



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Utilidad de algunos copolímeros acrílicos
para el control de liberación de fármacos
en pelets matriciales elaborados por
extrusión-esferonización

Lívia Cristina Lira de Sá Barreto

Santiago de Compostela, 2009

*Dedico esta tesis doctoral a mi marido,
Marcílio, por compartir conmigo todos los
obstáculos y conquistas vividas durante no sólo la
realización de este trabajo pero también de
nuestras vidas juntos.*

AGRADECIMIENTOS



No es tarea fácil poner palabras a los sentimientos. Pero no podría dejar de intentar escribirlos. Tras estos cuatro años siento una mezcla de sentimientos, algunos no quiero volver a recordarlos y otros no me gustaría olvidarlos. Creo que esto es bueno, pues todo aquello que se logra con algún sufrimiento tiene más valor.

No quiero recordar los días que estuve lejos de mi familia, tanto para celebrar las fechas importantes, como para acompañarles en los momentos difíciles. Igualmente, no quiero recordar los ensayos y las formulaciones que no salieron bien y los días que estuve intentando lograr buenos resultados sin lograrlo. Tampoco me quiero acordar de los días de lluvia en Santiago de Compostela y a pesar de que algunos dicen que fueron pocos, a mí me parecieron demasiados.

Por otra parte, no puedo olvidar la alegría que sentí al ver por primera vez la Catedral. Tampoco olvidaré las cenas del departamento y en especial las de los *Galenos*, los pinchos de carnavales en el pasillo del laboratorio y los fuegos artificiales vistos desde la terraza de mi casa junto a los compañeros del departamento. No olvidaré los parques de la ciudad, en los cuales he disfrutado mucho paseando en compañía de mi perrito Neno y de los amigos que hicimos. Y jamás olvidaré las personas que me ayudaron a superar las innumerables dificultades que surgieron durante la realización de este trabajo y en la rutina cotidiana de mi vida en España.

De forma especial, mi más sincero y cariñoso agradecimiento a Marcilio por ayudarme en todas las etapas de la realización de esta tesis y por no dejar que desistiera. Con su amor, sus consejos y su estímulo pude superar los años lejos de mis padres y el tiempo que estuve sola en España, que en algunas ocasiones me parecieron una eternidad.

Gracias a mi familia, mis padres, Wilson y Renêuza, y a mis hermanas, Leila y Lília, por su amor ilimitado y por ayudarme en todo lo que han podido. Estoy muy agradecida a mi padre por haber venido a Santiago, por su compañía y por darme el apoyo emocional que tanto necesitaba.

Agradezco a Marga, por escucharme, por ayudarme en el laboratorio y en mi vida fuera de él, por preocuparse por mi y por mi familia.

Agradezco a mis directores de tesis, Ramón Martínez Pacheco y José Luis Gómez Amoza, por la oportunidad que me brindaron al poder realizar este trabajo.

Quiero expresar mi agradecimiento al resto de los profesores del departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la USC por los conocimientos aportados en los cursos de doctorado, durante mi participación en el Plan de Ordenación Docente (POD) y en el laboratorio. Me gustaría expresar un agradecimiento especial a las profesoras Carmen Isabel Alvarez Lorenzo y María Consuelo Souto Pardo por su amistad desinteresada.

No podría olvidar dar las gracias a las primeras personas con las que tuve contacto al llegar a Santiago de Compostela, que con su amistad y colaboración supieron aportar, tanto a nivel personal como profesional, su granito de arena: Adriana Trapani, Dayami, Chachi, Rafael Romero, Vicky, Nela, Ana Gomez, Lisardo, Cristina, Ana Grenha, Felipe Alvarez, Marcos Mayo, Rafael Barreiro, Elda, Manolo y Carlos. A los compañeros que fui conociendo durante estos años: Yolanda, Yenny, Marta Tarrío, Lidia, Ana Rey, Bea, Fabio y Juan Carlos, gracias por las charlas, las risas, los e-mails y por todos los ratos buenos que pasamos juntos. Gracias también a los demás compañeros del departamento que no he nombrado de forma explícita, pero que siempre recordare.

Gracias al profesor Francisco Guitian del Instituto de Cerámica de la USC por su amabilidad al dejarme acceder al porosímetro de mercurio y a los técnicos (Mar Rodríguez y Alfredo) por ayudarme en la realización de los ensayos de porosidad.

Finalmente, agradezco a la Universidad de Santiago de Compostela la concesión de la Beca Pre-doctoral para estudiantes Iberoamericanos con la cual ha sido posible llegar a la publicación de este trabajo de Tesis.



JOSÉ LUIS GÓMEZ AMOZA Y RAMÓN MARTÍNEZ PACHECO, PROFESOR TITULAR Y CATEDRÁTICO, RESPECTIVAMENTE, DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA.

CERTIFICAMOS: Que la presente memoria titulada “Utilidad de algunos copolímeros acrílicos para el control de liberación de fármacos en pelets matriciales elaborados por extrusión-esferonización” elaborada por la licenciada en Farmacia Doña Livia Cristina Lira de Sá Barreto ha sido realizada bajo nuestra dirección, en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y, hallándose concluida, autorizamos su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y, para que conste, expedimos y firmamos la presente certificación en Santiago de Compostela a 20 de enero de dos mil nueve.

J. L. Gómez Amoza

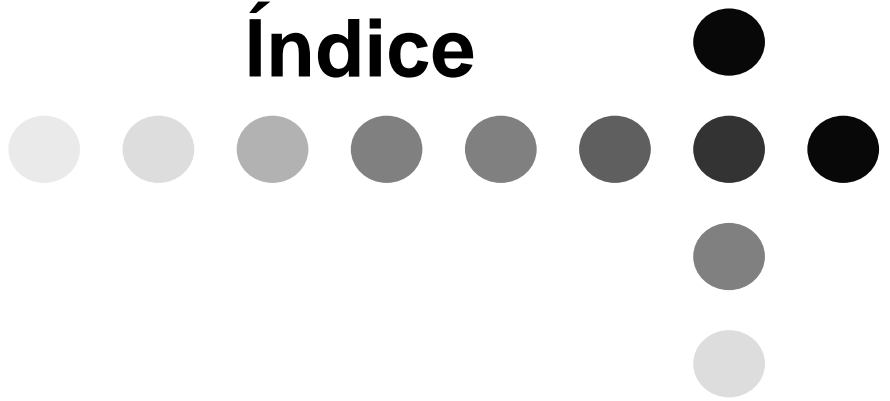
R. Martínez Pacheco

Livia de Sá Barreto

Livia Cristina Lira de Sá Barreto

Santiago de Compostela, 20 de enero de 2009

Índice



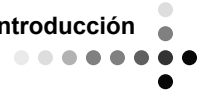


Capítulo 1: Introducción.....	1
1.1. Los Eudragit. Generalidades.....	3
1.2. Aplicaciones de los Eudragit en Tecnología Farmacéutica.....	8
1.2.1. Formas sólidas convencionales de estructura matricial.....	10
1.2.2. Formas sólidas de liberación modificada de estructura matricial.....	15
1.2.3. Dispersión de fármacos en Eudragit.....	49
1.2.4. Tratamientos post-elaboración.....	60
Capítulo 2: Objetivos.....	65
Capítulo 3: Materiales y Métodos.....	69
3.1. Materiales.....	71
3.2. Métodos.....	71
3.2.1. Formulaciones elaboradas con Eudragit RL o RS.....	71
3.2.2. Formulaciones elaboradas con Eudragit L100 o S100.....	77
3.2.3. Formulaciones elaboradas con coprecipitados de Eudragit L100 o S100.....	81
Capítulo 4: Resultados y Discusión.....	89
4. Discusión.....	91
4.1. Formulaciones elaboradas con Eudragit RL o RS.....	91
4.2. Formulaciones elaboradas con Eudragit L100 o S100.....	112
4.3. Formulaciones elaboradas con coprecipitados de Eudragit L100 o S100.....	131
Capítulo 5: Conclusiones.....	161
Bibliografía.....	167

Capítulo 1

Introducción





1.1. Los Eudragit. Generalidades

Los derivados metacrílicos han despertado un indudable interés en diferentes áreas industriales como consecuencia de sus propiedades adhesivas y plásticas y de su capacidad de recubrimiento. Estos compuestos se utilizan en dispositivos electrónicos, pinturas, componentes ópticos en el ámbito del sector de comunicación y, en sistemas de interés farmacéutico, como componentes de sistemas de liberación de fármacos (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006).

Los copolímeros del ácido metacrílico y diferentes ésteres acrílicos o metacrílicos de interés farmacéutico se conocen comercialmente como Eudragit. Estas resinas acrílicas son particularmente atractivas en este campo como consecuencia de su elevada estabilidad química, de su compatibilidad con diferentes materiales y del considerable número de variedades disponibles, que cubren un amplio espectro de características de solubilidad y permeabilidad y de formas de presentación (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006). En la Tabla 1.1 se han extractado las principales propiedades de las variedades hoy comercializadas. Tomando como base su esqueleto molecular, los Eudragit pueden dividirse en los cinco grupos que se explicitan en la Figura 1.1 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006).

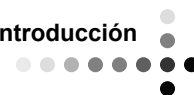
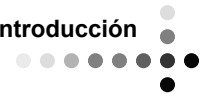


Tabla 1.1. Características de las variedades disponibles de Eudragit®

Tipos	Variedades	Presentación	Solubilidad / Permeabilidad	Aplicaciones
Aniónicos	L100-55	Polvo	Soluble pH>5,5	Liberación en duodeno
	L30D-55	Dispersión acuosa 30%		
	L12,5	Disolución en alcohol isopropílico	Soluble pH>6,0	Liberación en yeyuno
	L100	Polvo		
	S100	Polvo	Soluble pH>7,0	Liberación en íleon y colon Liberación en colon
	FS30D	Dispersión acuosa 30%		
Catiónicos	E100	Gránulos	Soluble en fluido gástrico hasta pH=5,0	Enmascaramiento organoléptico
	E12,5	Disolución en alcohol isopropílico/ acetona 12,5%		
	EPO	Polvo		Cubierta aislamiento
	RL12,5	Disolución en alcohol isopropílico/ acetona 12,5%	Insoluble, alta permeabilidad	Formulaciones de liberación controlada
	RL100	Gránulos		
	RLPO	Polvo		
	RL30D	Dispersión acuosa 30%		
	RS12,5	Disolución en alcohol isopropílico/ acetona 12,5%	Insoluble, baja permeabilidad	Adecuado para estructuras matriciales
	RS100	Gránulos		
RSPO	Polvo			
RS30D	Dispersión acuosa 30%			
Neutros	NE30D	Dispersión acuosa 30% con 1,5% emulsificante	Insoluble y permeable	Formulaciones de liberación controlada
	NE40D	Dispersión acuosa 40% con 2% emulsificante		
	NM30D	Dispersión acuosa 30% con 0,7% emulsificante		Adecuado para estructuras matriciales



Son numerosos los tipos de formulaciones que, conteniendo Eudragit, ofrecen excelentes características para el control de liberación de fármacos en diferentes sistemas farmacéuticos.

Así, los Eudragit dan lugar a películas funcionales para la liberación sostenida en comprimidos y pelets recubiertos. También, resultan apropiados para la formación de estructuras matriciales y son capaces de formar sistemas de esta naturaleza con características adecuadas para liberación controlada de fármacos (Moustafine y col., 2005).

