840 minutos).

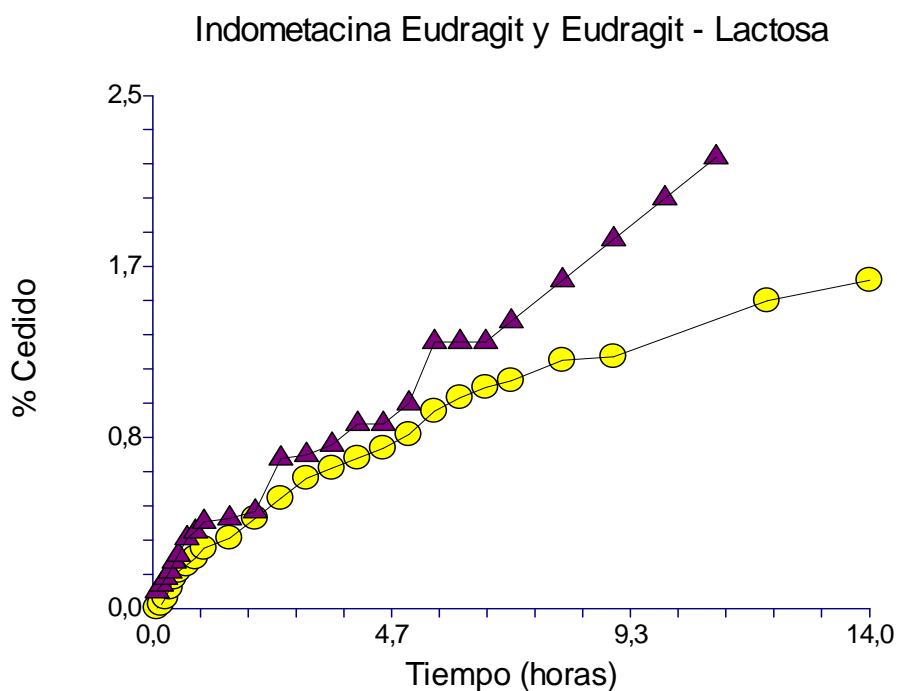
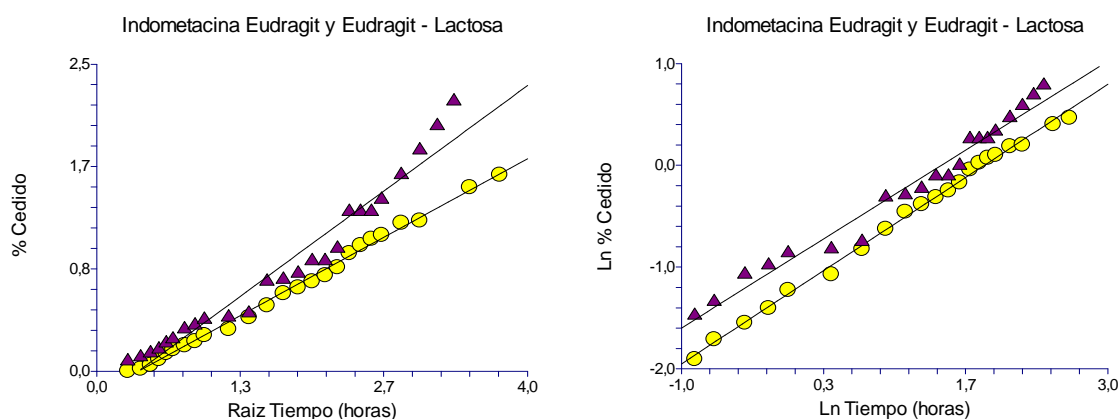


Figura IX-61. Porcentaje de Indometacina cedido en función del tiempo. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-31 y IX-32 y la figura IX-61 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión máxima es muy baja (1,6%) en las matrices de EUDRAGIT® RS PO. La lactosa incrementa la cesión sólo hasta un 2,2%.

CAPITULO IX. RESULTADOS



Figuras IX-62 y IX-63. Indometacina. Modelos de Higuchi (izquierda) y Pepas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

El modelo de Higuchi (Figura IX-62) se ajusta bien en todo el intervalo de liberación en las matrices de EUDRAGIT® RS PO. Este modelo da peores resultados en el caso de EUDRAGIT® RS PO - lactosa, como se aprecia en la figura.

La figura IX-63 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo también se ajusta adecuadamente en matrices de EUDRAGIT® RS PO mientras que en las de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA los datos experimentales presentan mayor dispersión.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® RS PO	HIGUCHI	0,480	-0,187	0,994	0-840	0-1,6
	PEPPAS	0,643	-0,947	0,988	0-840	0-1,6
EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA	HIGUCHI	0,565	-0,176	0,960	0-420	0-1,4
	PEPPAS	0,637	-0,944	0,983	0-660	0-2,2

Comparando el comportamiento de la indometacina en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – Lactosa:

- 1) Existen pocas diferencias en la liberación, ya que los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO – Lactosa sólo la incrementan hasta un valor máximo de 2,2%.
- 2) Los modelos de Higuchi y Peppas proporcionan resultados similares en las matrices de EUDRAGIT® RS PO. El modelo de Peppas ajusta mejor los datos en el caso de las matrices de EUDRAGIT® RS PO - lactosa.

CAPITULO IX. RESULTADOS

El exponente n del modelo de Peppas, que corresponde a la pendiente, presenta valores similares en ambos tipos de matrices ($n = 0,637$ y $0,643$). Estos valores están comprendidos entre $0,45$ y $0,89$, lo que indica que han intervenido fenómenos de erosión y difusión en la liberación.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*			
EUDRAGIT® RS PO	0,014	0,424	-0,149	0,114	0,887	0,996	0-1,6	0-840
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	0,131	0,174	0,053	0,710	0,289	0,989	0-1,8	0-540 ¹

¹ Excluyendo $t = 270$, todos los coeficientes son significativos hasta $t = 540$ minutos.

En la siguiente figura se aprecia una correlación aceptable entre los valores experimentales y calculados con este modelo en los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO. En los de EUDRAGIT® RS PO – lactosa se observan desviaciones significativas de la curva calculada.

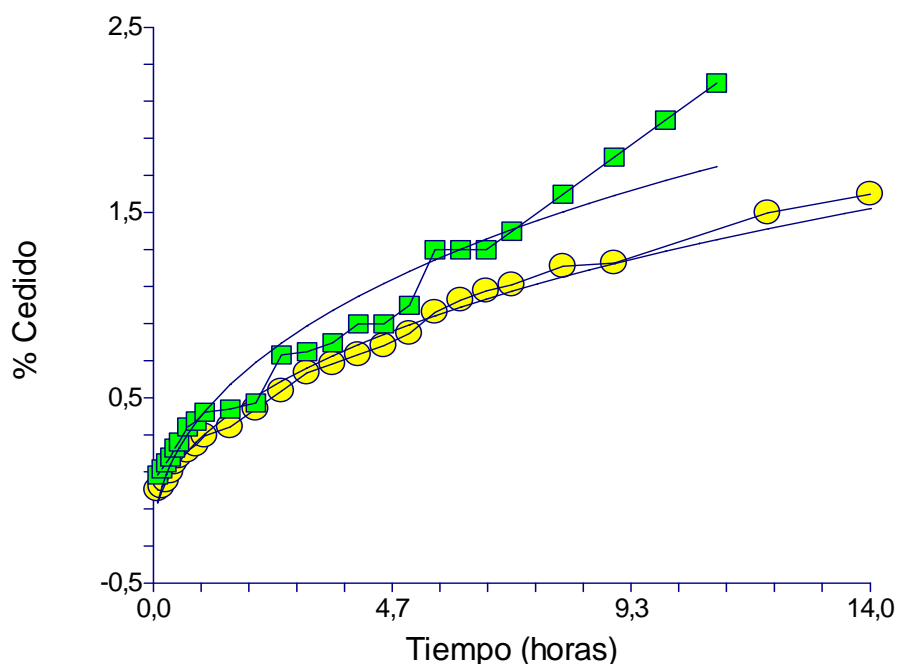


Figura IX- 64. Indometacina. Valores experimentales y calculados con el modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

Analizando los coeficientes de regresión, el modelo de Sahlin – Peppas da buenos resultados en las matrices de EUDRAGIT® RS PO entre 0 – 840 min. Los coeficientes a y b son positivos, y el valor de los coeficientes estandarizados a^* y b^* indica una mayor influencia del mecanismo de difusión ($a^* \gg b^*$).

En el caso de las matrices de EUDRAGIT® RS PO – lactosa, la contribución de la erosión es mayor (b^* es 2,4 veces mayor que a^*) en el intervalo de tiempo donde se cumple este modelo (hasta 540 minutos).

En estas últimas matrices, si se considera todo el intervalo de liberación (0-1540 minutos), los datos se ajustan mejor a un proceso de orden cero:

$$\% \text{ Cedido} = 0,184 t (\text{horas}) + 0,156$$

$$r^2 = 0,990$$

La correlación es mejor con este modelo que con los anteriores.

ÁCIDO SALICÍLICO EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-33 y IX-34 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de ácido salicílico corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-33. Ácido salicílico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,49	0,133	0,0
10	0,57	0,137	8,8
15	1,46	0,186	0,3
20	2,36	0,235	0,2
25	2,74	0,256	0,2
30	3,13	0,277	0,5
40	4,52	0,353	0,1
50	5,32	0,397	0,1
60	6,07	0,438	0,1
90	7,26	0,503	0,1
120	8,13	0,550	0,2
150	9,04	0,600	0,4
180	10,01	0,653	0,5
210	11,14	0,715	0,0
240	11,72	0,747	0,4
270	12,20	0,773	0,1
300	12,84	0,808	0,0
360	13,84	0,863	0,0
420	14,67	0,908	0,0
480	15,50	0,953	0,4
540	16,25	0,994	0,0
600	16,98	1,034	0,0
1440	21,00	0,221	0,3

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-34. Ácido salicílico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	1,35	0,180	7,4
10	2,67	0,252	1,7
15	3,95	0,322	1,9
20	5,28	0,395	1,0
25	6,31	0,451	1,8
30	6,93	0,485	2,5
40	10,21	0,664	0,7
50	11,70	0,746	2,1
60	12,88	0,810	1,4
90	15,74	0,967	0,3
120	17,41	0,201	0,3
180	27,38	0,256	0,4
210	30,80	0,274	0,3
240	35,43	0,300	0,5
270	42,63	0,339	0,5
300	50,89	0,384	0,1
360	51,94	0,390	0,1
420	60,32	0,436	0,4
480	76,74	0,526	0,2
540	85,61	0,574	0,9
600	95,41	0,628	0,1
1440	122,12	0,774	0,0

La figura IX- 65 representa el porcentaje de ácido salicílico cedido en las formulaciones estudiadas.

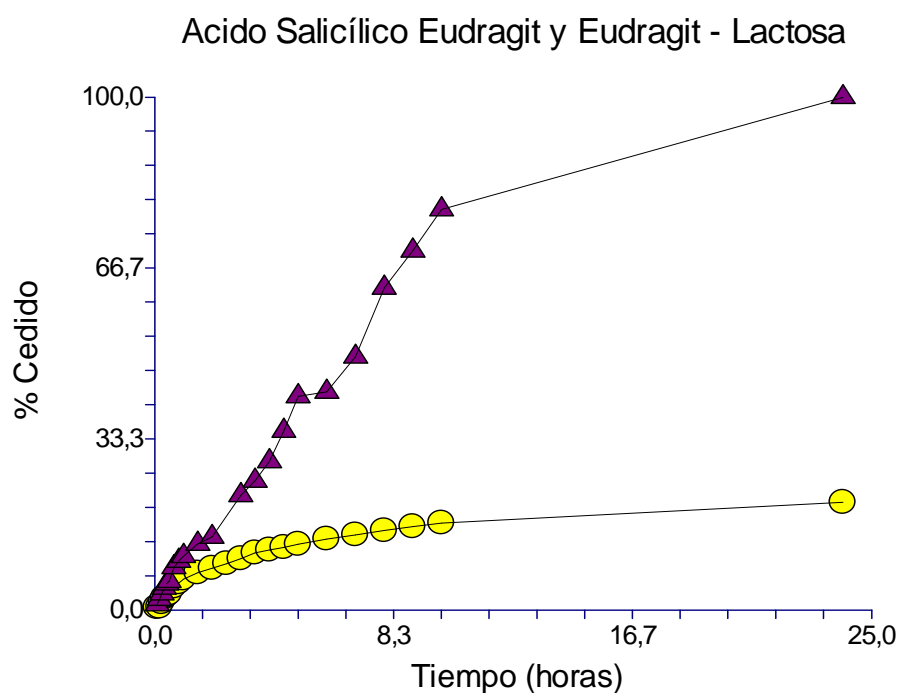
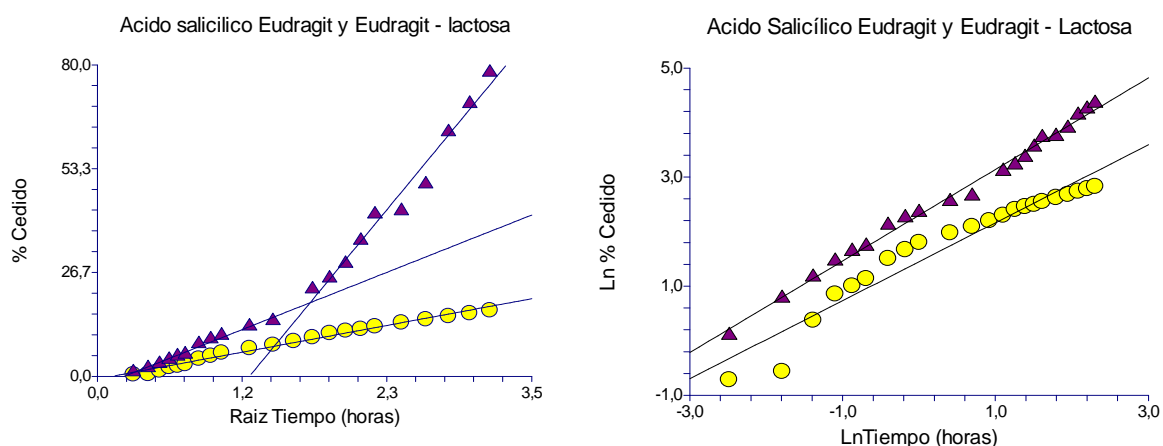


Figura IX-65. Porcentaje de ácido salicílico cedido en función del tiempo en formulaciones de EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-33 y IX-34 y la figura IX-65 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero
- No se libera la totalidad de la dosis en las matrices de EUDRAGIT® RS PO (el máximo cedido es del 21,0%). La lactosa incrementa la liberación significativamente, hasta el 100%, en las matrices de EUDRAGIT® RS PO-Lactosa.

CAPITULO IX. RESULTADOS



Figuras IX-66 y IX-67. Ácido salicílico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

El modelo de Higuchi (figura IX-66) se ajusta bien gráficamente en las matrices de EUDRAGIT® RS PO, en concentraciones comprendidas entre 0-14,67%. Considerando todos los datos, este modelo no presenta buena correlación en las matrices que contienen lactosa. El modelo se puede ajustar separadamente a dos rectas con distinta pendiente, entre 0 y 60 minutos (0 – 5,59 % liberado) y entre 60 y 960 minutos (5,59 – 100 % cedido).

La figura IX-67 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Exceptuando los valores iniciales, este modelo se ajusta razonablemente entre 0 y 600 minutos, lo que incluye la mayoría de la dosis liberada (hasta el 16,98 %) en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y hasta el 78,13% en las que contienen lactosa.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® RS PO	HIGUCHI	5,42	0,3845	0,990	30-600	3,13-16,98
	PEPPAS	0,512	1,713	0,980	30-600	3,13-16,98
EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA	HIGUCHI	24,77	-12,98	0,938	0-600	0-78,13
	PEPPAS	0,819	2,299	0,990	0-1440	0-100

Comparando el comportamiento del Ácido salicílico en matrices de EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA se deduce que:

1. Existen diferencias en la cesión, ya que los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO – lactosa liberan un 80% más de principio activo que los de EUDRAGIT® RS PO.
2. Los datos se ajustan mejor al modelo exponencial.

El exponente n del modelo de Peppas indica que predomina el mecanismo de difusión en las matrices EUDRAGIT® RS PO y el de erosión en las que contienen lactosa, donde el valor de n se aproxima a $n = 0,89$.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r ²	TIEMPO (min.)	% Liberado
				a*	b*			
EUDRAGIT® RS PO	-0,760	8,449	-2,20	-0,68	1,62	0,998	0-1440	0-21,0
EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA	0,44	21,84	-10,23	0,08	0,89	0,951	0-1440	0-100

En la siguiente figura se aprecia mejor correlación entre los valores experimentales y calculados con este modelo en los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO que en los de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA

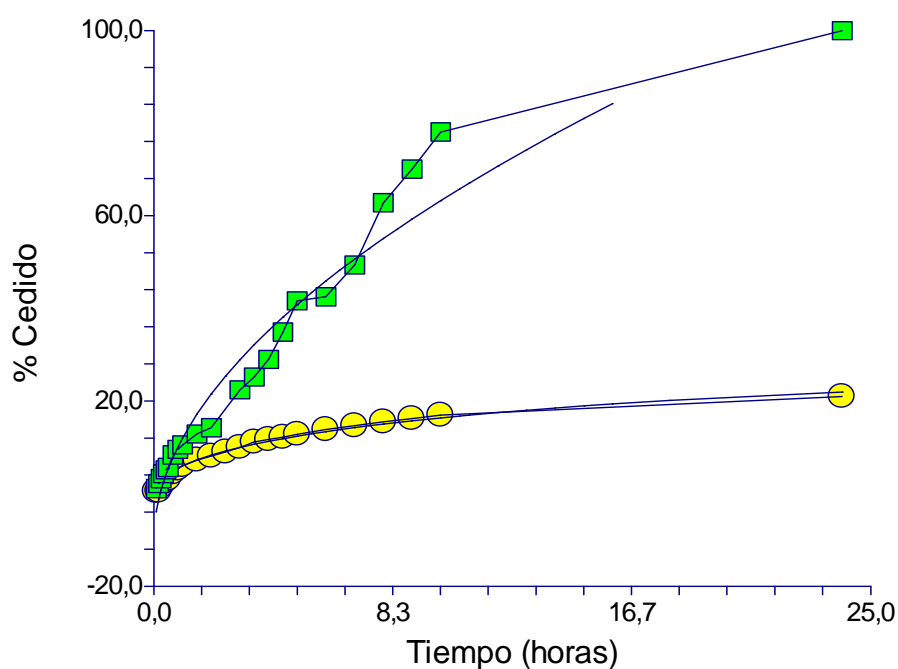


Figura IX-68. Ácido salicílico. Modelo de Sahlin - Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA(■).

A pesar de esta buena correlación, el coeficiente a es negativo en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y no es estadísticamente significativo en las que contienen lactosa, por lo que las constantes de este modelo no se pueden relacionar con los mecanismos de liberación.

SALICILATO SÓDICO EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-35 y IX-36 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de salicilato sódico corregida (Ecuación VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX 35. Salicilato sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	15,00	0,364	1,9
10	23,71	0,567	1,1
15	26,12	0,623	1,9
20	29,18	0,695	1,6
25	33,09	0,786	1,1
30	35,11	0,833	0,9
40	38,75	0,918	3,1
50	42,12	0,997	2,3
60	46,38	0,230	4,3
90	53,86	0,265	3,2
120	58,36	0,286	2,6
150	61,98	0,303	3,0
180	64,70	0,316	2,1
210	67,45	0,329	4,3
240	69,99	0,341	4,9
270	73,02	0,355	3,5
300	80,74	0,391	0,1
360	87,38	0,422	1,1
420	97,14	0,467	2,5
480	104,19	0,500	0,9
540	108,71	0,521	0,1

Tabla IX-36. Salicilato sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	26,96	0,643	2,8
10	39,37	0,933	1,6
15	48,44	0,466	1,3
20	52,67	0,260	2,0
25	58,98	0,289	2,0
30	64,02	0,313	2,3
40	71,07	0,346	1,8
50	78,02	0,378	1,1
60	80,54	0,390	2,0
90	95,24	0,458	0,3
120	103,34	0,496	2,4

La figura IX-69 representa el porcentaje de salicilato sódico cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas (0-540 minutos)

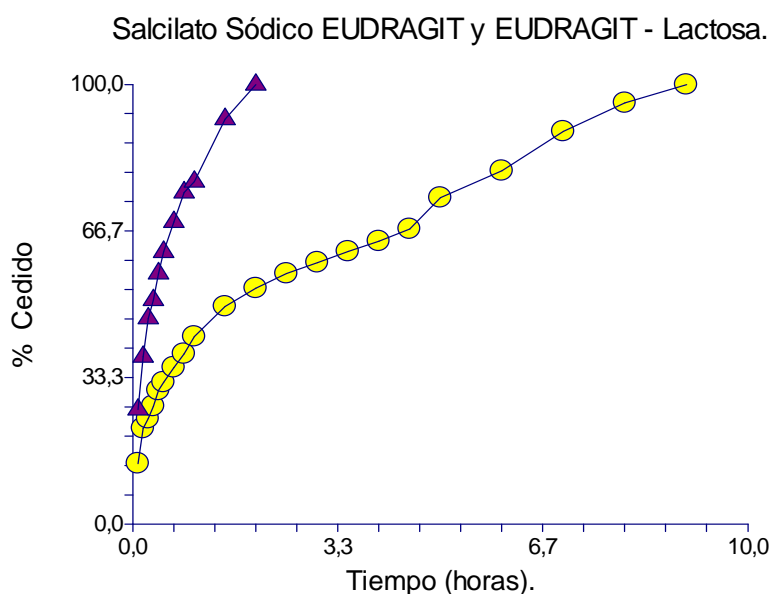
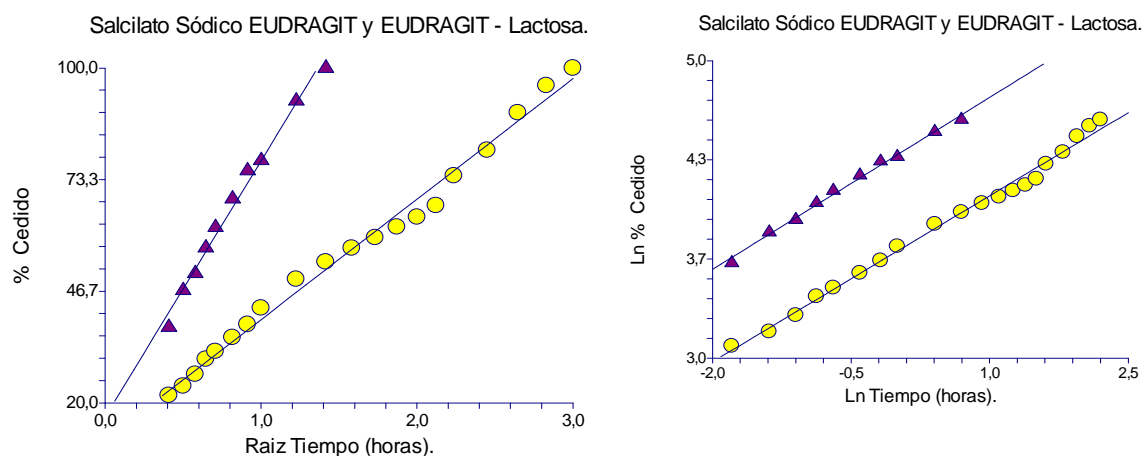


Figura IX-69. Porcentaje de salicilato sódico cedido en función del tiempo. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-35 y IX-36 y la figura IX-69 se observa que:

- La gráfica no es lineal, por lo que no representa un proceso de orden cero.
- Aunque se libera el 100 % de salicilato en ambos tipos de matrices, la cesión es más rápida en las que contienen lactosa.



Figuras IX-70 y IX-71. Salicilato sódico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Pepas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

Con el modelo de Higuchi (figura IX-70) se observa una relación lineal aceptable, en particular para las matrices con lactosa.

La cantidad liberada inicialmente ($t = 5$ minutos) se desvía de esta relación, debido a que hay un retardo inicial en ambas matrices.

La figura IX-71 muestra el modelo de Peppas en forma lineal (10 – 540 minutos). Se aprecia una buena relación en ambos tipos de matrices. Como con el modelo anterior, los valores iniciales se desvían de la correlación general.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® RS PO	HIGUCHI	28,79	11,13	0,990	10-540	21,82-100
	PEPPAS	0,372	3,720	0,992	10-540	21,82-100
EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA	HIGUCHI	59,03	18,98	0,990	15-120	46,8-100
	PEPPAS	0,385	4,368	0,994	10-120	38,1-100

Comparando el comportamiento del Salicilato sódico en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – Lactosa:

- 1) Aunque ambos tipos de matrices ceden el 100% de salicilato sódico, la velocidad de liberación en las de EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA es mayor.
- 2) La correlación es similar con ambos modelos, con desviaciones en los valores de tiempo iniciales.

El exponente n del modelo de Peppas es muy similar para las matrices de EUDRAGIT® RS PO y de EUDRAGIT® RS PO – lactosa (n= 0,37 y 0,38

CAPITULO IX. RESULTADOS

respectivamente). Estos valores indican que la difusión es el mecanismo predominante.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*			
EUDRAGIT® RS PO	0,351	28,13	10,82	0,03	0,956	0,989	0-100	0-540
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	-24,31	105,85	-1,397	-0,645	1,623	0,998	0-100	0-120

CAPITULO IX. RESULTADOS

La siguiente figura muestra que los valores calculados con este último modelo se correlacionan bien con los experimentales, tanto en las matrices de EUDRAGIT® RS PO como en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa.

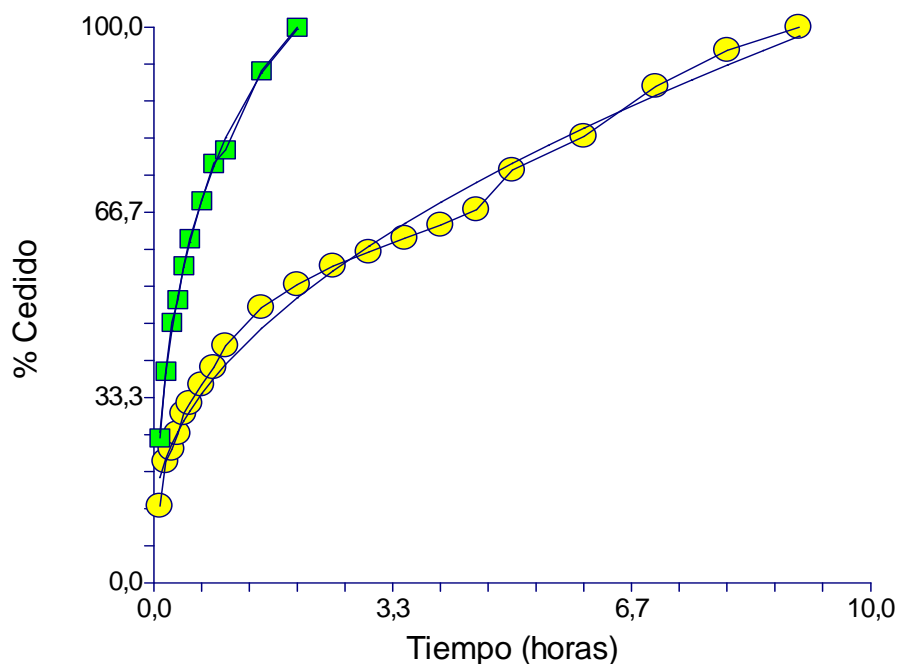


Figura IX-72. Salicilato sódico. Valores experimentales y calculados con el modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

A pesar de esto, los coeficientes del modelo de Sahlin – Peppas no se pueden relacionar con los mecanismos de liberación. En las matrices de EUDRAGIT® RS PO el coeficiente a no es estadísticamente significativo, y en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa, este coeficiente es negativo. Esto concuerda con el análisis de los valores obtenidos con el exponente n de Peppas.

El coeficiente b , asociado a la variable \sqrt{t} , que representa el mecanismo de difusión, es el único importante en ambos tipos de matrices.

ÁCIDO BENZOICO EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-37 y IX-38 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de ácido benzoico corregida (Ecuación VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-37. Ácido benzoico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	1,0	0,088	3,2
10	1,1	0,092	3,2
15	1,2	0,101	0,5
20	1,5	0,135	5,2
25	1,9	0,168	4,8
30	2,3	0,207	3,7
40	3,1	0,282	3,4
50	3,7	0,334	4,8
60	4,6	0,416	3,5
90	6,1	0,558	1,0
120	7,2	0,657	0,1
150	7,9	0,722	2,5
180	9,0	0,822	1,9
210	10,0	0,920	0,4
240	10,5	0,964	0,9
270	18,7	0,339	1,4
300	19,8	0,361	1,0
330	20,3	0,370	1,6
360	20,8	0,378	0,1

Tabla IX-38. Ácido benzoico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	1,5	0,130	8,3
10	2,2	0,200	4,8
15	3,3	0,302	5,7
20	4,5	0,408	5,5
25	5,6	0,515	3,6
30	6,3	0,578	3,3
40	7,7	0,702	2,1
50	9,2	0,847	4,2
60	11,1	1,024	1,1
90	19,9	0,363	1,5
120	23,3	0,424	1,1
150	26,3	0,480	0,6
180	30,4	0,555	1,3
210	34,5	0,632	0,1
240	35,9	0,657	2,3
270	39,5	0,723	0,8
300	42,6	0,781	0,5
330	44,6	0,819	1,8
360	46,6	0,856	2,0
720	76,8	0,704	0,0
780	77,3	0,708	0,0
840	82,8	0,759	0,0
900	86,5	0,793	0,1
960	88,8	0,814	0,7

La figura IX-73 representa el porcentaje de ácido benzoico cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO - lactosa (0-960 minutos.).

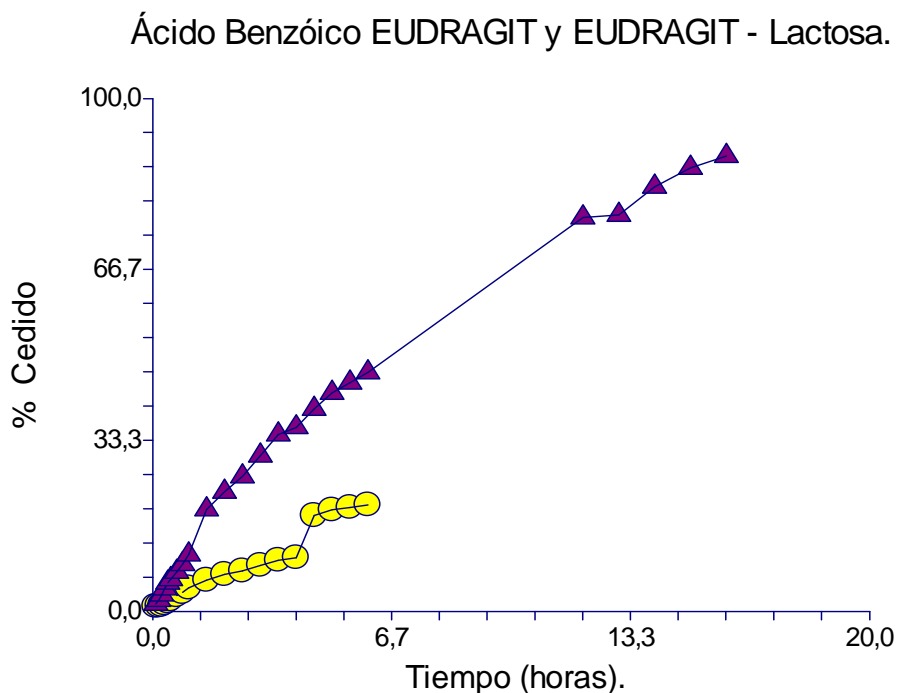


Figura IX-73. Porcentaje de Ácido benzoico cedido en función del tiempo en las formulaciones EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

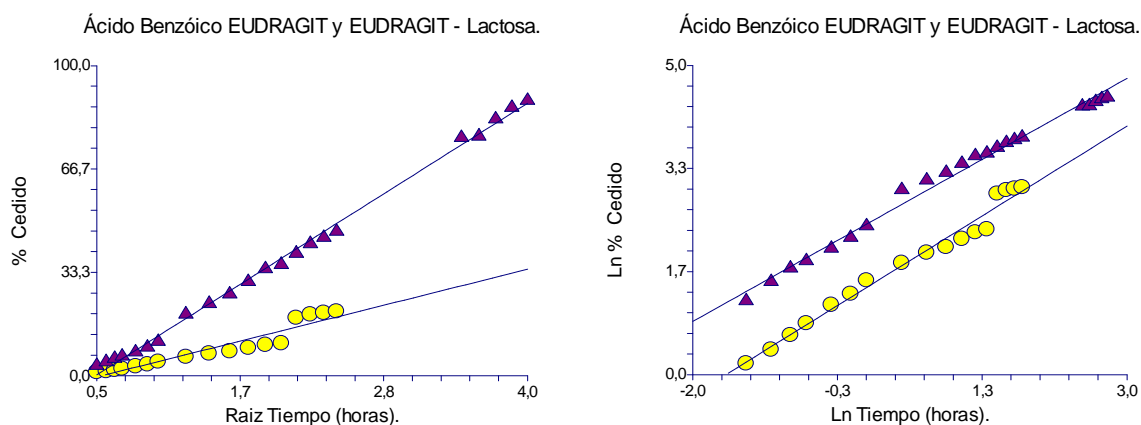
A partir de las Tablas IX-37 y IX-38 y la figura IX-73 se observa que:

- La gráfica no es lineal, por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión máxima es del 20,8 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y del 88,8 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA, por lo que la lactosa incrementa significativamente la liberación.

En la figura IX-74 se aprecia que el modelo de Higuchi se ajusta bien entre 15 y 240 minutos. En este intervalo se libera hasta el 10 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y hasta el 88,8 % en las de EUDRAGIT® RS PO - lactosa. Hay un retardo en la liberación en los primeros 15 minutos en ambos casos. Los

CAPITULO IX. RESULTADOS

tiempos finales se desvían de la relación en las matrices de Eudragit. Estos mismos intervalos se aplican en el caso del modelo de Peppas (Figura IX-75).



Figuras IX-74 y IX-75. Ácido benzoico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Pepas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® RS PO	HIGUCHI	6,417	-2,087	0,997	15-240	1,2-10,5
	PEPPAS	0,789	1,373	0,986	15-240	1,2-10
EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA	HIGUCHI	25,023	-12,181	0,996	15-960	3,3-88,8
	PEPPAS	0,786	2,435	0,990	15-960	3,3-88,8

Comparando el comportamiento del ácido benzoico en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – lactosa:

- 1) Los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA ceden el principio activo más rápidamente y en mayor cantidad (hasta el 89%), mientras que los de EUDRAGIT® RS PO solo liberan un 20%. La lactosa por tanto influye significativamente en la cesión.
- 2) Los modelos dan resultados similares en ambas matrices, ya que son aplicables a los mismos periodos de tiempo en cada caso.

El exponente n del modelo de Peppas está comprendido entre 0,45 y 0,89 en las matrices de EUDRAGIT® RS PO ($n= 0,785$) y en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa ($n= 0,80$). En ambos casos se aproximan más al valor de 0,89 que al de 0,45, lo que sugiere un predominio de la erosión en la liberación.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r ²	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a*	b*			
EUDRAGIT® RS PO	4,47	-2,94	1,94	1,27	-0,300	0,959	0-20.8	0-360
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	1,36	18,72	-6,66	0,24	0,76	0,998	0-88.8	0-960

La siguiente figura muestra buena correlación entre los valores experimentales y calculados con este modelo, tanto para las matrices de EUDRAGIT® RS PO como para las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa.

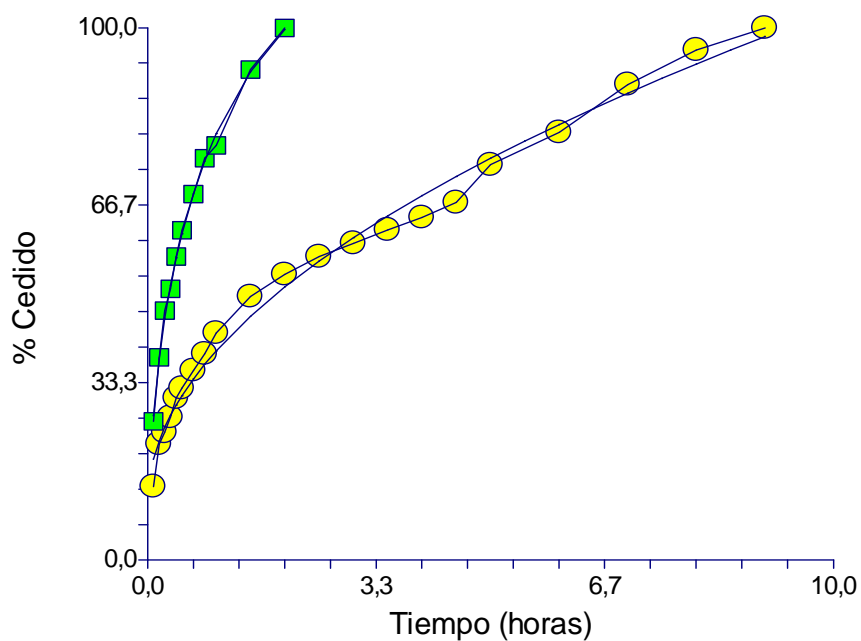


Figura IX-76. Ácido benzoico. Valores experimentales y calculados con el modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

El modelo de Sahlin-Peppas se puede relacionar con los mecanismos de liberación en las matrices de EUDRAGIT® RS PO – lactosa porque los coeficientes a y b son positivos y estadísticamente significativos. Comparando los coeficientes estandarizados a^* y b^* , el mecanismo de difusión influye más que el de erosión, ya que la relación $b^*/a^*=3,2$.

El modelo de Sahlin – Peppas no se puede relacionar con el mecanismo de liberación en las matrices de EUDRAGIT® RS porque el signo del coeficiente b es negativo y el coeficiente a no es estadísticamente significativo.

BENZOATO SÓDICO EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-39 y IX-40 se recogen las cantidades cedidas acumuladas, los porcentajes de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de benzoato sódico corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-35. Benzoato sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	9,57	0,681	3,9
10	13,99	0,976	2,4
15	16,01	0,148	0,4
20	19,25	0,169	3,3
25	19,91	0,174	2,9
30	23,17	0,196	1,6
40	29,57	0,238	3,1
50	34,84	0,274	1,3
60	39,55	0,305	0,7
90	60,93	0,448	0,6
120	68,24	0,497	0,3
150	76,75	0,554	0,5
180	82,41	0,592	0,3
210	87,84	0,628	0,6
240	87,80	0,628	0,1

Tabla IX-36. Benzoato sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	20,67	0,183	2,2
10	24,07	0,206	1,2
15	27,93	0,233	1,0
20	37,52	0,299	1,2
25	42,50	0,333	0,8
30	45,48	0,354	1,7
40	56,82	0,432	3,2
50	75,91	0,564	5,3
60	89,04	0,654	2,1
90	98,03	0,716	0,6
120	98,96	0,722	0,8
150	99,90	0,729	0,8
180	100,68	0,734	0,7

La figura IX-77 representa el porcentaje de benzoato sódico cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas (0-240 min.).

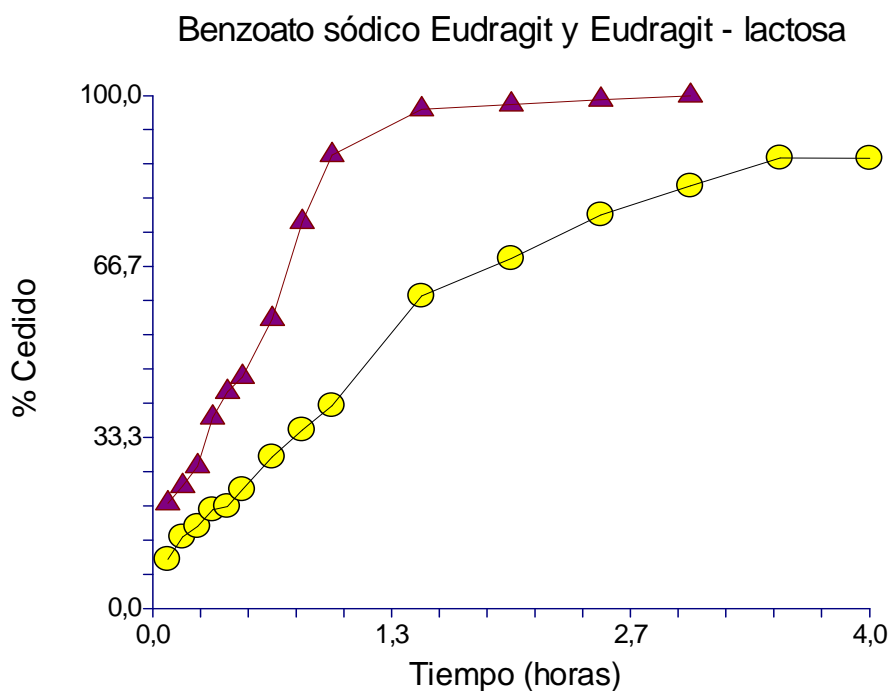


Figura IX-77. Porcentaje de benzoato sódico cedido en función del tiempo. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-39 y IX-40 y la figura IX-77 se observa que:

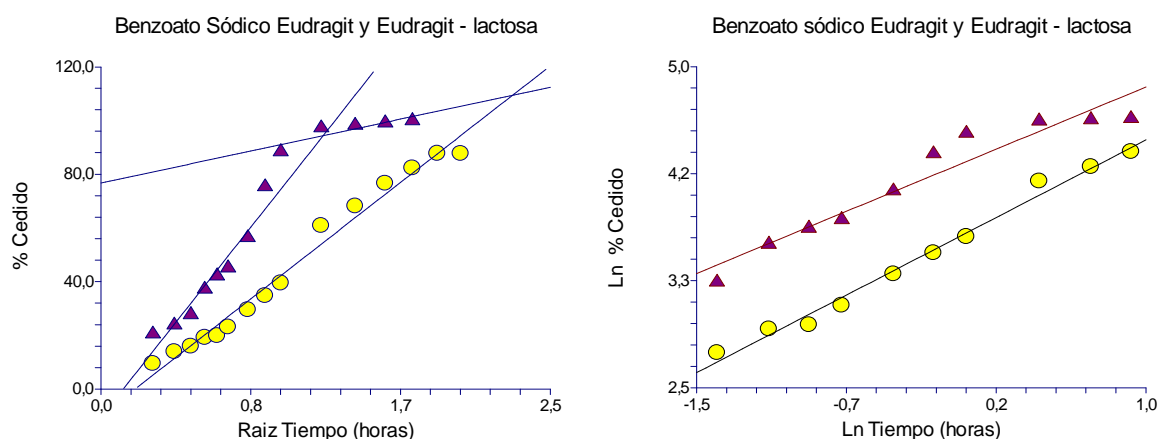
- La gráfica no es lineal, por lo que no representa un proceso de orden cero.
- Se libera el 89 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO. La lactosa incrementa la cesión hasta el 100%.

El modelo de Higuchi (figura IX-78) se ajusta bien en todo el intervalo de liberación en las matrices de EUDRAGIT® RS PO, y entre 10-90 % en las de

CAPITULO IX. RESULTADOS

EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA. El valor inicial (t=5) se desvía en estas últimas.

En las matrices de HPMC – lactosa, el modelo sólo es aplicable considerando dos rectas con distinta pendiente, entre 0-60 minutos y 60-180 minutos, que corresponden a porcentajes liberados de 0 – 88,44 % y 88,8 – 100 %.



Figuras IX-78 y IX-79. Benzoato sódico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

La figura IX-79 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta bien en todo el intervalo de liberación (hasta el 87 %) en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y entre 24 – 97% cedido en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® RS PO	HIGUCHI	52,12	-9,83	0,982	0-240	0-87,8
	PEPPAS	0,629	3,69	0,985	0-240	0-87,84
EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA	HIGUCHI	100,2	-20,73	0,966	10-90	24-97
		91,0	5,18	0,998	65-180	88.8-100
	PEPPAS	0,701	4,36	0,978	10-90	24-97

Comparando el comportamiento del benzoato sódico en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – Lactosa:

- 1) La velocidad de cesión es mayor en los comprimidos con lactosa, que además liberan completamente el fármaco.
- 2) Los modelos de Higuchi y Peppas se ajustan mejor en las matrices de EUDRAGIT® RS PO.

Los valores del exponente n del modelo de Peppas son muy similares, $n = 0,63$ para los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO y $n = 0,70$ para los de EUDRAGIT® RS PO-LACTOSA, e indican que han intervenido tanto fenómenos de difusión como erosión en la liberación del principio activo.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La

CAPITULO IX. RESULTADOS

tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r ²	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a*	b*			
EUDRAGIT® RS PO	13,46	26,54	-0,482	0,514	0,486	0,993	0-240	0-87,8 ¹
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	-75,8	228,8	-72,09	-2,05	2,97	0,971	10-150	27,74-99,2

¹ Excluyendo t = 50,90.

En la siguiente figura se aprecia mejor correlación entre los valores experimentales y los calculados con este modelo en las matrices de EUDRAGIT® RS PO.

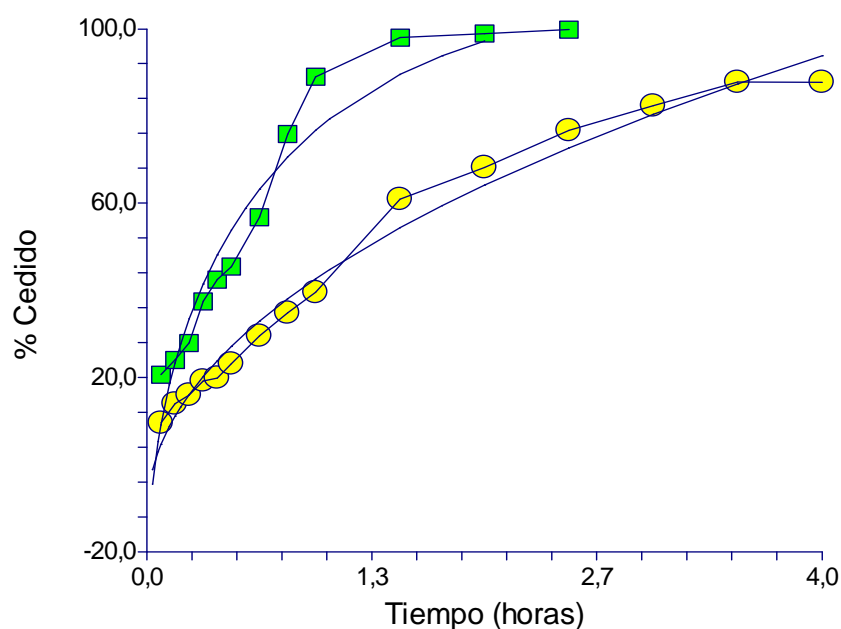


Figura IX-80. Benzoato sódico. Valores experimentales y calculados con el modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

Los coeficientes de regresión de las matrices de EUDRAGIT® RS PO son positivos y estadísticamente significativos, de acuerdo con el modelo. El valor de los coeficientes estandarizados es similar ($a^* = 0,51$ y $b^* = 0,49$), lo que indica una contribución semejante de procesos de difusión y erosión. Este resultado concuerda con el obtenido con el exponente n de Peppas, que es un valor intermedio entre los límites correspondientes a cada tipo de mecanismo.

Los coeficientes de regresión del modelo son estadísticamente significativos en las matrices de EUDRAGIT® RS PO – lactosa, y los valores experimentales se correlacionan bien con los calculados, como se observa en la figura. Sin embargo, el modelo de Sahlin-Peppas no se puede relacionar con los mecanismos de liberación en este caso, porque el signo del coeficiente a no es positivo como predice el modelo.

La cesión se ajusta mejor a un proceso de orden cero en la mayor parte del intervalo de liberación (0-88,3%):

$$\% \text{ Cedido} = 74,77t \text{ (horas)} + 11,05$$

$$r^2 = 0,986$$

La cinética de orden cero da mejores resultados que los modelos anteriores en matrices que contienen lactosa.

CAPITULO IX. RESULTADOS

TEOFILINA EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-41 y IX-42 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de Teofilina corregida (Ecuación VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-41. Teofilina. Cantidad y porcentaje cedidos en función del tiempo y Absorbancia promedio en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	4,7	0,280	4,1
10	6,3	0,376	3,7
15	7,6	0,447	1,7
20	8,8	0,515	1,6
25	9,6	0,560	2,0
30	10,0	0,587	2,5
40	11,8	0,690	1,7
50	13,3	0,776	2,0
60	14,7	0,854	2,5
75	17,5	1,015	2,9
90	19,0	0,448	1,9
105	20,0	0,470	1,4
120	22,2	0,522	2,8
135	25,6	0,599	2,1
150	26,1	0,609	0,3
165	27,0	0,631	1,8
180	28,5	0,665	0,6
210	31,0	0,722	1,6
240	33,1	0,770	2,1
270	33,4	0,396	5,6
300	35,1	0,416	5,0
390	41,6	0,490	1,6
450	46,0	0,539	8,1
510	47,6	0,558	2,2
780	68,0	0,790	4,3
840	70,6	0,821	4,9
960	73,1	0,848	3,7
1080	81,3	0,942	5,7
1200	90,7	1,050	2,2

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-42. Teofilina. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	5,2	0,309	1,7
10	10,2	0,596	15,7
15	11,6	0,678	7,4
20	13,3	0,772	7,1
25	14,8	0,861	5,6
30	16,0	0,927	4,7
40	23,9	0,560	1,6
50	26,5	0,620	1,7
60	29,0	0,676	4,7
90	37,8	0,445	2,8
120	41,3	0,486	4,3
150	45,0	0,529	4,6
180	50,1	0,586	5,1
210	56,2	0,656	5,7
240	58,3	0,680	1,8
270	66,0	0,768	1,3
300	65,7	0,764	4,2
330	72,0	0,836	4,5
360	76,5	0,887	2,9
390	82,2	0,952	3,1
420	87,5	1,013	3,0
450	92,9	1,075	3,1
480	100,0	1,151	3,7

La figura IX-81 representa el porcentaje de teofilina cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas.

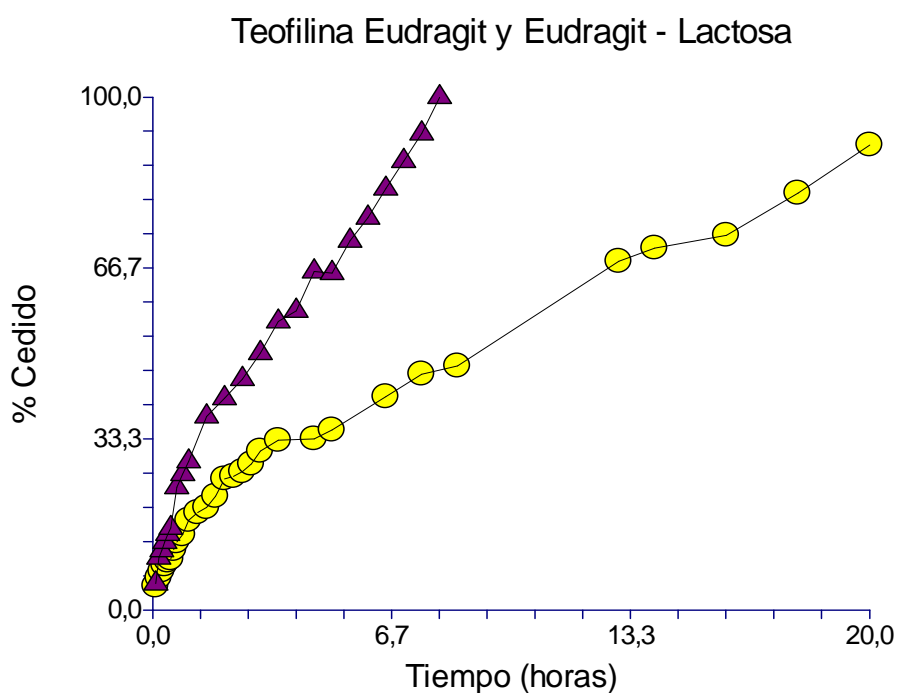
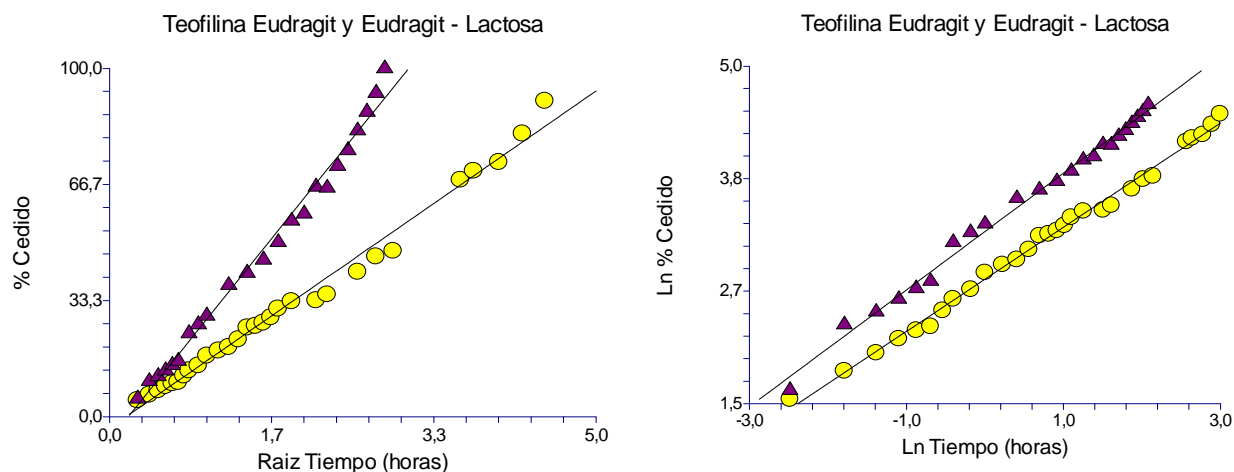


Figura IX-81. Porcentaje de teofilina cedido en función del tiempo. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-41 y IX-42 y la figura IX-81 se observa que:

- La gráfica no es lineal, por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión máxima ha sido del 90,7 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO. En las de EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA la liberación se incrementa hasta el 100%.

El modelo de Higuchi (figura IX-82) se ajusta bien en todo el intervalo de liberación en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y en las de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.



Figuras IX-82 y IX-83. Teofilina. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

La figura IX-83 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo también se ajusta bien en todo el intervalo de liberación para ambos tipos de matrices.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® RS PO	HIGUCHI	19,62	-4,61	0,980	0-1200	0-90,7
	PEPPAS	0,546	2,751	0,994	0-1200	0-90,7
EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA	HIGUCHI	34,73	-6,718	0,989	0-480	0-100
	PEPPAS	0,605	3,387	0,993	0-480	0-100

Comparando el comportamiento de la teofilina en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – Lactosa:

- 1) Existen diferencias en el tiempo de cesión, ya que los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA liberan antes el principio activo.
- 2) El ajuste de los datos a los modelos de Higuchi y Peppas es similar.

En las matrices de EUDRAGIT ® RS PO y EUDRAGIT ® RS PO – lactosa, el exponente n del modelo de Peppas, que corresponde a la pendiente, se encuentra entre los valores de 0,45 y 0,89. Esto indica que los mecanismos de erosión y difusión contribuyen a la liberación de teofilina. El valor de n se incrementa en las matrices con lactosa, lo que sugiere un aumento de la importancia del mecanismo de erosión.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

CAPITULO IX. RESULTADOS

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*			
EUDRAGIT® RS PO	1,63	12,12	1,37	0,390	0,610	0,997	0-90,7	0-1200
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	4,02	22,22	0,286	0,365	0,636	0,994	0-100	0-480

La siguiente figura muestra una excelente relación entre valores experimentales y calculados en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y de EUDRAGIT® RS PO -lactosa.

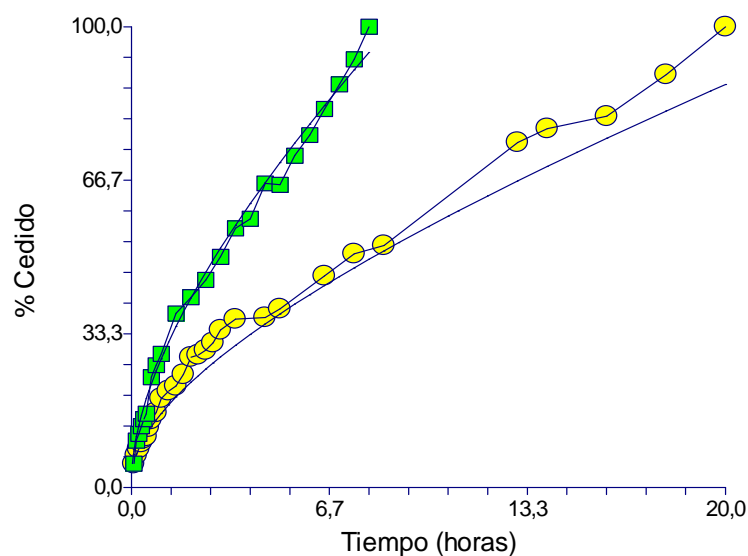


Figura IX-84. Teofilina. Valores experimentales y calculados con el modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

Se puede considerar que el modelo de Sahlin – Peppas da buenos resultados en ambas matrices porque los coeficientes a y b son estadísticamente significativos y tienen signo positivo.

El coeficiente estandarizado b^* es mayor que el a^* en ambas matrices, lo que indica una mayor importancia del mecanismo de difusión.

DICLOFENACO SÓDICO EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-43 y IX-44 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de diclofenaco sódico corregida (Ecuación VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-43. Diclofenaco sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	5,0	0,267	7,8
10	7,3	0,382	4,7
15	8,8	0,461	2,4
20	10,7	0,558	2,8
25	12,0	0,622	2,8
30	13,2	0,684	1,3
40	17,1	0,885	0,9
50	19,8	1,021	1,2
60	27,7	0,577	0,6
90	36,7	0,760	2,1
120	45,3	0,935	1,9
150	53,8	0,560	0,8
180	56,7	0,589	3,2
210	62,4	0,648	0,8
240	64,0	0,664	3,6
270	72,5	0,751	1,6
300	86,3	0,892	1,2

Tabla IX-44. Diclofenaco sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	18,9	0,974	5,5
10	37,0	0,388	4,0
15	47,5	0,495	1,4
20	57,5	0,598	2,1
25	77,7	0,804	1,5
30	87,4	0,903	0,5
40	88,7	0,917	0,6
50	90,6	0,936	5,3
60	92,4	0,955	1,5

CAPITULO IX. RESULTADOS

La figura IX-85 representa el porcentaje de diclofenaco sódico cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas (0-300 minutos).

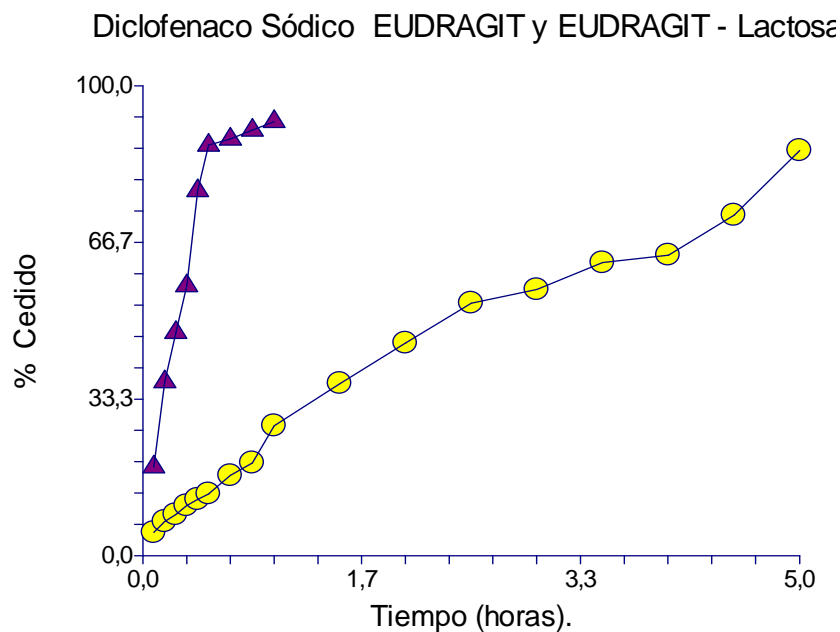
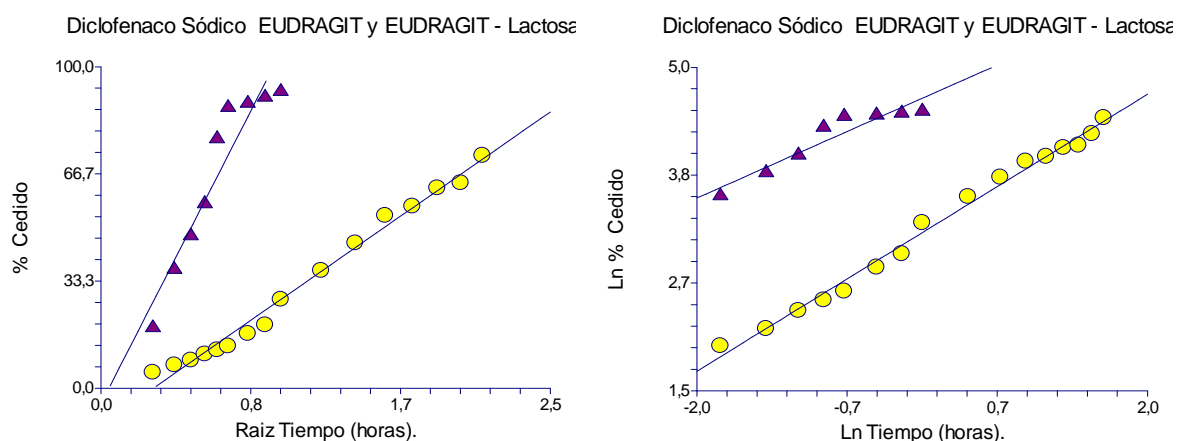


Figura IX-85. Porcentaje de diclofenaco sódico cedido en función del tiempo. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-43 y IX-44 y la figura IX-85 se observa que:

- La gráfica no es lineal, por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión máxima ha sido de 86,3 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y de 92,4 % en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa, por lo que la lactosa incrementa en un 6% la liberación.

CAPITULO IX. RESULTADOS



Figuras IX-86 y IX-87. Diclofenaco sódico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

El modelo de Higuchi (figura IX-86) se ajusta bien entre 10 y 270 minutos, que corresponde a concentraciones entre 7,3-86,3% en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y hasta del 87% en las de EUDRAGIT® RS PO - lactosa.

La velocidad de cesión es más lenta en la fase final de liberación (89 – 92 %), como se aprecia en la figura.

La figura IX-87 muestra el modelo de Peppas en forma lineal. Este modelo se ajusta bien entre 0 y 30 minutos, intervalo en el que se cede el 86,3 % de fármaco en las matrices de EUDRAGIT® RS PO, y el 92,4% en las de EUDRAGIT® RS PO - lactosa.

Cálculo de constantes de liberación.

La siguiente tabla recoge la constantes de cesión obtenidas con los modelos utilizados, junto con el coeficiente de correlación, r^2 de la regresión lineal aplicada.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® RS PO	HIGUCHI	39,83	-12,64	0,990	10-270	7,3-72,5
	PEPPAS	0,749	3,212	0,991	10-300	7,3-86,3
EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA	HIGUCHI	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	PEPPAS	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

N.A. = no aplicable

Comparando el comportamiento del diclofenaco sódico en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – Lactosa:

- 1) Los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA liberan antes el principio activo, y el porcentaje cedido es también mayor.
- 2) Los modelos de Higuchi y de Peppas proporcionan resultados similares, en las matrices de EUDRAGIT® RS PO.
- 3) Los modelos no son aplicables en las matrices con lactosa, debido a que la liberación es demasiado rápida. En solo una hora se cede la mayor parte de la dosis (92,4%).

En las matrices de EUDRAGIT® RS PO el valor del exponente n del modelo de Peppas se acerca más a 0,89 lo que sugiere predominio del mecanismo de erosión. La rápida liberación concuerda con este proceso de erosión.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*			
EUDRAGIT® RS PO	6,40	24,3	-4,89	0,402	0,595	0,988	0-86,3	0-300
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	-144,4	297,3	-58,3	-1,646	2,569	0,965	0-92,4	0-60

La siguiente figura muestra una correlación aceptable entre los valores experimentales y calculados, tanto las matrices de EUDRAGIT® RS PO como en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa

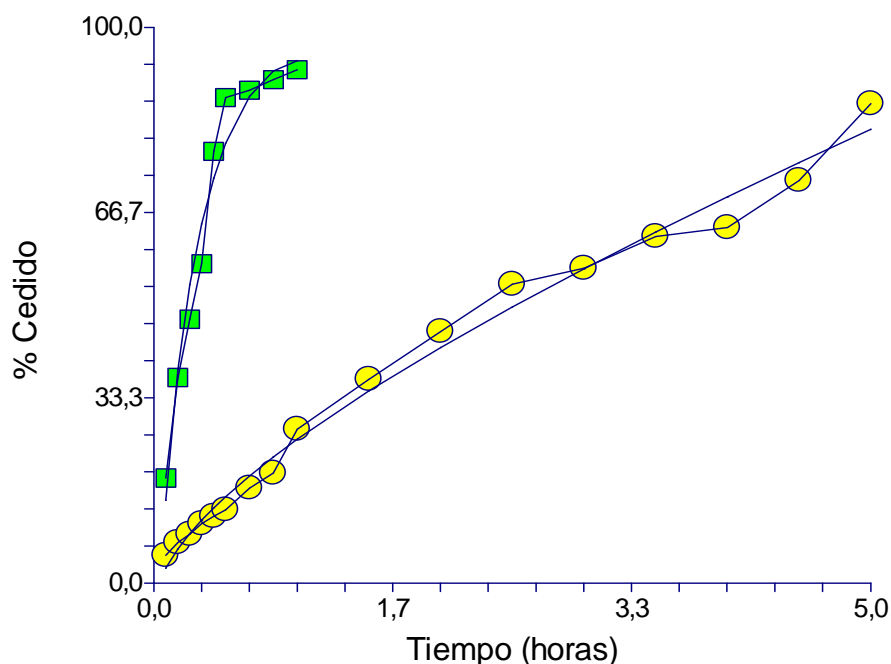


Figura IX-88. Diclofenaco sódico. Valores experimentales y calculados con el Modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

Analizando los coeficientes obtenidos en la tabla, el modelo de Sahlin – Peppas da buenos resultados en las matrices de EUDRAGIT® RS PO, ya que los coeficientes a y b son positivos y significativos. Sus valores estandarizados a^* y b^* son similares, lo que indica una contribución semejante de mecanismos de difusión y erosión.

Los resultados no son buenos en las matrices de EUDRAGIT® RS PO – lactosa. Aunque los coeficientes son estadísticamente significativos, el valor de a es negativo en lugar de positivo, como predice el modelo.

IBUPROFENO SÓDICO EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-45 y IX-46 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo (minutos), la absorbancia promedio de ibuprofeno sódico corregida (Ecuación VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-45. Ibuprofeno sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO .

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	31,7	0,210	7,3
10	61,5	0,392	4,3
15	85,3	0,538	6,7
20	89,1	0,561	5,8
30	100,4	0,630	2,6

Tabla IX-46. Ibuprofeno sódico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	32,4	1,005	0,4
10	81,1	0,511	11,1
15	101,5	0,636	3,3
20	104,1	0,652	3,2

La figura IX-89 representa el porcentaje de ibuprofeno sódico cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas (0-30 minutos).

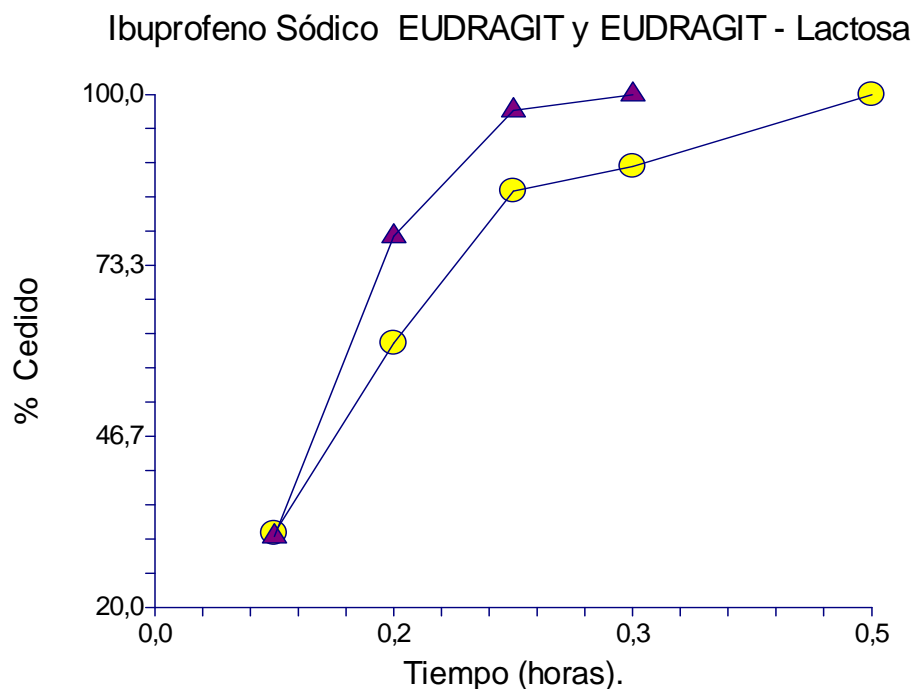
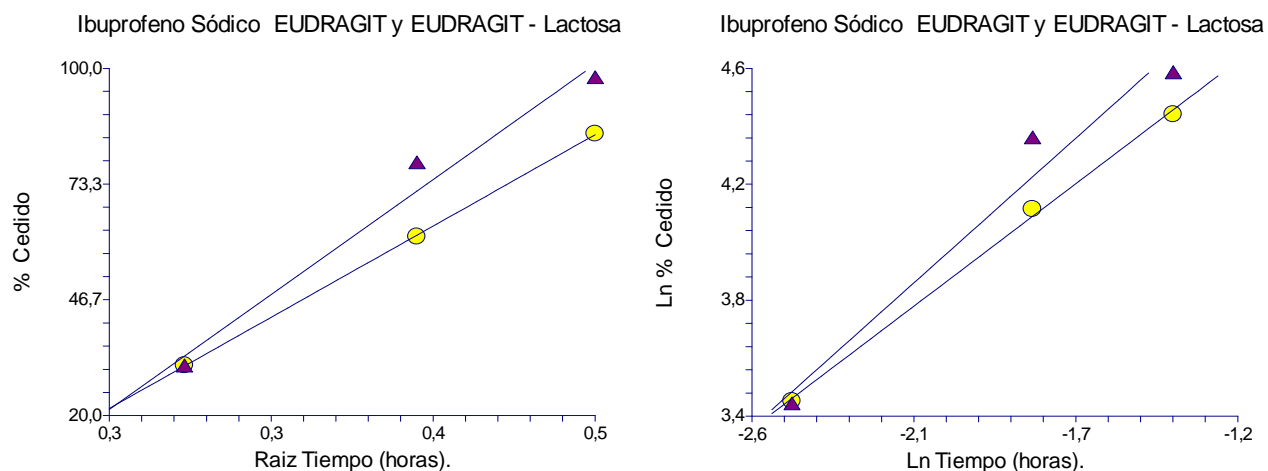


Figura IX-89. Porcentaje de ibuprofeno sódico cedido en función del tiempo. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-44 y IX-45 y la figura IX-89 se observa que:

- La gráfica no es lineal, por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión máxima ha sido del 100 % en ambos tipos de matrices.



Figuras IX-90 y IX-91. Ibuprofeno sódico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

Comparando el comportamiento del Ibuprofeno sódico en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – Lactosa:

- 1) La liberación es muy rápida en ambas matrices (20 y 30 minutos), y la lactosa no tiene un efecto significativo.

- 2) Las Figuras IX-90 y IX-91 muestran relaciones lineales en el ajuste a los modelos de Higuchi y Peppas. Sin embargo, estos modelos no son adecuados porque ceden muy rápidamente el principio activo, y las constantes no se incluyen.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*			
EUDRAGIT® RS PO	-349,2	511,0	-87,1	-2,052	2,986	0,990	0-100	0-300
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	-927,80	1043,6	-193,0	-3,125	4,061	0,999	0-100	0-60

La siguiente figura muestra buena correlación entre los valores experimentales y calculados, tanto en matrices de EUDRAGIT® RS PO como en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa.

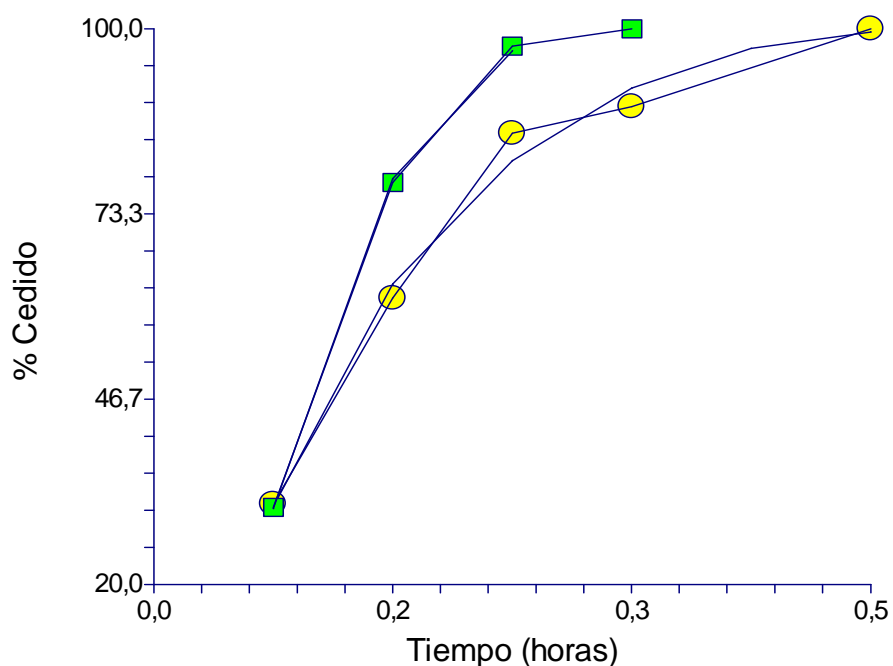


Figura IX-92. Ibuprofeno sódico. Valores experimentales y calculados con el Modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

A pesar de que se predice bien la curva de cesión, el análisis de los coeficientes indica que el modelo de Sahlin – Peppas no da buenos resultados ni en las matrices de EUDRAGIT® RS PO ni en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa. En ambos casos el coeficiente a es negativo en lugar de ser positivo, como predice el modelo.