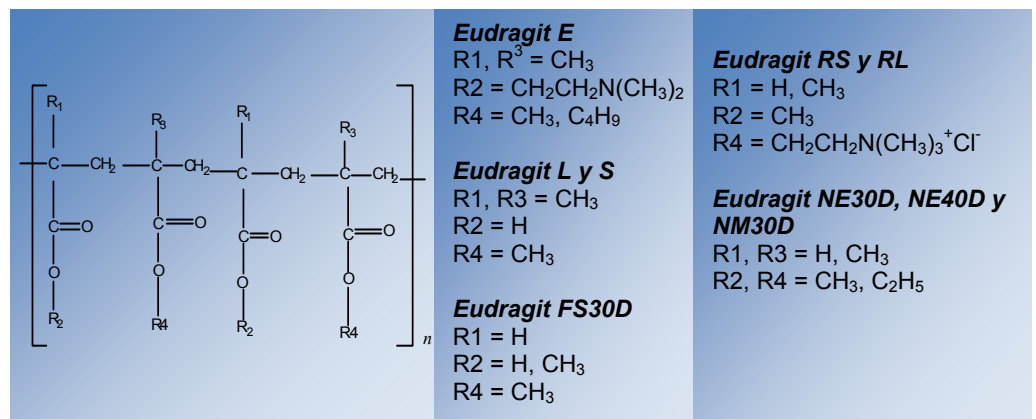
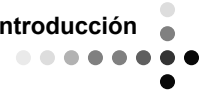


Figura 1.1. Esqueleto molecular de los Eudragit

Los Eudragit son biocompatibles y farmacológicamente inertes y, en el organismo, se excretan sin sufrir metabolismo sistémico. Además, cuentan con una elevada tolerancia por parte de la piel y de las mucosas, lo que abre interesantes perspectivas para su aplicación en sprays y bases tópicas (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006). Además, este grupo de copolímeros acrílicos está descrito en las principales farmacopeas y compendios farmacéuticos, como en las farmacopeas europea, americana y japonesa (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006).

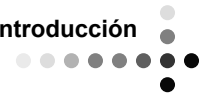


La marca registrada Eudragit® está actualmente en la cartera de la corporación industrial *Evonik Industries*, de origen alemán y presente en más de 100 países, se bien la protección de la correspondiente patente se debió a la empresa, también alemana, *Röhm GmbH & Co.* distribuida por Degussa.

Desde hace muchos años los Eudragit han contado con importantes aplicaciones farmacéuticas, formando parte de numerosas especialidades disponibles en el mercado, cuyas peculiaridades se han recogido en la Tabla 1.2 (Asghar y Chandran, 2006).

Tabla 1.2. Medicamentos que incorporan Eudragit en su formulación.

Nombre genérico	Nombre comercial	Fabricante	Presentación	Variedad de Eudragit
Mesalazina	Asamax	Astellas Pharma S.P.A.	Comprimidos recubiertos	Eudragit FS30D
	Mesalazina RK	Dorom S.R.L.		
	Asalit	Merck S.A.	Comprimidos recubiertos	Eudragit S
	Chron-Asa 5	Sigma Pharma		
	Mesacol	Altana		
	Mesasal	GlaxoSmithKline	Comprimidos recubiertos	Eudragit L
	Claversal	SmithKline & French		
	Salofalk	Dr Falk Pharma	Comprimidos y gránulos recubiertos	
Sulfato de zinc	Sulfato de zinc Diffucaps	Eurand Spa	Cápsulas entéricas	Eudragit L
Nimesulida	Nimed	Aventis	Comprimidos recubiertos	Eudragit E 12,5
Diclofenaco sódico	Diclofenaco Sandoz	Sandoz Farmaceutica	Comprimidos recubiertos	Eudragit L30D-55
Omeprazol	Losec MUPS	Astra-Zeneca	Comprimidos recubiertos	Eudragit L30D-55
Esomeprazol magnesico trihidratado	Nexium MUPS	Astra-Zeneca	Comprimidos recubiertos	Eudragit L100-55
Bupropiona CIH	Wellbutrin SR	Biovail	Comprimidos recubiertos	Eudragit S
	Wellbutrin XL	Biovail	Comprimidos recubiertos	Eudragit NE30D
	Wellbutrin XR	GlaxoSmithKline	Comprimidos recubiertos	Eudragit L30D-55
	Zyban	Biovail	Comprimidos recubiertos	Eudragit S100
Diltiazem CIH	Tiazac XC	Biovail	Comprimidos recubiertos	Eudragit NE30D
	Cardizem CD	Aventis	Comprimidos recubiertos	Eudragit RS30D y RL30D



1.2. APLICACIONES DE LOS EUDRAGIT EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Entre las numerosas aplicaciones que han encontrado los Eudragit como excipientes en formas de dosificación sólidas, hay que destacar, en primer lugar, su empleo como materiales de recubrimiento. Así, los grupos funcionales amino de la cadena lateral de las variedades E dan lugar a la formación de películas solubles a pH ácido (Figura 1.2) que resultan de utilidad para la liberación de fármacos a nivel gástrico, para conseguir un efecto protector frente a la humedad y frente a otros factores ambientales o para el enmascaramiento de las propiedades organolépticas de algunos fármacos. Las formas aniónicas de Eudragit (FS, L y S), que incorporan en su estructura grupos carboxílicos, son solubles a valores más elevados de pH y han encontrado aplicación como materiales gastroresistentes (Moustafine y col., 2006). Las variedades insolubles (NE, NM, RL y RS) dan lugar a películas adecuadas para la liberación controlada de fármacos, con cubiertas de permeabilidad proporcional a su espesor (variedad NE). Además, la proporción de grupos amonio cuaternario presentes en las variedades RL y RS permite, también, regular su permeabilidad (Azarmi y col., 2002; Boza y col., 1999; Ceballos y col., 2005; Kucera y col., 2007).

Una serie de estudios de reciente publicación ratifican la utilidad y el interés de este grupo de copolímeros como materiales de recubrimiento para comprimidos, cápsulas, gránulos y pelets (Kühl y Mielck, 2002; Mura y col., 2003; Lee y col., 2005; Siepmann y col., 2005; Huyghebaert y col., 2005; Moustafine y col., 2006; Young y col., 2007; Poelvoorde y col., 2008; Tian y col., 2008; Kucera y col., 2008).

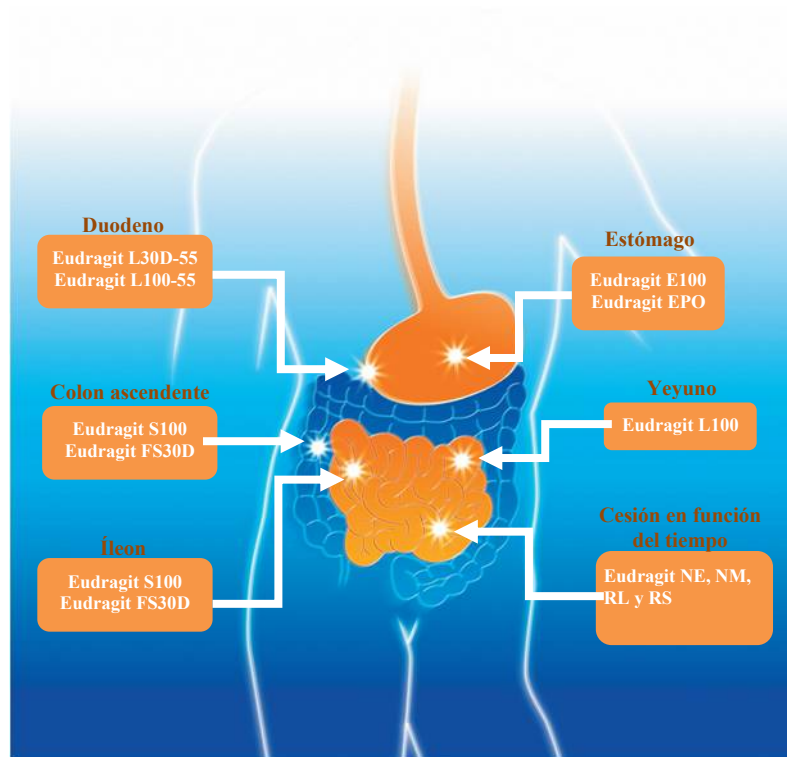
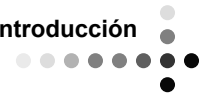
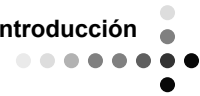


Figura 1.2. Zonas de cesi3n de f3rmaco de los Eudragit en el tracto gastrointestinal.

La informaci3n disponible acerca de la utilidad de los Eudragit en formas de dosificaci3n de estructura matricial, aspecto sobre el que centra este estudio y al que se dedicar3n los restantes ep3grafes de esta introducci3n, es mucho menos abundante.

Finalmente, los Eudragit est3n encontrando nuevas e interesantes aplicaciones como excipientes en sistemas terap3uticos de administraci3n transd3rmica o en la preparaci3n de hidrogeles de administraci3n rectal (Umejima y col., 1992; Mutalik y col., 2006; Balaguer y col., 2007). En el 3ltimo n3mero de Elements21 (Science Newsletter) de Evonik Industries, Petereit y Windhab (2007) dieron cuenta de importantes aplicaciones, en fase de desarrollo, de los



Eudragit. La primera de ellas se centra en la terapia celular utilizando variedades aniónicas de Eudragit, de peso molecular inferior al de las existentes, con una disposición de sus cadenas laterales dependiente del pH del medio, que afecta a su interacción con las membranas y con los contenidos celulares. Esta conformación polimérica permite la penetración celular de un oligonucleótido asociado a un lípido de carácter catiónico.

En la segunda de las aplicaciones se busca el efecto protector de los Eudragit sobre los complejos formados por el fármaco y un fragmento de la proteína endógena lactoferrina que actúa como promotor de la absorción intestinal de numerosos fármacos de reducida permeabilidad (clase 3 de la clasificación biofarmacéutica).

1.2.1. FORMAS SÓLIDAS CONVENCIONALES DE ESTRUCTURA MATRICIAL

La variedad de Eudragit E, soluble a pH = 1,2, es sin duda la que ha despertado un mayor interés para la formulación de sistemas convencionales de estructura matricial, especialmente comprimidos, de administración oral. En este sentido, cabe destacar en primer lugar los amplios estudios llevados a cabo por C. Souto (1985) en nuestro departamento, que conformaron su tesis doctoral y que se dirigieron a evaluar la utilidad de la variedad catiónica para la preparación de comprimidos con proporciones muy reducidas de excipientes. Para su desarrollo experimental se seleccionaron tres fármacos (amoxicilina, paracetamol y meprobamato) con conocidas dificultades para su formulación en comprimidos, que se administran a dosis elevada y con diferente hidrosolubilidad. Desde un punto de vista biofarmacéutico, esta aproximación, evaluada tanto *in vitro* como a través de estudios de



bioequivalencia en humanos, resulta tanto más útil cuanto mayor es la solubilidad del fármaco que incorporan (Martínez-Pacheco y col., 1983; Vila-Jato y col., 1984a y Vila-Jato y col., 1984b). A modo de ejemplo, en la Figura 1.3 se presentan las curvas medias de excreción urinaria de amoxicilina obtenidas con 12 voluntarios tras la administración de una cápsula comercial de 500mg y de un comprimido elaborado con un 5% de Eudragit E conteniendo idéntica dosis del antibiótico. La superposición de los perfiles de excreción es patente.

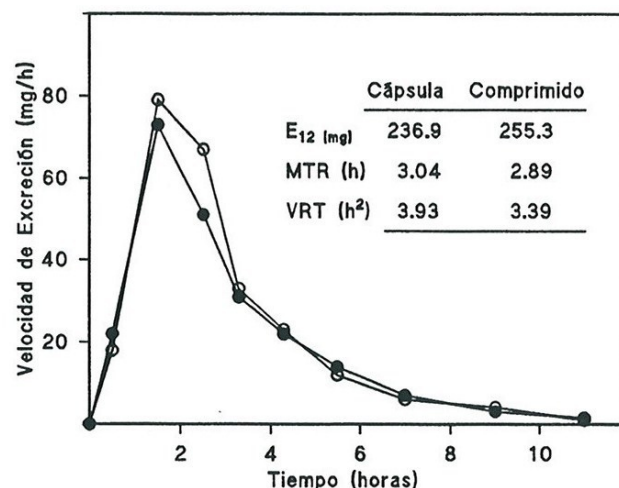


Figura 1.3. Curvas medias de excreción urinaria de amoxicilina obtenidas tras la administración a 12 voluntarios sanos de una capsula comercial y de un comprimido elaborado con un 5% de Eudragit E como agente aglutinante conteniendo ambos 500mg de amoxicilina. (Martínez-Pacheco y col., 1983). (●) cápsula, (○) comprimido.

Posteriormente, Aly y Nwagha (1989) compararon la eficacia aglutinante del Eudragit E con la de la gelatina en comprimidos de clorhidrato de tiamina. Las propiedades de los granulados elaborados con cada aglutinante, como las de los comprimidos a que éstos dan

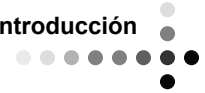


lugar, resultaron muy similares, incluso en cuanto a tiempo de disgregación (< 5min.).

En esta misma línea, López-Rodríguez y col. (1993) pusieron de manifiesto las importantes mejoras en la conducta de compresión y en las propiedades mecánicas de comprimidos de ácido acetil salicílico, como consecuencia de la granulación previa del fármaco con Eudragit E.

Aunque se han evaluado las posibilidades que ofrecen otras variedades de Eudragit (RL y RS) para su incorporación como agentes aglutinantes a comprimidos convencionales conteniendo paracetamol o amaranto, en todos los casos se observaron tiempos de disgregación excesivamente prolongados (>50min) (Viscasillas y col., 1984; Aly, 1989).

Un aspecto de especial trascendencia al que, sin embargo, se ha prestado una escasa atención es el relativo a la estabilidad (tanto química, como física y biofarmacéutica) de las formulaciones que contienen Eudragit E como excipiente base. En lo que respecta a una posible degradación química del principio activo, Aly (1989), en un estudio previamente referenciado, concluyó la superioridad del Eudragit E frente a la gelatina en cuanto al suministro de un efecto protector para el clorhidrato de tiamina, incorporado como fármaco modelo. Sin embargo, también dio cuenta de una progresiva reducción de la velocidad de disolución de amaranto a partir de comprimidos, conteniendo Eudragit E como agente aglutinante, durante su almacenamiento en ambientes de humedad relativa elevada. En esta misma línea, Martínez-Pacheco y col. (1984) detectaron drásticas reducciones en la biodisponibilidad de la amoxicilina (Figura 1.4), tras dos años de almacenamiento, a 20°C y 0% HR, en comprimidos elaborados con pequeñas proporciones de Eudragit E como excipiente base. En opinión de los autores, estas importantes alteraciones tienen su



origen en cambios estructurales de los comprimidos que se acompañan de alteraciones drásticas en la velocidad de penetración de líquidos acuosos en su interior.

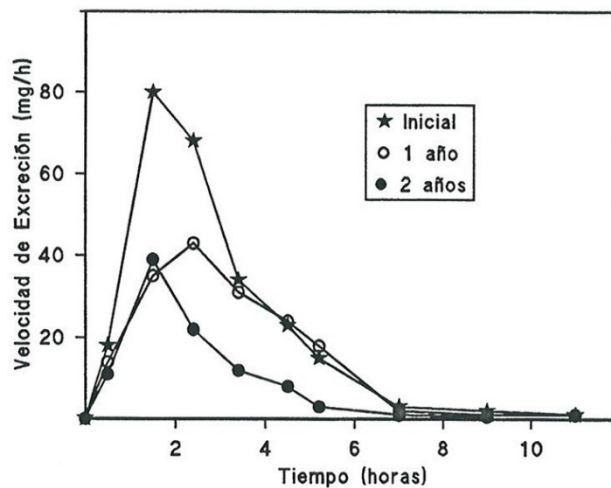
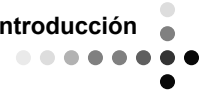


Figura 1.4. Curvas medias de excreción urinaria de amoxicilina obtenidas tras la administración a 12 voluntarios de comprimidos recién preparados y después de su almacenamiento a 20°C y 0% HR durante uno y dos años, conteniendo Eudragit E como agente aglutinante (Martínez-Pacheco y col., 1984).

Otro capítulo de indudable interés es el relativo a la utilidad del copolímero catiónico como excipiente base para la formulación en comprimidos de extractos secos vegetales. Como es bien conocido, este tipo de preparados extractivos reúnen una serie de características que hacen especialmente dificultosa su incorporación a comprimidos: altas dosis, fuerte higroscopicidad y deficientes propiedades de flujo. El estudio desarrollado por Díaz y col. (1996) sobre comprimidos de extracto seco de *Plantago lanceolata* con Eudragit E, permitió extraer dos importantes conclusiones sobre el proceso de liberación del extracto: la no significatividad de la fuerza de compresión aplicada para la formación de los comprimidos y la aceleración del proceso que acompaña a los



incrementos de la proporción del copolímero en los comprimidos, efectos, ambos, patentes en la Figura 1.5. En un estudio de estructura similar, Pereira de Souza y col. (2007) evaluaron los efectos de la granulación con Eudragit E del extracto seco atomizado de *Phyllanthus niruri* y observaron mejoras importantes en las propiedades de flujo y una notable reducción de la capacidad de sorción de agua del extracto. También concluyeron que la incorporación de un 10% de Eudragit E a los granulados permite obtener comprimidos de propiedades óptimas tanto desde el punto de vista mecánico como del de cesión de extracto.

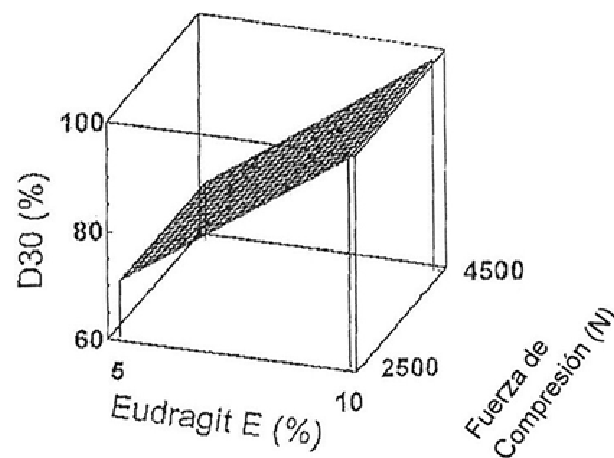
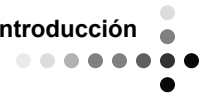


Figura 1.5. Superficie de respuesta correspondiente al parámetro de % de dosis disueltas en 30 min de extracto seco de *Plantago lanceolata* en comprimidos elaborados con Eudragit E (Díaz y col., 1996).

Finalmente, otra aplicación interesante de la variedad Eudragit E es la obtención de comprimidos que experimentan una rápida disgregación en la cavidad bucal sin que tenga lugar la disolución, a este nivel, del fármaco que incorporan. Esta aproximación resulta particularmente atractiva para fármacos con propiedades organolépticas especialmente desagradables. Las aproximaciones propuestas por



Ishicawa y col. (1999), Khan y col. (2007) y Shishu y col. (2007) para pirenzipina, oxibutinino, ondansetron y clorfeniramina se basan en la utilización de gránulos de fármaco-Eudragit E, obtenidos por extrusión o por precipitación, que se incorporan a comprimidos convencionales que incluyen un agente superdisgregante como carboximetilalmidón reticulado o hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución. Algunos de los resultados más espectaculares de estos estudios se explicitan a continuación: tiempo de disgregación en medio de pH = 6,8 (saliva artificial) <12,5s, porcentaje despreciable de fármaco disuelto en 8 horas en este medio (eficaz enmascaramiento organoléptico), tiempo de disolución 90% en fluido gástrico artificial (pH = 1,2) 60s.

1.2.2. FORMAS SÓLIDAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE ESTRUCTURA MATRICIAL

Aunque en una primera aproximación pueden señalarse las variedades RS y RL en sus distintas formas de presentación como aquéllas con propiedades más adecuadas para la obtención de formas orales de liberación controlada y las variedades S y L para liberación diferida (entéricas), en la práctica esta clasificación resulta ficticia. La incorporación de otras sustancias auxiliares, el empleo de combinaciones de variedades de Eudragit y la aplicación de ciertos procesos, pueden dotar a este grupo de resinas de utilidad más amplia de la que podría derivarse directamente de sus características de permeabilidad y solubilidad.

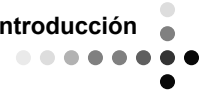
La mayor parte de la información generada en este campo se centra, como es lógico, en la caracterización cinética del proceso de cesión de principio activo y en el análisis de los mecanismos implicados;

es decir, en la modelización del proceso. Para ello, se ha acudido al empleo de una serie de modelos matemáticos cuyas características se han reunido (Varma y col., 2004) en la Tabla 1.3 y han sido ampliamente discutidas por Costa y Lobo (2001).

Tabla 1.3. Modelos matemáticos utilizados para describir la cinética de cesión de fármacos a partir de diferentes sistemas matriciales.

Modelo cinético	Ecuación	Sistemas ajustados al modelo	Referencias
Primer orden	$\ln Q_t = \ln Q_0 + Kt$	Fármacos hidrosolubles en matrices porosas	Mulye y Turco, 1996
Orden cero	$ft = K_0t$	Sistemas transdérmicos	Costa y Lobo, 2001; Varelas y col., 1995
Higuchi	$ft = K_H t^{1/2}$	Sistemas osmóticos	Higuchi, 1963
Weibull	$m = 1 - e[-(t-T_i)^{b/a}]$	Formulaciones erosionables	Christensen y col., 1980
Hixson-Crowell	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t$	Matrices isométricas erosionables	Hixson y Crowell, 1931
Korsmeyer-Peppas	$M_t/M_\infty = Kt^n$	Sistemas poliméricos hinchables	Korsmeyer y col., 1983
Peppas-Sahlin	$M_t/M_\infty = Kt^m + Kt^{2m}$	Sistemas poliméricos hinchables	Peppas y Salin, 1989
Baker-Lonsdale	$3/2[1 - (1 - M_t/M_\infty)^{2/3}] - M_t/M_\infty = Kt$	Microcápsulas o microesferas	Baker, 1987

También se ha prestado una considerable atención a la evaluación de los efectos de distintas variables tecnológicas sobre el proceso de cesión de principio activo, aspecto determinante de las posibilidades de modulación de este proceso. En este sentido, hay que destacar que la mayor parte de estos estudios se han llevado a cabo sobre comprimidos matriciales, si bien en los últimos años se han generado algunos datos sobre pelets de estructura matricial.