ÁCIDO PARA-AMINOBENZOICO EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-47 y IX-48 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de Ácido Para-Aminobenzoico corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-47. Ácido p-aminobenzoico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	4,01	0,222	2,3
10	5,17	0,285	2,5
15	6,44	0,353	4,0
20	7,53	0,412	1,5
25	8,81	0,481	2,7
30	9,33	0,509	0,5
40	10,44	0,569	3,0
50	11,45	0,623	1,1
60	13,59	0,738	2,9
90	15,81	0,858	4,1
120	17,69	0,959	1,6
150	22,11	0,363	0,5
180	29,07	0,476	1,1
210	30,54	0,500	0,8
240	29,95	0,490	1,2
270	24,86	0,408	1,0
300	28,33	0,464	0,2
720	63,64	0,349	2,3
840	67,93	0,372	2,5
900	69,39	0,380	4,0

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-48. Ácido p-aminobenzoico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	7,24	0,396	0,9
10	9,10	0,496	2,4
15	11,08	0,603	1,8
20	12,74	0,692	2,7
25	14,16	0,769	1,3
30	14,93	0,811	0,4
40	17,40	0,944	0,3
50	23,96	0,393	0,5
60	24,32	0,399	0,6
90	35,96	0,587	0,6
120	39,61	0,646	0,6
150	40,46	0,660	0,7
180	42,26	0,689	3,4
210	48,87	0,796	0,0
240	61,64	1,002	0,4
270	62,10	0,341	0,6
300	63,33	0,347	0,5
720	93,27	0,509	0,3
840	94,53	0,515	0,1
900	101,85	0,555	0,7
960	121,21	0,659	0,5

La figura IX-93 representa el porcentaje de ácido para-aminobenzoico cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas. (0-900 min.)

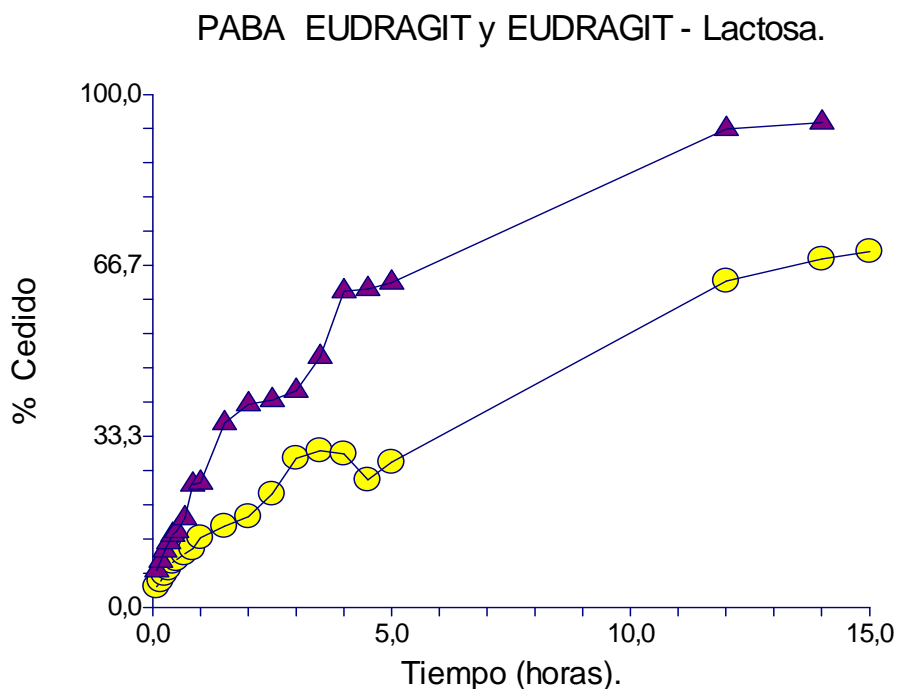


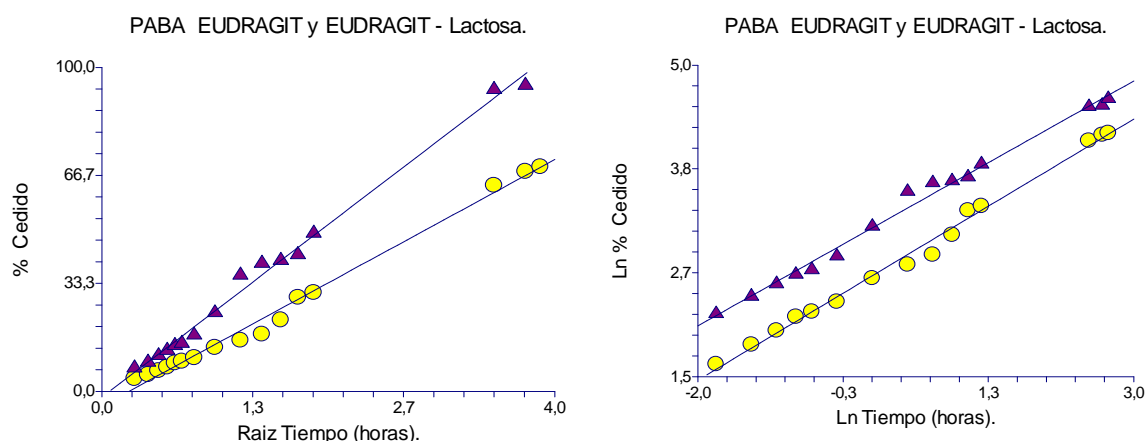
Figura IX-93. Porcentaje de Ácido para-aminobenzoico cedido en función del tiempo. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-47 y IX-48 y la figura IX-93 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión máxima ha sido de 69,3 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y del 100 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO - lactosa.

La figura IX-94 representa el modelo de Higuchi, porcentaje de ácido para-aminobenzoico liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo.

CAPITULO IX. RESULTADOS



Figuras IX-94 y IX-95. Ácido p-aminobenzoico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

Este modelo se ajusta bien hasta que se alcanza la cesión máxima (69,3 %) en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y 100 % en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa. Se han eliminado los puntos correspondientes a $t = 240, 270$ y 300 porque la cantidad cedida acumulada disminuye, lo que se puede atribuir a error experimental.

La figura IX-95 muestra el modelo de Peppas en forma lineal.

El modelo de Peppas (Figura IX-95) se ajusta entre 10 y 900 minutos. Como en el modelo anterior, se han eliminado los puntos 240, 270 y 300.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® PO	HIGUCHI	19,03	-4,518	0,991	0-900	0-69,3 ¹
	PEPPAS	0,586	2,635	0,992	10-900	5,17-69,3 ¹
EUDRAGIT® PO – LACTOSA	HIGUCHI	22,10	-1,68	0,994	10-900	7,41-100 ¹
	PEPPAS	0,549	2,980	0,991	10-900	7,41-100 ¹

¹Se eliminan los tiempos t=240,270 y 300 minutos.

Comparando el comportamiento del ácido p-aminobenzoico en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – lactosa:

- 1) Existen diferencias en el tiempo de cesión, ya que los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA liberan mayor cantidad de principio activo.
- 2) Se ajustan tanto al modelo de Peppas como al de Higuchi.

El exponente n del modelo de Peppas, que corresponde a la pendiente, se acerca más al valor de 0,45 en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – lactosa. Esto indica que han intervenido fenómenos de difusión principalmente en la liberación del principio activo desde la matriz polimérica.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

CAPITULO IX. RESULTADOS

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	C	Coeficiente estandarizado		r^2	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*			
EUDRAGIT® RS PO	1,40	13.11	-0.77	0.310	0.680	0.990	0-66,39	0-900 ¹
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	0,49	20,97	-1.04	0.09	0.90	0.980	0-100	0-960 ¹

¹Se eliminan los tiempos t=240,270 y 300 minutos.

La siguiente figura muestra una correlación aceptable entre los valores experimentales y calculados, tanto en el caso de EUDRAGIT® RS PO como en el caso de EUDRAGIT® RS PO – lactosa

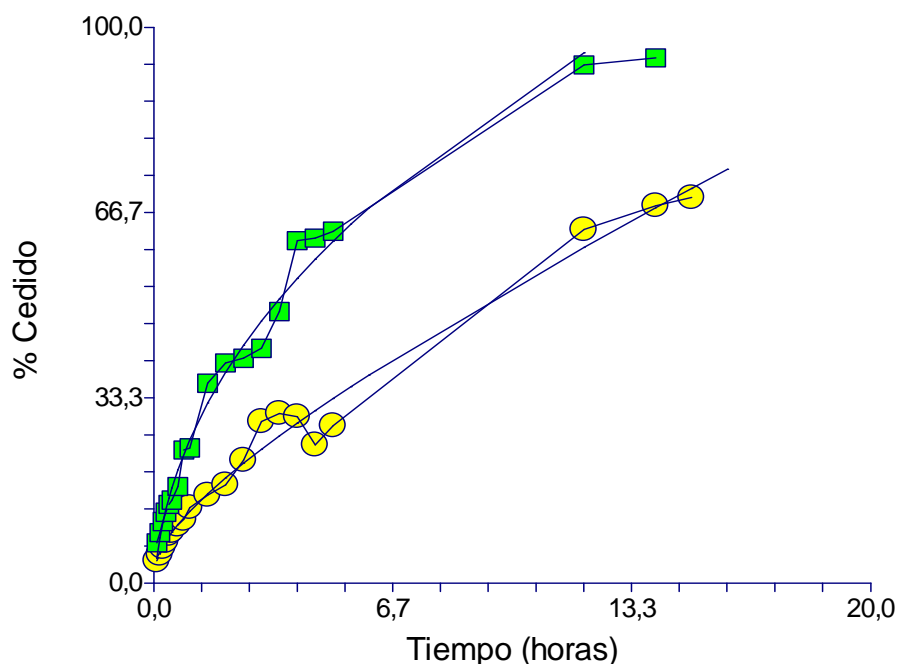


Figura IX-96. Ácido para-aminobenzoico. Valores experimentales y calculados con el Modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

A pesar de que la predicción de las curvas de cesión es aceptable, el análisis de los coeficientes de la tabla indica que el modelo de Sahlin – Peppas sólo da buenos resultados en las matrices de EUDRAGIT® RS PO, donde los coeficientes son estadísticamente significativos. En las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa el coeficiente a no es significativo estadísticamente.

En las matrices de Eudragit el coeficiente estandarizado b^* es mayor que el a^* , lo que indica una preponderancia del mecanismo de difusión, como también se dedujo del valor obtenido para exponente n de Peppas.

ÁCIDO NIFLÚMICO EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-49 y IX-50 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de Ácido Niflúmico corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-49. Ácido Niflúmico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0	0,011	5,4
10	0,08	0,015	14,1
15	0,13	0,017	6,6
20	0,20	0,020	2,8
25	0,28	0,023	5,0
30	0,38	0,027	6,4
40	0,63	0,037	2,7
50	0,65	0,038	1,5
60	0,73	0,041	1,4
90	0,86	0,046	1,2
120	1,16	0,058	4,9
150	1,26	0,062	5,1
180	1,49	0,071	0,8
210	1,82	0,084	4,4
240	1,92	0,089	3,0
270	1,97	0,091	1,2
300	2,10	0,096	1,6
360	2,44	0,109	0,5
690	2,87	0,126	4,3
720	2,98	0,131	8,1
780	3,44	0,149	9,2

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-50. Ácido Niflúmico. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACIÓN (%)
5	0,13	0,016	3,6
10	0,19	0,018	0,0
15	0,25	0,020	0,0
20	0,32	0,022	2,6
25	0,35	0,023	2,5
30	0,38	0,024	2,4
40	0,53	0,033	4,5
50	0,70	0,040	1,4
60	0,76	0,042	1,3
90	0,83	0,045	1,2
120	1,26	0,062	3,3
150	1,39	0,067	5,2
180	1,74	0,081	6,1
210	2,25	0,102	11,5
240	2,28	0,103	10,7
270	2,33	0,105	4,4
300	2,56	0,114	5,8
360	2,82	0,124	1,2
690	3,74	0,161	6,9
720	3,92	0,168	3,6
780	3,93	0,169	2,9
840	4,48	0,190	2,4
900	4,56	0,194	0,3

La figura IX-97 representa el porcentaje de ácido niflúmico cedido en función del tiempo (0-900 minutos) en las formulaciones estudiadas.

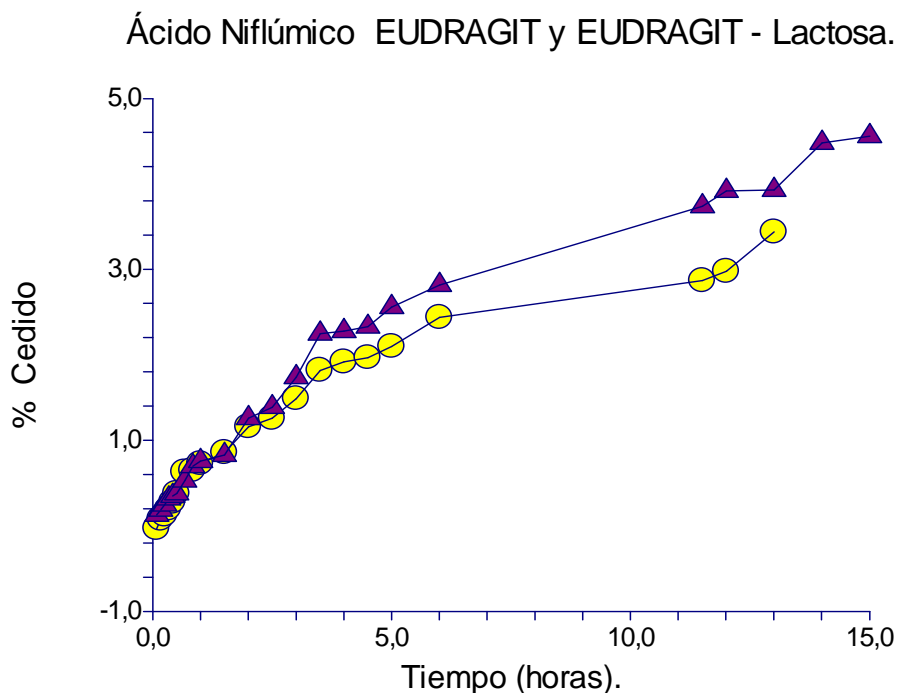


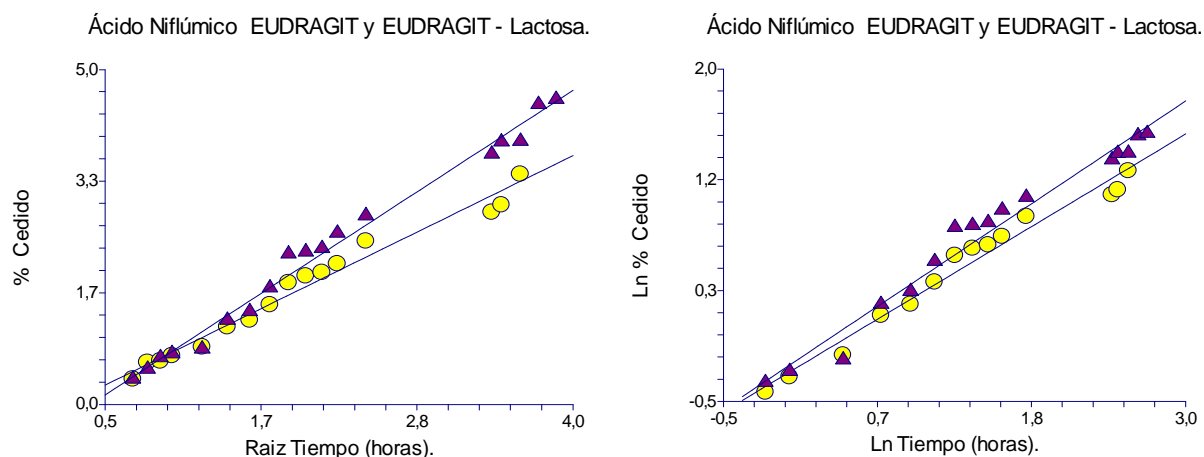
Figura IX-97. Porcentaje de Ácido Niflúmico cedido en función del tiempo EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-49 y IX-50 y la figura IX-97 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión es muy baja: 3,44 % en matrices de EUDRAGIT® RS PO y 4,56 % en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa, respectivamente. La lactosa sólo incrementa un 1% la liberación.

La figura IX-98 representa el modelo de Higuchi, tanto por ciento de ácido niflúmico liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo.

CAPITULO IX. RESULTADOS



Figuras IX-98 y IX-99. Ácido Niflúmico. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

Este modelo se ajusta bien entre 50 y 780 minutos en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y entre 30-900 min. en las de EUDRAGIT® RS PO - lactosa.

La figura IX-99 muestra el modelo de Peppas en forma lineal.

Este modelo (Figura IX-99) se ajusta bien entre 50 y 780 minutos en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y entre 40-900 minutos en las de EUDRAGIT® RS PO - lactosa.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® PO	RS HIGUCHI	0,979	-0,200	0,976	30-780	0,38 - 3,44
	PEPPAS	0,597	-0,278	0,974	50-780	0,65- 3,44
EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA	HIGUCHI	1,299	-0,506	0,988	30-900	0,38 - 4,56
	PEPPAS	0,662	-0,226	0,972	40-900	0,70 - 4,56

Comparando el comportamiento del ácido niflúmico en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – lactosa:

- 1) El porcentaje cedido es muy pequeño en ambos casos, y la lactosa incrementa muy poco la liberación (sólo un 1 %).
- 2) Hay pocas diferencias entre el ajuste al modelo de Peppas y al de Higuchi.

Se observa un retardo en la fase inicial de liberación en ambos casos, y los valores correspondientes a los tiempos $t = 0, 30, 40$ y 50 minutos se desvían de las relaciones generales en ambos modelos.

El exponente n del modelo de Peppas, que corresponde a la pendiente, se encuentra entre $0,45$ y $0,89$ en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO - lactosa, lo que indica que han intervenido fenómenos de erosión y difusión en la liberación del principio activo, con predominio del mecanismo de difusión (n es más próximo a $0,45$). En el caso de las matrices de EUDRAGIT® RS PO – lactosa el valor de n es mayor que en las de EUDRAGIT® RS PO, lo que sugiere un incremento del mecanismo de erosión en éstas últimas.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*			
EUDRAGIT® RS PO	-0,079	1,320	-0,492	-0,307	1,289	0,989	0-3,44	0-780
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	0,262	0,618	-0,131	0,536	0,462	0,987	0-4,56	0-360

La siguiente figura muestra los valores experimentales y calculados. Se aprecia buena correlación tanto para comprimidos de EUDRAGIT® RS PO como para los de EUDRAGIT® RS PO – lactosa

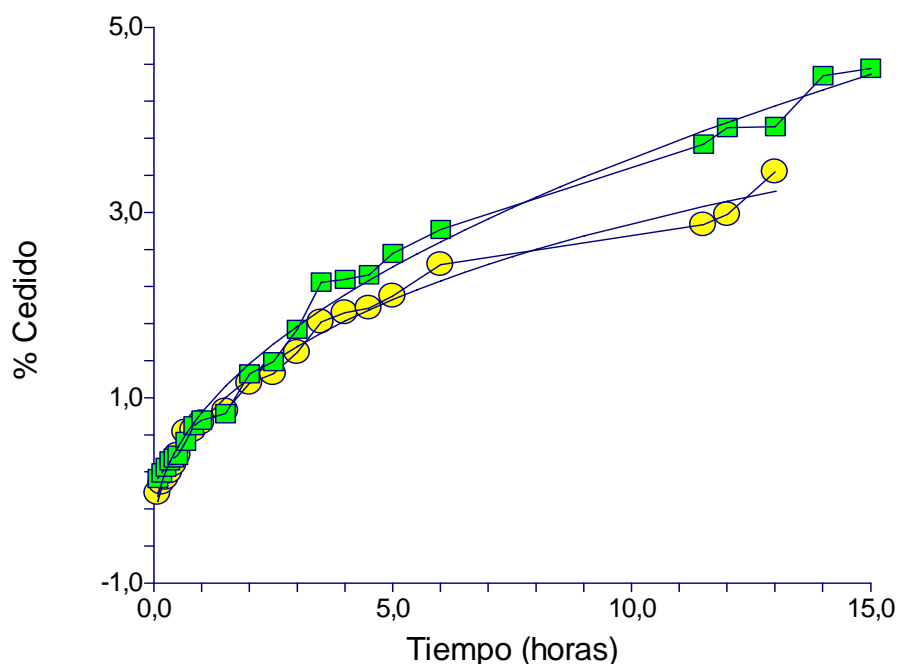


Figura IX-100. Ácido Niflúmico. Valores experimentales y calculados con el Modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

Aunque la predicción de las curvas de cesión es aceptable, el modelo de Sahlin – Peppas no da buenos resultados en las matrices de EUDRAGIT® RS PO porque el coeficiente a es negativo. El mecanismo de difusión, asociado al coeficiente b favorece la liberación (b es positivo y estadísticamente significativo). En el caso de las matrices de EUDRAGIT® RS PO – lactosa, el modelo se aplica en el intervalo $t = 0-360$, dando lugar a coeficientes significativos y de valor positivo.

En estas matrices el coeficiente estandarizado a^* es mayor que b^* , lo que indica que la erosión es más importante. Esto concuerda con el valor del exponente n obtenido con el modelo de Peppas.

PIROXICAM EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-51 y IX-52 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de piroxicam corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-51. Piroxicam. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO .

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,37	0,010	5,5
10	0,44	0,013	15,6
15	0,46	0,014	14,5
20	0,57	0,019	15,7
25	0,6	0,020	15,0
30	0,64	0,022	9,6
40	0,69	0,024	7,2
50	0,83	0,030	1,9
60	0,94	0,035	9,1
90	1,39	0,054	6,6
120	1,76	0,070	5,7
150	1,9	0,076	2,0
180	1,95	0,078	0,7
210	1,97	0,079	0,7
240	2,18	0,089	4,5
270	2,25	0,092	0,6
300	2,26	0,092	4,0
330	2,37	0,097	5,1
360	2,44	0,091	0,6
390	2,66	0,109	11,8
420	2,92	0,120	3,1
720	3,39	0,141	3,9
840	3,89	0,162	5,0
960	4,18	0,175	0,6
1080	4,33	0,181	2,4

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-52. Piroxicam. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,25	0,005	15,7
10	0,34	0,009	14,3
15	0,50	0,016	22,4
20	0,60	0,020	0,0
25	0,62	0,021	2,7
30	0,76	0,027	21,1
40	1,04	0,039	5,9
50	1,06	0,040	3,8
60	1,08	0,041	3,7
90	1,55	0,061	6,5
120	1,85	0,074	4,3
150	2,20	0,089	7,3
180	2,30	0,093	3,3
210	2,51	0,103	5,1
240	2,84	0,117	4,2
270	2,82	0,116	1,8
300	2,96	0,122	2,8
330	2,99	0,123	2,8
360	3,13	0,130	0,4
390	3,46	0,144	2,2
420	4,08	0,171	1,3
720	4,96	0,209	2,4
840	5,37	0,226	4,1
960	5,83	0,246	1,2
1080	6,15	0,260	3,0

La figura IX-101 representa el porcentaje de piroxicam cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas (entre 0-1080 min.)

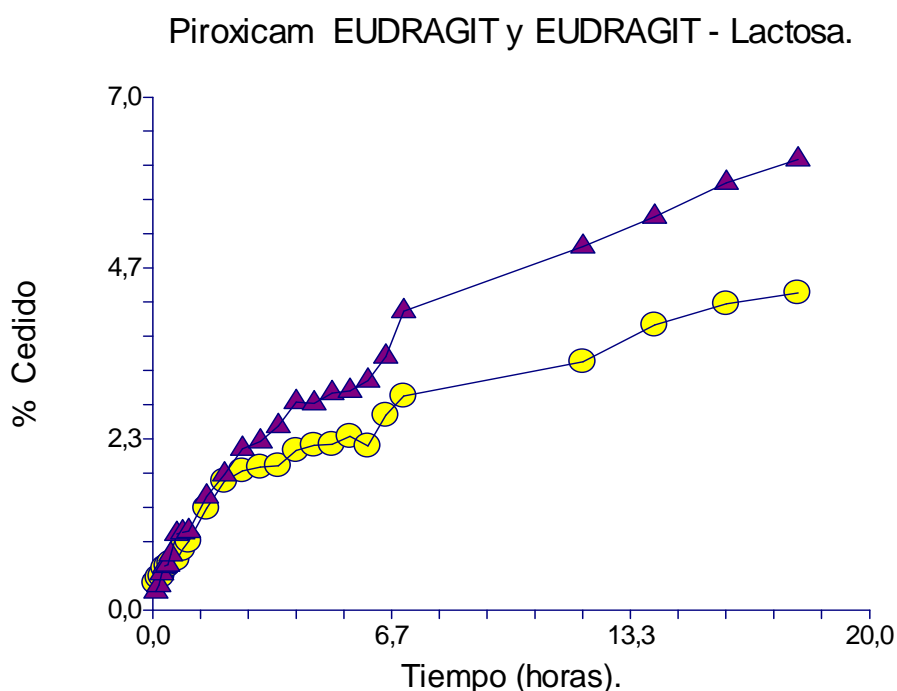
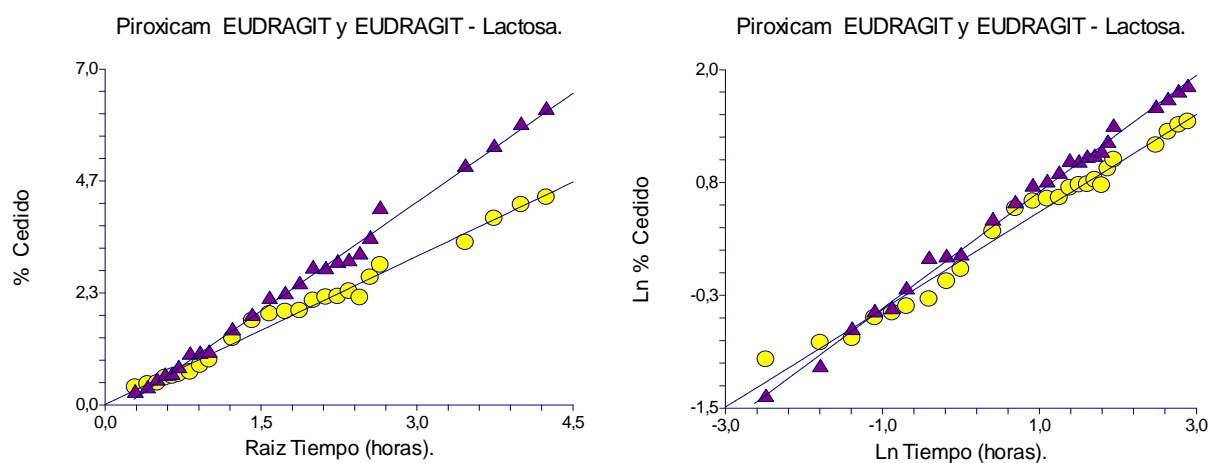


Figura IX-101. Porcentaje de Piroxicam cedido en función del tiempo en las formulaciones EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-51 y IX-52 y la figura IX-101 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión máxima es muy pequeña, 4,3 % y 6,2 % en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – lactosa, respectivamente. La lactosa incrementa la cesión, pero no de forma importante.

La figura IX-102 representa el modelo de Higuchi, porcentaje de piroxicam liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo.



Figuras IX-102 y IX-103. Piroxicam. Modelos de Higuchi (izquierda) y Pepas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

Este modelo se ajusta bien en todo el intervalo de liberación, entre 0 y 1080 minutos.

La figura IX-103 muestra el modelo de Peppas en forma lineal.

Este modelo se cumple en intervalos de tiempo entre 15-1080 minutos en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y entre 0 – 1080 minutos en las de EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA.

Los valores iniciales (t = 0-15 min.) se desvían en el caso de las matrices de EUDRAGIT® RS PO.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® PO	RS HIGUCHI	1,030	0,013	0,987	0-1080	4,33
	PEPPAS	0,530	-0,011	0,983	15-1080	4,33
EUDRAGIT® PO – LACTOSA	RS HIGUCHI	1,513	-0,299	0,994	0-1080	6,15
	PEPPAS	0,602	0,135	0,994	0-1080	6,15

Comparando el comportamiento del piroxicam en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – lactosa:

- 1) La cantidad cedida es muy pequeña (< 10%). La lactosa solo incrementa un 2% la liberación.
- 2) El ajuste a los modelos de Peppas y de Higuchi es similar.

CAPITULO IX. RESULTADOS

El exponente n del modelo de Peppas, que corresponde a la pendiente, es similar para las matrices de EUDRAGIT® RS PO ($n = 0,53$) y EUDRAGIT® RS PO – lactosa ($n = 0,60$). Estos valores están comprendidos dentro del intervalo 0,45-0,89, lo que indica que han intervenido fenómenos de erosión y difusión en la liberación. Tanto en las matrices de EUDRAGIT® RS PO como en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa, n se acerca más a 0,45, lo que sugiere predominio del mecanismo de difusión, en particular en las matrices de EUDRAGIT® RS PO, donde el valor de n es menor.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	% Liberado	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*			
EUDRAGIT® RS PO	-0,023	1,132	-0,063	-0,102	1,092	0,987	0-4,33	0-1080
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	0,03	1,34	-0,177	0,11	0,89	0,997	0-6,15	0-1080**

** exceptuando $t = 420$ minutos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

La siguiente figura muestra buena correlación entre los valores experimentales y calculados, tanto en las matrices EUDRAGIT® RS PO como las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa

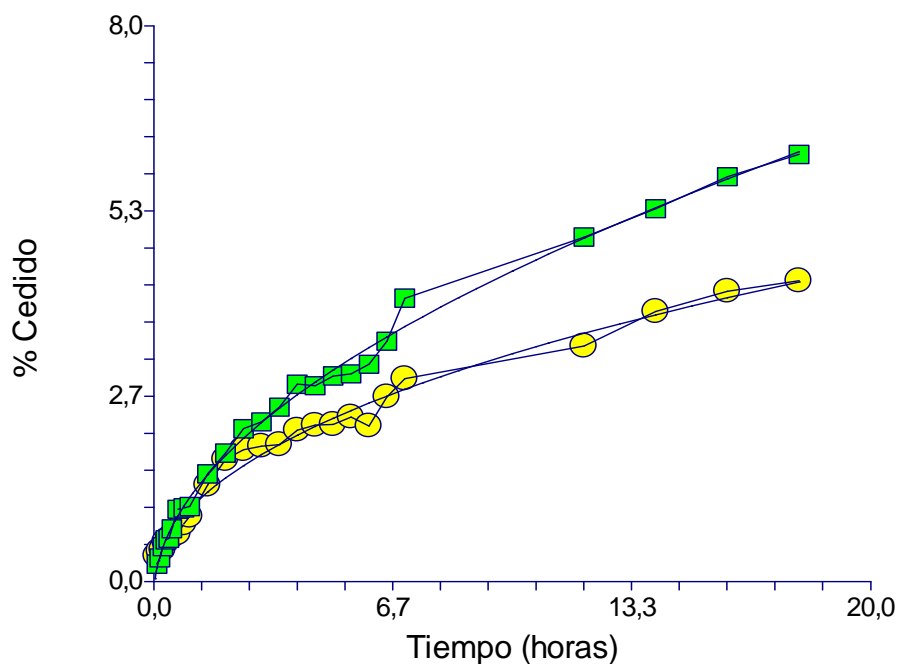


Figura IX-104. Piroxicam. Valores experimentales y calculados con el Modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

A pesar de la buena correlación observada en la figura, el modelo de Sahlin – Peppas no da buenos resultados en las matrices de EUDRAGIT® RS PO, ya que el coeficiente a es negativo y no es significativo. En el caso de las matrices de EUDRAGIT® RS PO – lactosa si que presenta buenos resultados. Los coeficientes son positivos y estadísticamente significativos eliminando $t = 420$ minutos.

El coeficiente estandarizado b^* es mayor que a^* lo que indica predominio del mecanismo de difusión, como también se dedujo del valor del exponente n .

NAPROXENO EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-53 y IX-54 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de naproxeno corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

Tabla IX-53. Naproxeno. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,00	0,098	0,5
10	0,11	0,130	3,8
15	0,21	0,159	5,0
20	0,37	0,207	4,1
25	0,47	0,237	3,5
30	0,61	0,276	2,1
40	0,77	0,324	2,6
50	0,94	0,375	3,6
60	1,10	0,423	2,7
90	1,66	0,586	2,6
120	1,88	0,651	3,0
150	2,13	0,727	1,7
180	2,37	0,795	1,6
210	2,55	0,848	2,0
240	2,74	0,906	2,3
270	2,91	0,956	2,6
300	3,10	1,011	1,2
330	3,29	0,582	2,5
360	3,52	0,616	1,4
390	3,75	0,650	1,4
420	3,97	0,683	0,9
720	4,94	0,826	2,9
840	4,93	0,824	3,3
960	5,48	0,905	8,1
1320	6,08	0,994	1,4

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-54. Naproxeno. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
5	0,007	0,099	1,1
10	0,1	0,147	3,3
15	0,2	0,185	3,6
20	0,5	0,267	0,4
25	0,6	0,301	2,7
30	0,7	0,316	4,1
40	0,8	0,359	4,3
50	1,1	0,422	1,6
60	1,2	0,479	4,0
90	2,0	0,687	3,1
120	2,2	0,766	2,7
150	2,5	0,860	3,1
180	2,9	0,958	3,4
210	3,3	0,598	4,9
240	3,4	0,601	2,8
270	3,7	0,646	5,3
300	3,9	0,676	5,5
330	4,5	0,766	3,4
360	4,8	0,806	5,6
390	5,0	0,841	4,7
420	5,4	0,893	3,6
720	7,6	0,770	2,4
840	8,5	0,852	6,4
960	9,3	0,920	4,1
1080	9,7	0,955	2,1

La figura IX-105 representa el porcentaje de naproxeno cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas (entre 0-1320 minutos).

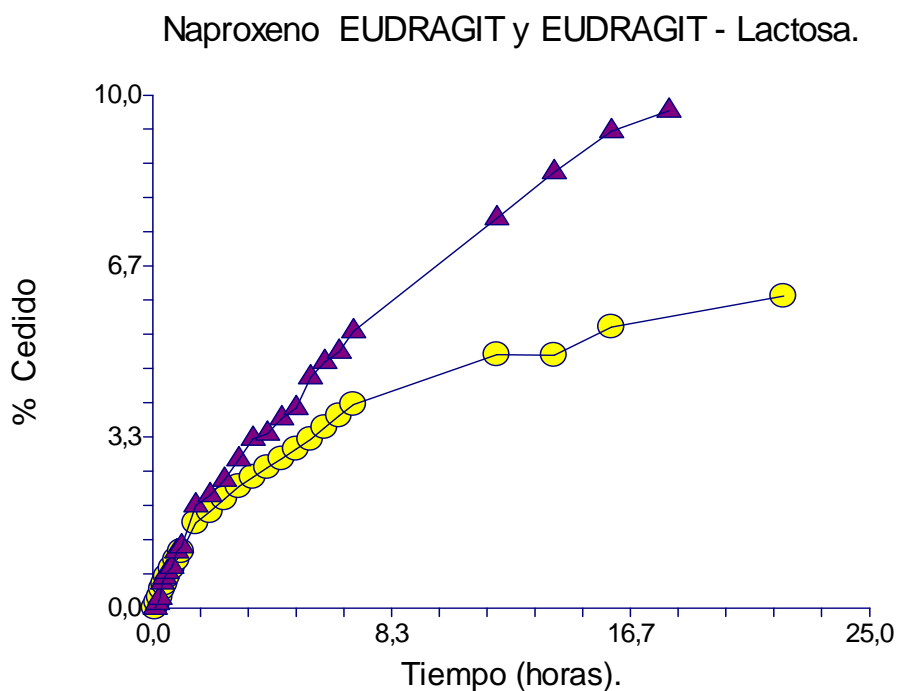
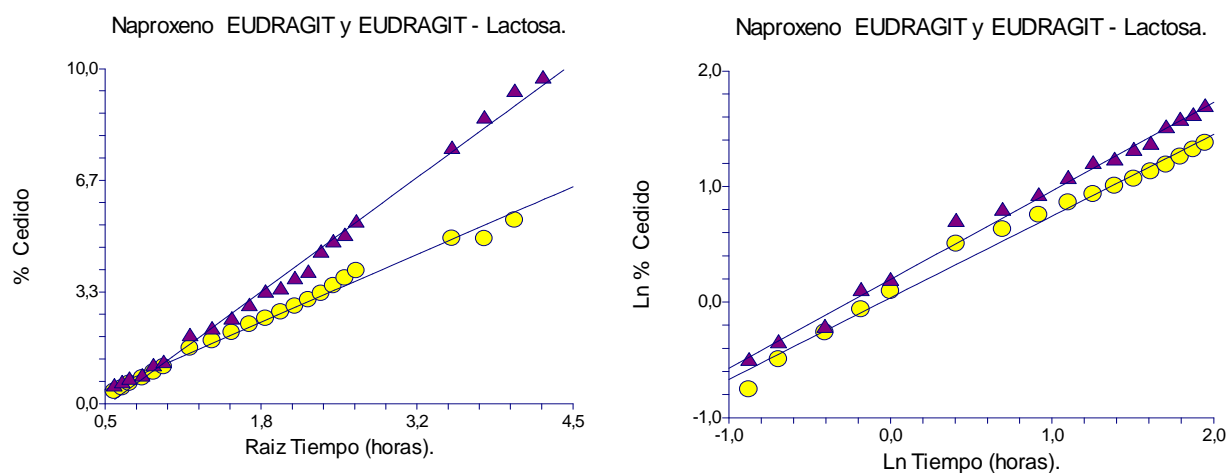


Figura IX-105. Porcentaje de Naproxeno cedido en función del tiempo en las formulaciones EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-53 y IX-54 y la figura IX-105 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión máxima es muy baja, 6,08 % y 9,07 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA respectivamente.

La figura IX-106 representa el modelo de Higuchi, % de naproxeno liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo.



Figuras IX-106 y IX-107. Naproxeno. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

En las matrices de EUDRAGIT® RS PO este modelo se ajusta bien en todo el intervalo de tiempo estudiado, excepto para $t = 1320$ minutos.

El modelo de Peppas (Figura IX-107) se ajusta bien a partir de $t = 25$ minutos. Existe un retardo inicial en la liberación en ambos tipos de matrices, y las cantidades cedidas son inferiores a las predichas por el modelo.

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

CAPITULO IX. RESULTADOS

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® RS PO	HIGUCHI	1,539	-0,402	0,990	0-960	0-5,48
	PEPPAS	0,651	0,059	0,977	25-960	0,47-5,48
EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA	HIGUCHI	2,503	-1,198	0,991	0-1080	0-9,7
	PEPPAS	0,743	0,205	0,994	25-1080	0,6-9,7

Comparando el comportamiento del naproxeno en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – lactosa:

- 1) Aunque las cantidades cedidas son muy bajas (< 10 %) existen diferencias en el tiempo de cesión, ya que los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO – lactosa liberan mayor cantidad de principio activo y a mayor velocidad.
- 2) El modelo de Higuchi se cumple en un intervalo de tiempo mayor.

El valor del exponente n del modelo de Peppas, que corresponde a la pendiente, está comprendido entre 0,45 y 0,89 para las matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO - lactosa, lo que indica que han intervenido los fenómenos de erosión y difusión en la liberación del principio activo desde la matriz polimérica. La erosión es más importante en los comprimidos con lactosa.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

CAPITULO IX. RESULTADOS

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a, b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*		
EUDRAGIT® RS PO	-0,116	2,002	-0,728	-0,365	1,345	0,997	0-1320
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	0,179	1,734	-0,624	0,316	0,689	0,998	0-1080

Los coeficientes del modelo de Sahlin – Peppas son estadísticamente significativos en ambas matrices, pero la constante a es negativa. En las matrices de EUDRAGIT® RS PO el valor es muy próximo a cero, lo que indica predominio de la difusión. Esto se comprueba observando el valor del coeficiente estandarizado b^* , que es mucho mayor que a^* .

En el caso de las matrices de EUDRAGIT® RS PO – lactosa, la relación entre los coeficientes estandarizados ($b^*/a^* = 0,689/0,316$) indica que la aportación de la difusión es doble que la de la erosión.

CAPITULO IX. RESULTADOS

La siguiente figura muestra buena correlación entre los valores experimentales y calculados, tanto en las matrices de EUDRAGIT® RS PO como en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa.

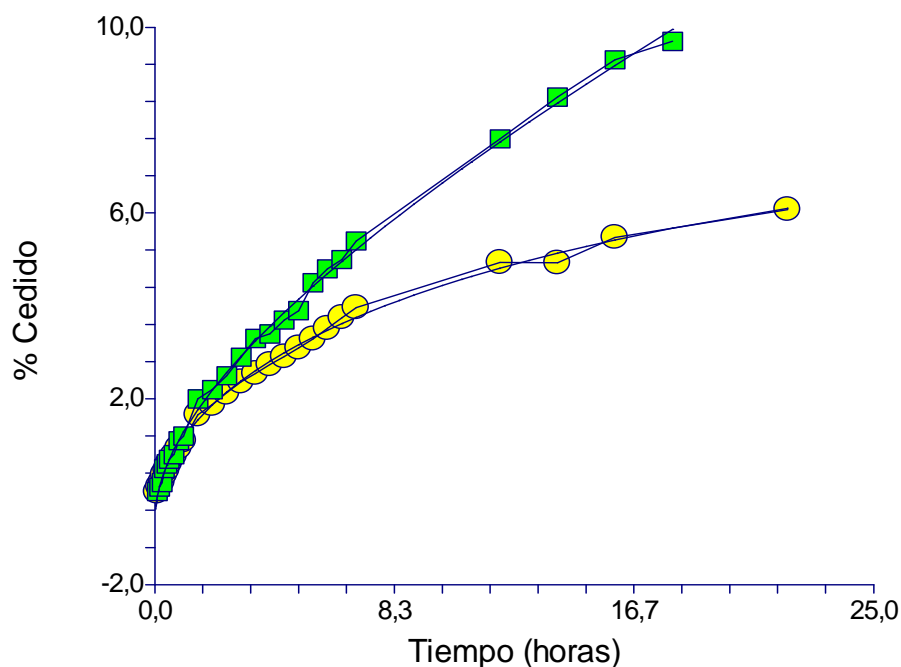


Figura IX-108. Naproxeno. Valores experimentales y calculados con el Modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

IBUPROFENO EN MATRICES DE EUDRAGIT® RS PO Y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

En las tablas IX-55 y IX-56 se recogen las cantidades cedidas acumuladas de principio activo cedido en función del tiempo, la absorbancia promedio de ibuprofen corregida (VII-1) y el coeficiente de variación, expresado en tanto por ciento, de las nueve medidas utilizadas en cada experimento.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-55. Ibuprofeno. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
120	0,08	0,033	4,0
180	0,88	0,064	15,2
240	0,93	0,066	2,2
270	1,27	0,079	19,9
510	1,91	0,104	8,9
570	2,35	0,121	4,3
630	2,20	0,116	12,3
690	2,13	0,113	10,0
1500	3,52	0,167	9,4
1560	3,64	0,172	3,3

Tabla IX-56. Ibuprofeno. Cantidad cedida en función del tiempo, absorbancia media corregida y coeficiente de variación en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

TIEMPO (min.)	CANTIDAD CEDIDA (mg)	ABSORBANCIA MEDIA CORREGIDA	COEFICIENTE DE VARIACION (%)
60	0,16	0,036	7,3
90	0,39	0,045	15,0
120	0,65	0,055	9,0
150	1,06	0,071	13,5
180	1,50	0,088	2,8
210	1,63	0,093	8,1
240	2,25	0,118	7,6
270	2,13	0,113	6,7
300	2,23	0,117	6,0
330	2,37	0,122	7,1
510	4,00	0,186	8,1
570	3,96	0,184	10,9
630	3,91	0,182	0,3
690	3,95	0,184	0,3
1500	6,49	0,283	1,0
1560	6,56	0,286	0,7

La figura IX-109 representa el porcentaje de ibuprofeno cedido en función del tiempo en las formulaciones estudiadas. (Entre 0-1560 minutos)

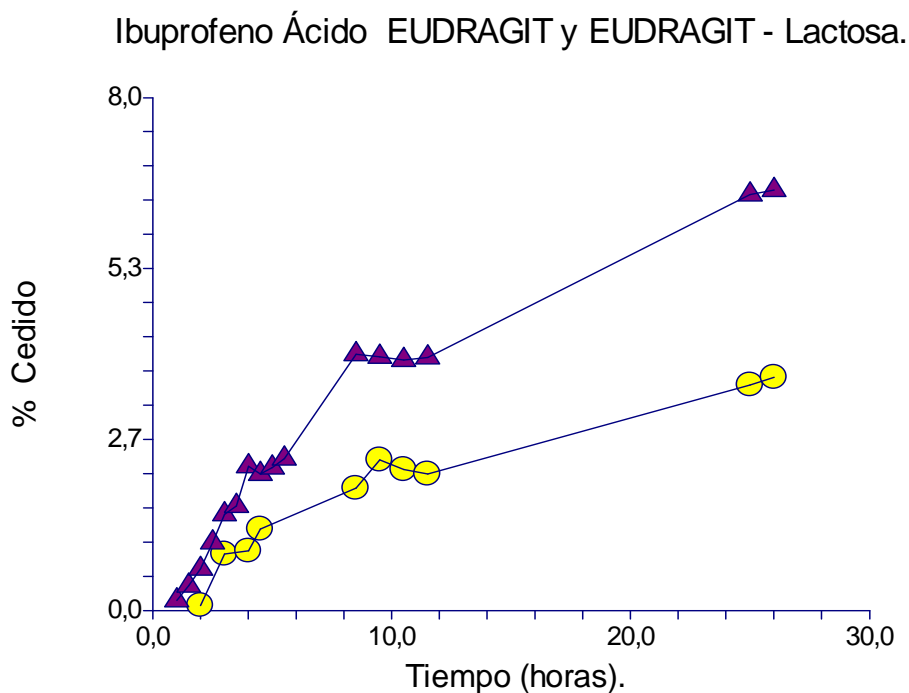


Figura IX-109. Porcentaje de Ibuprofeno cedido en función del tiempo en las formulaciones EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA (▲).

A partir de las Tablas IX-55 y IX-56 y la figura IX-109 se observa que:

- La gráfica no es lineal por lo que no representa un proceso de orden cero.
- La cesión máxima es muy baja, 3,64 % y 6,56 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA, respectivamente. La lactosa aumenta el porcentaje liberado, pero no llega al 10% de la dosis.

CAPITULO IX. RESULTADOS

La figura IX-110 representa el modelo de Higuchi, % de ibuprofeno liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo (0-1560 min.) Se aprecia que hay un retardo inicial en la cesión en ambos tipos de matrices, y esos puntos no se ajustan bien al modelo.

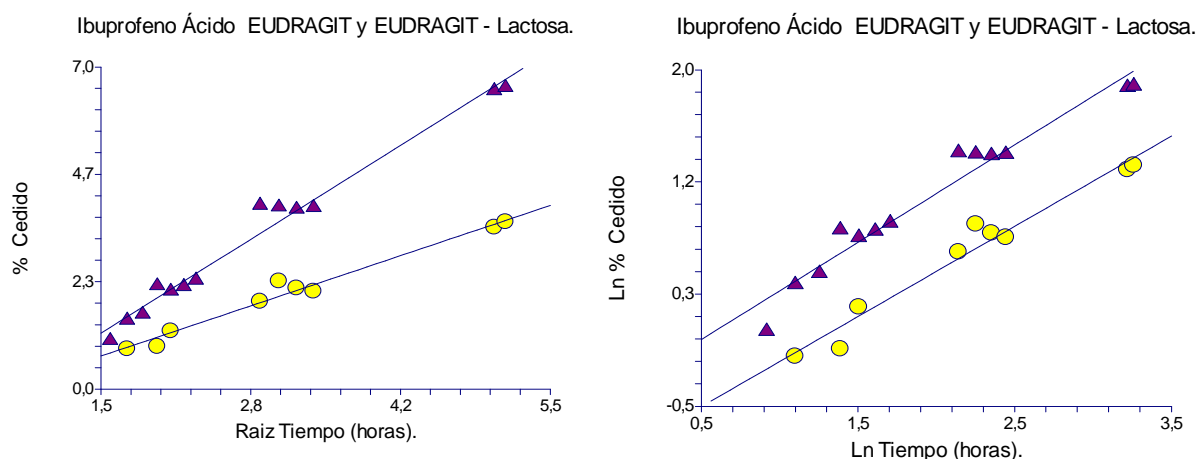


Figura IX-110 y IX-111. Ibuprofeno. Modelos de Higuchi (izquierda) y Peppas (derecha). HPMC (●) y HPMC – LACTOSA (▲).

La figura IX-111 muestra el modelo de Peppas donde se representa el logaritmo neperiano del % liberado frente al logaritmo neperiano del tiempo en el intervalo de tiempo estudiado. Los tiempos iniciales ($t= 0-120$ minutos) se desvían de la de la relación general.

Este modelo se ajusta entre 0-1560 min. La cesión máxima ha sido de 3,64 % y del 6,56 % en las matrices de EUDRAGIT® RS PO y en las de EUDRAGIT® RS PO – lactosa, respectivamente.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Cálculo de constantes de liberación.

En la siguiente tabla se recogen las pendientes y ordenadas de las regresiones lineales correspondientes a cada modelo, a partir de las cuales se obtienen las constantes de cesión. El tiempo utilizado en los ajustes se expresa en horas. La tabla también incluye el coeficiente de determinación r^2 y el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en el que se cumplen los modelos.

MATRIZ	MODELO	PENDIENTE	ORDENADA	r^2	TIEMPO (min.)	% LIBERADO
EUDRAGIT® PO	RS HIGUCHI	0,821	-0,558	0,992	0-1560*	0-3,64
	PEPPAS	0,667	-0,853	0,980	0-1560*	0-3,64
EUDRAGIT® PO – LACTOSA	RS HIGUCHI	0,823	-0,575	0,993	0-1560**	1,5-6,56
	PEPPAS	0,667	-0,261	0,985	150-1560**	1,5-6,56

* Excluyendo t= 570 min.

**Excluyendo t=510 min. y t=570min.

Comparando el comportamiento del ibuprofeno en matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – lactosa:

- 1) Aunque la cantidad total cedida es muy pequeña (<10%), existen diferencias en el tiempo de cesión, ya que los comprimidos de EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA liberan antes el principio activo.
- 2) El ajuste a los modelos de Peppas e Higuchi es similar.

CAPITULO IX. RESULTADOS

El exponente n del modelo de Peppas, que corresponde a la pendiente, se encuentra entre 0,45 y 0,89 para las matrices de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO - lactosa, pero es más cercano a $n=0,45$. Esto indica que la difusión es el mecanismo principal de liberación, con una menor contribución del mecanismo de erosión.

Por último se comprueba el modelo de Sahlin - Peppas (Ecuación VIII-10).

La siguiente tabla recoge los coeficientes de regresión a , b y c del modelo y el coeficiente de determinación r^2 . Se incluyen los coeficientes estandarizados a^* y b^* porque estos valores son proporcionales al peso real de las variables t y \sqrt{t} , relacionadas con los mecanismos de erosión y difusión, respectivamente. La tabla también muestra el intervalo de tiempo y porcentaje liberado en los que se cumple este modelo. Los tiempos utilizados en el ajuste se expresan en horas, como en los modelos anteriores.

MATRIZ	a	b	c	Coeficiente estandarizado		r^2	TIEMPO (min.)
				a^*	b^*		
EUDRAGIT® RS PO	-0,127	1,737	-1,957	-0,96	1,960	0,987	0-1560*
EUDRAGIT® RS PO LACTOSA	-0,07	2,047	-1,890	-0,308	1,297	0,993	0-1560**

* Excluyendo $t = 690$ min.

** Excluyendo $t = 510$ min.

La siguiente figura muestra buena correlación entre los valores experimentales y calculados, tanto en el caso de EUDRAGIT® RS PO como en el caso de EUDRAGIT® RS PO – lactosa

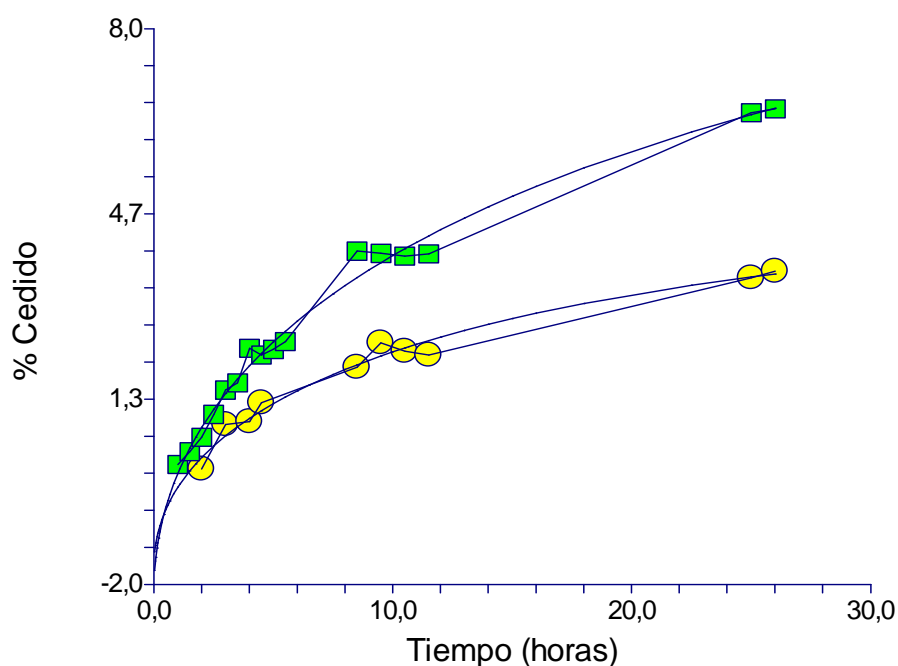


Figura IX- 112. Ibuprofeno. Valores experimentales y calculados con el Modelo de Sahlin – Peppas. EUDRAGIT® RS PO (●) y EUDRAGIT® RS PO – LACTOSA (■).

Los coeficientes de modelo de Sahlin – Peppas son significativos estadísticamente en ambas matrices, EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO – lactosa. En ambos casos se observa que el coeficiente a es negativo y próximo a cero.

Esto indica que la erosión es poco importante y que la difusión es el mecanismo predominante en la liberación, ya que el coeficiente estandarizado b^* es mucho mayor que el a^* .

Estos resultados concuerdan con el hecho de que el modelo de Higuchi, basado en la difusión, se cumple bien en ambas matrices.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Las siguientes Tablas resumen las constantes obtenidas con los modelos de Peppas, Higuchi y Sahlin-Peppas

Tabla IX-57. Constantes de modelo de Peppas en comprimidos de HPMC y HPMC-LACTOSA.

Principio Activo	HPMC		HPMC – LACTOSA	
	KP	N	KP	N
Ibuprofeno	1,31	0,96	2,00	1,25
Ácido Salicílico	4,39	0,99	5,58	0,90
Ácido Benzoico	16,02	0,78	24,51	1,00
Naproxeno	0,88	1,26	11,46	0,57
Indometacina	0,65	1,25	0,45	0,45
Ácido Niflúmico	0,96	1,04	1,85	1,12
Diclofenaco Sódico	15,45	0,80	15,64	0,78
Teofilina	13,58	0,69	16,36	0,75
Ácido Para-amino benzoico	19,28	0,58	76,93	0,79
Cafeína	15,32	0,59	20,41	0,65
Piroxicam	1,32	1,18	9,12	0,54
Salicilato Sódico	34,46	0,58	45,36	0,57
Benzoato Sódico	19,3	0,87	23,34	0,78
Ibuprofeno Sódico	15,33	0,76	20,98	0,74

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-58. Constantes de modelo Exponencial o de Peppas en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO y EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

Principio Activo	EUDRAGIT® RS PO		EUDRAGIT® RS PO	
	KP	N	KP	N
Ibuprofeno	0,42	0,60	0,77	0,66
Ácido Benzoico	3,94	0,78	11,41	0,78
Ácido Salicílico	5,54	0,51	9,96	0,81
Naproxeno	1,06	0,65	1,23	0,74
Indometacina	0,38	0,64	0,38	0,63
Ácido Niflúmico	0,76	0,59	0,80	0,66
Diclofenaco Sódico	24,83	0,74	N.A.	N.A.
Teofilina	15,65	0,54	26,76	0,60
Ácido Para- amino benzoico	13,94	0,58	19,68	0,54
Cafeína	39,37	0,82	N.A.	N.A.
Piroxicam	0,99	0,53	1,14	0,60
Salicilato Sódico	41,60	0,37	78,80	0,38
Benzoato Sódico	40,20	0,62	78	0,70
Ibuprofeno Sódico	301	0,90	N.A.	N.A.

N.A. = No aplicable

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-59. Constantes Kh del modelo de Higuchi en comprimidos de HPMC y HPMC-LACTOSA.

Principio activo	HPMC	HPMC-La	EUDRAGIT	EUDRAGIT-La
Ibuprofeno	5,57	10,07	0,82	0,82
Ácido Benzoico	25,72	21,76	6,42	25,0
Ácido Salicilico	23,34	11,11	5,42	24,8
Naproxeno	10,11	14,68	1,60	2,50
Indometacina	3,87	3,13	0,48	0,57
Ácido Niflúmico	6,99	10,99	0,98	1,30
Diclofenaco Sódico	26,85	34,79	39,83	N.A
Teofilina	25,59	33,57	19,62	34,73
Ácido Para-amino benzoico	23,87	58,9	19,03	22,10
Cafeína	19,82	30,08	64,60	N.A.
Piroxicam	5,32	10,11	1,03	1,51
Salicilato Sódico	42,18	40,63	28,79	59,03
Benzoato Sódico	34,7	37,76	52,12	100,2
Ibuprofeno Sódico	30,59	38,60	N.A.	N.A.

N.A. = No aplicable

CAPITULO IX. RESULTADOS

Tabla IX-60. Coeficientes estandarizados a* y b* del modelo de Sahlin - Peppas en comprimidos de HPMC y HPMC-LACTOSA.

Principio Activo	HPMC		HPMC - LACTOSA	
	a*	b*	a*	b*
Ibuprofeno				
Ácido Benzoico	1,34	-0,36	-0,96	1,96
Naproxeno	0,27	0,72	0,11	0,88
Indometacina			0,3	0,95
Ácido Niflúmico	0,70	0,29	-0,36	1,34
Piroxicam			-0,30	1,28
Teofilina	0,24	0,75	-0,10	1,09
Ácido salicílico	0,69	0,31	0,39	0,61
Ácido Para-amino benzoico			-0,68	1,68
Cafeína	0,51	0,49	0,31	0,68
Diclofenaco Sódico	0,88	0,11	-0,72	1,71
Salicilato Sódico	0,24	0,75	0,40	0,59
Benzoato Sódico	0,24	0,75		
Ibuprofeno Sódico	0,21	0,78	0,51	0,48

Tabla IX-61. Coeficientes a* y b* del modelo de Sahlin - Peppas en comprimidos de EUDRAGIT Y EUDRAGIT-LACTOSA.

Principio Activo	EUDRAGIT		EUDRAGIT - LACTOSA	
	a*	b*	a*	b*
Ibuprofeno			-3,08	1,29
Ácido Benzoico	-0,96	1,96	0,71	0,28
Naproxeno	0,114	0,88	0,24	0,27
Indometacina	0,3	0,95	0,31	0,68
Ácido Niflúmico	-0,36	1,34	0,53	0,46
Piroxicam	-0,30	1,28	0,11	0,89
Teofilina	-0,10	1,09	0,36	0,63
Ácido salicílico	0,39	0,61	0,08	0,08
Ácido Para-amino benzoico	-0,68	1,68	0,09	0,9
Cafeína	0,31	0,68		
Diclofenaco Sódico	-0,72	1,71	-1,65	2,57
Salicilato Sódico	0,40	0,59	-0,64	1,62
Benzoato Sódico				
Ibuprofeno Sódico	0,51	0,48	-3,12	4,06

CAPITULO X. DISCUSIÓN

1. RELACIONES ENTRE CONCENTRACIÓN LIBERADA Y SOLUBILIDAD

La Tabla X-1 recoge la solubilidad de los principios activos en agua a 32° C y en las Figuras X-1 y X-2 se ordenan, de forma ascendente, los porcentajes cedidos de cada principio activo.

Tabla X- 1. Solubilidad de los principios activos.

	Salicilato sódico	PABA	Teofilina	Cafeína	Indometacina	Ibuprofeno	Ibuprofeno sódico
Solubilidad (mg/ml)	550,7	8,0	8,4	25,0	1,99	0,03	453,2
	Naproxeno	Niflúmico	Piroxicam	Diclofenaco sódico	Ácido Benzoico	Benzoato Sódico	Acido Salicilico
Solubilidad (mg/ml)	0,24	0,26	0,795	20,226	0,0610	403,79	3,3

Se observa que en todas las formulaciones estudiadas los principios activos más solubles y los derivados salinos se ceden casi en su totalidad, mientras que los fármacos menos solubles no se liberan por completo.

CAPITULO X. DISCUSIÓN

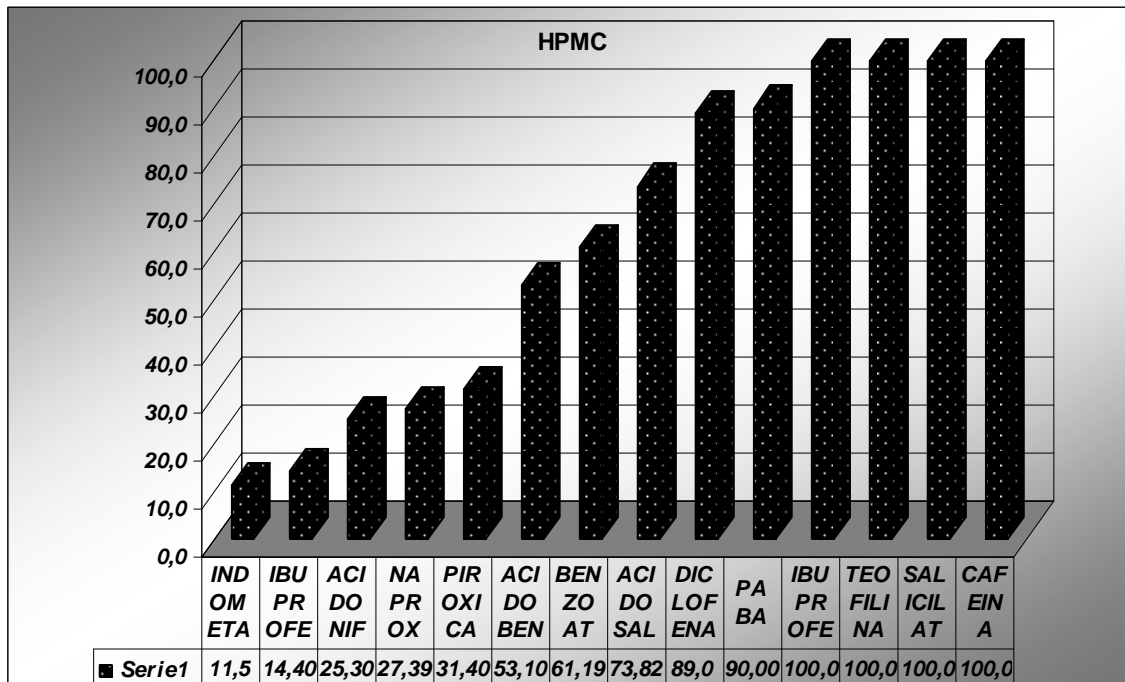


Figura X-1. Porcentajes liberados en comprimidos de HPMC.

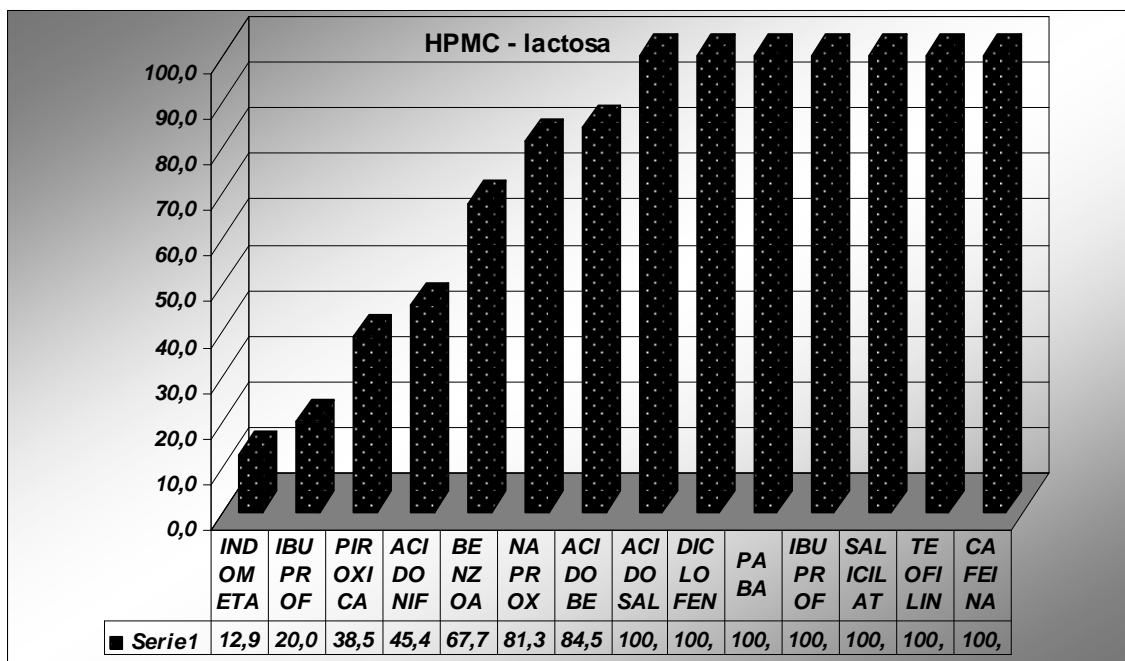


Figura X-2. Porcentajes liberados en comprimidos de HPMC - LACTOSA.

CAPITULO X. DISCUSIÓN

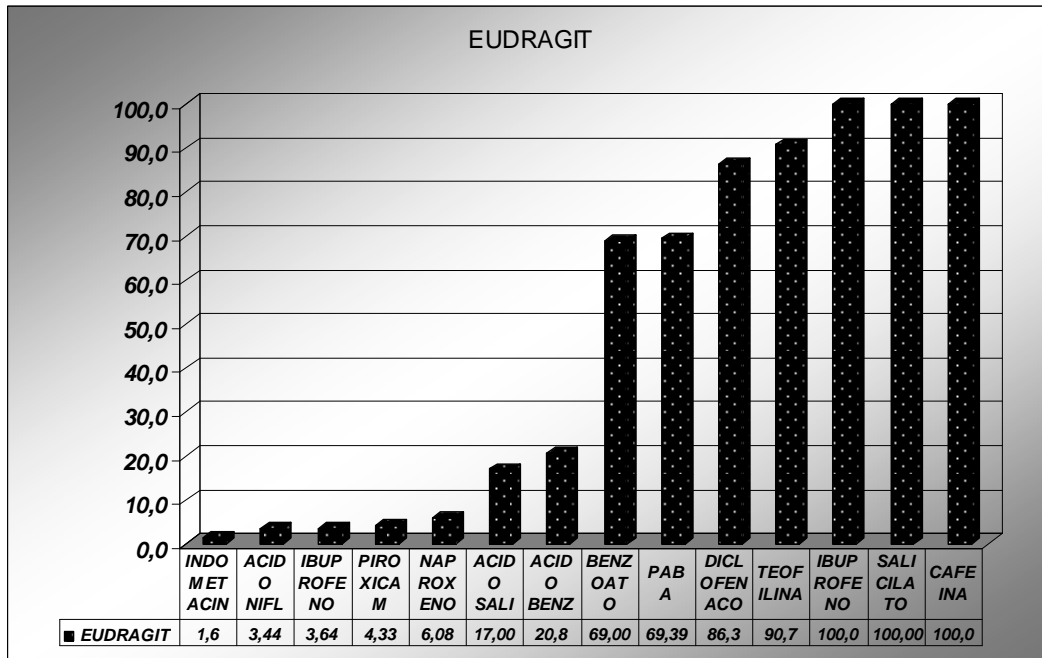


Figura X-3. Porcentajes liberados en comprimidos de EUDRAGIT® RS PO.

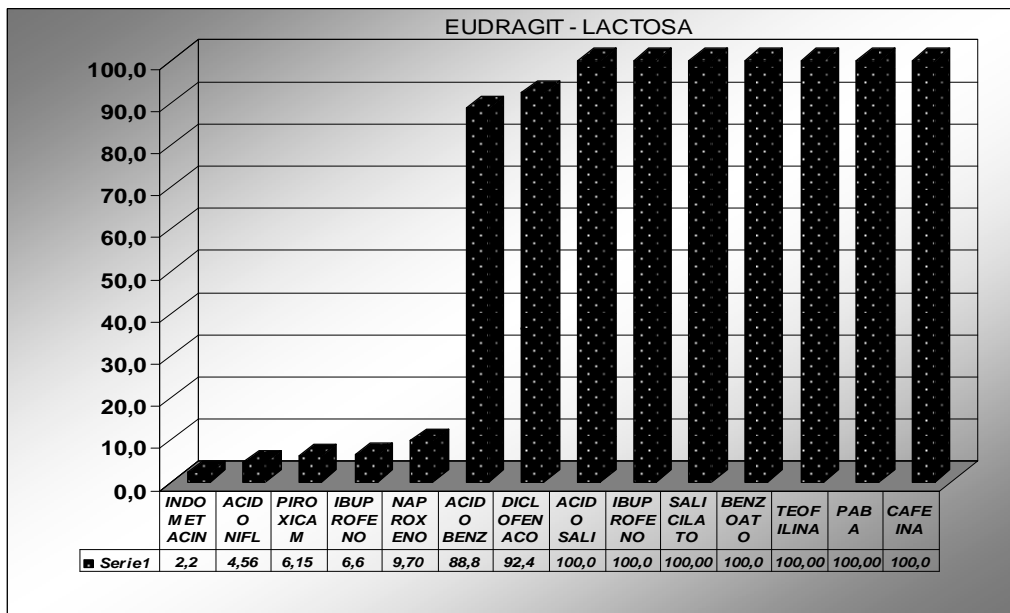


Figura X-4. Porcentajes liberados EUDRAGIT® RS PO - LACTOSA.

2. CURVAS DE CESIÓN

En las siguientes figuras (X-5 a X -18), se comparan las curvas de cesión de cada principio activo en los distintos tipos de formulaciones estudiadas.

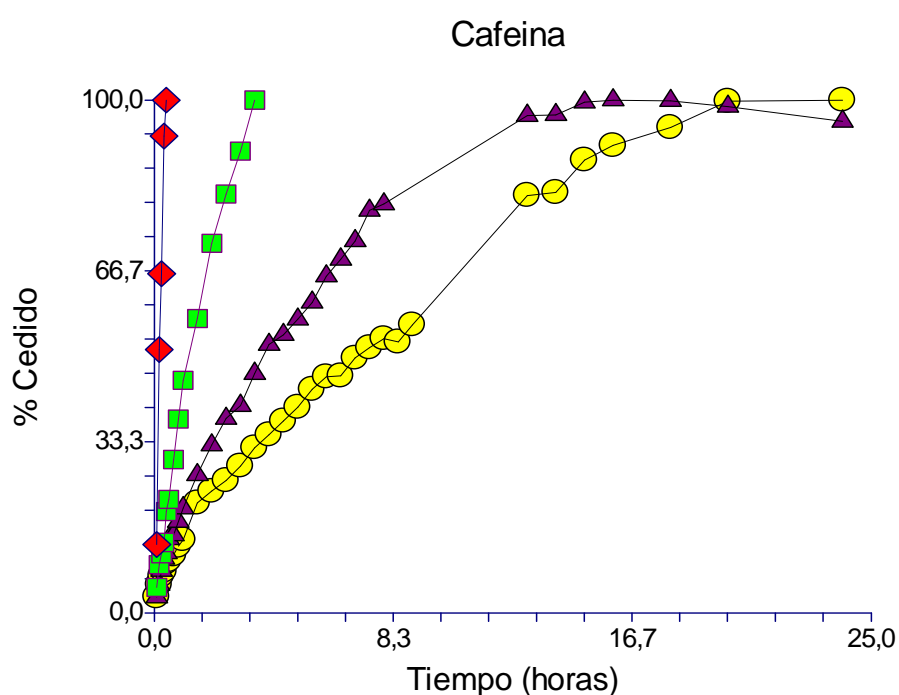


Figura X-5. Porcentaje de cafeína cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

La cafeína se libera en el 100% en todas las formulaciones. La cesión de los comprimidos de EUDRAGIT RS PO es mucho más rápida que en los de HPMC, y disminuye en el siguiente orden: Eudragit-La > Eudragit > HPMC-La > HPMC. La lactosa aumenta la velocidad de cesión en ambos tipos de polímeros.

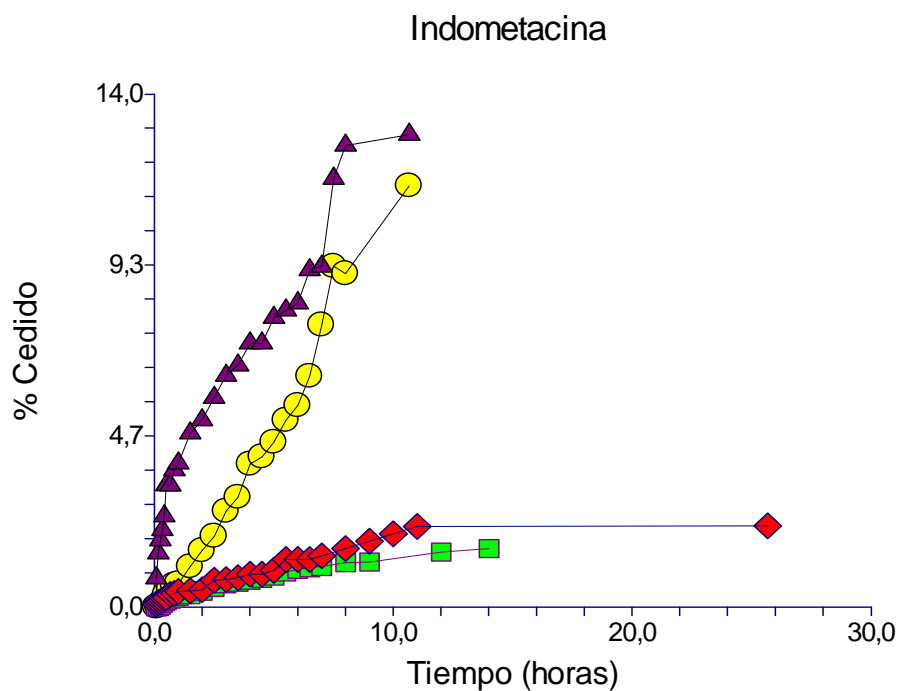


Figura X-6. Porcentaje de Indometacina cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

La Indometacina es el principio activo que se libera en menor proporción desde todos los tipos de matrices (entre 1,5-12 %). Al contrario que en la cafeína, la liberación es mayor en los comprimidos de HPMC, y disminuye en el siguiente orden: HPMC-La > HPMC > Eudragit ≥ Eudragit.

La introducción de lactosa incrementa la cesión en los comprimidos de HPMC, mientras que en las de EUDRAGIT RS PO no hay diferencias significativas.