Modelización del proceso de liberación

En la práctica totalidad de los estudios clásicos en los que se han analizado los perfiles de cesión de principio activo en sistemas matriciales (especialmente comprimidos) conteniendo Eudragit – a pesar de la diversidad de fármacos incorporados y de variedades poliméricas utilizadas – los mejores ajustes se obtuvieron para el modelo de Higuchi (Zerquera y col., 1983; Carli y col., 1984; Ritschel y Udeschi, 1987; Martínez-Pacheco y col., 1988; Gai y col., 1989; Kaul y Venkataram, 1992; Fernández-Arévalo y col., 1993; Lin y Lin, 1993; Hashem y col., 1994), lo que sugiere un control del proceso por difusión de fármaco a través de los poros de las estructuras matriciales.

Sin embargo, las publicaciones aparecidas en la última década, apuntan una mayor diversidad en las cinéticas de liberación de principio activo (Tabla 1.4) lo que, sin duda, tiene su origen en la mayor complejidad de las formulaciones evaluadas, la incorporación de combinaciones de variedades de Eudragit con otros materiales poliméricos útiles para el control del proceso de liberación y la disponibilidad de nuevas variedades y formas de presentación de las resinas acrílicas. Ello ha permitido ampliar, de forma considerable, las posibilidades de modulación del proceso de cesión.

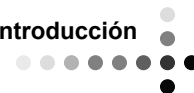


Tabla 1.4. Cinética de disolución de distintos principios activos a partir de sistemas matriciales conteniendo distintas variedades de Eudragit.

Eudragit	Sistema /fármaco/ observaciones	Medio de disolución	Cinética/Mecanismo	Referencias
E100	Comprimidos/ divalproex sódico/ compresión directa	HCl 0,1N Tampón fosfato pH 4,5 y 6,8	Ritger-Peppas Caso II en medios de pH 1,0 y 4,5 Difusión en medio de pH 6,8	Rao y col., 2003
EPO	Comprimidos/ glicazida/ granulación húmeda	Tampones pH 1,2 pH 4,5 pH 7,4	Korsmeyer-Peppas Caso II	Vijayalakshimi, 2008
L100	Comprimidos/ ketoprofeno/ extrusión por fusión	HCl 0,1N Tampón fosfato pH 6,8	Ritger-Peppas Erosión	Yang y col., 2008
L100 S100	Comprimidos/ paracetamol/ microesferas y de mezcla polvos	HCl 0,1N Tampón fosfato pH 7,0	Cinética no analizada Difusión en pH ácido y Erosión en medio pH 7,0	Palmieri, 2000
L100-55	Comprimidos/ ácido aminosalicílico (5-ASA)/ extrusión por fusión e incorporación de polímeros hidrofílicos	HCl 0,1N Tampón fosfato pH 6,8	Orden cero Difusión en pH ácido y erosión en pH6,8	Andrews y col., 2008
L100-55	Comprimidos/ guaifenesina/ extrusión por fusión e incorporación de polímeros hidrofílicos	HCl 0,1N Tampón fosfato pH 6,8	Cinética no analizada Difusión en medio ácido Erosión/hinchamiento en pH 6,8	Bruce y col., 2007
L100-55	Comprimidos/ clorhidrato de metformina - TA β CD/ atomizados o mezcla física con quitosano o HPMC	Tampón pH1,1 Tampón fosfato pH 6,5	Orden cero	Corti y col., 2008

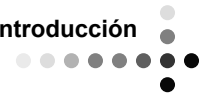


Tabla 1.3. continuación.

Eudragit	Sistema /fármaco/ observaciones	Medio de disolución	Cinética/Mecanismo	Referencias
L100-55 S100	Pelets / nifedipina o dispersión sólida nifedipina-Pluronic F-68/ extrusión-esferonización	Tampón fosfato pH 6,8	Orden cero Erosión (Pelets de nifedipina) Orden uno Erosión/difusión (Pelets de nifedipina-Pluronic F68)	Mehta y col., 2002
L100-55 S100	Pelets/ tiazol (antagonista de leucotrieno D ₄)/ extrusión-esferonización e incorporación de plastificante	Tampón fosfato pH 6,8	Orden cero Erosión	Mehta y col., 2001
L100-55 S100	Pelets/ tiazol (antagonista de leucotrieno D ₄)/ extrusión-esferonización	Tampón fosfato pH 6,8	Cinética no analizada Erosión mecanismo propuesto	Mehta y col., 2000
RL100	Micropartículas/ nifedipina	Agua destilada	Baker & Lonsdale's Difusión Fickiana y relajación	Huang y col., 2006
RL100 RS100	Sistema transdérmico/ glipizida	Tampón fosfato pH 7,4	Higuchi, Korsmeyer-Peppas Difusión	Mutalik y col., 2006
RL100 L100	Comprimidos bicapa/ naproxeno sódico	pH 7,5	Orden cero	Özgüney y col., 2004
RLPO RSPO	Comprimidos/ propranolol CIH en dispersión sólida / compresión directa o granulación	Tampón pH 1,2 Tampón fosfato pH 6,8	Orden cero Difusión	Javadzadeh y col., 2008
RLPO RSPO	Comprimidos bicapa/ propranolol CIH	Tampón pH 1,2 Tampón pH 7,2	Higuchi Difusión no-Fickiana	Patra y col., 2007

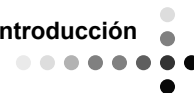
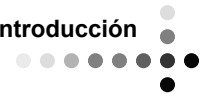


Tabla 1.3. continuación.

Eudragit	Sistema /fármaco/ observaciones	Medio de disolución	Cinética/Mecanismo	Referencias
RS100 L100	Comprimidos/ baclofeno/ extrusión por fusión con manitol o Emcompress como diluyente	Tampones pH1,2 Tampón fosfato pH6,8	Higuchi Difusión todas las formulaciones Korsmeyer-Peppas Difusión/erosión para comprimidos de L100 con manitol	Abdelkader y col., 2008
RS100	Microesferas/ diltiazem clorhidrato	Agua Tampones pH1,2 pH4,2 pH6,8	Higuchi Difusión	Sengel-Türk y col., 2008
RS100	Comprimidos/ azul de metileno/ compresión directa	pH 1,2 pH 7,5	Orden cero	González- Rodríguez y col., 2001
RS30D	Pelets/teofilina/ leito fluidizado	HCl 0,1N	Higuchi Difusión	Radtke y col., 2006
RSPM	Comprimidos/ didanosina/ compresión directa	Tampón fosfato pH 7,4	Orden cero	Sánchez- Lafuente y col., 2002
RSPM	Comprimidos/ dextrometorfano bromhidrato/ compresión directa	Agua destilada	Peppas Caso II en comprimidos con más de 20% de p.a.	Melgoza y col., 2001
RSPO	Comprimidos/ diltiazem clorhidrato/ extrusión por fusión	Tampón fosfato pH 6,0	Cinética no analizada Difusión	Schilling y col., 2008
RSPO	Micropartículas/ ibuprofeno o Acetato de Triptorelin	Tampón fosfato pH 7,4	Cinética no analizada Difusión	Hasan y col., 2007
RSPO	Comprimidos/ propranolol CIH en dispersión sólida con RSPO/ compresión directa	Agua destilada	Higuchi Difusión	Sadeghi y col., 2004

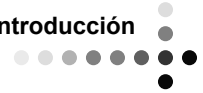
**Tabla 1.3.** continuación.

Eudragit	Sistema /fármaco/ observaciones	Medio de disolución	Cinética/Mecanismo	Referencias
RSPO	Comprimidos/ lobenzarit disódico/	Agua destilada	Higuchi Difusión	Boza y col., 1999
S100	Pelets recubiertos/ ibuprofeno/ HPMCAS como revestimiento	Tampón fosfato pH 7,4	Cinética no analizada Erosión	Krogars y col., 2000

Efecto de distintas variables tecnológicas sobre el proceso de cesión

A la hora de analizar estos efectos en formas sólidas de estructura matricial que contienen Eudragit como excipiente base, resultan obvias las dificultades existentes para sistematizar su presentación, dado que en numerosos estudios se lleva a cabo la evaluación conjunta de dos o más variables y es muy frecuente la detección de interacciones entre ellas. En esta situación, las referencias se han dividido en dos grandes apartados que incluyen, respectivamente, aquellas variables ligadas a la composición de las matrices y aquellas vinculadas a los procesos de elaboración.

Dentro del primer apartado, y en lo que respecta a las propiedades del principio activo, hay que destacar el interesante estudio de Rao y col. (2003) que evaluaron los efectos producidos por la incorporación de Eudragit E100 a comprimidos matriz conteniendo



hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M) y un fármaco (divalproex sódico) de solubilidad pH-dependiente. Como puede observarse en la Figura 1.6, la presencia del Eudragit en las formulaciones permite obtener perfiles de liberación de fármaco prácticamente independientes del pH del medio.

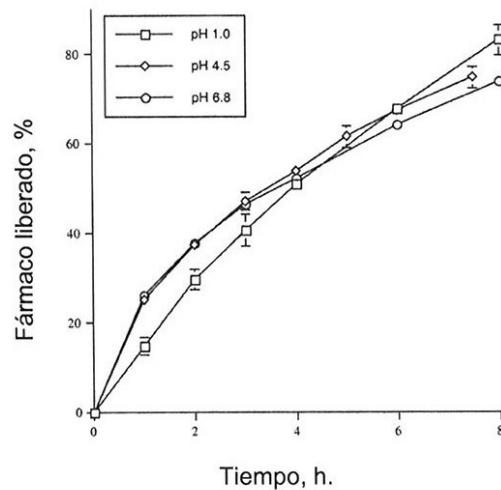


Figura 1.6. Perfiles de disolución de divalproex sódico a partir de comprimidos matriz de Eudragit E100 en distintos medios de disolución (Rao y col., 2003)

Li y col (1997) pusieron de manifiesto la importancia de la hidrosolubilidad del fármaco sobre el proceso de cesión en pelets matriciales conteniendo indometacina, pseudoefedrina base o clorhidrato de pseudoefedrina con Eudragit S100. La Figura 1.7 refleja las importantísimas diferencias observadas en la velocidad de disolución, en medio de pH = 6,5, de los tres fármacos de diferente hidrosolubilidad.

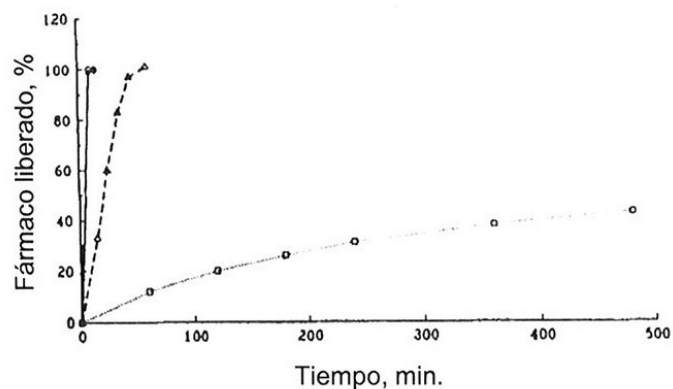
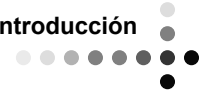


Figura 1.7. Perfiles de cesión de fármaco a partir de tres tipos de pelets conteniendo fármaco/Eudragit S100. (★) pelets de pseudofedrina CIH/Eudragit S100; (○) pelets de pseudofedrina base/Eudragit S100; (□) pelets de indometacina/Eudragit S100 en medio de pH 6,5 (Li y col., 1997)

La proporción de Eudragit incorporado a las formulaciones es una de las variables más estudiadas y, en principio, de mayor incidencia potencial.

Los primeros estudios, llevados a cabo sobre comprimidos matriz que incorporan las variedades RS ó RL, evidenciaron la progresiva ralentización del proceso de disolución de fármaco a medida que se incrementa la proporción de Eudragit en las formulaciones (Ritschel y Udeschi, 1987; Akbuga, 1992; Kaul y Venkataram, 1992). Véase Figura 1.8 a modo de ejemplo.

Patra y col. (2007) observaron efectos similares de la proporción de Eudragit RS o RL sobre la velocidad de disolución de propranolol a partir de comprimidos bicapa. Obsérvese el efecto “burst” consecuencia de la capa de liberación inmediata (Figura 1.9).

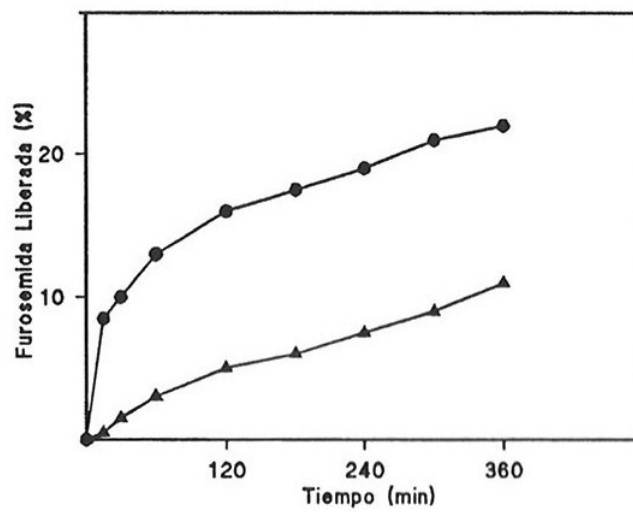
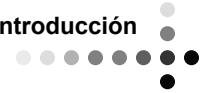


Figura 1.8. Curvas acumuladas de disolución de furosemida a partir de comprimidos obtenidos por compresión de microsferas conteniendo Eudragit RS. Relación furosemida-Eudragit RS (●) 1-2; (▲) 1-4. (Akbuga, 1992).

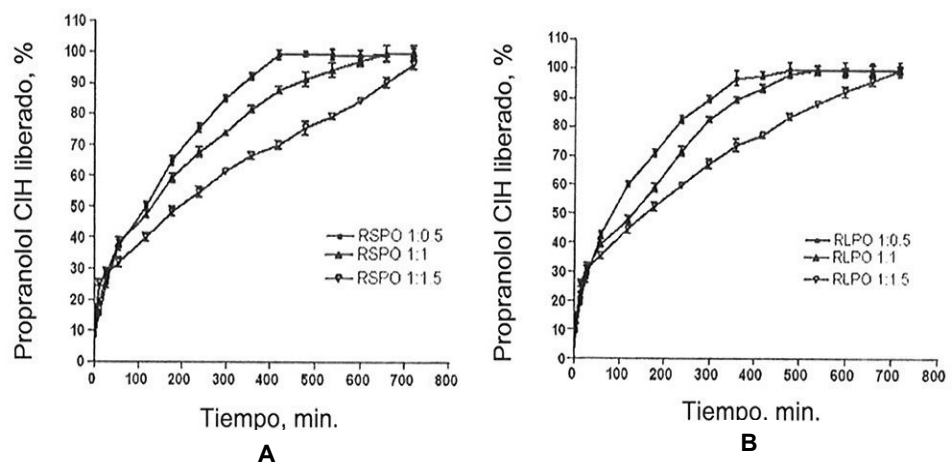
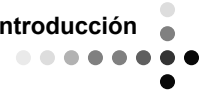


Figura 1.9. Curvas acumuladas de liberación de propranolol HCl a partir de comprimidos matriciales. (A) Eudragit RSPO y (B) Eudragit RLPO para las proporciones fármaco-Eudragit indicadas (Patra y col., 2007).



Para la variedad S, Cameron y McGinity (1987) llamaron la atención acerca de la notable incidencia del pH del medio sobre la magnitud de estos efectos, que prácticamente desaparecen a pH=7,4 (Figura 1.10).

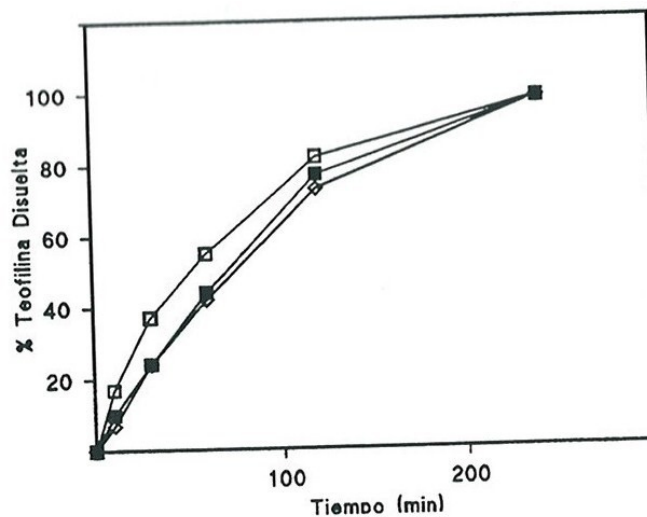


Figura 1.10. Influencia del contenido en Eudragit S100 sobre la velocidad de disolución de teofilina en tampón fosfato de pH=7,4 a partir de comprimidos matriz (□) 15%; (■) 10% y (◇) 5% de resina (Cameron y McGinity, 1987).

Los estudios, con idéntico objetivo a los comentados en los párrafos anteriores, interpretados a la luz de la teoría de la percolación (Leuenberger y col., 1987) permiten una aproximación más racional a la hora de analizar estos efectos. A este respecto, resulta particularmente interesante el trabajo de Melgoza y col. (2001). Estos autores estimaron los umbrales de percolación del bromhidrato de dextrometorfano y del Eudragit RSPM en comprimidos matriz elaborados con mezclas binarias de estos componentes, umbrales de percolación que aportan una

adecuada justificación de la no incidencia de la proporción de Eudragit RSPM sobre la velocidad de disolución del dextrometorfano hasta alcanzar valores superiores al 50% (Figura 1.11). El mismo grupo de investigación alcanzó conclusiones muy similares utilizando comprimidos matriz de clorhidrato de naltrexona (Caraballo y col., 1999) y de lobenzarit (Boza y col., 1999).

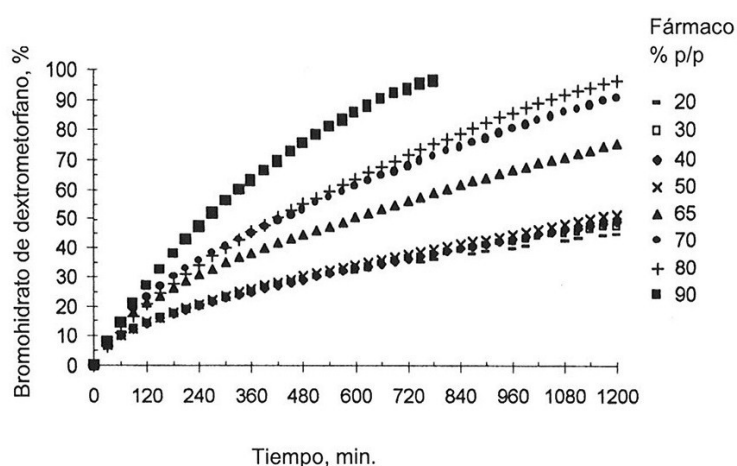


Figura 1.11. Perfiles de cesión de fármaco liberado a partir de comprimidos preparados con diferentes proporciones de bromhidrato de dextrometorfano-Eudragit RSPM (Melgoza y col., 2001).

Al-Zoubi y col. (2008) evaluaron la velocidad de disolución de bupiriona a partir de aglomerados del fármaco obtenidos por coatomización con Eudragit RS30D utilizando cinco proporciones diferentes fármaco:polímero. Como puede observarse, las ralentizaciones observadas en la velocidad de disolución al incrementar la proporción de Eudragit son, una vez más, muy importantes (Figura 1.12).

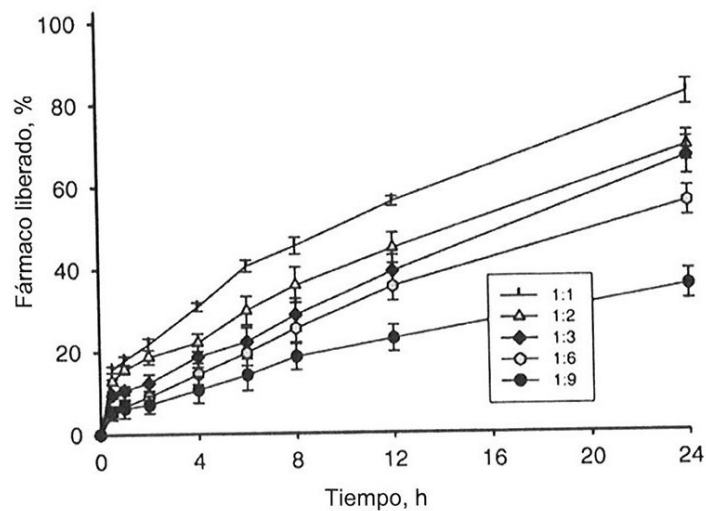


Figura 1.12. Perfiles de cesión de bupropiona a partir de aglomerados con distintas proporciones de bupropiona-Eudragit RS (Al-Zoubi y col., 2008)

El estudio de Abdelkader y col. (2008) sirve de puente de unión entre los comentarios relativos a los efectos de la proporción de Eudragit y los que se refieren a la incorporación de otros excipientes a los sistemas matriz. Estos autores evaluaron la velocidad de disolución de baclofeno a partir de comprimidos matriz elaborados con distintos diluyentes y diferentes proporciones de Eudragit RS100 o L100. En la Figura 1.13 se refleja el diferente comportamiento de las dos variedades de Eudragit y la fuerte incidencia de la solubilidad del diluyente (manitol o fosfato dicálcico dihidratado) sobre los perfiles de disolución de baclofeno.