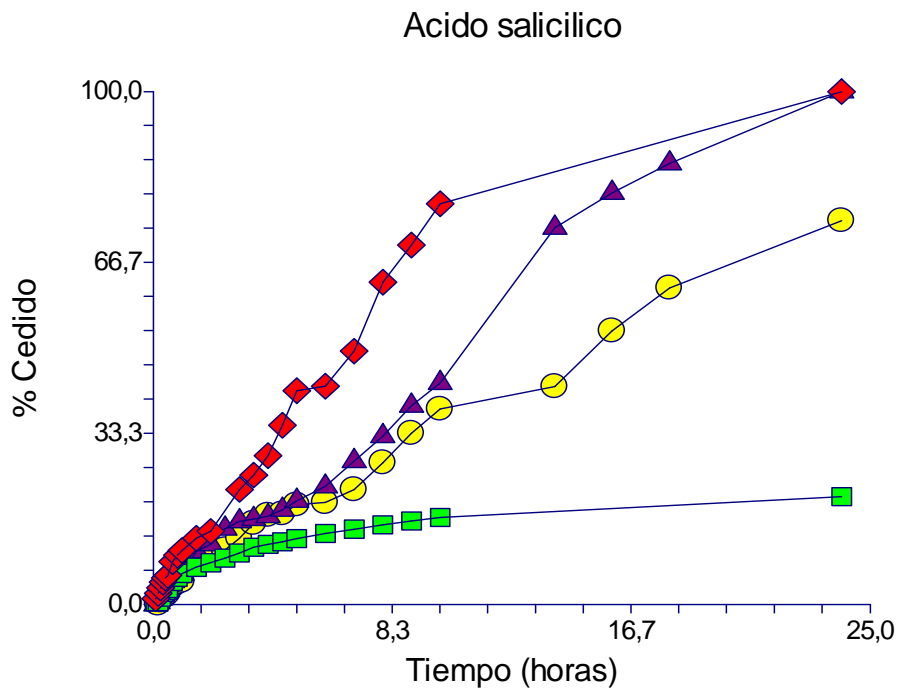


Figura X-7. Porcentaje de ácido salicílico cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

La cesión de ácido salicílico en las matrices de EUDRAGIT RS PO es un 54 % menor que en las de HPMC. La lactosa incrementa la velocidad de liberación en ambos polímeros y permite la liberación del 100% de la dosis. La velocidad de liberación disminuye en el siguiente orden: Eudragit-La > HPMC-La > HPMC > Eudragit.

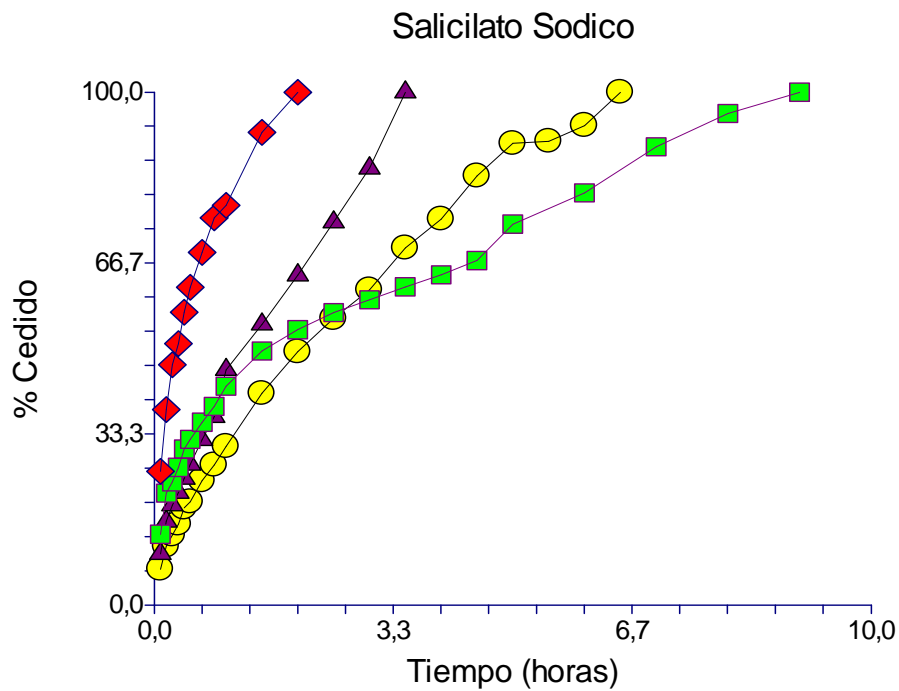


Figura X-8. Porcentaje de salicilato sódico cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

En la figura se aprecia que en todas las matrices se libera el 100 % de salicilato sódico. Las formulaciones que contienen lactosa ceden más rápidamente el principio activo. La mayor velocidad de cesión se obtiene en matrices de EUDRAGIT RS PO – lactosa, y disminuye en el siguiente orden: Eudragit-La > HPMC-La > HPMC > Eudragit.

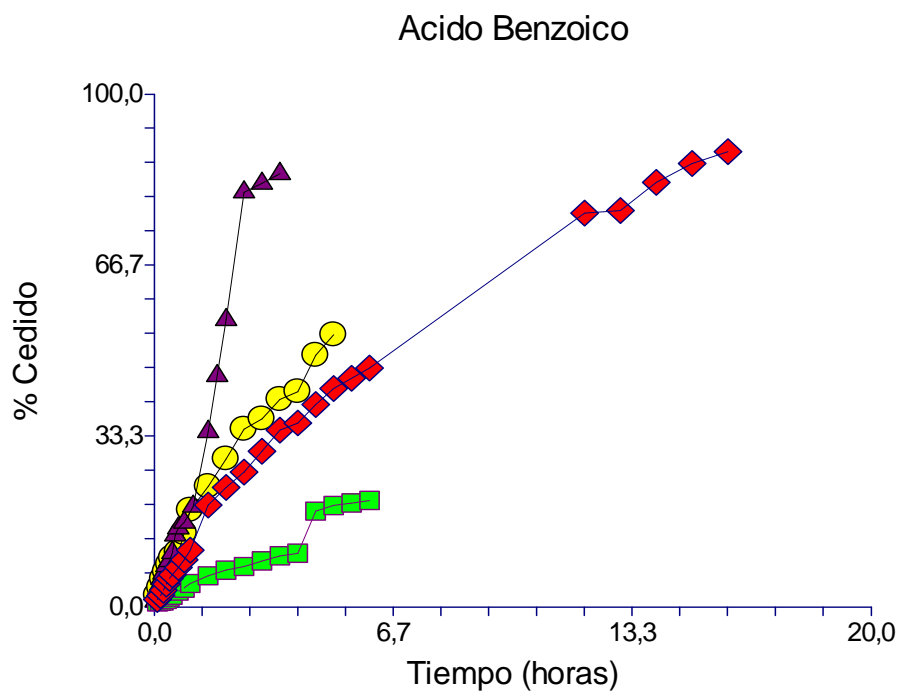


Figura X-9. Porcentaje de ácido benzoico cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

El ácido benzoico no se cede completamente en ninguna de las matrices. Las de HPMC liberan mayor cantidad (un 82% más) que las de EUDRAGIT RS PO. Como en el caso de la indometacina, la liberación disminuye en el siguiente orden: HPMC-La > HPMC > Eudragit - La ≥ Eudragit.

En las formulaciones con lactosa la liberación supera el 84 %, y se incrementa sobre todo en comprimidos de Eudragit (un aumento del 68%).

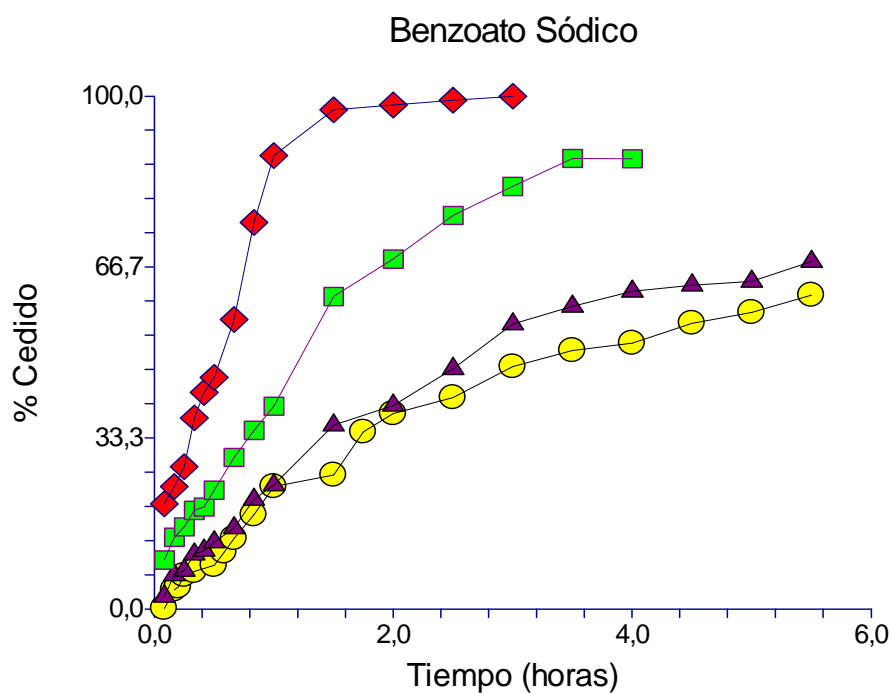


Figura X-10. Porcentaje de benzoato sódico cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

Las matrices de Eudragit y Eudragit – lactosa ceden el benzoato sódico en mayor cantidad y a mayor velocidad que las formulaciones de HPMC.

Como ocurre con la cafeína, la liberación disminuye en el siguiente orden: Eudragit-La > Eudragit > HPMC-La > HPMC. Este orden no coincide con el observado en el ácido benzoico.

La lactosa incrementa la cesión en un porcentaje similar en ambos polimeros (8 – 10 %).

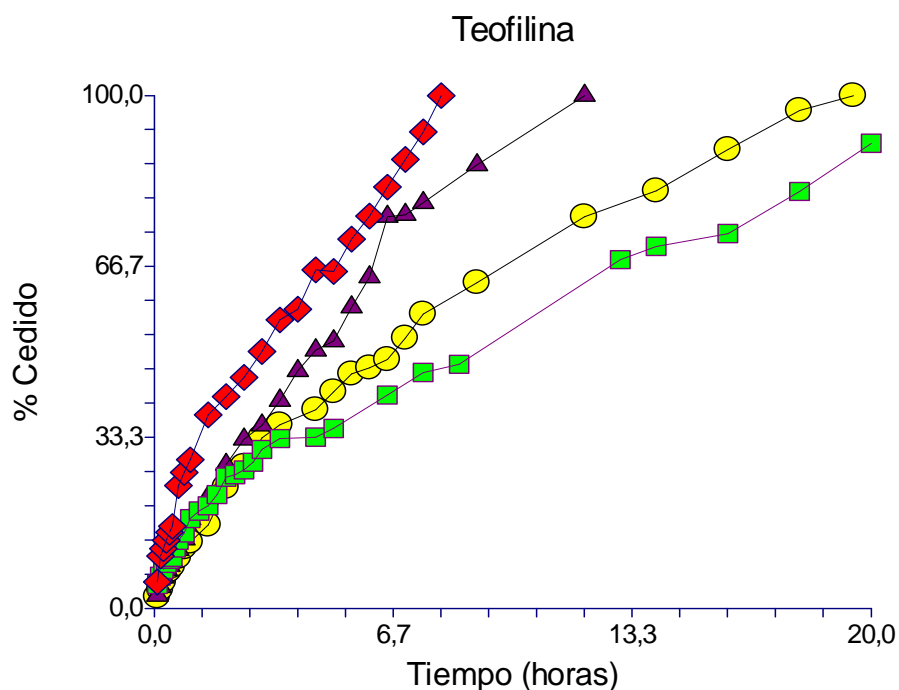


Figura X-11. Porcentaje de Teofilina cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

Todas las matrices ceden el 100 % de la dosis de teofilina excepto las de EUDRAGIT RS PO (91%). La velocidad de liberación disminuye en el siguiente orden: Eudragit-La > HPMC-La > HPMC > Eudragit. La lactosa incrementa la velocidad de cesión en ambos polímeros, en especial en los comprimidos de EUDRAGIT RS PO.

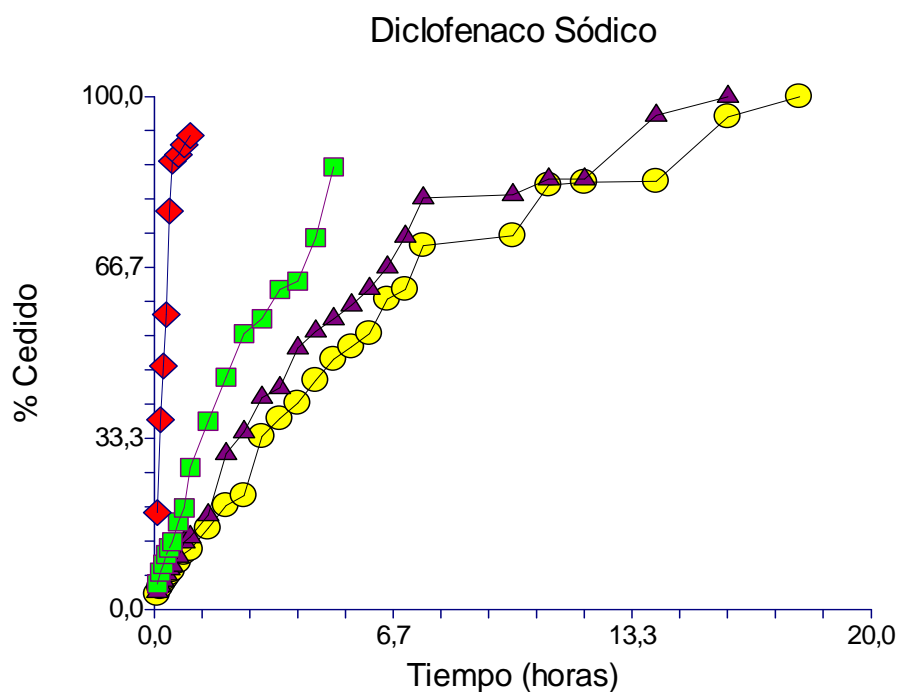


Figura X-12. Porcentaje de diclofenaco sódico cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

La cesión de diclofenaco sódico en comprimidos de EUDRAGIT RS PO es mucho más rápida que en los de HPMC, aunque la máxima cantidad liberada es similar (86 y 89%). La lactosa aumenta de la velocidad de cesión, en particular en las matrices de EUDRAGIT RS PO. La velocidad de liberación disminuye en el mismo orden observado en la cafeína, ácido salicílico y benzoato sódico: Eudragit-La > Eudragit > HPMC-La > HPMC.

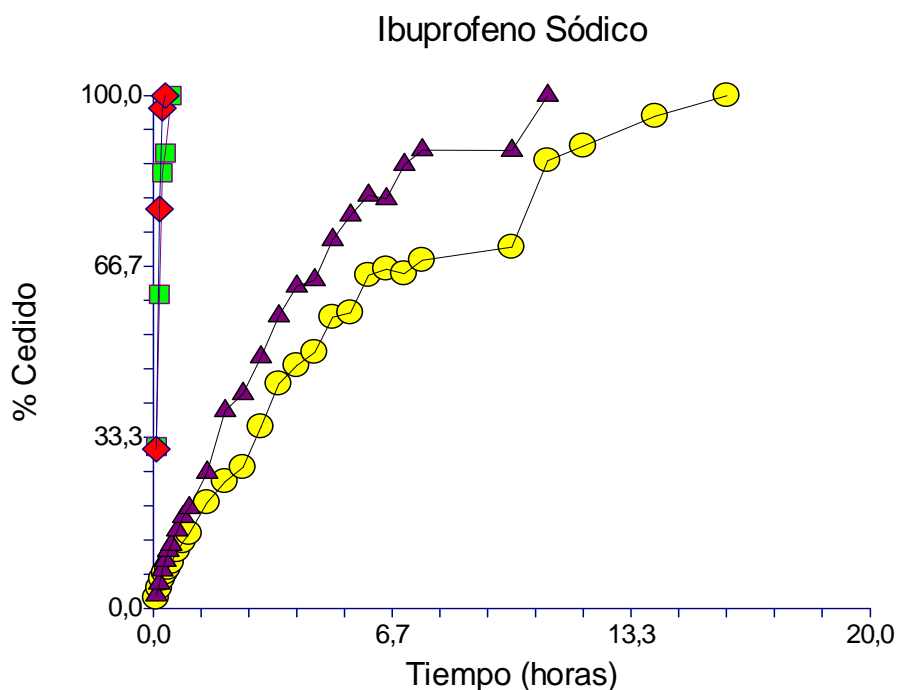


Figura X-13. Porcentaje de ibuprofeno sódico cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

En el caso del ibuprofeno sódico, existe una diferencia sustancial entre las matrices de HPMC y las de EUDRAGIT RS PO. En estas últimas la cesión es ultrarrápida en comparación con las de HPMC. El orden es el siguiente: Eudragit-La > Eudragit > HPMC-La > HPMC. La lactosa aumenta la velocidad de cesión en ambos tipos de matrices

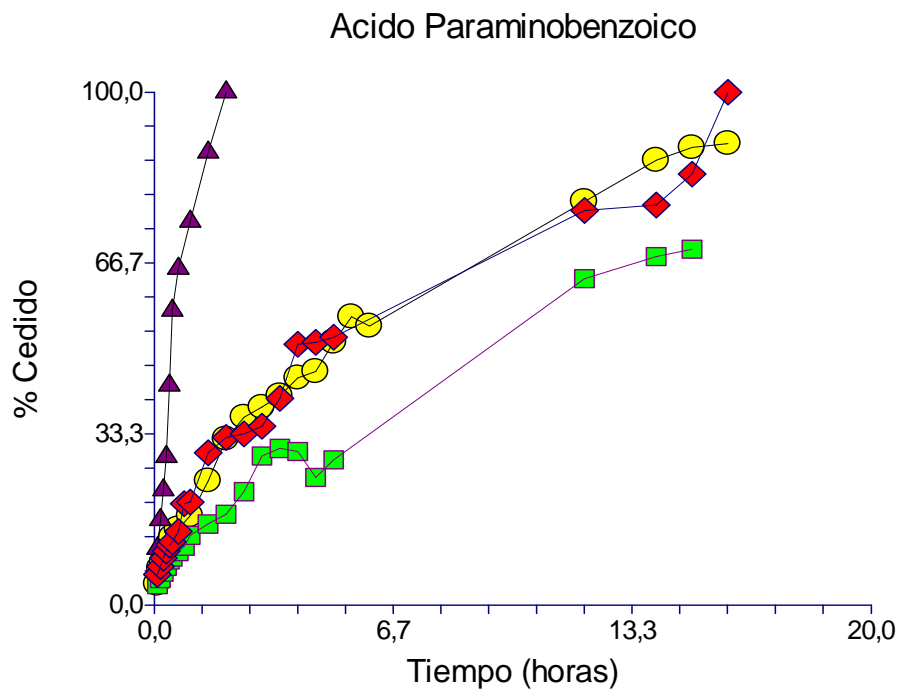


Figura X-14. Porcentaje de ácido p-aminobenzoico cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

Las matrices de HPMC ceden antes el ácido p-aminobenzoico que las de EUDRAGIT RS PO, y la velocidad de liberación se realiza en el siguiente orden: HPMC-La > HPMC ≈ Eudragit-La > Eudragit. La lactosa aumenta la velocidad de liberación, sobre todo en las formulaciones de EUDRAGIT RS PO.

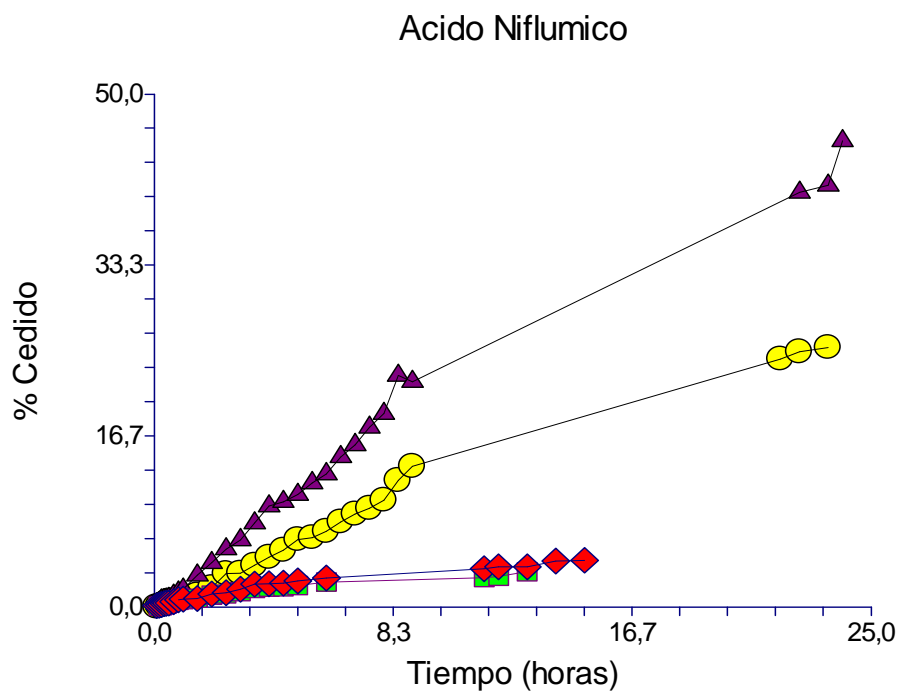


Figura X-15. Porcentaje de ácido niflúmico cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

Ninguna de las formulaciones libera completamente el ácido niflúmico. Las matrices de HPMC liberan el fármaco en mayor cantidad y a mayor velocidad que las de EUDRAGIT RS PO, de acuerdo con el siguiente orden: HPMC-La > HPMC > Eudragit-La > Eudragit. La lactosa aumenta la cantidad cedida de forma significativa en los comprimidos de HPMC, y en menor medida en los de Eudragit.

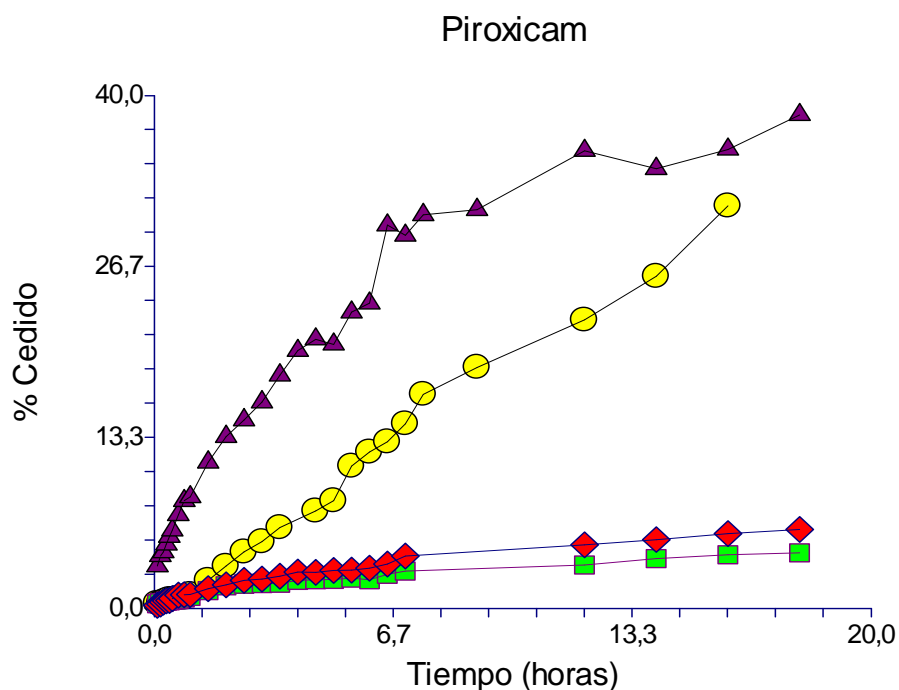


Figura X-16. Porcentaje de Piroxicam cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

Como se aprecia en la figura, los comprimidos de HPMC ceden mayor cantidad de piroxicam, y a mayor velocidad, que las de EUDRAGIT RS PO, de acuerdo con el siguiente orden: HPMC-La > HPMC > Eudragit-La > Eudragit. La lactosa aumenta moderadamente la magnitud y velocidad de liberación de este principio activo en ambos polímeros.

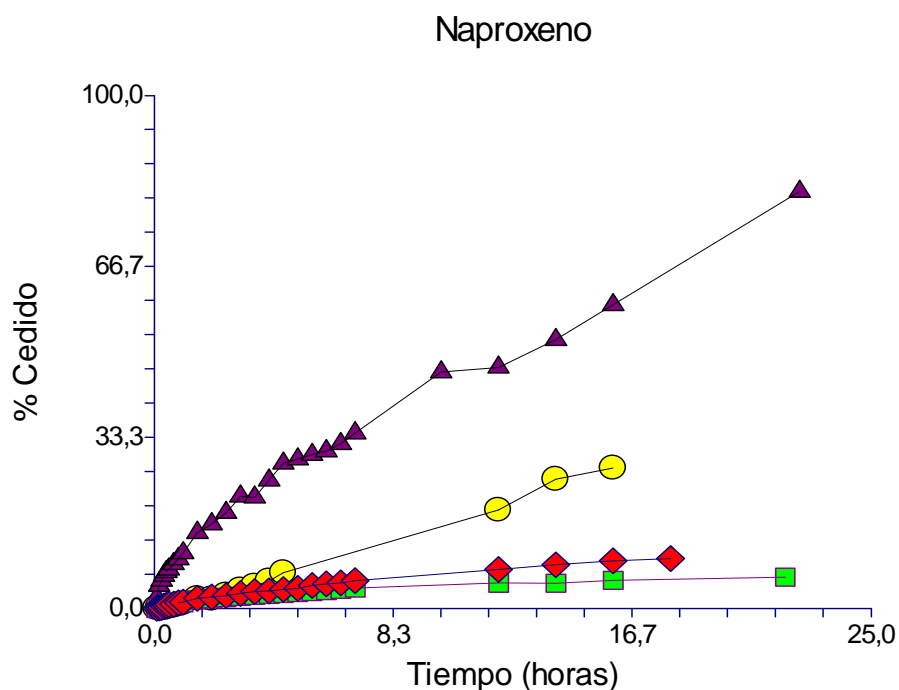


Figura X-17. Porcentaje de Naproxeno cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

De modo similar al piroxicam, las matrices de HPMC ceden mayor cantidad de naproxeno, y a mayor velocidad que las de EUDRAGIT RS PO, de acuerdo con el siguiente orden: HPMC-La > HPMC > Eudragit-La > Eudragit.

La lactosa incrementa la cantidad liberada y la velocidad de liberación, y este efecto es mayor en las formulaciones de HPMC.

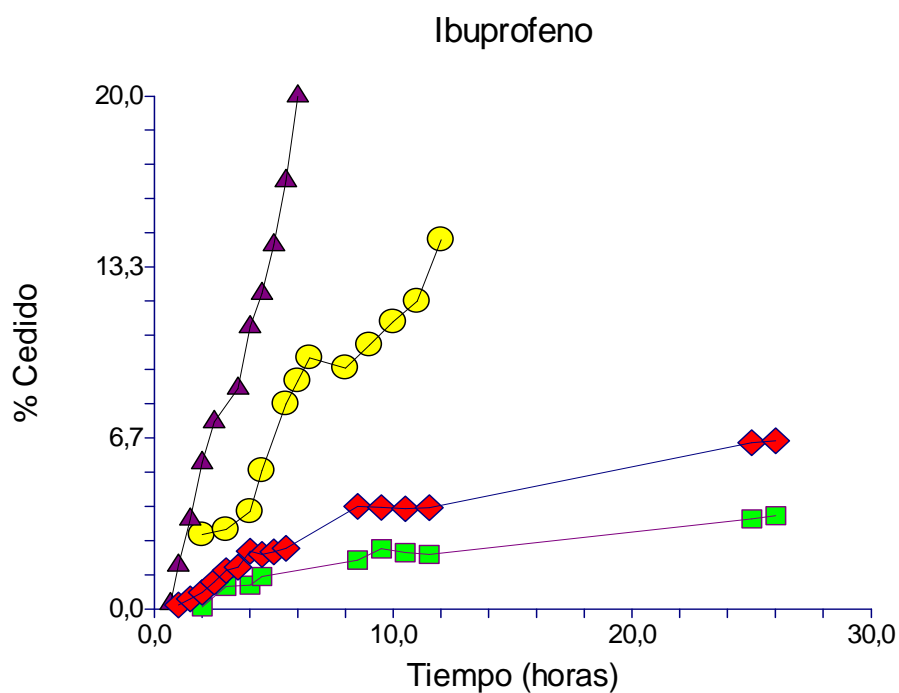


Figura X-18. Porcentaje de ibuprofeno cedido. HPMC (●), HPMC – LACTOSA (▲), EUDRAGIT RS PO (■), EUDRAGIT RS PO – LACTOSA (◆).

Junto con la indometacina, el ibuprofeno es el principio activo que se libera en menor cantidad en todas las formulaciones. Las matrices de HPMC ceden mayor cantidad que las de EUDRAGIT RS PO, aunque el porcentaje máximo liberado es muy bajo. La velocidad de liberación decrece en el siguiente orden: HPMC-La > HPMC > Eudragit-La > Eudragit.

La lactosa produce un aumento moderado en la cantidad de principio activo liberado así como en la velocidad de cesión.

En resumen, considerando la magnitud y velocidad de liberación en las matrices compuestas por diferente tipo de polímero, se pueden agrupar en dos clases:

a) Compuestos donde la velocidad de liberación es mayor en las matrices de Eudragit, y disminuye en el siguiente orden:

Eudragit-La > Eudragit > HPMC-La > HPMC

Cafeína, teofilina, benzoato sódico, ibuprofeno sódico, diclofenaco sódico.

b) Compuestos donde la velocidad de liberación es mayor en las matrices de HPMC, y disminuye en el siguiente orden:

HPMC-La > HPMC > Eudragit-La > Eudragit

Indometacina, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido niflúmico, piroxicam, naproxeno e ibuprofeno.

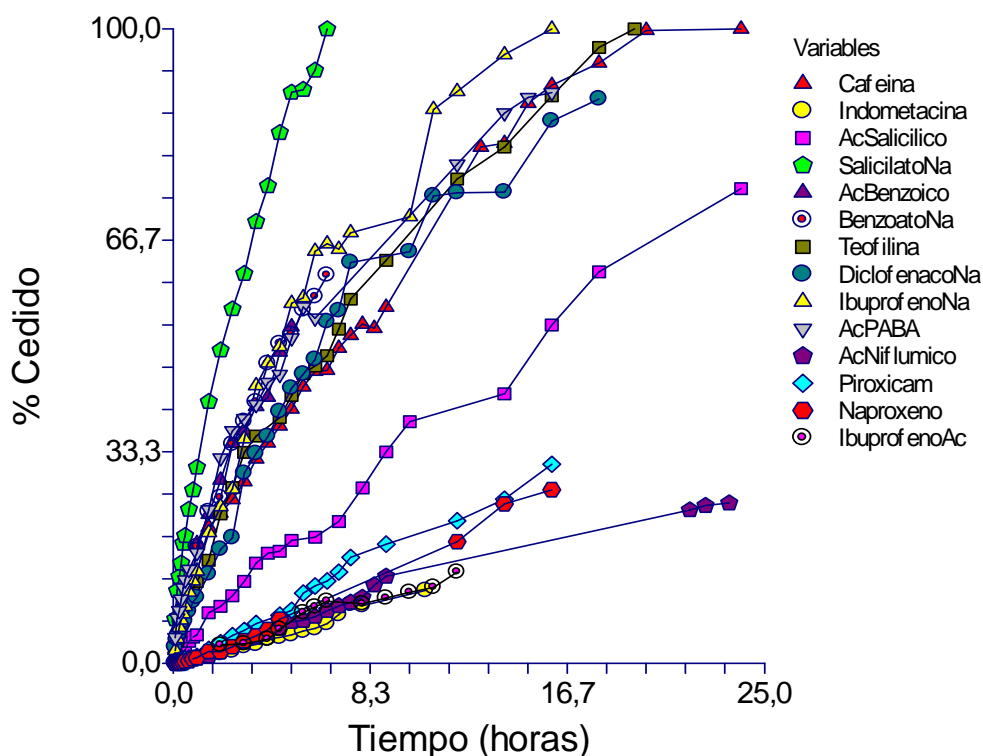
Estos compuestos poseen en su mayor parte diferente estructura química, y tienen en común la mayor o menor solubilidad en agua. En el grupo (a) se incluyen principios activos muy solubles como las sales, y otros de solubilidad intermedia y en el grupo (b) se encuentran principios activos poco solubles (< 1 mg/ml)

El salicilato sódico y el ácido salicílico no se incluyen en los grupos anteriores porque presentan un comportamiento diferente. La máxima velocidad de liberación se produce en las matrices de Eudragit-Lactosa, y desciende en el siguiente orden:

Eudragit-Lactosa > HPMC-La > HPMC > Eudragit

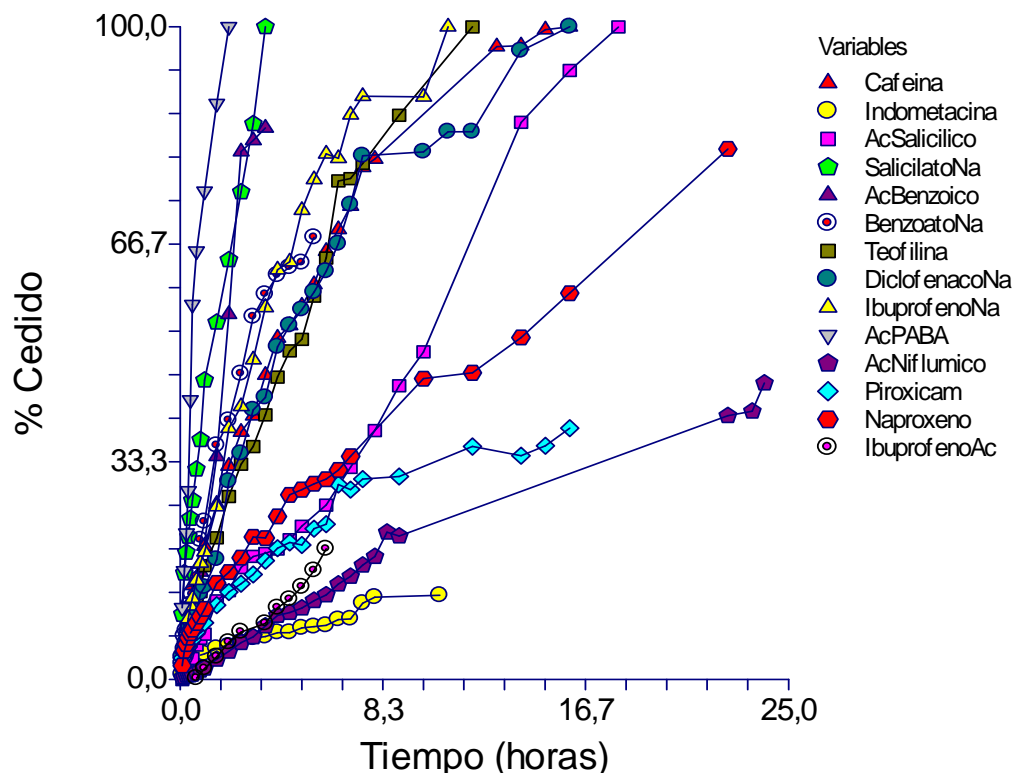
Las cuatro siguientes figuras comparan las curvas de cesión de todos los principios activos en función del tipo de matriz estudiada.

HPMC



En las matrices de HPMC los derivados sódicos de los principios activos como el salicilato sódico, benzoato sódico, ibuprofeno sódico, diclofenaco sódico se comportan de forma similar, liberando entre el 60-100% de principio activo. Las bases xanticas, cafeina y teofilina se liberan completamente, aunque la cesión no es tan rápida como en las sales. Por último, los principios activos menos polares y menos solubles en agua, presentan menor velocidad de liberación, y la cantidad liberada oscila entre 14-73%.

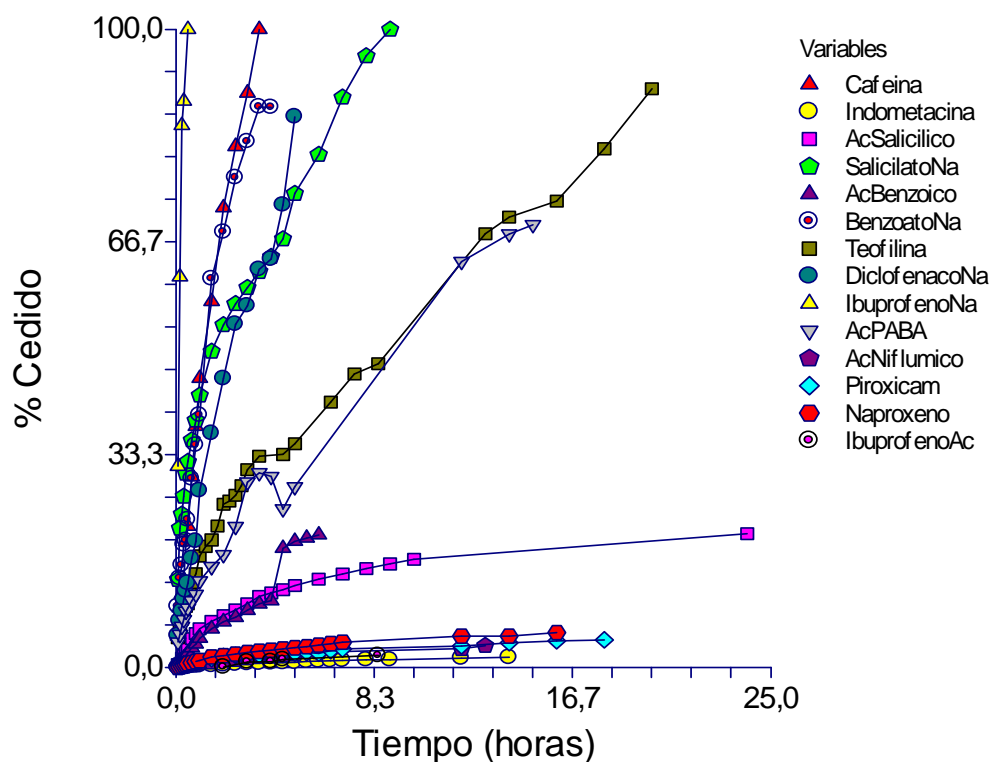
HPMC-LACTOSA



La tendencia es similar en las matrices de HPMC – lactosa: las bases xánticas, y los derivados sódicos se ceden en un 100%, y a mayor velocidad que en las matrices de HPMC. En este caso se incluye también el ácido salicílico cuya liberación se incrementa del 74% en HPMC al 100% en HPMC-La.