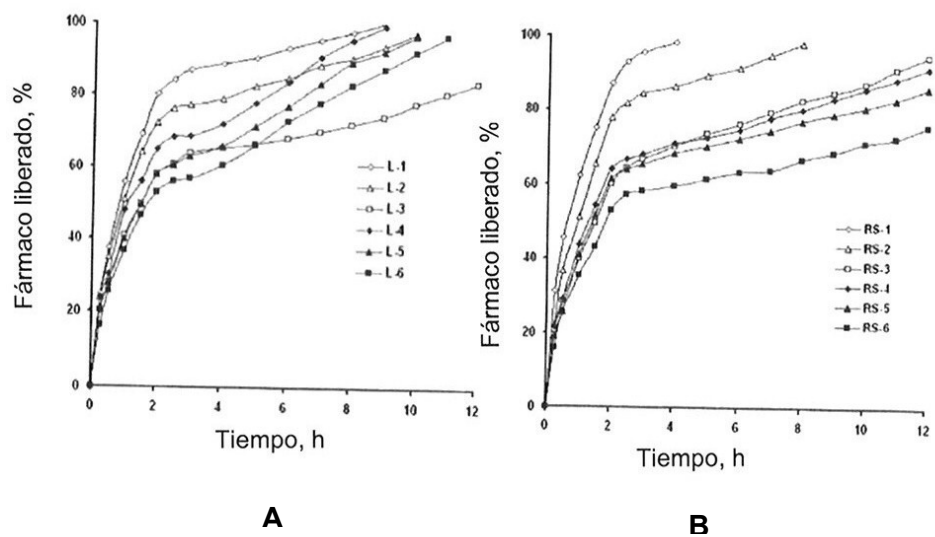
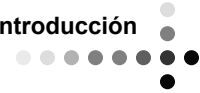


Figura 1.13. Porcentajes de baclofeno liberado en medios de pH 1,2 y 6,8 a partir de comprimidos matriciales con L100 (A) o RS100 (B) (n=3). Formulaciones 1-3 con manitol como diluyente y 20, 30 y 40% de Eudragit y formulaciones 4-6 con Emcompress como diluyente y 20, 30 y 40% de Eudragit (Abdelkader y col., 2008).

Cameron y McGinity (1987), en un artículo previamente citado, compararon los efectos producidos por la incorporación de cinco diluyentes (celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, sulfato de calcio o dextrosa) sobre la velocidad de disolución de teofilina, en medio ácido, a partir de comprimidos matriz elaborados por compresión directa con Eudragit S100. De la observación de la Figura 1.14 se deduce la superioridad de la celulosa para acelerar el proceso de disolución del broncodilatador, si bien este efecto no puede atribuirse a la conocida capacidad disgregante de este diluyente ya que los comprimidos no experimentaron este proceso.

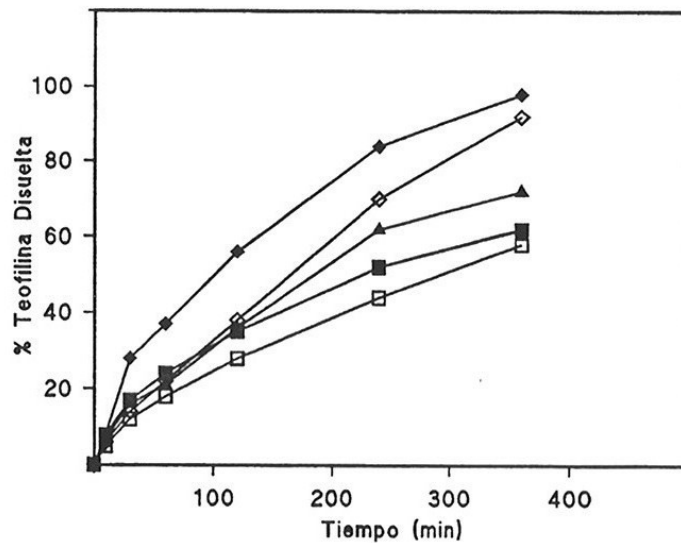
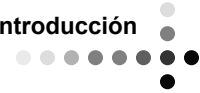
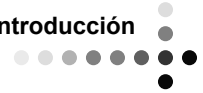


Figura 1.14. Influencia de distintos diluyentes sobre la velocidad de cesión de teofilina en medio ácido a partir de comprimidos matriz conteniendo Eudragit S100 con (◆) celulosa microcristalina; (◇) lactosa; (▲) sacarosa; (■) sulfato de calcio; (□) dextrosa. (Cameron y McGinity, 1987)

Lin y Lin (1993) situaron en la capacidad de hinchamiento y en la hidrosolubilidad de los diluyentes, las propiedades claves que permiten predecir la magnitud del efecto acelerador de la disolución de fármaco en este tipo de sistemas matriciales.

Cuando la granulación es el procedimiento elegido para la elaboración de los comprimidos matriz, es necesario distinguir la incorporación extragranular de la intragranular, ya que los efectos pueden resultar muy diferentes.

Así, Akbuga (1992) evaluó los efectos producidos por la incorporación extragranular de tres diluyentes (celulosa microcristalina, lactosa o fosfato dicálcico dihidratado) en comprimidos matriz obtenidos por compresión de microsferas de furosemida-Eudragit RS, observando notables incrementos en la velocidad de cesión de la furosemida con cualquiera de ellos, si bien, y una vez más, la celulosa microcristalina



produjo los efectos más acusados. Mesiha y Rivera (1994) describieron efectos muy similares en comprimidos matriz de fenilpropranolamida.

Más recientemente, Boza y col. (2000) dieron cuenta de fuertes aceleraciones en el proceso de disolución de lobenzarit al incrementar la proporción de celulosa microcristalina en granulados elaborados con Eudragit RSPO. En la superficie de respuesta correspondiente al parámetro tiempo de disolución 90% (Figura 1.15) se aprecia la magnitud de este efecto, que contrasta con la debilidad del atribuible a la proporción de Eudragit en las formulaciones.

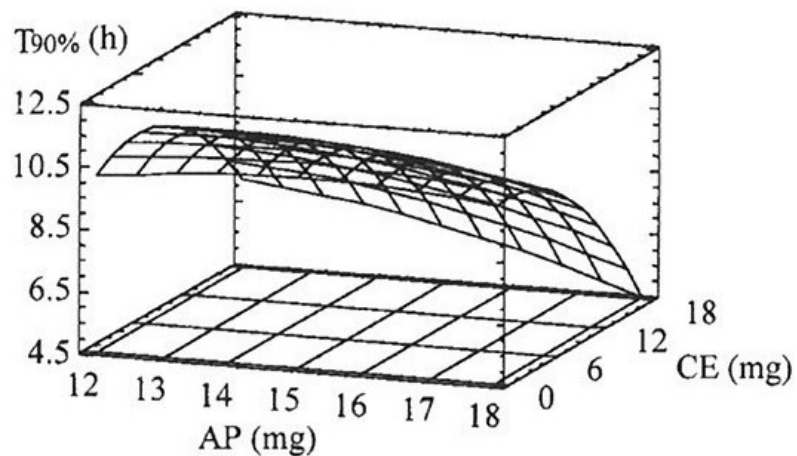
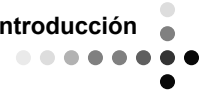


Figura 1.15. Superficie de respuesta correspondiente al tiempo de disolución 90% en función de las proporciones de Eudragit RSPO (AP) y de celulosa microcristalina empleada (CE) (Boza y col., 2000).

Fernández-Arévalo y col. (1993) encontraron diferencias muy marcadas entre los efectos producidos por la incorporación de cuatro diluyentes (fosfato dicálcico dihidratado, PEG 6000, manitol o lactosa) a los granulados utilizados para la obtención de comprimidos matriz de carteolol con Eudragit RS, sobre la velocidad de disolución del fármaco.



La superioridad del manitol como promotor del proceso es evidente (Figura 1.16).

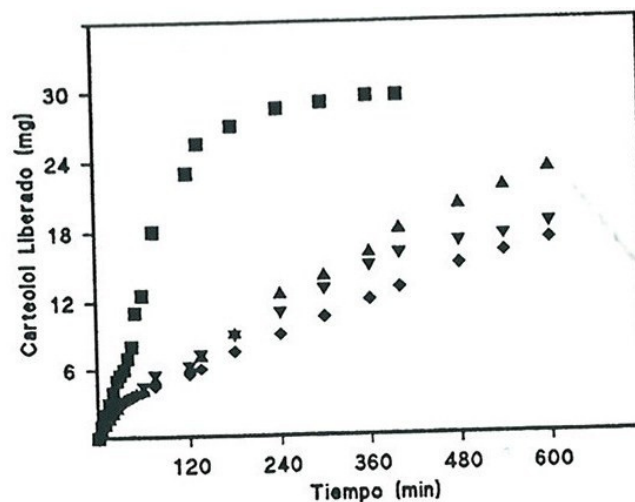
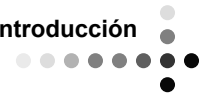


Figura 1.16. Perfiles de disolución de clorhidrato de carteolol a partir de matrices conteniendo Eudragit RS y diferentes diluyentes (▼) Emcompress: (◆) PEG 6000; (■) Manitol; (▲) Lactosa. (Fernández-Arévalo y col., 1993).

Finalmente, Ritschel y Udeschi (1987) pusieron de manifiesto que únicamente la incorporación extragranular de glucosa afecta a la velocidad de disolución de teofilina incorporada a comprimidos matriz elaborados con Eudragit RL.

En el campo de la extrusión, es necesario señalar en primer lugar el interesante estudio de Goskonda y col. (1994) quienes evaluaron simultáneamente los efectos producidos por la proporción de celulosa microcristalina (coadyuvante de extrusión), la de acetiltributilcitrato (plastificante) y la de ácido fumárico (acidificante), sobre la velocidad de disolución de un fármaco experimental (MDL) de reducida hidrosolubilidad a partir de pelets elaborados por extrusión-esferonización con Eudragit RS30D. A pesar de las importantes



interacciones detectadas entre las variables bajo estudio, cabe afirmar que el agente plastificante incrementó la velocidad de disolución del fármaco, en especial, cuando la proporción de Eudragit es elevada y que el ácido fumárico produjo retrasos importantes en la velocidad de disolución.

Sin embargo, Andrews y col. (2008) detectaron una incidencia muy débil de la proporción de plastificante (ácido cítrico-trietilcitrato) sobre la velocidad de disolución del ácido 5-aminosalicílico a partir de comprimidos obtenidos por compresión de gránulos obtenidos por extrusión por fusión con Eudragit L100-55.

Schilling y col. (2007, 2008) llevaron a cabo una amplia evaluación del ácido cítrico (en sus formas anhidra y monohidrato) como agente plastificante en procesos de extrusión por fusión. Entre las principales conclusiones de su estudio cabe destacar la superioridad de la forma hidratada y las importantes aceleraciones que ésta produce sobre la velocidad de disolución de diltiazem a partir de comprimidos elaborados a partir de gránulos obtenidos por extrusión por fusión con Eudragit RSPO. Estos efectos, patentes en la (Figura 1.17), tienen su origen, en opinión de los autores, en la promoción de la formación de poros, en el incremento de la permeabilidad del Eudragit y en la mejora de la miscibilidad entre el fármaco y la resina.

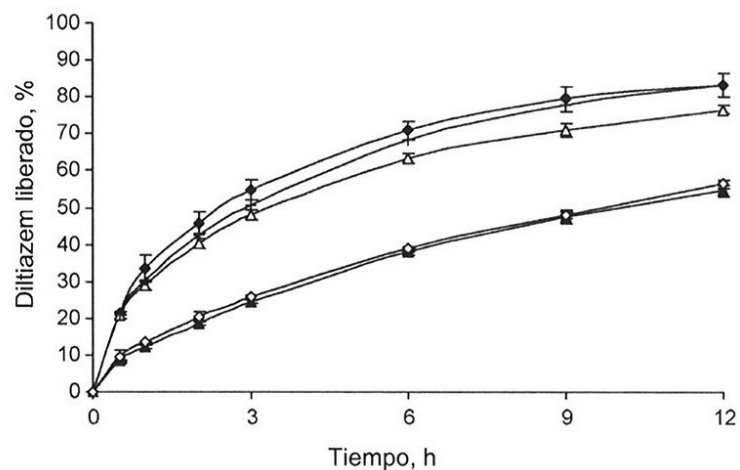
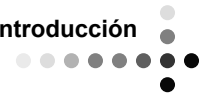
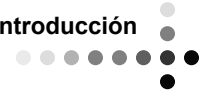


Figura 1.17. Influencia de la proporción diltiazem (DIL)-ácido cítrico monohidrato (ACMH) y del pH del medio de disolución sobre la cesión de diltiazem a partir de comprimidos matriz conteniendo 60% de Eudragit RSPO. (+) 10% DIL y 30% ACMH en pH 6,0; (◆) 20% DIL y 20% ACMH en pH 6,0; (△) 30% DIL y 10% ACMH en pH 6,0; (◇) 40% DIL sin ACMH en pH 6,0; (▲) 40% DIL sin ACMH en pH 1,2 (Schilling y col., 2008).

Del análisis preliminar de los efectos del proceso de elaboración seguido para la obtención de sistemas de estructura matricial a base de Eudragit, resulta claro que la magnitud de tales efectos está estrechamente relacionada con el grado de dispersión producido sobre el fármaco y/o la variedad polimérica y con la porosidad de las matrices; es decir, con la magnitud de la barrera energética creada para la disolución del fármaco (Efentakis y Buckton, 1990; Buckton y col., 1990).

De acuerdo con estas directrices de carácter general, cabe destacar, en primer lugar, el trabajo, ya citado de Ritschel y Udeshi (1987) en el que compararon los perfiles de cesión de teofilina a partir de comprimidos matriz que incorporan Eudragit RL, elaborados por compresión directa o por granulación vía húmeda. Las proporciones de la resina necesarias para formar verdaderos sistemas matriciales resultaron



claramente superiores cuando se acude a la modalidad de compresión directa.

En esta misma línea, uno de los estudios más característicos es el que llevaron a cabo El-Khawas y col. (1993). Estos autores dieron cuenta de la existencia de ralentizaciones muy acusadas en la velocidad de disolución de fenilpropanolamina (Figura 1.18) como consecuencia de la previa granulación de los componentes de los comprimidos matriz.

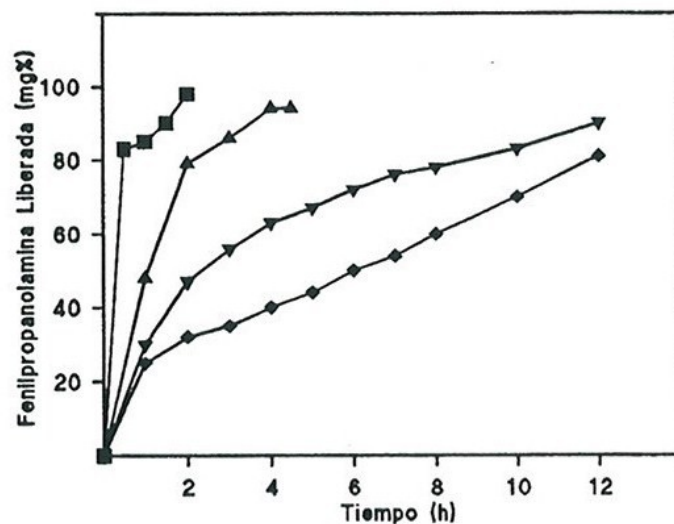


Figura 1.18. Perfiles de disolución de fenilpropanolamina a partir de comprimidos matriz elaborados por compresión directa o por granulación vía húmeda con Eudragit RL o con Eudragit RS (El-Khawas y col., 1993). (■) Compresión directa Eudragit RL; (▲) Compresión directa Eudragit RS; (▼) Granulación húmeda Eudragit RL; (◆) Granulación húmeda Eudragit RS.

Más recientemente, Palmieri y col. (2000) estudiaron el comportamiento diferencial de comprimidos matriz de paracetamol obtenidos - por compresión directa o por compresión de microesferas - con Eudragit S. Como puede observarse claramente en la Figura 1.19, las diferencias en los perfiles de disolución del fármaco, atribuibles al proceso seguido para su elaboración, son importantes, en especial las que se refieren a la cesión de paracetamol en medio ácido (0-2 horas).

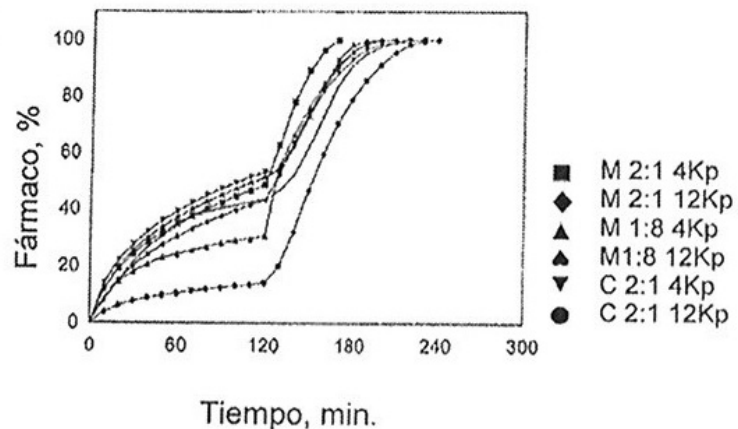
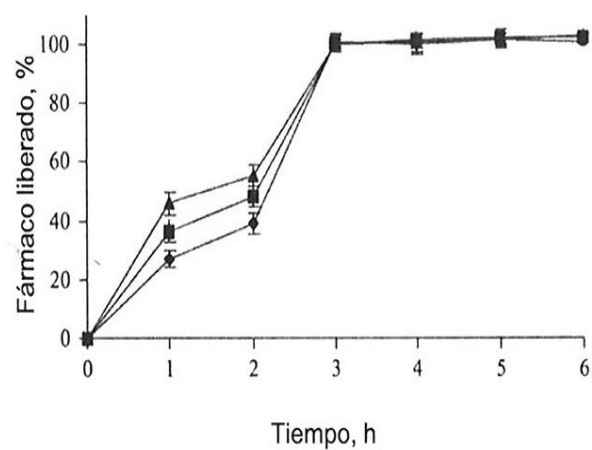


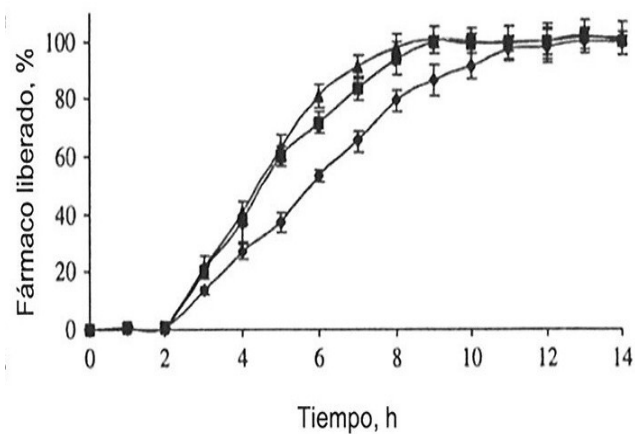
Figura 1.19. Perfiles de disolución de paracetamol en comprimidos 2:1 y 1:8 paracetamol/Eudragit S. (M) microesferas y (C) compresión directa (Palmieri y col., 2000).

En un estudio centrado en la evaluación de la utilidad de la técnica que denominan “liquisolid” para el diseño de formas de cesión sostenida, Javadzadeh y col. (2008) compararon, una vez más, los perfiles de cesión de clorhidrato de propranolol a partir de comprimidos matriz con Eudragit RL ó RS, elaborados por compresión directa o por granulación vía húmeda y alcanzaron conclusiones muy similares a las comentadas en párrafos anteriores.

En el ámbito de la extrusión, hay que señalar el estudio de Yang y col. (2008). Los comprimidos de ketoprofeno obtenidos por mezcla física del fármaco y Eudragit L100 dan lugar a velocidades de disolución muy superiores a las proporcionadas por la compresión de un granulado obtenido por extrusión por fusión de idéntica composición (Figura 1.20); obsérvese que la escala de tiempo es diferente en las dos representaciones.



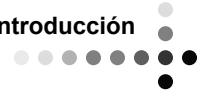
A



B

Figura 1.20. Perfiles de disolución de ketoprofeno en medios de pH1,2 (2h iniciales) y pH 6,8 (a partir de las 2h iniciales), a partir de comprimidos de mezcla física (**A**) y comprimidos de granulado extruido por fusión (**B**) (Yang y col., 2008).

Finalmente, Radtke y col. (2006) estudiaron en profundidad los efectos de distintos parámetros asociados a los procesos de elaboración de pellets de liberación controlada a base de Eudragit por dispersión en lecho fluido, sobre sus propiedades de cesión de fármaco. Entre ellos



cabe destacar, por poco conocido, el efecto de la prehumectación del lecho fluido como factor muy eficaz para ralentizar el proceso de cesión (Figura 1.21).

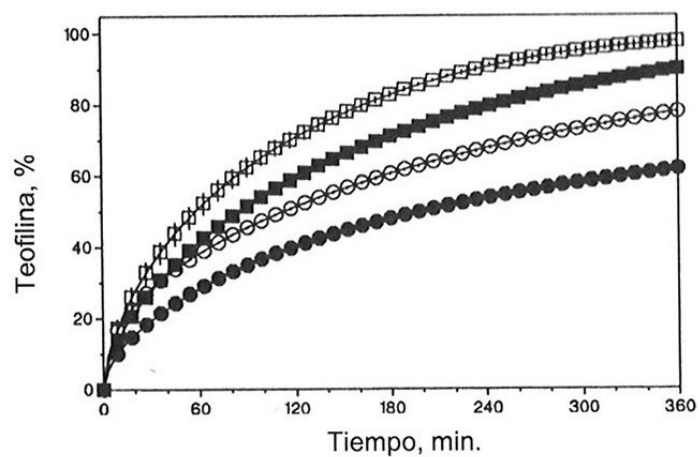
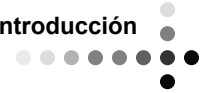


Figura 1.21. Influencia de la prehumectación del lecho fluido sobre la velocidad de cesión. Símbolos vacíos sin prehumectación; símbolos llenos con prehumectación (Radtke y col., 2006).

La fuerza de compresión, por su incidencia directa sobre la porosidad de los compactos matriciales, es una variable a la que se ha prestado cierta atención. Así, Martínez-Pacheco y col. (1988) desvelaron la existencia de una estrecha correlación entre la fuerza de compresión aplicada para su obtención, la porosidad total y la velocidad de disolución de cefalexina en comprimidos elaborados con Eudragit RS. En un estudio previo, Kristorffersson y col. (1976) observaron un efecto similar en matrices acrílicas con paracetamol. En esta misma línea, Cameron y McGinity (1987) dieron cuenta de importantes reducciones en la velocidad de disolución de teofilina al incrementar la dureza de los comprimidos, reducciones que los autores asociaron a la diferente porosidad de las formulaciones.