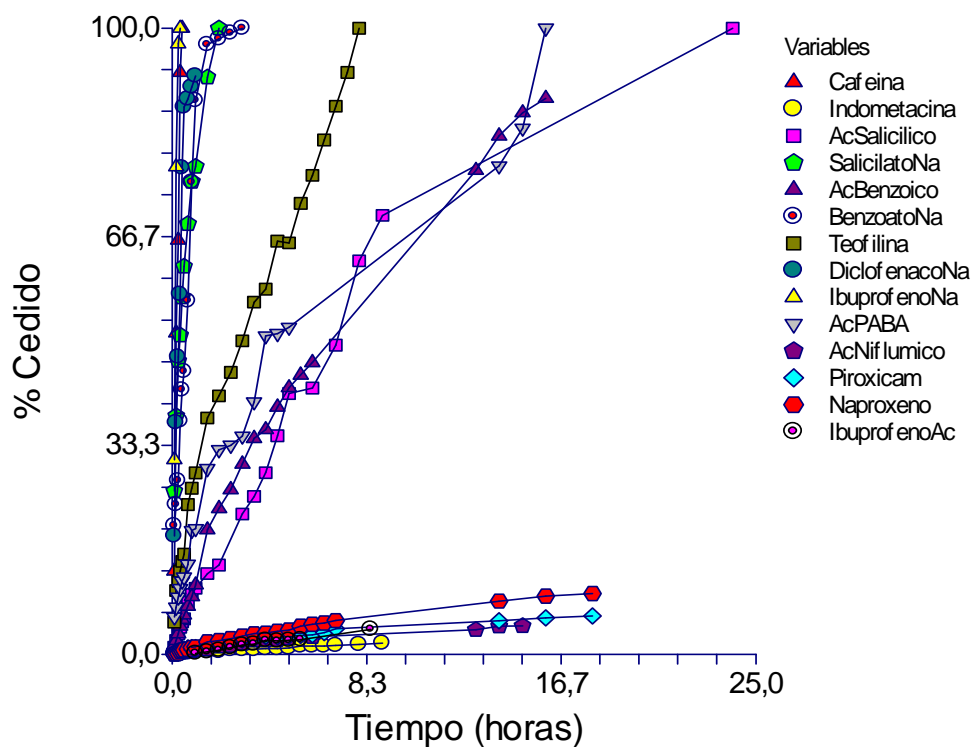
La indometacina, piroxicam, naproxeno, ibuprofeno, y ácido niflúmico liberan concentraciones inferiores al 100% de fármaco (entre 20-80%) y las velocidades de cesión son menores que las del grupo de las sales. No obstante, las velocidades de liberación son en todos los casos mayores que en matrices de HPMC sin lactosa.

EUDRAGIT



En las matrices de EUDRAGIT RS PO, los mayores porcentajes cedidos y velocidades de liberación (parte superior de la figura) corresponden a las sales, aunque el diclofenaco sódico y el benzoato sódico liberan menos del 100% (entre 86-88%). A este grupo también pertenece la cafeína. En la parte intermedia de la figura se sitúan las curvas correspondientes a la teofilina y ácido p-aminobenzoico, con velocidades de cesión intermedias. Por último, el ácido benzoico, indometacina, piroxicam, naproxeno, ibuprofeno, ácido salicilico y ácido niflumico presentan menores velocidades de cesión.

EUDRAGIT - LACTOSA



En las matrices de EUDRAGIT RS PO - lactosa, se observa que las sales, al igual que en las matrices de HPMC, HPMC – lactosa y EUDRAGIT RS PO, presentan las mayores velocidades de cesión, agrupándose en la parte superior de la Figura: salicilato sódico, benzoato sódico, ibuprofeno sódico, diclofenaco sódico. La cafeína también se incluye en este grupo.

La teofilina, ácido p-aminobenzoico, ácido benzoico y al ácido salicílico, ocupan una posición intermedia, con velocidades de cesión menores. Por último y con gran diferencia, se sitúan las curvas de la indometacina, piroxicam, naproxeno, ibuprofeno y el ácido niflumico, con velocidades de cesión mucho menores que las de los otros grupos de principios activos.

Si se compara el comportamiento de los principios activos en las diferentes matrices, se pueden establecer patrones similares. En todos los casos, la solubilidad y polaridad del principio activo influyen notablemente en la liberación, y determinan el orden cualitativo de velocidad de liberación, independientemente de la naturaleza de la matriz. Así, las sales y los fármacos más solubles en agua y más polares, se liberan en mayor cantidad y a mayor velocidad en todas las matrices.

3. RELACIONES ENTRE CESIÓN MÁXIMA EN LAS MATRICES

La Tabla X-II recoge los porcentajes máximos liberados en las matrices estudiadas. Se observa que la introducción de lactosa aumenta el porcentaje liberado tanto en las matrices de HPMC como en las de Eudragit.

Tabla X-II. Tanto por ciento máximo cedido en matrices de HPMC, HPMC-lactosa, Eudragit, Eudragit - lactosa.

Principio Activo	Numero	HPMC	HPMC – LACTOSA	EUDRAGIT	EUDRAGIT - LACTOSA
Ibuprofeno	1	14,4	20	3,6	6,5
Indometacina	2	11,5	12,8	1,6	2,5
Ácido benzoico	3	53,1	84,5	20,8	88,9
Naproxeno	4	27,4	81,3	6,0	9,7
Ácido niflúmico	5	25	45	3,4	4,5
Piroxicam	6	31,4	38,5	4,3	6,1
Teofilina	7	100	100	90,7	100
Ácido salicílico	8	73,8	100	16,9	100
Ácido para-aminobenzoico	9	90	100	69,3	100
Cafeína	10	100	100	100	100
Diclofenaco sódico	11	89	100	86	92,4
Salicilato sódico	12	100	100	100	100
Benzoato sódico	13	61,2	67,5	87,8	100
Ibuprofeno sódico	14	100	100	100	100

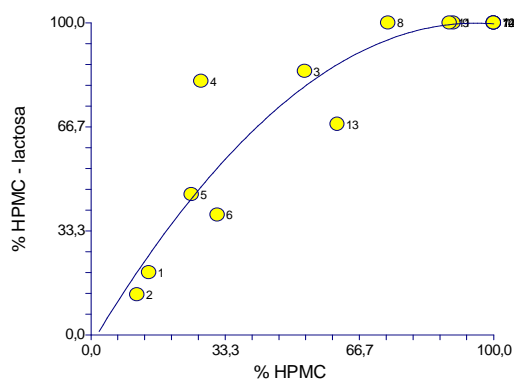


Figura X-19. Tanto por ciento máximo cedido en matrices de HPMC y HPMC- lactosa. (Tabla X-I I).

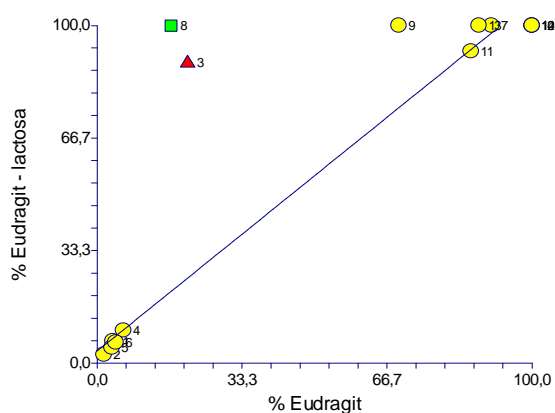


Figura X-20. Tanto por ciento máximo cedido en matrices de Eudragit y Eudragit- lactosa. (Tabla X-I I).

La Figura X-19 muestra una relación no lineal ascendente ($r^2 = 0,99$) entre los porcentajes máximos liberados en las matrices de HPMC y HPMC-lactosa. El naproxeno es el compuesto que más se desvía de esta relación.

Tanto las matrices de Eudragit como las de Eudragit-lactosa liberan el 100% de los ácidos salicílico y p-aminobenzoico y de todas las sales, excepto el diclofenaco sódico (Figura X-20). En los fármacos que se liberan en proporción menor del 100%, la adición de lactosa genera un aumento lineal del porcentaje máximo cedido ($r^2 = 0,97$), a excepción del ácido benzoico, que se desvía de esta relación.

En la Figura X-21 se aprecia una relación ascendente entre los porcentajes máximos de fármaco cedidos a partir de matrices de HPMC y de Eudragit, que se puede representar mediante un polinomio de 2º grado ($r^2 = 0,988$). Se excluyen el ácido salicílico y el benzoato sódico.

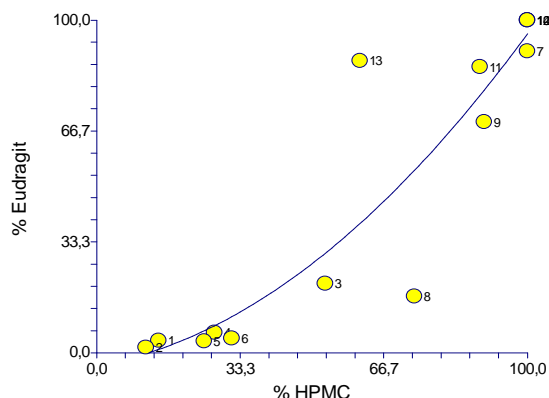


Figura X-21. Tanto por ciento máximo cedido en matrices de HPMC y EUDRAGIT. (Tabla X-II).

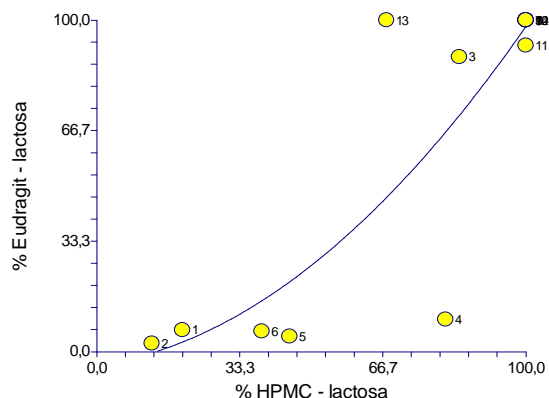


Figura X-22. Tanto por ciento máximo cedido en matrices de HPMC -lactosa y EUDRAGIT -lactosa. (Tabla X-II).

La relación entre las cesiones máximas en ambos polímeros es similar en el caso de las matrices con lactosa y también está representada por un polinomio de segundo grado ($r^2 = 0,972$), como se aprecia en la Figura X-22. El benzoato sódico y el naproxeno son los fármacos que más se desvían de esta correlación.

Las buenas correlaciones obtenidas entre la cesión de dos polímeros de distinta naturaleza indica que las propiedades fisicoquímicas del fármaco influyen notablemente en la liberación, en mayor medida que las propiedades de los polímeros.

4. RELACIONES ENTRE CESIÓN MÁXIMA Y LOS PARÁMETROS DE SOLUBILIDAD.

En la tabla siguiente se recogen los parámetros de solubilidad de Hildebrand (δ) y los parámetros parciales dipolar (δ_p), de enlace de hidrogeno(δ_h), ácido (δ_a), y básico (δ_b), así como los porcentajes máximos cedidos en las matrices estudiadas.

Tabla X-III. Parámetros de solubilidad de Hildebrand y parámetros parciales de los principios activos y porcentajes máximos liberados

Principio Activo	Nº	δ	δ_p	δ_h	δ_a	δ_b	HPMC	HPMC – lactosa	Eudragit	Eudragit – lactosa
Ibuprofeno	1	19,4	7,6	7,2	5,3	4,8	14,4	20	3,6	6,5
Indometacina	2	22,3	-	-	-	-	11,5	12,8	1,6	2,5
Ácido benzoico	3	22,9	10,1	10,7	9,2	6,2	53,1	84,5	20,8	88,9
Naproxeno	4	23,3	13,4	11,7	12,3	3,9	27,4	81,3	6,0	9,7
Ácido niflúmico	5	23,7	12,1	11,7	13,9	4,6	25	45	3,4	4,5
Piroxicam	6	24,9	21,3	6,5	3,0	7,1	31,4	38,5	4,3	6,1
Teofilina	7	25,2	14,6	10,6	8,7	6,5	100	100	90,7	100
Ácido salicílico	8	25,5	12,4	14,6	14,4	7,4	73,8	100	16,9	100
Ácido Para-aminobenzoico	9	26,6	14,3	14,4	12,6	8,2	90	100	69,3	100
Cafeína	10	26,7	12	9,5	6,3	7,2	100	100	100	100
Diclofenaco sódico	11	29,8	18,0	13,4	9,8	9,2	89	100	86	92,4
Salicilato sódico	12	31,2	18,2	19,0	18,2	9,9	100	100	100	100
Benzoato sódico	13	35,8	29,1	13,0	6,8	8,2	61,2	67,5	87,8	100
Ibuprofeno sódico	14	38,5	17,8	29,3	-	-	100	100	100	100

1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA

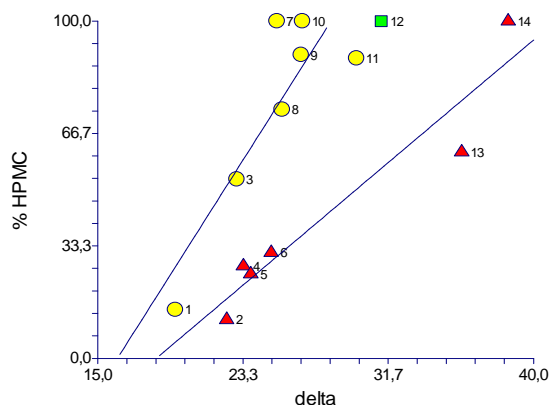


Figura X-23. Relaciones lineales entre δ y el máximo liberado en matrices de HPMC. (Tabla X-III).

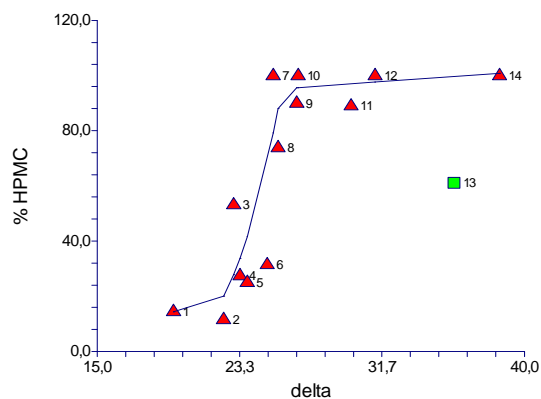


Figura X-24. Relación cuadrático-lineal entre δ y el tanto por ciento máximo liberado en matrices de HPMC (Tabla X-III).

La relación entre el tanto por ciento máximo liberado a partir de matrices de HPMC y el parámetro de solubilidad de Hildebrand se puede dividir en dos grupos (Figura X-23). En la recta superior se sitúan la cafeína, teofilina, los ácidos salicílico, p-aminobenzoico, benzoico y el diclofenaco sódico, que son principios activos con valores de solubilidad intermedios. Por otro lado se agrupan fármacos muy poco solubles: la indometacina, naproxeno, piroxicam y ácido niflúmico. A éstos últimos también se pueden asociar el Ibuprofeno sódico y el benzoato sódico, aunque estas sales son más solubles. El salicilato sódico no se ajusta bien a ninguna de estas correlaciones, y el ibuprofeno, que es un fármaco poco soluble, se ajusta bien a cualquiera de los dos grupos. Los coeficientes de determinación de estas rectas son $r^2=0,89$ y $0,90$, respectivamente.

CAPITULO X DISCUSIÓN

Si se consideran todos los datos conjuntamente, se puede establecer una relación cuadrático - lineal ($r^2 = 0,87$). (Figura 6).

$$\% \text{ HPMC (max)} = 1353,7 - 130,35 \delta + 3,16 \delta^2 \quad \text{para } \delta \leq 25,80$$

$$\% \text{ HPMC (max)} = 83,89 \delta + 0,44 \quad \text{para } \delta > 25,80$$

Las matrices de HPMC liberan el 100% de los fármacos con valores de $\delta > 25,80$. Se excluyen de esta relación el diclofenaco sódico, piroxicam y el benzoato sódico.

La cantidad máxima cedida en matrices de HPMC se puede relacionar también con el parámetro de solubilidad polar. Los principios activos se agrupan en torno a dos rectas (Figura X-25) siguiendo una tendencia similar a la observada con el parámetro de solubilidad de Hildebrand.

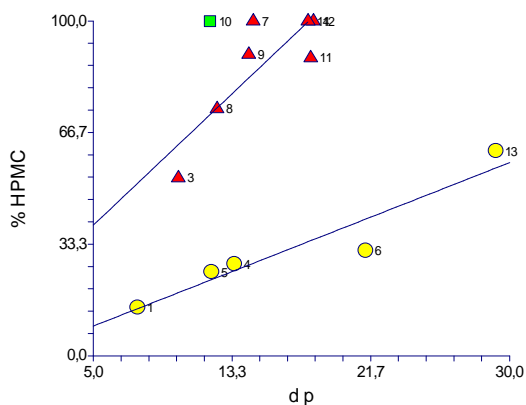


Figura X-25. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de HPMC, δ_p (Tabla X-III).

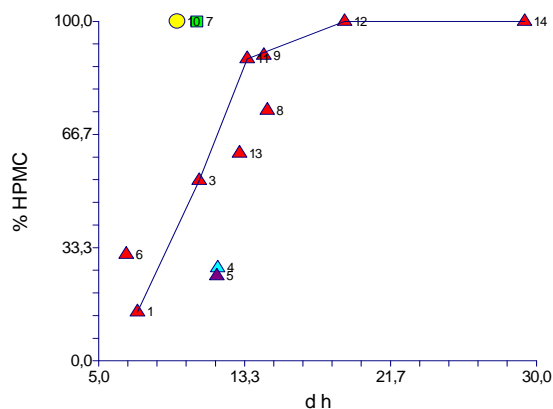


Figura X-26. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de HPMC, frente a δ_h (Tabla X-III).

En la línea inferior de la Figura X-25 se agrupan los principios activos que se liberan en un porcentaje menor del 40%: ibuprofeno, indometacina, piroxicam, ácido niflúmico y naproxeno. El benzoato sódico también se ajusta a esta recta, aunque su liberación es del 60%. En la línea superior se sitúan los fármacos con porcentajes de liberación mayores del 50%: ácidos benzoico, p-aminobenzoico y salicílico, salicilato sódico, diclofenaco sódico, y teofilina. Excepto la cafeína, que se desvía de esta relación, las matrices de HPMC liberan el 100% de los fármacos con parámetros polares $\delta_p > 14$.

En los comprimidos de HPMC la cantidad máxima cedida presenta una relación no lineal y ascendente con el parámetro de solubilidad parcial de enlace hidrogeno (Figura X-26). La liberación aumenta hasta un valor de $\delta_h = 15,15$ a partir del cual la cesión es del 100%.

El conjunto de datos sigue una relación cuadrático – lineal ($r^2 = 0,91$).

$$\% \text{ Max (HPMC)} = - 86,93 + 15,48 \delta_h - 0,207 \delta_h^2 \quad \text{para } \delta_h \leq 15,15$$

$$\% \text{ Max (HPMC)} = 100 + 1,3 * 10^{-8} \delta_h \quad \text{para } \delta_h > 15,15$$

El naproxeno, ácido niflúmico, cafeína y teofilina presentan las mayores desviaciones.

El parámetro de enlace de hidrógeno se puede dividir en parámetros de solubilidad ácido δ_a y básico δ_b , que indican la capacidad de donación y aceptación de protones para formar enlaces de hidrógeno, respectivamente.

La figura X-27 muestra la relación entre el porcentaje máximo liberado y estos parámetros.

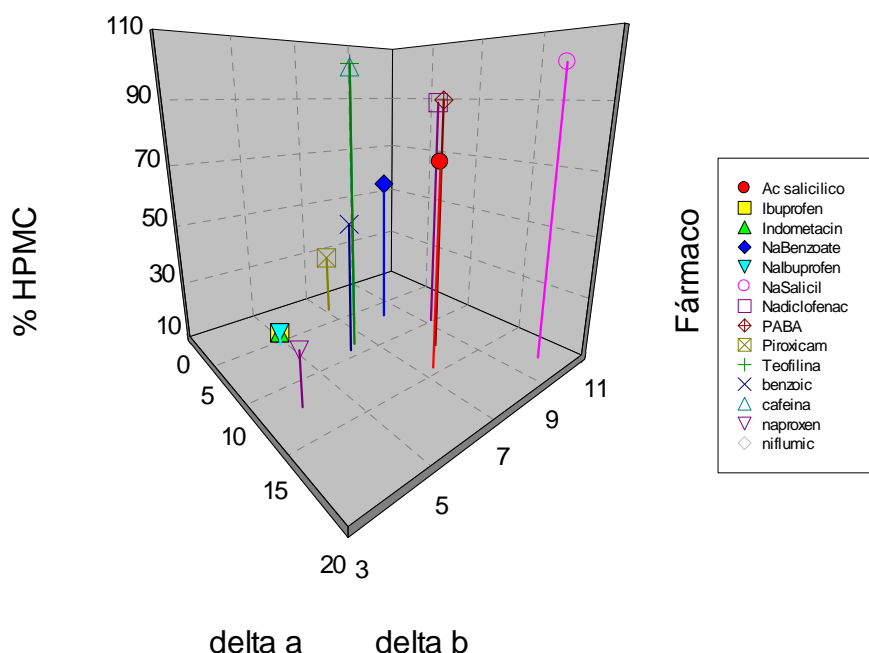


Figura X-27. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de HPMC, frente a δ_a y δ_b (Tabla X-III).

Las matrices de HPMC liberan el 100% de teofilina, cafeína e ibuprofeno sódico. En la figura se aprecia que el porcentaje liberado se incrementa al aumentar los valores de ambos parámetros.

Los fármacos que se liberan en proporción inferior al 100% presentan una excelente correlación con los parámetros δ_a y δ_b :

$$\% \text{ Max HPMC} = -55,95 + 2,37 \delta_a + 12,50 \delta_b$$

$$(0,35) \quad (0,82) \quad r^2 = 0,93 \quad n = 11$$

La correlación con ambos parámetros es positiva, indicando que ambos incrementan la liberación. El valor de los coeficientes estandarizados, expresados entre paréntesis, indica que la capacidad de aceptación de protones ($\delta_b > \delta_a$) contribuye en mayor medida a aumentar la liberación.

2. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA –LACTOSA

Los comprimidos que contienen lactosa liberan el 100% de cafeína y teofilina, y de todas las sales que poseen altos valores de parámetro de solubilidad ($\delta > 31$), excepto el benzoato sódico (Figura X-28).

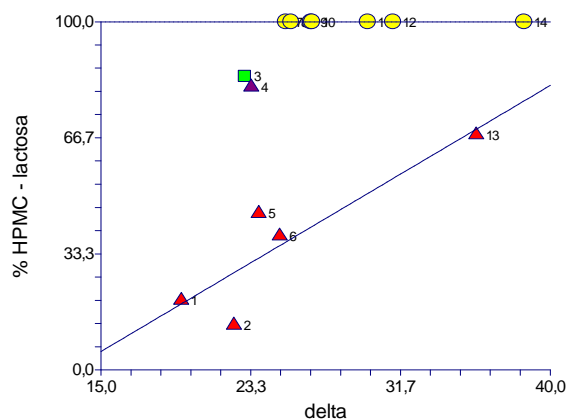


Figura X-28. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de HPMC – lactosa, frente a δ .

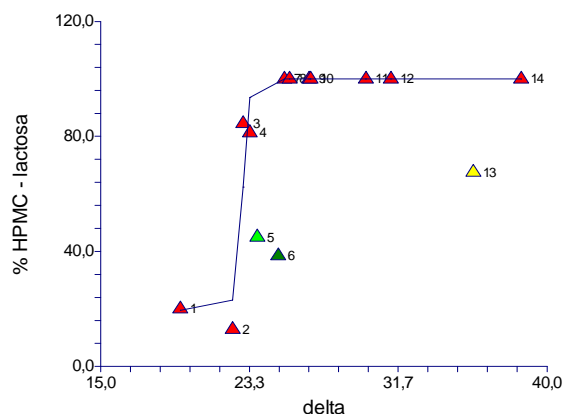


Figura X-29. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de HPMC – lactosa (cuadrático-lineal), frente a δ .

En la figura se aprecia que la cantidad total cedida de los fármacos que se liberan en proporción menor del 100% se correlaciona con su parámetro de solubilidad ($r^2= 0,86$), excepto el ácido benzoico ($\delta > 23$) y el naproxeno ($\delta > 23,3$) que se liberan en un porcentaje mayor que el esperado.

Considerando el conjunto de los datos, se puede establecer una relación cuadrático – lineal ($r^2= 0,93$), como se aprecia en la Figura X-29.

$$\begin{aligned} \% \text{ Max (HPMC-lactosa)} &= 8082 - 775,45 \delta + 18,55 \delta^2 && \text{para } \delta \leq 23,4 \\ \% \text{ Max (HPMC-lactosa)} &= 100 + 4,223 \cdot 10^{-9} \delta && \text{para } \delta > 23,4 \end{aligned}$$

Esta función estima que por encima de $\delta = 23,4$ las matrices de HPMC-lactosa liberan el 100 % de fármaco, ya que la pendiente es casi paralela al eje de abcisas. Comparando este valor con el de los comprimidos de HPMC ($\delta = 25,8$) se observa que la lactosa disminuye parámetro de solubilidad requerido para liberar el 100% de fármaco.

El ácido niflúmico, piroxicam y benzoato sódico se desvían de estas relaciones.

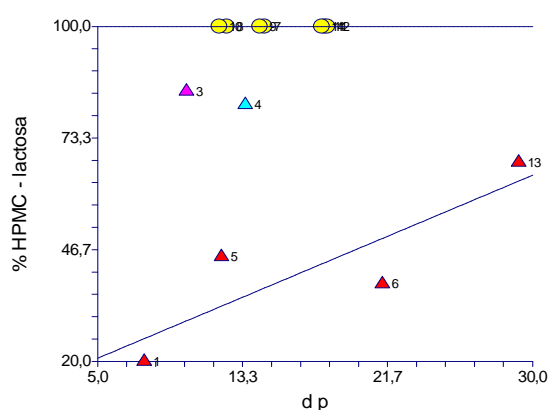


Figura X-30. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de HPMC – lactosa, frente a δ_p .

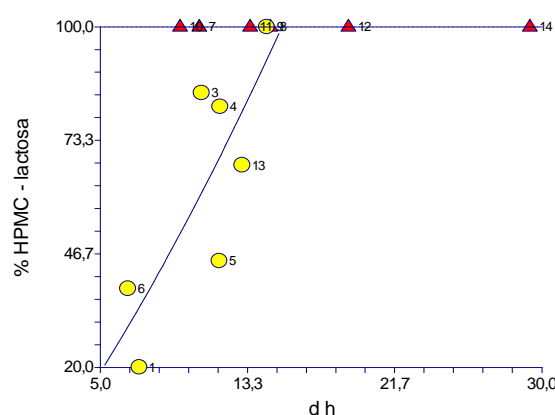


Figura X-31. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de HPMC – lactosa, frente a δ_h .

En general, las matrices de HPMC-lactosa liberan el 100% de los compuestos con parámetros de solubilidad polares $\delta_p > 14$, a excepción del ácido salicílico ($\delta_p = 12,4$). En los fármacos cuya liberación es menor del 100%, la cantidad total cedida tiende a aumentar con el incremento de δ_p , como se aprecia en la Figura X-30. Esta tendencia es similar a la observada en matrices de HPMC.

La relación entre la cesión desde matrices de HPMC – lactosa y el parámetro de solubilidad de enlace de hidrógeno δ_h es ascendente para los fármacos que presenta una liberación inferior al 100%.

El conjunto de datos se ajusta a una relación cuadrático – lineal ($r^2=0,77$).

$$\% \text{ Max (HPMC – lactosa)} = - 2,009 + 3,03 \delta_h - 0,27 \delta_h^2 \quad \text{para } \delta_h \leq 14,6$$

$$\% \text{ Max (HPMC- lactosa)} = 100 + 2,37 \times 10^{-7} \delta_h \quad \text{para } \delta_h > 14,6$$

La relación indica que para valores de $\delta_h > 14,6$ las matrices de HPMC- lactosa liberan el 100%. Se aprecia que, en comparación con las matrices de HPMC, la lactosa disminuye la capacidad de enlace de hidrogeno requerida para liberar el 100 % de fármaco.

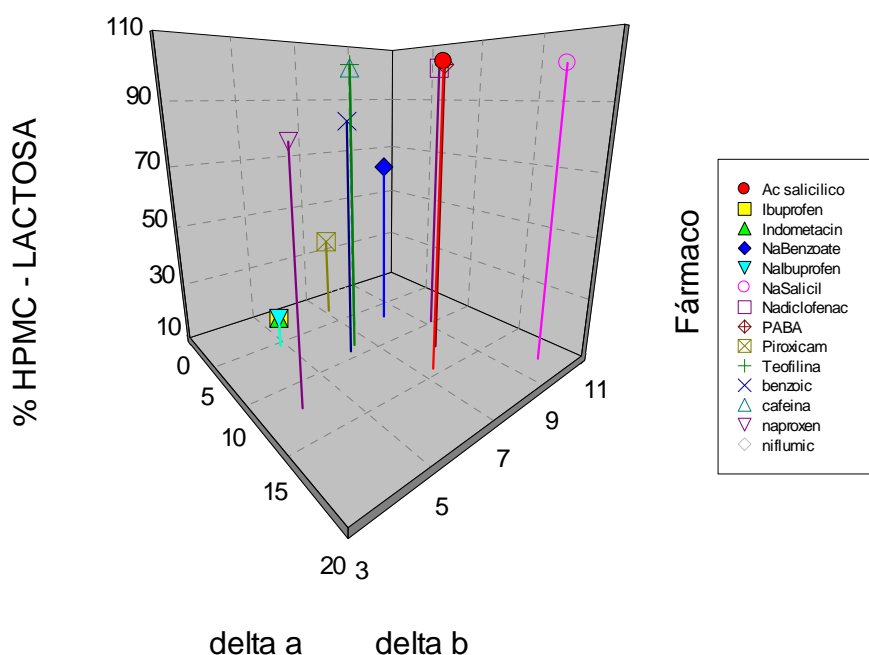


Figura X-32. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de HPMC - lactosa, frente a δ_a y δ_b . (Tabla X-III).

Los comprimidos de HPMC – lactosa liberan el 100% de los principios activos que poseen valores de $\delta_a > 8$, excepto el Ibuprofeno sódico, y $\delta_b > 6,5$, a excepción del benzoato sódico. La relación entre la cesión máxima de principios activos que se liberan en un porcentaje inferior al 100% y el parámetro de solubilidad ácido, es también ascendente, como para los comprimidos de HPMC (Figura en 3D), aunque la dispersión de los puntos experimentales es mayor. El tanto por ciento liberado presenta la siguiente relación con los parámetros ácido y básico:

$$\% \text{ Max (HPMC-La)} = -4,32 + 4,08 \delta_a + 5,51 \delta_b$$

$$(0,74) \quad (0,79) \quad r^2 = 0,73 \quad n = 11$$

Se excluyen el ácido niflúmico, cafeína y teofilina.

Los signos obtenidos indican que ambos parámetros tienden a incrementar la liberación y su influencia es similar, ya que sus coeficientes estandarizados, expresados entre paréntesis, son muy semejantes.

3. EUDRAGIT

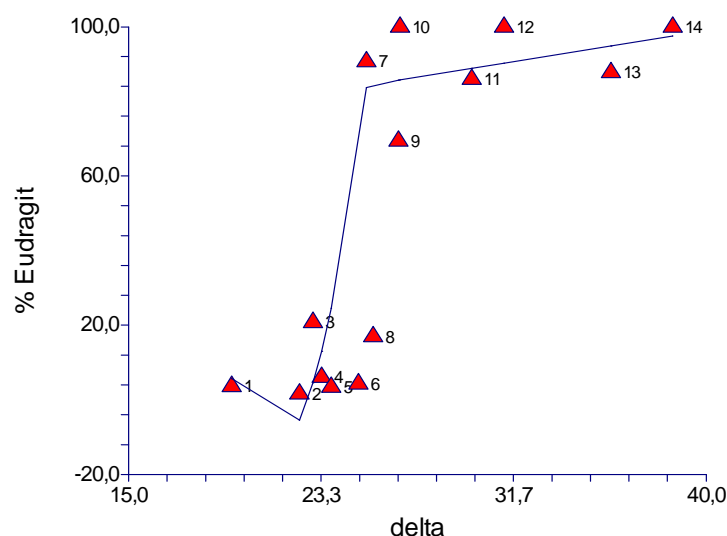


Figura X-33. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de Eudragit frente a δ . (Tabla X-III).

Si se considera el conjunto de los datos, la relación es cuadrático – lineal ($r^2= 0,911$):

$$\begin{aligned} \% \text{ Max (Eudragit)} &= 2660,4 - 251,7 \delta + 5,92 \delta^2 && \text{para } \delta \leq 25,3 \\ \% \text{ Max (Eudragit)} &= 59,14 + 0,996 \delta && \text{para } \delta > 25,3 \end{aligned}$$

Se excluyen el ácido salicílico y el piroxicam.

Los fármacos con valores de $\delta > 25$ se liberan en el 100%.

En los comprimidos de Eudragit existe una relación ascendente entre la cesión máxima de principio activo y el parámetro de solubilidad polar. Se han excluido de esta relación el piroxicam, el ácido niflúmico, el ácido salicílico, naproxeno y cafeína.

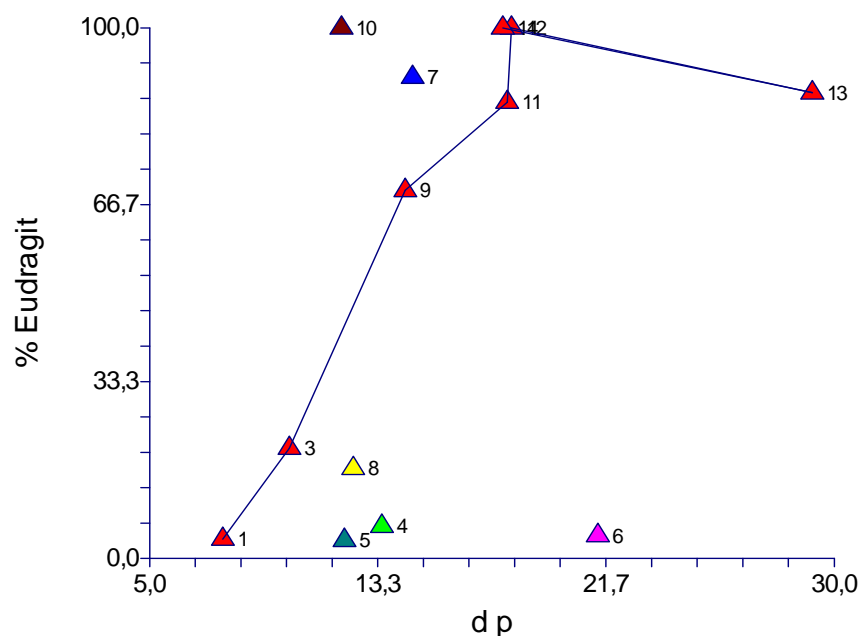


Figura X-34. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de Eudragit frente a δ_p . (Tabla X-III).

El conjunto de los datos se ajusta a una relación cuadrático – lineal. ($r^2=0,94$).

$$\% \text{ Max (Eudragit)} = - 148,84 + 23,29 \delta_p - 0,53 \delta_p^2 \quad \text{para } \delta_p \leq 18,7$$

$$\% \text{ Max (Eudragit)} = 119,39 + 1,08 \delta_p \quad \text{para } \delta_p > 18,7$$

De acuerdo con esta relación, las matrices de Eudragit liberan en general el 100% de los fármacos con parámetros polares $\delta_p > 18,7$.

La cesión máxima de principio activo en los comprimidos de Eudragit tiende a incrementarse al aumentar el parámetro de solubilidad de enlace de hidrógeno δ_h hasta un valor de $\delta_h = 14,7$ por encima del cual se cede el 100% (Figura X-35)

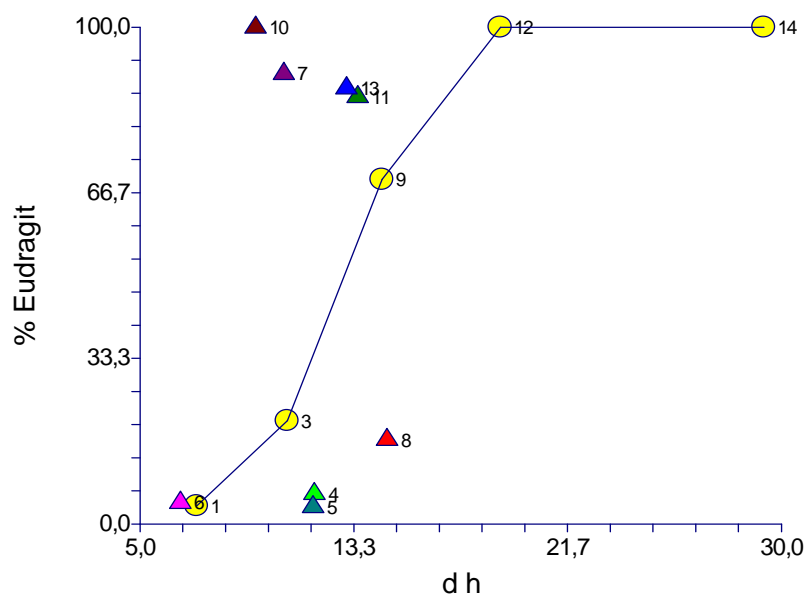


Figura X-35. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de Eudragit frente a δ_h . (Tabla X-III).

Excepto el ácido salicílico, cafeína y teofilina, en los fármacos restantes el porcentaje máximo liberado sigue una relación cuadrático-lineal ($r^2 = 0,81$) similar a la observada con el parámetro de solubilidad de Hildebrand.

$$\% \text{ Max (Eudragit)} = 181,01 - 43,95 \delta_h + 2,62 \delta_h^2 \quad \text{para } \delta_h \leq 14,7$$

$$\% \text{ Max (Eudragit)} = 100 + 3,7 \cdot 10^{-9} \delta_h \quad \text{para } \delta_h > 14,7$$

El naproxeno y el ácido niflúmico también se han incluido en estas relaciones aunque se desvían más que los otros datos. Sin estos puntos, $r^2 = 0,90$.

En las matrices de EUDRAGIT el parámetro ácido δ_a no es significativo estadísticamente y sólo se observa buena correlación parámetro básico δ_b y el porcentaje de principio activo liberado (Figura X-36) para los principios activos que se liberan en porcentaje inferior al 100%.

Esta relación es no lineal y ascendente, donde la liberación se incrementa a medida que aumenta el parámetro de solubilidad básico. La teofilina y el piroxicam presentan las mayores desviaciones.

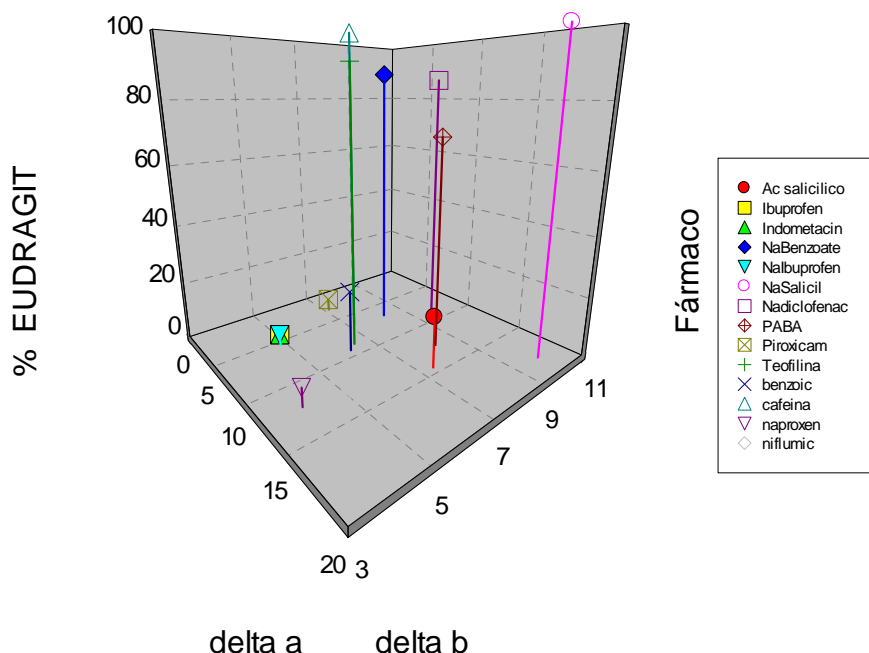


Figura X-36. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de Eudragit frente a los parámetros de solubilidad ácido y básico. (Tabla X-III).

4. EUDRAGIT-LACTOSA

Las matrices de Eudragit – lactosa liberan el 100% de todos los compuestos con parámetros de solubilidad $\delta > 25$, excepto el diclofenac sódico (92,4%).

Considerando el conjunto de los datos, la relación con el parámetro de solubilidad es de tipo cuadrático – lineal ($r^2 = 0,97$), donde se libera el 100 % de los principios activos con parámetro de solubilidad δ , mayor que 25,4 Este valor es muy similar al obtenido en los comprimidos de Eudragit.

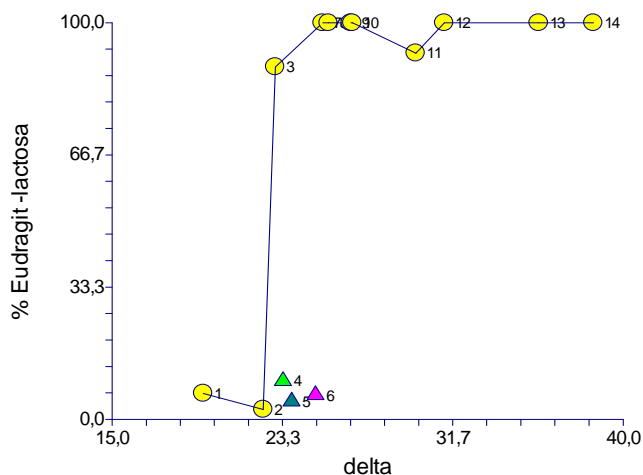


Figura X-37. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de Eudragit - lactosa frente a δ . (Tabla X-III).

$$\% \text{ Max (Eudragit-lactosa)} = 3569 - 316,76 \delta + 7,40 \delta^2 \quad \text{para } \delta \leq 25,4$$

$$\% \text{ Max (Eudragit-lactosa)} = 97,65 + 4,09 * 10^{-2} \delta \quad \text{para } \delta > 25,4$$

Se excluyen el piroxicam y ácido benzoico.

La Figura X-38 muestra la relación entre la liberación a partir de las matrices de EUDRAGIT – lactosa y el parámetro polar.

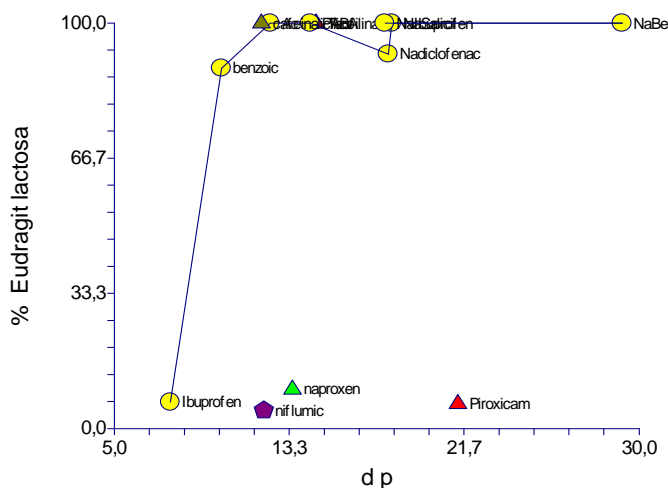


Figura X-38. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de Eudragit - lactosa frente a δ_p . (Tabla X-III).

Excluyendo el piroxicam, niflúmico y naproxeno, la relación es ascendente y alcanza un valor de $\delta_p > 10,5$ por encima del cual se libera el 100%. Como en los comprimidos de Eudragit, los datos se ajustan a una relación cuadrático – lineal ($r^2 = 0,99$):

$$\begin{aligned} \% \text{ Max (Eudragit-lactosa)} &= - 526,3 + 96,5 \delta_p - 3,52 \delta_p^2 && \text{para } \delta_p \leq 10,5 \\ \% \text{ Max (Eudragit –lactosa)} &= 98,4 + 0,013 \delta_p && \text{para } \delta_p > 10,5 \end{aligned}$$

Se observa que la lactosa disminuye el valor del δ_p requerido para liberar el 100 % (en el caso del Eudragit puro el valor es de $\delta_p = 18,7$)

La Figura X-39 muestra una relación ascendente entre la liberación en las matrices de EUDRAGIT – lactosa y el parámetro de enlace de hidrógeno δ_h . Si se excluyen el ácido niflúmico, cafeína, teofilina y el naproxeno, el resto de los fármacos se ajustan a una relación cuadrático – lineal ($r^2 = 0,99$).

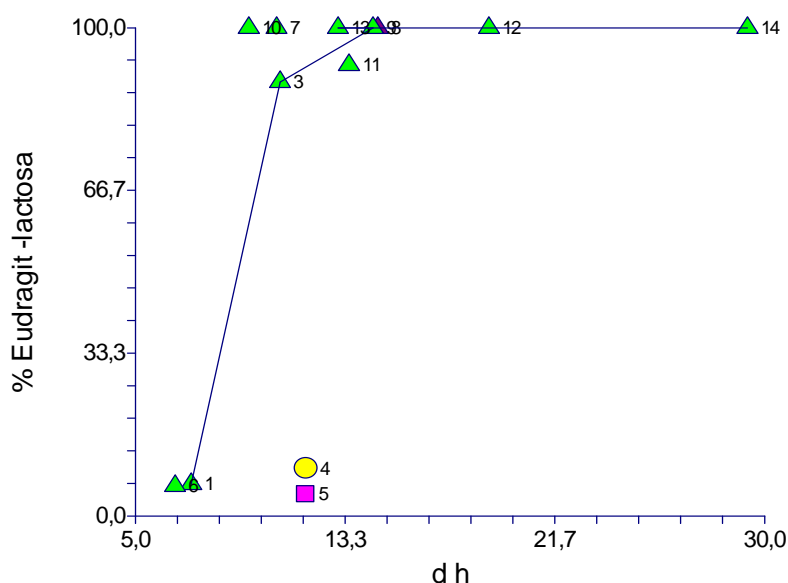


Figura X-39. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de Eudragit - lactosa frente a δ_h . (Tabla X-III).

$$\% \text{Max (Eudragit-lactosa)} = 259,63 - 74,32 \delta_h + 5,44 \delta_h^2 \quad \text{para } \delta_h \leq 10,9$$

$$\% \text{Max (Eudragit-lactosa)} = 96,48 + 0,15 \delta_h \quad \text{para } \delta_h > 10,9$$

Estas relaciones indican que las matrices de Eudragit lactosa liberan el 100% de los fármacos con $\delta_h > 10,9$. Comparando este valor con el obtenido en las matrices de Eudragit, $\delta_h > 14,7$, se puede concluir la lactosa disminuye el valor de δ_h necesario para ceder el 100%. Es decir, se requiere menor polaridad por parte del fármaco.

En las matrices de EUDRAGIT – lactosa se observa una tendencia ascendente entre la cesión máxima de los principios activos que se liberan en proporción menor del 100% y el parámetro de solubilidad ácido. El naproxeno y el ácido niflúmico se desvían de esta relación.

La relación es similar en el caso del parámetro de solubilidad básico. El piroxicam es el que mas se desvía de esta relación.

La Figura X-40 muestra la relación entre el porcentaje máximo cedido y los parámetros de solubilidad ácido y básico. En general, las matrices de Eudragit-lactosa liberan el 100% de los compuestos con $\delta_b > 7$

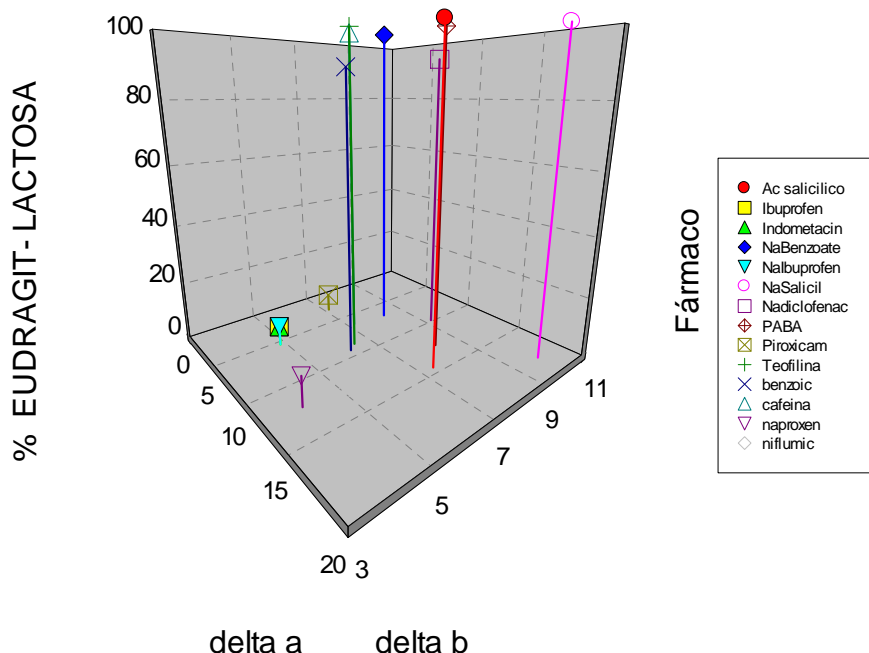


Figura X-40. Tanto por ciento máximo liberado en matrices de Eudragit - lactosa frente a los parámetros de solubilidad ácido y básico. (Tabla X-III).

La tabla siguiente, (Tabla X-IV), resume los valores de los parámetros de solubilidad mínimos requeridos para liberar el 100% de fármaco. Las relaciones obtenidas son de tipo cuadrático-lineal en todas las matrices estudiadas. De acuerdo con esto, a medida que aumentan los parámetros de solubilidad δ , δ_p y δ_h del fármaco se incrementa el porcentaje liberado, y por encima de un determinado valor se libera el 100%. Se aprecia que en general la lactosa tiende a disminuir el valor del parámetro de solubilidad requerido para liberar la totalidad del fármaco.

La última columna indica la importancia relativa de los parámetros ácido y básico en el aumento del porcentaje liberado. En general, las características del fármaco como base de Lewis (δ_b), aceptando protones para formar enlaces de hidrógeno, son más importantes o similares a sus características como ácido de Lewis (δ_a). En el caso del Eudragit, son las únicas que influyen significativamente

Tabla X-IV. Parámetros de solubilidad mínimos requeridos para liberar el 100% de fármaco e influencia de los parámetros ácido y básico

Matriz	δ	δ_p	δ_h	δ_a y δ_b
HPMC	25,8	14	15,2	$\delta_b > \delta_a$
HPMC-La	23,4	14	14,6	$\delta_b \approx \delta_a$
Eudragit	25,3	18,7	14,7	δ_b^*
Eudragit-La	25,4	10,5	10,9	$\delta_b \approx \delta_a$

* Solo influye δ_b , el parámetro ácido δ_a no es estadísticamente significativo

5. RELACION ENTRE CONSTANTES DE CESIÓN Y PARÁMETROS DE SOLUBILIDAD.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el capítulo IX, el modelo de Peppas proporciona resultados similares o algo mejores que el de Higuchi en todas las matrices estudiadas. Igualmente, las correlaciones entre las constantes de ambos modelos y los parámetros de solubilidad son similares, por lo que sólo se discuten los resultados obtenidos con el modelo de Peppas. Las Tablas III y IV incluyen el parámetro de solubilidad de los principios activos (δ) y las constantes n y Kp obtenidas.

Tabla X-V. Parámetros de solubilidad de Hildebrand de los principios activos y constantes del modelo de Peppas en comprimidos de HPMC y HPMC-lactosa.

Principio Activo	Nº leyenda	δ	HPMC		HPMC - LACTOSA	
			KP	n	KP	n
Ibuprofeno	1	19,4	1,3	0,9	2,0	1,2
Ácido benzoico	2	22,3	0,6	1,2	3,8	0,4
Naproxeno	3	22,9	16,0	0,7	24,5	1,0
Indometacina	4	23,3	0,8	1,2	11,4	0,5
Ácido niflúmico	5	23,7	0,9	1,1	1,8	1,1
Piroxicam	6	24,9	1,3	1,1	9,1	0,5
Teofilina	7	25,2	13,5	0,6	16,3	0,7
Ácido salicílico	8	25,5	4,3	0,9	5,5	0,9
Ácido para-aminobenzoico	9	26,6	19,2	0,5	76,9	0,7
Cafeína	10	26,7	15,4	0,5	20,4	0,6
Diclofenaco sódico	11	29,8	15,4	0,8	15,6	0,7
Salicilato sódico	12	31,2	34,4	0,5	45,3	0,5
Benzoato sódico	13	35,8	19,3	0,8	23,3	0,7
Ibuprofeno sódico	14	38,5	15,3	0,7	20,9	0,7

Tabla X-VI. Parámetros de solubilidad de Hildebrand de los principios activos y constantes del modelo de Peppas en comprimidos de Eudragit y Eudragit- lactosa.

Principio Activo	Nº Leyenda	δ	EUDRAGIT		EUDRAGIT - lactosa	
			KP	n	KP	n
Ibuprofeno	1	19,4	0,4	0,6	0,7	0,6
Ácido benzoico	2	22,3	0,3	0,6	0,3	0,6
Naproxeno	3	22,9	3,9	0,7	11,4	0,8
Indometacina	4	23,3	1,0	0,6	1,2	0,7
Ácido niflúmico	5	23,7	0,7	0,6	0,8	0,6
Piroxicam	6	24,9	0,9	0,5	1,1	0,6
Teofilina	7	25,2	15,6	0,5	26,7	0,6
Ácido salicílico	8	25,5	5,5	0,5	9,9	0,8
Ácido para- amino benzoico	9	26,6	13,9	0,5	19,6	0,5
Cafeína	10	26,7	39,3	0,8	N.A.	N.A.
Diclofenaco sódico	11	29,8	24,8	0,7	N.A.	N.A.
Salicilato sódico	12	31,2	41,6	0,3	78,8	0,3
Benzoato sódico	13	35,8	40,2	0,6	78,0	0,7
Ibuprofeno sódico	14	38,5	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

N.A.= No aplicable por presentar una liberación muy rápida.

En las Tablas se aprecia que las constantes Kp son en general mayores en los comprimidos de HPMC–lactosa y Eudragit-lactosa que en los elaborados únicamente con HPMC o Eudragit, lo que indica que la lactosa incrementa la velocidad de liberación. Los valores del exponente sugieren que en general, intervienen fenómenos de difusión y erosión.

1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA

Si se consideran todos los valores conjuntamente, en las matrices de HPMC la constante de Peppas K_p aumenta a medida que se incrementa el parámetro de solubilidad, hasta alcanzar un máximo en el salicilato sódico (Figura X-41).

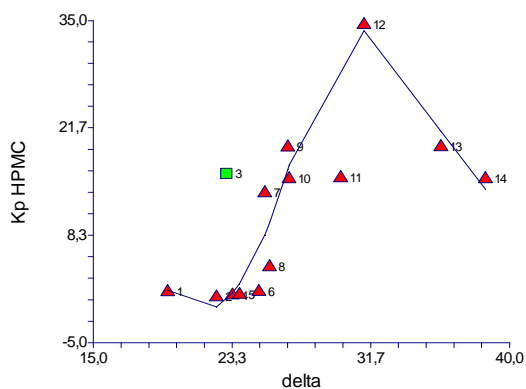


Figura X-41. Relación entre K_p y δ (HPMC).

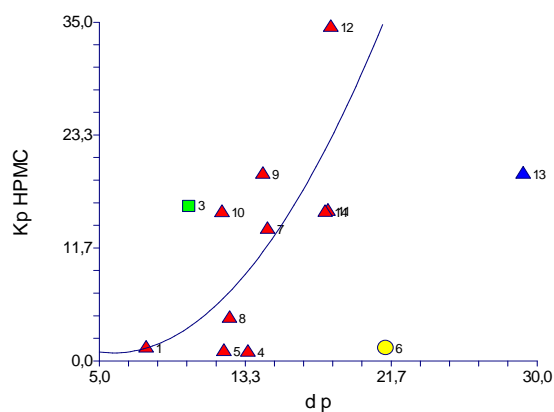


Figura X-42. Relación entre K_p y δ_p (HPMC)

Esta relación general se puede expresar mediante una ecuación cuadrático – lineal:

$$K_p \text{ (HPMC)} = 299,57 - 28,01 \delta + 0,652 \delta^2 \quad \text{para } \delta \leq 29,03$$

$$K_p \text{ (HPMC)} = 118,03 + 2,69 \delta \quad \text{para } \delta > 29,03$$

$$R^2 = 0,93$$

CAPITULO X DISCUSIÓN

De acuerdo con esta relación, K_p aumenta al incrementarse el parámetro de solubilidad hasta un máximo para $\delta = 29,03$. Por encima de este valor la velocidad de liberación disminuye.

La constante K_p presenta una tendencia no lineal y ascendente con el parámetro de solubilidad polar (Figura X-42). Los compuestos que más se desvían de esta relación son el ácido benzoico, benzoato sódico y el piroxicam.

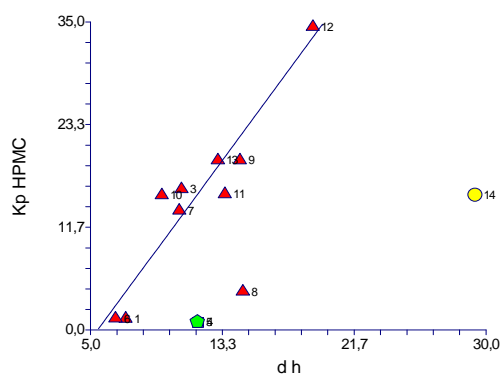


Figura X-43. Relación entre K_p y δ_h (HPMC).

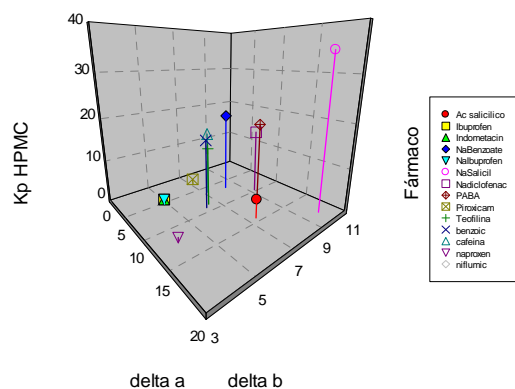


Figura X-44. Relación de K_p con δ_a y δ_b (HPMC).

La relación entre la constante de Peppas K_p y el parámetro de enlace de hidrógeno δ_h es lineal y ascendente ($r^2 = 0,90$). Se desvían los ácidos salicílico, niflúmico y el benzoato sódico (Figura X-43).

En la Figura X-44 el parámetro δ_h se divide en sus componentes δ_a y δ_b , que se relacionan con la capacidad de donación y de aceptación de protones para formar enlaces de hidrógeno, respectivamente.

La constante de liberación K_p se incrementa con el aumento de ambos parámetros, como se aprecia por el signo positivo obtenido en la siguiente regresión múltiple:

$$K_p (\text{HPMC}) = -24,49 + 0,80 \delta_a + 4,23 \delta_b$$

(0,33) (0,77) $r^2 = 0,90$ $n = 12$

Se excluyen de esta relación el ácido salicílico e ibuprofeno sódico. El valor de los coeficientes estandarizados (entre paréntesis) indica que el parámetro de solubilidad básico es el que más influye en el aumento de K_p ($\delta_b > \delta_a$).

2. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA -LACTOSA

Las relaciones son similares a las anteriores. Como en los comprimidos de HPMC, si se consideran todos los datos conjuntamente, la constante de Peppas aumenta a medida que se incrementa el parámetro de solubilidad hasta alcanzar un máximo en el salicilato sódico (Figura X-45). Las sales más polares, benzoato sódico e ibuprofeno sódico, se comportan como en la HPMC, al aumentar δ disminuye K_p .

La relación es también de tipo cuadrático – lineal ($r^2 = 0,898$), como en la HPMC. El valor estimado para el máximo es $\delta = 30,86$ (Figura X-45).

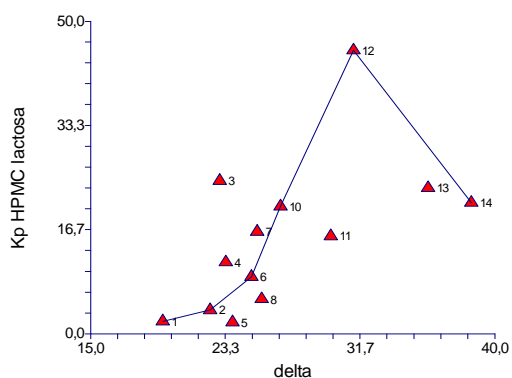


Figura X-45. Relación entre Kp y δ (HPMC-lactosa).

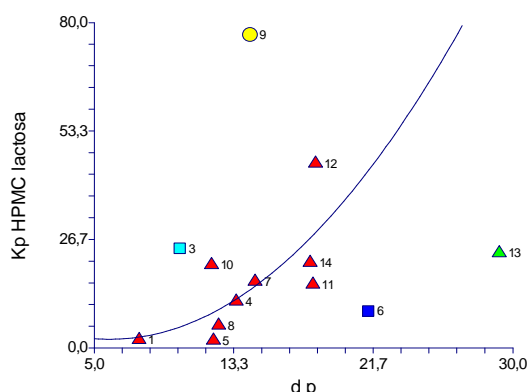


Figura X-46. Relación entre Kp y δ_p (HPMC-lactosa).

$$K_p \text{ (HPMC-lactosa)} = 161,17 - 15,66 \delta + 0,385 \delta^2 \quad \text{para } \delta \leq 30,86$$

$$K_p \text{ (HPMC-lactosa)} = 153,17 - 3,500 \delta \quad \text{para } \delta > 30,86$$

Se excluyen el piroxicam, el diclofenaco sódico y los ácidos benzoico y p-aminobenzoico. La relación con el parámetro polar es no lineal y ascendente (Figura X-46), mientras que con el parámetro de enlace de hidrógeno es lineal (Figura X-47). En ambos casos, los compuestos que más se desvían del comportamiento general son el ácido p-aminobenzoico e ibuprofeno sódico.

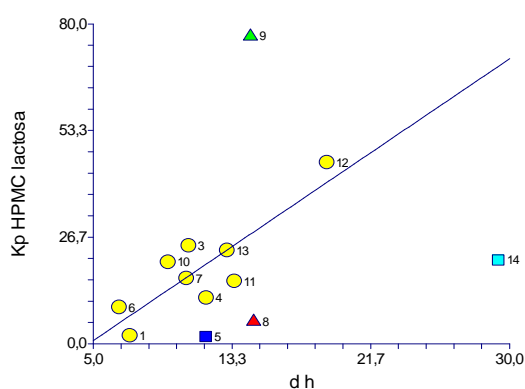


Figura X-47. Relación entre Kp y δ_h (HPMC-lactosa).

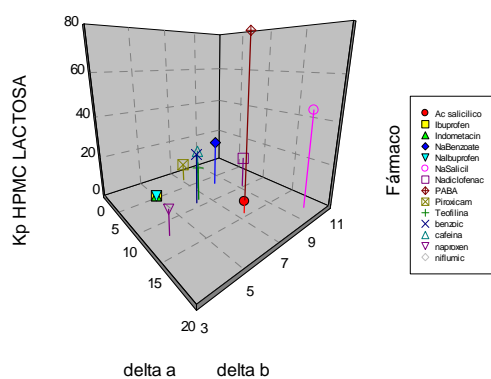


Figura X-48. Relación de Kp con δ_a y δ_b (HPMC-La)

Los parámetros δ_a y δ_b tienden a incrementar la liberación en las matrices de HPMC-Lactosa, como se aprecia en la Figura X-48 ($r^2 = 0,74$).

Exceptuando los ácidos nífmico y p-aminobenzoico, la relación con los parámetros ácido y básico es la siguiente:

$$K_p (\text{HPMC-La}) = -12,24 + 1,91 \delta_a + 1,94 \delta_b$$

$(0,79) \quad (0,61) \quad r^2 = 0,74 \quad n = 12$

Los coeficientes estandarizados paréntesis indican que en este caso la capacidad de donación de protones influye más que la de aceptación en la velocidad de liberación ($\delta_a > \delta_b$).

3. EUDRAGIT

En las matrices de Eudragit el modelo de Peppas no es aplicable al ibuprofeno sódico, como se indica en la Tabla III, debido a que la liberación es muy rápida.

En estas matrices existe una relación cuadrático – lineal ($r^2 = 0,962$) entre la constante de Peppas y el parámetro de solubilidad. El tipo de función cambia para un valor de $\delta = 31,22$, por encima del cual K_p presenta pocas diferencias, como se observa en la Figura X-49.

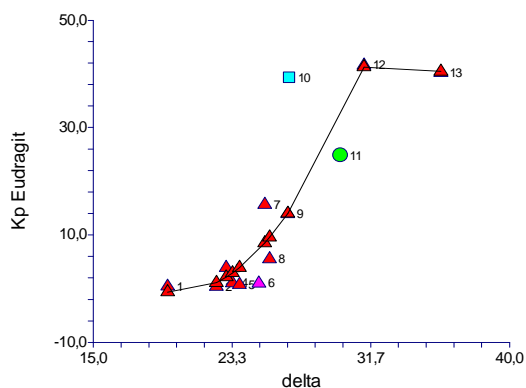


Figura X-49. Relación entre K_p y δ (Eudragit)

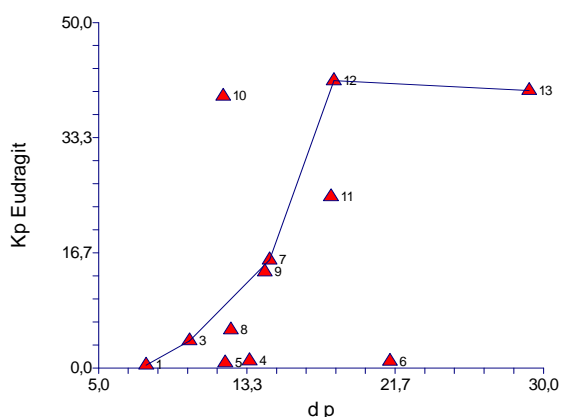


Figura X-50. Relación entre K_p y δ_p (Eudragit)

$$K_p \text{ (Eudragit)} = 134,1 - 13,46 \delta + 0,336 \delta^2 \quad \text{para } \delta \leq 31,22$$

$$K_p \text{ (Eudragit)} = 46,81 - 0,177 \delta \quad \text{para } \delta > 31,22$$

Se excluyen la cafeína, piroxicam y diclofenaco sódico, ya que presentan las mayores desviaciones. La velocidad de liberación se incrementa con el parámetro de solubilidad, hasta un valor $\delta = 31,2$ por encima del cual no varía.

La relación tiene una forma muy similar en el caso del parámetro δ_p (Figura X-50), y es también de tipo cuadrático-lineal ($r^2 = 0,96$):

$$K_p \text{ (Eudragit)} = 54,80 - 11,36 \delta_p + 0,58 \delta_p^2 \quad \text{para } \delta \leq 18,27$$

$$K_p \text{ (Eudragit)} = 45,60 - 18,51 \delta_p \quad \text{para } \delta > 18,27$$

Se excluyen los mismos compuestos que en el caso del parámetro de solubilidad δ : piroxicam, cafeína y diclofenaco sódico.

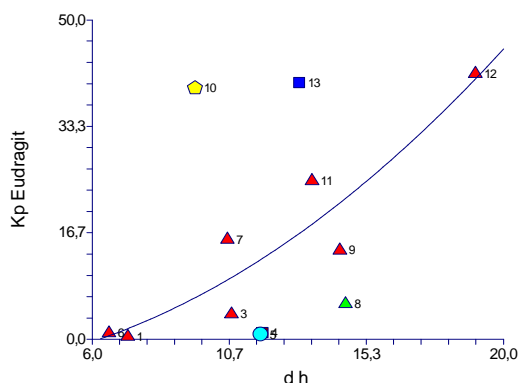


Figura X-51. Relación entre Kp y δ_h (Eudragit)

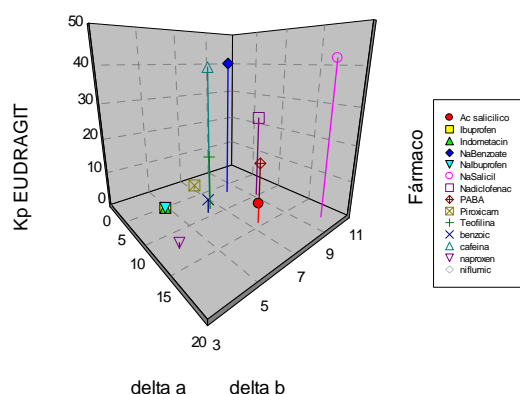


Figura X-52. Relación de Kp con δ_a y δ_b (Eudragit)

La relación con el parámetro de enlace de hidrógeno δ_h es no lineal y ascendente ($r^2 = 0,93$), pero se desvían cinco compuestos: ácido salicílico, cafeína, benzoato sódico, naproxeno y ácido niflúmico (Figura X-51).

El conjunto de los datos se correlaciona mejor con los parámetros ácido y básico. La Figura X-52 muestra una relación ascendente en ambos casos, que se confirma con los signos positivos obtenidos en el análisis de regresión con ambas variables:

$$Kp \text{ (Eudragit)} = -36,22 + 1,24 \delta_a + 5,17 \delta_b$$

(0,39) (0,75) $r^2 = 0,89$ $n = 10$

Se excluyen el ácido salicílico, cafeína y benzoato sódico. El valor de los coeficientes estandarizados, expresado entre paréntesis, indica que el parámetro básico influye más en la velocidad de liberación ($\delta_b > \delta_a$).

4. EUDRAGIT-LACTOSA

En el caso de matrices de Eudragit – lactosa el modelo de Peppas no se puede aplicar al diclofenaco sódico, cafeina, piroxicam e ibuprofeno sódico porque se liberan muy rápidamente.

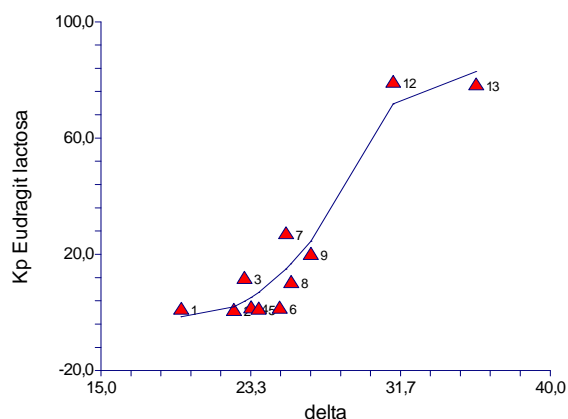
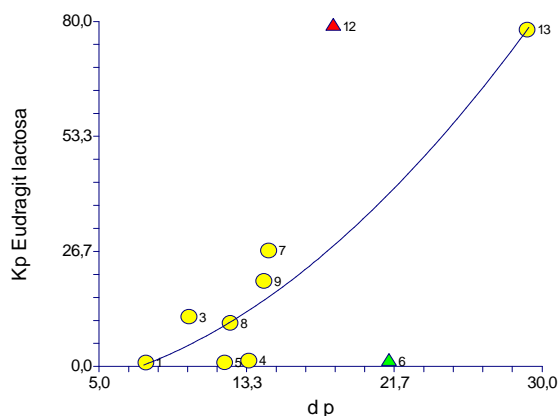


Figura X-53. Relacion entre Kp y δ (Eudragit – lactosa)



Figuras X-54. Relacion entre Kp y δp (Eudragit – lactosa)

Para los fármacos en los que se cumple el modelo se puede establecer una relación cuadrático – lineal, ($r^2= 0,95$) como en casos anteriores (Figura X-53):

$$Kp \text{ (Eudragit – lactosa)} = 224,28 - 22,69 \delta + 0,570 \delta^2 \quad \text{para } \delta \leq 31,22$$

$$Kp \text{ de Eudragit- lactosa} = -3,288+2,402 \delta \quad \text{para } \delta > 31,22$$

La correlación con el parámetro polar en estas matrices es no lineal y ascendente (Figura X-54), siguiendo una tendencia similar a la encontrada en los otros tipos de matrices ($r^2 = 0,91$). Se excluyen el piroxicam y salicilato sódico.

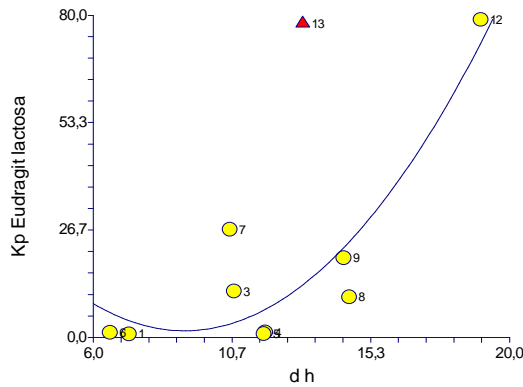


Figura X-55. Relación entre K_p y δ_h (Eudragit-Lactosa)

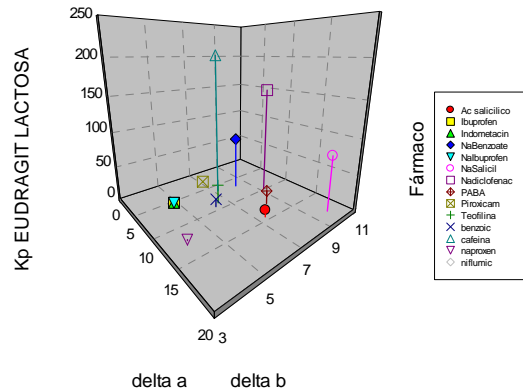


Figura X-56. Relación de K_p con δ_a y δ_b (Eudragit-Lactosa)

La dispersión de los valores experimentales es mayor en el caso del parámetro de enlace de hidrógeno, pero se aprecia también una tendencia a incrementar la velocidad de liberación (Figura X-55). La Figura X-56 muestra la influencia de los parámetros de enlace de hidrógeno, δ_a y δ_b . El parámetro δ_a no es significativo estadísticamente. La constante de liberación se incrementa al aumentar los valores de δ_b .

La siguiente tabla resume las relaciones y tipos de función matemática obtenidas entre la constante K_p del modelo de Peppas y los parámetros de solubilidad. Las relaciones con el parámetro de solubilidad de Hildebrand son de tipo cuadrático-lineal, donde K_p se incrementa al aumentar δ hasta alcanzar un máximo entre $\delta = 29-31$, a partir del cual K_p permanece constante o tiende a disminuir.

CAPITULO X DISCUSIÓN

Las relaciones con el parámetro polar y el de enlace de hidrógeno son en general ascendentes y lineales o no lineales. Esto implica que la velocidad de liberación se incrementa al aumentar los valores de esos parámetros. Se exceptúan las matrices de Eudragit, que presentan una relación cuadrático-lineal, con un máximo de K_p para $\bar{\delta}_p = 18,3$.

La última columna de la tabla compara la influencia de los parámetros ácido y básico, $\bar{\delta}_a$ y $\bar{\delta}_b$ en el aumento de la velocidad de liberación. La capacidad de aceptación de protones del fármaco $\bar{\delta}_b$ para formar enlaces de hidrógeno (características como base de Lewis) influye más en todos los casos, excepto en las matrices de HPMC-La, donde la capacidad de donación de protones $\bar{\delta}_a$ (características como ácido de Lewis) es más importante.

Relaciones entre parámetros de solubilidad y K_p

Matriz	$\bar{\delta}$	$\bar{\delta}_p$	$\bar{\delta}_h$	$\bar{\delta}_a$ y $\bar{\delta}_b$
HPMC	Cuadrático-lineal Maximo: 29	No lineal ascendente	Lineal ascendente	$\bar{\delta}_b > \bar{\delta}_a$
HPMC-La	Cuadrático-lineal Maximo: 30,9	No lineal ascendente	Lineal ascendente	$\bar{\delta}_a > \bar{\delta}_b$
Eudragit	Cuadrático-lineal Maximo: 31,2	Cuadrático-lineal Maximo: 18,3	No lineal ascendente	$\bar{\delta}_b > \bar{\delta}_a$
Eudragit-La	Cuadrático-lineal Máximo: 31,2	No lineal ascendente	No lineal ascendente	$\bar{\delta}_b^*$

* El parámetro ácido $\bar{\delta}_a$ no es estadísticamente significativo

5. EXPONENTE N DEL MODELO DE PEPPAS

A continuación se analizan las relaciones observadas entre el exponente n del modelo de Peppas y el parámetro de solubilidad de Hildebrand. Las correlaciones entre este exponente y los parámetros de solubilidad parciales son similares, aunque presentan mayor dispersión en algunos casos, por lo que no se incluyen en este análisis.

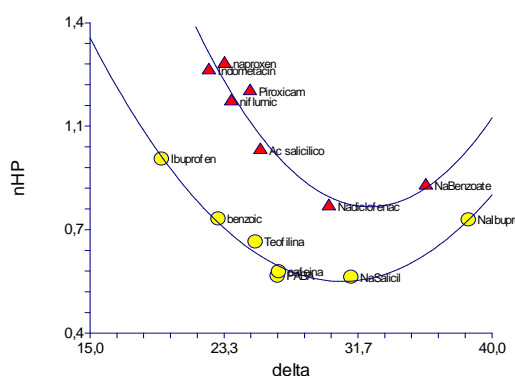


Figura X-57. Exponente n frente a δ (HPMC).

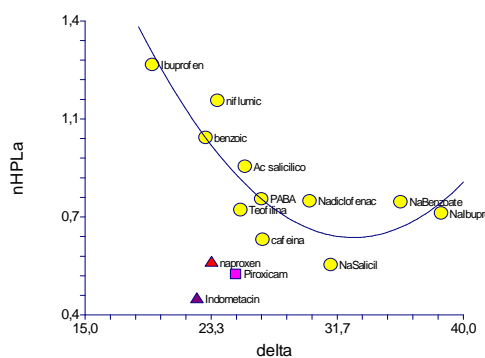


Figura X-58. Exponente n frente a δ (HPMC-Lactosa).

En la Figura X-57 se han dividido los datos de las matrices de HPMC en dos grupos. En la mayoría de los fármacos, a medida que aumenta el parámetro de solubilidad tiende a disminuir el valor de n . Se observa un ligero incremento para fármacos con valores de δ mayores de 31,7 (benzoato sódico e ibuprofeno sódico).

CAPITULO X DISCUSIÓN

En el caso de las matrices de HPMC – lactosa (Figura X-58), la mayoría de los compuestos muestran también una relación decreciente entre la constante n y el parámetro de solubilidad, que pasa por un mínimo y aumenta ligeramente para valores de δ mayores de 32.

El naproxeno, piroxicam e indometacina no se ajustan a la curva que presenta el conjunto de los datos (Figura X-58).

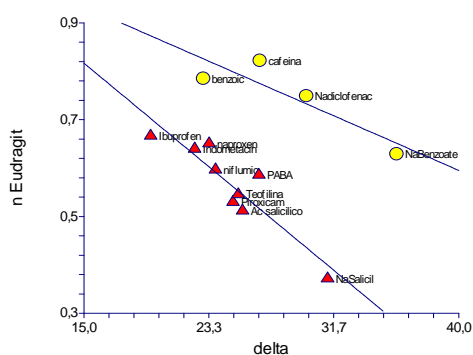


Figura X-59. Exponente n frente a δ (Eudragit).

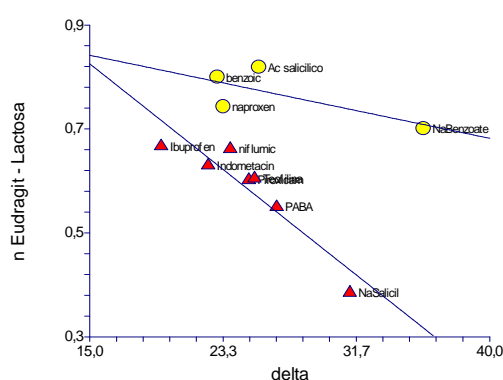


Figura X-60. Exponente n frente a δ (Eudragit-Lactosa).

En las matrices de Eudragit, los valores de n se dividen en dos grupos (Figura X-59). En ambos casos este exponente disminuye linealmente al incrementarse el parámetro de solubilidad. Como se indicó en la Tabla II, el modelo de Peppas no es aplicable al ibuprofeno sódico, y no se puede utilizar en el estudio de estas relaciones.

En los comprimidos de Eudragit-lactosa, la cafeina, diclofenaco sódico e ibuprofeno sódico no siguen el modelo de Peppas, y no se consideran en las relaciones entre el exponente n y δ . Para el resto de fármacos que se ajustan

bien al modelo de Peppas, se observan relaciones decrecientes entre n y δ , dividiendo los datos en dos grupos como en las matrices de Eudragit sin lactosa (Figura X-60).

Las relaciones observadas para los fármacos en todas las matrices poliméricas estudiadas son en general decrecientes. Esto indica que la importancia del mecanismo de difusión tiende a incrementarse con el parámetro de solubilidad, es decir, con la polaridad del fármaco.

CONCLUSIONES

CAPITULO XI. CONCLUSIONES

Respecto a relaciones entre cantidad liberada, polaridad y naturaleza de los polímeros:

1. En general, ambos polímeros ceden más del 90% de las bases xánticas y derivados sódicos, que son los compuestos con mayor solubilidad acuosa. La liberación de los fármacos poco solubles es incompleta, y varía entre el 14 y 75% en Hidroxipropilmetilcelulosa y entre 4 y 46% en Eudragit.
2. Existe una correlación entre los porcentajes máximos liberados en comprimidos de Hidroxipropilmetilcelulosa y de Eudragit. Esto indica que las propiedades fisicoquímicas del fármaco influyen notablemente en la liberación.
3. La lactosa produce un incremento lineal del porcentaje liberado en las matrices de Eudragit y exponencial en las de Hidroxipropilmetilcelulosa.
4. Las formulaciones de Eudragit liberan a mayor velocidad los fármacos más solubles en agua, como las bases xánticas y los derivados sódicos, mientras que las de Hidroxipropilmetilcelulosa ceden más rápidamente los compuestos menos solubles.
5. El porcentaje liberado se incrementa al aumentar el parámetro de solubilidad de Hildebrand de los fármacos. Se cede el 100% cuando este parámetro alcanza valores iguales o superiores a 25 en comprimidos de Hidroxipropilmetilcelulosa y de 26 en el caso del Eudragit. Las relaciones son cuadrático-lineales.

6. Los parámetros de solubilidad de Hansen también incrementan el porcentaje cedido. Los valores mínimos del parámetro polar requeridos para liberar el 100 % son de 14 y 19 en Hidroxipropilmetilcelulosa y Eudragit. En el caso del parámetro de enlace de hidrógeno, estos valores son iguales o superiores a 15 en ambos polímeros.

7. Los parámetros de Karger del fármaco incrementan el porcentaje liberado. El parámetro básico ejerce mayor influencia que el ácido en matrices de Hidroxipropilmetilcelulosa y de Eudragit. La importancia de ambos es similar en el caso de las formulaciones con lactosa.

8. La lactosa incrementa la polaridad de las matrices de Hidroxipropilmetilcelulosa y de Eudragit, y disminuye los valores de los parámetros de solubilidad requeridos para la completa liberación del fármaco en ambos polímeros.

Respecto a los modelos y las relaciones entre constantes de velocidad de liberación y polaridad:

1. Los modelos de Higuchi y Peppas proporcionan resultados similares, aunque el de Peppas, se puede aplicar en general a mayores intervalos de tiempo. Estos modelos no son válidos en las formulaciones Eudragit, cuando la liberación es inferior a 60 minutos.

2. Aunque el modelo de Shalin – Peppas predice bien las curvas de liberación, en algunas formulaciones no se obtienen coeficientes estadísticamente significativos y en estos casos no se les puede relacionar con el mecanismo de liberación.

3. El parámetro de Hildebrand presenta una relación cuadrático-lineal y ascendente con la constante de liberación hasta alcanzar valores entre 29 y 31, a partir de los cuales la liberación es constante o tiende a disminuir.

4. Los parámetros parciales de Hansen incrementan la constante de liberación. Las relaciones son en general ascendentes y lineales o exponenciales. Se exceptúan las matrices de Eudragit, donde la relación es cuadrático - lineal con un máximo cuando el parámetro polar es de 18,3.

5. Los parámetros de Karger de los fármacos aumentan la constante de liberación. La influencia del parámetro básico es mayor en todos los casos excepto en la Hidroxipropilmetilcelulosa -Lactosa, donde el parámetro ácido es mas importante.

6. Los valores del exponente n del modelo de Peppas indican que la importancia del mecanismo de difusión se incrementa con el parámetro de solubilidad de Hildebrand, es decir, con la polaridad del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

CAPÍTULO XII. BIBLIOGRAFÍA

Ahuja, N., Katare, O.P., Singh, B. European studies on dissolution enhancement and mathematical modeling of drug release of a poorly water-soluble drug using water-soluble carriers. *Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 65, 26–38. 2007.

Akelah. A., Moet, A. (eds), *Functionalized polymers and their applications*. Ed Chapman and Hall, Londres, 1990.

Alderman, D.A. Schuzl, G.J. Method of making a granular, cold water dispersible coating composition for tablet. US Patent, 4816298, 1989.

Allen. P.E.M., Bennett, D.J., Williams, D.R.G., Water in methacrylates - I. Sorption and desorption properties of poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-glycol dimethacrylate) networks. *European Polymer Journal*, 28, 347-352, 1992.

Andueza, I., Ávila, G., Attias, D. Caracterización reológica de Hidroxipropil metilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 44, (003). 229, 2000.

Azarmi, S., Roac, W., Lobenberg, R. Review Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 328, 12–21, 2007.

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

Bando, H., McGinity, J.W., Relationship between drug dissolution and leaching of plasticizer for pellets coated with an aqueous Eudragit® S100:L100 dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*, 323, 11–17, 2006.

Banker G, Peck G, Jan S, Pirakitikulr P. Evaluation of hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose as aqueous based film coatings. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 7, 693-716, 1981.

Banker G, Peck G, Jan S, Williams, E., Taylor, D., Pirakitikulr P. Microbiological considerations of polymer solutions used in aqueous film coating. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 8, 41-51, 1982.

Barnes, A., Corkhill, P.H., Tigre, B.J., Synthetic hydrogels: 3 Hydroxyalkyl acrylate and methacrylate copolymers: Surface and mechanical properties. *Polymer*, 29, 2191 - 2202, 1998.

Barton, A.F.M. *Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters*. C.R.C Press, Boca Raton, Florida, 1991.

Baumgartner S., Planinšek O., Srčič S., Kristl J., Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 27,(4), 375-383, 2006.

Beerbower, A., Wu, P.L., Martin, A., Expanded solubility parameter approach I: Naphthalene and benzoic acid in individual solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73, (2), 179 – 188, 1984.

Bettini R, Colombo P , Gina Massimo, Pier Luigi Catellani and Tullo Vitali Swelling and drug release in hydrogel matrices: polymer viscosity and matrix porosity effects. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2, (3), 213-219, 1994.

Borka L The polymorphism of Indomethacine. New modifications, their melting behaviour and solubility. *Acta Pharmaceutica Suecica*, 11, 295-301, 1974.

Brouillet, F., Bataille, B., Cartilier, L., High-amylose sodium carboxymethyl starch matrices for oral, sustained drug-release: Formulation aspects and in vitro drug-release evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 356, 52–60, 2008.

Bustamante, P, Escalera, B. Developments of the solubility parameter theory for predicting the solubility of drugs and drug formulation en “Recent Research Developments in Chemical and Pharmaceutical Sciences”, Ed. Transworld Research Network, Trivandrum, pgs. 1-13. ISBN 81-7895-030-8. 2002

Bustamante, P. ' Hinkley, D. V. ' Martin, A., Shi, S., Statistical analysis of the extended hansen method using the bootstrap technique *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80, (10), 971 – 977, 1991.

Bustamante, P., Escalera, B., Martin, A., Selles, E. A modification of the extended Hildebrand approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 45, 253-257, 1993.

Bustamante, P., Ochoa, R., Reillo, A., Escalera, J.-B. Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two maxima, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 42, 1129-1133, 1994.

Bustamante, P., Selles, E., Relationship between the solubility parameter and the binding of drugs to plasma proteins. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 75, 639-643, 1986.

Bustamante, P.; Peña, A.; Barra, J. Partial Solubility Parameters of Naproxen and Sodium Diclofenac, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50, 975-982, 1998.

Bustmante, P, Peña, M.A, Barra Parial solubility parameters of piroxicam and niflumic acid. *Journal of Pharmaceutics*. 174, 141-150, 1998.

Cao, Q.R.,Choi, Y.W., Cui, J.H., Lee B.J., Formulation, release characteristics and bioavailability of novel monolithic hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing acetaminophen. *Journal of Controlled Release* 108. 351–361. 2005.

Cao, S., Fu, X., Wang, N., Wang, H.,Yang, Y.,Release behavior of salicylic acid in supramolecular hydrogels formed by l-phenylalanine derivatives as hydrogelator. *International Journal of Pharmaceutics*. 357, 95–99, 2008.

Cappello, B., De Rosa, G., Giannini, L., La Rotonda, M.I., Mensitieri, G., Miro, A., Quaglia, F., Russo R., Cyclodextrin-containing poly(ethyleneoxide) tablets for the delivery of poorly soluble drugs: Potential as buccal delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 319, 63–70, 2006.

Castelli F, Messina C, Sarpietro MG, Pignatello R, Puglisi G. Flurbiprofen Release From Eudragit RS and RL Aqueous Nanosuspensions: a Kinetic Study by DSC and Dialysis Experiments. *AAPS Pharmscitech*. 3(2) article 9, 2002.

Ceballos, A.,Cirri, M., Maestrelli F.,Corti, G., b, Mura, P. Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. *Il Fármaco*, 60,913–918, 2005.

Chandran, S., Ravi, P., Saha, N.A., Development and in Vitro evaluation of oral Controlled release Formulations of Celecoxib Using Optimization Techniques. *Yakugaku Zasshi*, 126, 505-514, 2006.

Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., Peppas N.A., Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science & Technology Today*. 3(6),198-204. 2000.

Colombo, P., Catellani. P.L., Conte, U.,Maggi, L., Peppas, N.A., Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release New dimensionless number to describe the swelling and release behavior. *International Journal of Pharmaceutics*. 88, (1-3), 99-109, 1992.

Colombo, P.,Bettini, R., Santi, P., De Ascentiis, A.,Peppas, N.A., Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. *Journal of Controlled Release*, 39, (2-3), 231-237, 1996.

Colombo, P.,Conte, U.,Gazzaniga, A.,Maggi, L., Sangalli, M.E.,Peppas, N.A., La Manna, A.,Drug release modulation by physical restrictions of matrix swelling *International Journal of Pharmaceutics*. 63, 1, 43-48, 1990.

Conti S., Maggia, L. Segalea, L.,1, Ochoa Machiste, E., Conte, Grenier, U, Vergnault, G., Matrices containing NaCMC and HPMC 1. Dissolution performance characterization. *International Journal of Pharmaceutics*. 333, 136–142 , 2007.

Conti S., Maggia, L. Segalea, L.,¹ Ochoa Machiste, E., Conte, Grenier, U, Vergnault, G., Matrices containing NaCMC and HPMC. 2. Swelling and release mechanism study. *International Journal of Pharmaceutics*. 333, 143–151. 2007.

Corkhill, P.H., Jolly, A.M., Ng.C.O., Tighe, B.J., Syntetics hydrogels: 1, Hydroxyalkyl acrilate and methracrylte copolymers - water binding studies. *Polymer*, 28, 1758-1766, 1987.

Costa, P. Sousa Lobo, J.M., Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123-133, 2001.

Cutrignelli, A. Relationship between dissolution efficiency of Oxazepam/carrier blends and drug and carrier molecular descriptors using multivariate regression analysis. *International Journal of Pharmaceutics*. 358, (1-2), 24, 60-68 . 2008.

Dabbagh, M.A., Ford, J.I., Rubinstein, M. Hogan, J.E., Effects of polymer hydrophilic polymers particle size, compaction pressure and on drug release from matrices containing ethylcellulose. *Internacional. Journal of Pharmaceutics* 140, 85-95, 1996.

Dahl, T.C. Calderwood, T Bormeth, A. Trimble, K. Influence of physico-chemical properties of hydroxypropyl methylcellulose on naproxen release from sustained release matrix tablets. *Journal of Controlled Release*, 14, 1-10, 1990.
Degim, T., Zaimoglu, V., Akay, C., I Degim, Z. pH-Metric log K calculations of famotidine, naproxen, nizatidine, ranitidine and salicylic acid. *Il Farmaco*, 56, 659–663, 2001.

Di Martino, P., Barthe´le´myb, C., Palmieria, G.F., Martellia, S. Physical characterization of naproxen sodium hydrate and anhydrate forms. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14, 293–300, 2001.

Dias, M., Hadgraft, J., Lane, M.E., Influence of membrane–solvent–solute interactions on solute permeation in model membranes. *International Journal of Pharmaceutics*, 336, 108–114, 2007.

Dias, M., Hadgraft, J., Lane, M.E., Influence of membrane–solvent–solute interactions on solute permeation in skin. *International Journal of Pharmaceutics*, 340, 65–70, 2007.

Díaz J., García J., Claro C., Ferrero C., Lucero M.C. Determinación de las propiedades mecánicas de sistemas poliméricos de HPMC y eudragit. VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG) 3ª Jornadas de Tecnología Farmacéutica (AEFI). Libro de comunicaciones. Granada. 2003.

Dokoumetzidis, A., Macheras, P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. *International Journal of Pharmaceutics*, 321, 1–1. 2006.

Efentakisa, M., Pagonia, L., Vlachoua, M., Avgoustakis, K., Dimensional changes, gel layer evolution and drug release studies in hydrophilic matrices loaded with drugs of different solubility. *International Journal of Pharmaceutics*, 339, 66–75, 2007.

Escalera B., Bustamante P., Martin A. Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: multiple solubility maxima and the chameleonic effect, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 46, 172-176, 1994.

Ferrero, C., Massuelle, D., Jeannerat, D., Doelker, E., Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. I. Pulse-field-gradient spin-echo NMR study of sodium salicylate diffusivity in swollen hydrogels with respect to polymer matrix physical structure. *Journal of Controlled Release*. 128, 71–79, 2008.

Florez, J., Armijo, J., Mediavilla, A., *Farmacología humana*. 4^o Ed. Masson.S.A.Barcelona, España, 375-376. 2004.

Frenkel, J., A theory of elasticity viscosity and swelling in polymeric rubber-like substances. *Rubber Chemistry and Technology*, 13, 264-274, 1940.

Frum, Y., Khanb, G.M., Sefcik, J., Rouse, J. Eccleston, GM., Meidan, V.M. Towards a correlation between drug properties and in vitro transdermal flux variability. *International Journal of Pharmaceutics*, 336, 140–147. 2006.

Fu, X.C, Wang, G., Liang, Q.W., Chow, M.C.C., Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration. *Journal of Controlled Release*, 95, 209– 216, 2004.

Fukuda. M., Peppas, N., McGinity, J.W., Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system. *Journal of Controlled Release*, 115, 121–129, 2006.

Fyfe, C.A., Blazer, A.I., Complications in investigations of the swelling of hydrogel matrices due to the presence of trapped gas. *Journal of Controlled Release*, 52, 221–225, 1998.

Gibaldi, M; Feldman, S. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 56, 10, 1238-1242, 1967.

Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 9^a Ed. Vol. I Mexico. McGraw-Hill Interamericana, 1996.

Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11^a Ed. Vol 1 México. McGraw-Hill interamericana, 2006.

Hadgraft, J., Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 184, 1–6, 1999.

Hancock, B., York.P.,Rowe, R.C. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. *International Journal of Pharmaceutics*, 148, 1-21,1997.

Hansen CM, Beerbower A. Solubility parameters. En: Kirk & Othmer: *Encyclopedia of chemical technology*, Suppl. 2 ed. New York: John Wiley & Sons., 889-910. 1971.

Hansen, C. M., The Three Dimensional Solubility Parameter - Key to Paint Component Affinities I. - Solvents, Plasticizers, Polymers, and Resins, *Journal of paint technology*, 39, 505, 104-117, 1967.

Hansen, C. M., The Three Dimensional Solubility Parameter - Key to Paint Component Affinities II. - Dyes, Emulsifiers, Mutual Solubility and Compatibility, and Pigments, *Journal of paint technology*. 39,511, 505-510, 1967.

Hardy, I.J, Windberg - Baarup, A.,Neri, C.,Byway, P.V., Booth,S.W., Fitzpatrick, S. Modulation drug release Kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone. *International Journal of Pharmaceutics*, 337, 246 - 253. 2007.

Harland RS, Gazzaniga A, Sangalli ME, Colombo P, Peppas NA. Drug/polymer matrix swelling and dissolution. *Pharmaceutical Research*. 5(8),488-94, 1988.

Higuchi T.J. Physical-chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *Society of Cosmetic Chemists*,11, 85-97,1960.

Higuchi, T.J. Mechanism of sustained-action medication. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 52, 1145–1149.1963.

Higuchi,T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50, 874–875, 1961.

Hildebrand, J.H., Scott,R.L., *The solubility of nonelectrolytes* 3^o Ed. Dover, New York. Capitulo 17,1964.

Hyunjo, K., Reza, Fassihi., Application of a binary Polymer System in drug release Rate Modulation. 1. Characterization of release mechanism. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86,(3), 316-22,1997.

Ilavshy, M., Effect of electrostatic interactions on phase transition in the swollen polymeric network. *Polymer*, 22, 1687-1691, 1981.

Karger,B.L., Snyder, L.R., Eon, C., Expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents. *Analytical Chemistry*., 50 (14), 2126–2136, 1978.

Khairuzzaman, A., Ahmedb, S.U., Savvaa, M., Patel, N.K. Zero-order release of aspirin, theophylline and atenolol in water from novel methylcellulose glutarate matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 318. 15–21. 2006.

Khan, N., Craig, D.Q.M. The influence of drug incorporation on the structure and release properties of solid dispersions in lipid matrices. *Journal of Controlled Release* 358 (93), 355–368, 2003.

Khan, N., Craig, D.Q.M. The influence of drug incorporation on the structure and release properties of solid dispersions in lipid matrices. *Journal of Controlled Release*, 93, 355–368. 2003.

Kiil, S., Dam-Johansen, K., Weinell, C.E., Pedersen, M.S., Santiago Arias Codolar, Esimation of Polishing and Leaching Behaviour of Antifouling Paints: a Literature Review *Biofouling*, Vol. 19(supplement), 37-43.(2003).

Krögel, I., Bodmeier, R. Development of a multifunctional matrix drug delivery system surrounded by an impermeable cylinder, *Journal of Controlled Release* 61, 43-50.1999.

Lastres García. J.L. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia* Noviembre, 2002

Lee, T.L., Wang, J., Wang, C.H., Double-walled microspheres for the sustained release of a highly water soluble drug: characterization and irradiation studies. *Journal of Controlled Release*, 83, 437–452. 2002.

Legendre, B., Feutelais, Y., Polymorphic and Thermodynamic study of Indomethacin. *Journal of Termal Analysis and Calorimetry*, 76, 255-264, 2003.

Leuner, C. Dressman, J., Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 47-60, 2000.

Leveque, N., Raghavan, S.L., Lane M.E., Hadgraft, J., Use of a molecular form technique for the penetration of supersaturated solutions of salicylic acid across silicone membranes and human skin in vitro. *International Journal of Pharmaceutics*, 318, 49–54, 2006.

Lopes, C. M., Sousa Loba, J.M., Pinto, J. Costa, P. Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 323 93–100. 2006.

Manthena V.S. Varma, Aditya M. Kaushal, Sanjay Garg Influence of micro-environmental pH on the gel layer behavior and release of a basic drug from various hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release*, 103, 499–510, 2004.

Martin, A., Bustamante, P., Chang, B.B., Ph D. Thesis, University of Texas, Austin, 1993.

Martin, A., Physical Pharmacy, 4^o Edition. Lea & Febiger, Philadelphia. London 497-498, 1993.

Martindale, the complete drug reference. 34th ed. London : Pharmaceutical Press, 2005.

Martins Lopes, M., Sousa Lobo, J.M., Costa, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Science, 41, (2), 2005.

Matsumoto, A., Matsukawa, Y., Suzuki, T., Yoshino, H., Kobayashi, M., The polymer-alloys method as a new preparation method of biodegradable microspheres: principle and application to cisplatin loaded microspheres. Journal of Controlled Release, 48, 19–27, 1997.

Medina López J.R., Rodríguez Reyes J.C, Liberación de indometacina a partir de productos genéricos (cápsulas) en el sistema de disolución convencional de vasos infarmate. Publicación electrónica bimestral del Departamento de Ciencias Químico-Biológicas de la Universidad de las Américas Puebla, México. 2006.

Melgoza, L.M., Caraballo, I., Alvarez-Fuentes, J., Millaín, M., Rabasco, A.M., Study of morphine hydrochloride percolation threshold in Eudragit® RS-PM matrices. International Journal of Pharmaceutics, 170, 169–177, 1998.

Millan Jimenez, M., Boza, A., Miranda Lora, A., Fuertes Criado, I., Gonçalves Araujo, T., Castaó Fernández, J., Caraballo Rodriguez, I. Aplicación de la Teoría de la Percolación al Estudio de Matrices Hidrófilas de Lobenzarit Disódico y Dextrana. VII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Num. 7. Salamanca, España. Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. 307-308, 2005.

Minghetti, P., Cilurzo, F., Casiraghi, A., Montanari, L. Application of viscometry and solubility parameters in miconazole patches development. International Journal of Pharmaceutics 190, 91–101, 1999.

Munasur, A.P., Pillay, V., Chetty, D.J., Govender, T., Statistical optimisation of the mucoadhesivity and characterisation of multipolymeric propranolol matrices for buccal therapy. International Journal of Pharmaceutics, 323, 43–51, 2006.

Navarro Lupion, F.J., Bustamante, P., Escalera., Relación del parametro de solubilidad parciales y de Hildebrand con la cesión de farmacos desde matrices hidrofílicas. VII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG). Salamanca, 2005.

Navarro Lupion, F.J. Nuevos métodos basados en los parámetros de solubilidad aplicados a la cesión de fármacos desde matrices de hidroxipropilmetilcelulosa, Tesis Doctoral, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España, 2004.

Nokhodchi A., Zakeri-Milani P., Valizadeh H., Hassan-Zadeh D. Evaluation of microcapsules of acetyl salicylic acid prepared with cellulose acetate phthalate, ethycellulose or their mixtures by an emulsion non-solvent addition technique. *Ars Pharmaceutica*, 43, (3-4) 135-147, 2002.

Nokhodchi, A., Norouzi-Sania, S., Siahi-Shadbada, M., Lotfipoora, F. Saeedib, M., The effect of various surfactants on the release rate of propranolol hydrochloride from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-Eudragit matrices February 2002.

Okhamafe, A.O. York, P. Moisture permeation mechanism of some aqueous - based film coats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.*, 34, 53, 1982.

Patell, M.K. Taste masking pharmaceutical agents. US Patent 4916161. 1990.

Peña, M.A. Nuevos métodos basados en el parámetro de solubilidad de Hildebrand y los parámetros de solubilidad parciales aplicables a la formulación de medicamentos. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España, 2001.

Peppas N.A., Analysis of Fickian and Nonfickian Drug Release from Polymers. *Pharmaceutical Acta Helvetica*, 60, 110-111, 1985.

Perlovicha, G.L., Kurkovb, S.V., Kinchinb, A.N., Bauer-Brandla, A., Thermodynamics of solutions III: comparison of the solvation of (b)-naproxen with other NSAIDs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, 411-420. 2004.

Plessis, J., Pughb, W.J., Judefeindb, A., Hadgraftb, J. Physico-chemical determinants of dermal drug delivery: effects of the number and substitution pattern of polar groups. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16, (200), 107-112, 2001.

Ponce D'León, L.F., Oviedo Aguiar, L.A., Aiache, J.M., Análisis del efecto del pH en la cinética de liberación de la teofilina en un medicamento de liberación programada: Parte I. Microgránulos encapsulados recubiertos con goma laca. *Revista colombiana de ciencias químicas*, 34(2), 126-139, 2005.

Pose-Vilarnovo B., Rodríguez-Tenreiro, C., Rosa dos Santos, J.F., Vázquez-Doval, J., Concheiro, A., Alvarez-Lorenzo, C., Torres-Labandeira, J.J., Modulating drug release with cyclodextrins in hydroxypropylmethylcellulose gels and tablets. *Journal of Controlled Release*. 94, 351-363. 2004.

Rao, V. M., Engha, k., Qiu, Y. Design of pH-independent controlled release matrix tablets for acidic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 252, 81–86.2003.

Ratner, B.D., Hoffman, A.S., Htdrogels for medical and related applications, ed. J.D Andrade, ACS Symposium Series 31, american Chemical Society, Washington, pp.1, 1976.

Ravi, P,R.,Ganga, S., Sanhad, N.R. Design and in Vitro Evaluation of Zidovudine Oral Controlled Release Tablets Prepared Using Hydroxypropyl Methylcellulose. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 56(4), 518—524, 2008.

Real Farmacopea Española I. I edición (Farmacopea Europea III edición). Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 1997.

Real Farmacopea Española, Segunda Edición Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 2002.

Real Farmacopea Española, Tercera Edición Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 2005.

Ritger, P.L., Peppas, N.A., A simple equation for description of solute release. II Fickian and anomalous release from Swellable devices. *Journal of Controlled Release*, 5, 37 -42, 1987.

Roberts, M.,Cespi, M.,Ford, J.L.,Dyasa, A.M.,Downing, J.,Martini, L.G.,Crowley, P.J. Influence of ethanol on aspirin release from hypromellose matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 332, 31–37, 2007.

Rodriguez, I.C.; Cerezo, A.; Salem, I.I.Bioadhesive delivery systems. *Ars Pharmaceutica*, 41,1, 115-128, 2000.

Rowe, R.C., Adhesion for film coatings to tablets surfaces -- a theoretical approach based on solubility parameters *International Journal of Pharmaceutics*, 41, 219-222, 1988.

Rowe, R.C., The adhesion of film coatings to tablet surfaces - the effect of some direct compression excipients and lubricants, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 29, 723-726. 1977.

Rowe, R.C., The molecular weight and molecular weight distribution of hydroxipropilmetilcellulose used in film coating of tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 32 116-119,1980.

Sáez, V., Hernández, E., Sanz Angulo, L.,Mecanismos de liberación de farmacos desde materiales polimericos. *Revista Iberoamericana de Polímeros Volumen* 5(1), 2004.

Saez, V., Hernáez, E., Saz Angulo, L., Liberación de fármacos. Hidrogeles. Revista Iberoamericana de Polímeros, 4(1), 21-91, 1993.

Sahlin J.J., Peppas N.A A simple equation for the description of solute release: III. Coupling of diffusion and relaxation. International Journal of Pharmaceutics., 57,169–172. 1989.

Sako, K., Sawada, T., Nakashima, H., Yokohama, S., Sonobe, T. Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on in vitro and in vivo drug release. Journal of Controlled Release, 81, 165–172, October 2002.

Sanchez-Lafuente, C.,Fauci, M.T., Fernandez-Arevalo, M.,Álvarez-Fuentes, J.,Rabasco, A.M.,Mura, P.,Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. International Journal of Pharmaceutics, 234, 213–221. 2002.

Scatchard, G Hildebrand, J.H., Non-Electrolyte Solutions Journal of the American Chemical Society , 1934, 56 (4), 995–996, 1934.

Schenderlein, S.,Lück, M., Müller, B.W. Partial solubility parameters of poly(D,L-lactide-co-glycolide). International Journal of Pharmaceutics, 286, 19–26. 2004.

Schierholz, J.M. Physico-chemical properties of a rifampicin-releasing polydimethylsiloxane shunt. Biomaterials 18 (1997) 635-6410 1997 Elsevier Science Limited.1996.

Serra, L Doménech, J. Peppas, NA Drug transport mechanisms and release kinetics from molecularly designed poly(acrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels. Biomaterials, 27, 5440-5441. 2006.

Siepmann, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R.J.,Bodmeier, R. Polymer blends for controlled release coatings. Journal of Controlled Release, 125, 1–15, 2008.

Siepmann, J., Siepmann, F. Mathematical modeling of drug delivery College of Pharmacy, International Journal of Pharmaceutics, 364, 328-343, 2008.

Siepmann, J. and N. A. Peppas Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Advanced Drug Delivery Reviews. 48, (2-3), 11, 139-157, 2001.

Siepmann, J. Kranz H, Bodmeier R and Peppas A.HPMC-Matrices for Controlled Drug Delivery: A New Model Combining Diffusion, Swelling, and Dissolution Mechanisms and Predicting the Release Kinetics. Pharmaceutical Research, 16, (11), 1748 – 1756,1999.

Singh, B., Kaur, J., Singh, S., Singh Bhupinder, S. aur Tanjider, Singh Saranjit, S., Correction of raw dissolution data for loss of drug and volume during sampling. *Indian Journal Pharmaceutical sciences*, 59, 196-199, 1997.

Sinha, V.R., Kumria, R. Coating polymers for colon specific drug delivery: A comparative in vitro evaluation. *Acta Pharmaceutica*, 53, 41–47, 2003.

Squillante E. , Needham, T., Zia, H., Solubility and in vitro transdermal permeation of nifedipine. *International Journal of Pharmaceutics*, 159, 171–180, 1997.

Sumathi, S., Ray A.R., Release behaviour of drugs from Tamarind Seed Polysaccharide tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 5(1), 12-18, 2002.

Takka, S., Rajbhandari, S., Sakr, A., Effect of anionic polymers on the release of propranolol hydrochloride from matrix tablets *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52, 75-82, 2000.

Tanaka, T., Gels. *Encyclopedia of Polymer Science*, 2^o ed. 6, 514, 1986.

The Merck Index 12th edition, p. 852. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey 1996.

The Merck Index 8th edition, An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals . Merck & Co., Inc. Rahway, New Jersey 1968.

The Merck index. Ed 13 th. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey 2006.

The United States Pharmacopoeia. 24th edition. Rockville, The United States Pharmacopoeial Convention. 1999.

The United States Pharmacopoeia. 32th edition. Rockville, The United States Pharmacopoeial Convention. 2008.

Tritt-Goc, J. Piślewski, N., Magnetic resonance Imaging study of the swollen kinetics of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in water *Journal of Controlled Release*, 80/1-3, 79-86, 2002.

Van Tomme, S.R., Storm, G., Hennink W.E. In situ gelling hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications *In situ gelling hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications. International Journal of Pharmaceutics*, 355, 1–18, 2008.

Varma, M.V.S., Kaushal, A.M., Garg, A., Garg, S.. Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix based oral controlled drug delivery systems, *American Journal of Drug Delivery*, 2, 43–57, 2004.

Vila Jato, J.L. (editor) (1997), *Tecnología Farmacéutica* (Vol. II). Editorial Síntesis S.A., Madrid.

Vintiloiu, A., Leroux, J.C. Organogels and their use in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 125, 179–192, 2008.

Wei, X., Suna, N., Wu, B., Yin, C., Wua, W. Sigmoidal release of indomethacin from pectin matrix tablets: Effect of in situ crosslinking by calcium cations. *International Journal of Pharmaceutics*, 318, 132–138, 2006.

Williams, A. C., Timmins, P., Lua, M., Forbes, R. Disorder and dissolution enhancement: Deposition of ibuprofen on to insoluble polymers *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26, (3-4), 288-294, 2005.

Wilson, H.C., Cuff, G.W. Sustained release of isomazole from matrix administered to dogs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78, 582-584, 1989.

Yang, L., Johnson, B., Fassihi, R. Determination of continuous changes in the gel layer thickness of Poly(ethylene oxide) and HPMC tablets undergoing hydration: a texture analysis study. *Pharmaceutical Research*, 15, 12, 1998.

Yuksel, N., Kanik, A.E., Baykara, T., Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods. *International Journal of Pharmaceutics*, 209, 57–67, 2000.