Utilidad de las combinaciones de variedades de Eudragit

Un apartado de indudable interés es el relativo a la utilización de combinaciones, habitualmente binarias, de diferentes variedades de Eudragit con el objetivo de ampliar las posibilidades de modulación de los perfiles de cesión de fármaco, aspecto sobre el que Gallardo y col. (2008) acaban de publicar una interesante revisión. En este sentido, son las combinaciones de variedades de carácter catiónico y, especialmente, de una variedad aniónica con una catiónica, las más estudiadas.

Lin y Kao (1990) evaluaron la utilidad de las combinaciones de Eudragit RSPM y RLPM para modular la velocidad de disolución de teofilina a partir de comprimidos matriz obtenidos por compresión directa y concluyeron que la proporción de cada variedad polimérica en las combinaciones no ejerce apenas influencia sobre los perfiles de cesión del broncodilatador (Figura 1.22) en medios de diferente pH. Sin embargo, la incorporación de un diluyente (fosfato cálcico dibásico) acelera el proceso de disolución a través de las modificaciones que produce en la porosidad de los comprimidos.

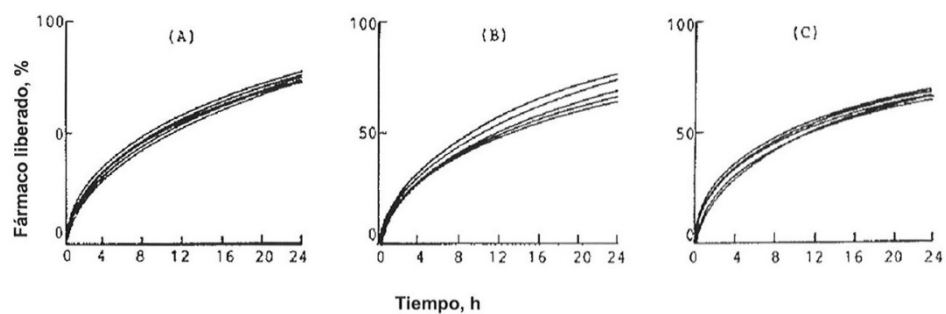
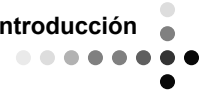


Figura 1.22. Perfiles de cesión de teofilina a partir de comprimidos elaborados con distintas combinaciones de Eudragit RLPM y RSPM. (A) Medio de pH 1,2; (B) Medio de pH 6,8 y (C) Medio con pH creciente (Lin y Kao, 1990).



En lo que se refiere a las combinaciones de variedades aniónicas y catiónicas, cabe resaltar, en primer lugar, el estudio llevado a cabo por Rabasco y col. (1991) sobre comprimidos de clorhidrato de carteolol en el que evaluaron cuatro posibles combinaciones de dos variedades aniónicas del Eudragit (S100 y L100) y dos catiónicas (RS100 y RL100). Las importantísimas diferencias observadas en la velocidad de disolución del fármaco (Figura 1.23) en medio de pH creciente deben atribuirse a la menor permeabilidad de la variedad RS frente a la RL, siendo la primera de ellas la que posibilita la obtención de verdaderos sistemas matriciales. Desde un punto de vista cinético, el análisis llevado a cabo permite a los autores concluir que es la difusión a través de las estructuras matriciales el mecanismo que controla el proceso de disolución.

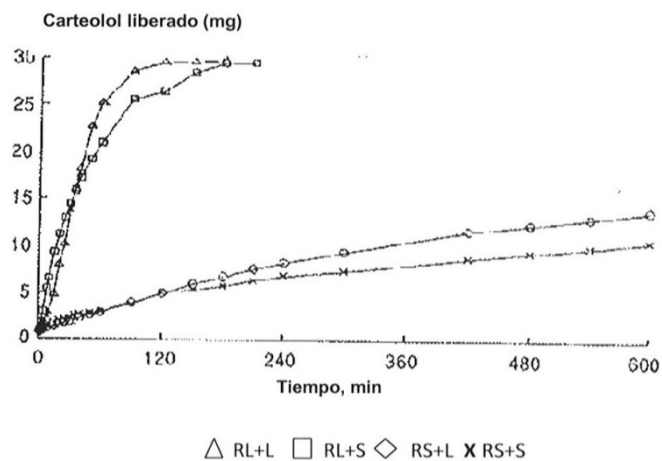
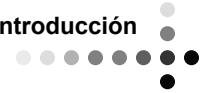


Figura 1.23. Perfiles de cesión de carteolol a partir de comprimidos conteniendo un 80% de las combinaciones de Eudragit indicadas (Rabasco y col., 1991).

En esta misma línea, Ceballos y col. (2005) concluyeron que la clave para la modulación del proceso de cesión de fármaco (teofilina) es la combinación de variedades de distinta solubilidad (L100-55, L100 y S100) y de distinta permeabilidad (RSPO y RLPO). Además, las formulaciones obtenidas por compresión directa, junto con su simplicidad



tecnológica, permiten prolongar el proceso de cesión de teofilina hasta 6 horas, con velocidades de liberación muy reproducibles.

El estudio, ya clásico, de Cameron y McGinity (1987) en el que utilizaron una combinación (1:1 p/p) de Eudragit L100 y Eudragit RSPM para la preparación de comprimidos matriz de compresión directa conteniendo teofilina como fármaco modelo, permitió extraer algunas conclusiones importantes:

Así, la combinación polimérica elegida posibilita un control del proceso de cesión más eficaz, en medio ácido (Figura 1.24), que cualquiera de los polímeros que la componen. Además, el proceso de erosión matricial resulta más lento como consecuencia de la interacción iónica (a nivel superficial de las partículas) entre las dos variedades poliméricas. Finalmente, la proporción total de la mezcla polimérica incorporada a las formulaciones (5 – 15%) prácticamente no afecta al proceso de cesión de teofilina (Figura 1.25).

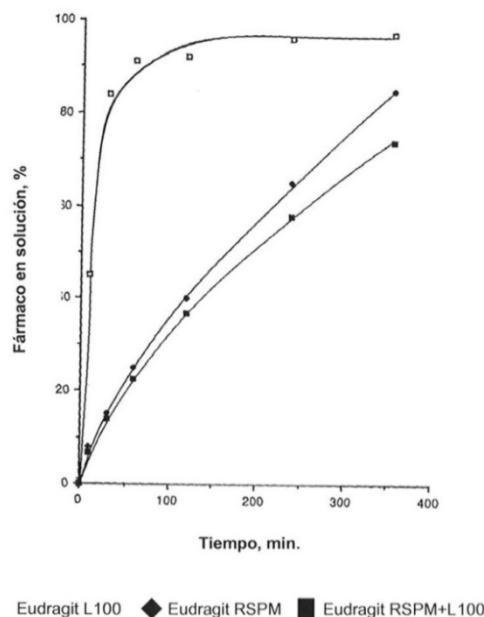
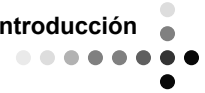


Figura 1.24. Influencia de la variedad de resina sobre las propiedades de cesión de teofilina a partir de comprimidos matriz en 900mL de medio ácido (Cameron y McGinity, 1987).



Por último, Moustafine y col. (2005 y 2006) han publicado recientemente dos artículos evaluando el interés de las combinaciones Eudragit E100 con Eudragit L100 y Eudragit EPO con Eudragit L100-55 previa formación de complejos interpolielectrolíticos con relación molar 1:1, cuya existencia confirmaron por espectroscopía FT-IR y a través de medidas de viscosidad y de turbidez. La incorporación de estos complejos a comprimidos de estructura matricial conteniendo ibuprofeno, dota de considerable interés a este tipo de formulaciones que, como se aprecia en la Figura 1.26, dan lugar a perfiles de liberación de ibuprofeno muy similares a los obtenidos con Eudragit RS.

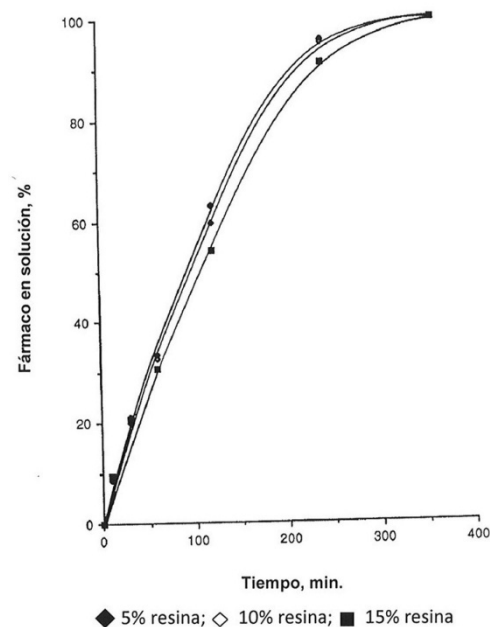


Figura 1.25. Influencia de la proporción de copolímero Eudragit (RSPM-L100) sobre la velocidad de cesión de teofilina (300mg) en tampón fosfato de pH 7,4 a partir de comprimidos matriz (Cameron y McGinity, 1987).



Desde el punto de vista de la incidencia de los procesos de elaboración sobre las características de los sistemas matriciales que incorporan combinaciones binarias de variedades de Eudragit, hay que destacar, en primer lugar, el estudio desarrollado por Agabeyoglu (1985) en el que compara la cesión de sulfametizol en comprimidos, que contienen distintas combinaciones de las variedades RSPM y RLPM, elaborados por compresión directa o por granulación húmeda utilizando una mezcla de isopropanol y acetona. El autor atribuye a su mayor porosidad la cesión más rápida de sulfametizol a partir de los comprimidos elaborados por compresión directa.

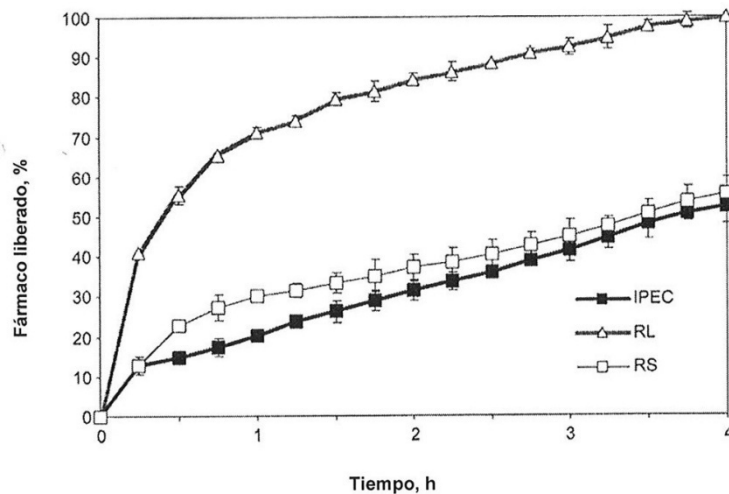
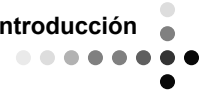


Figura 1.26. Cesión de ibuprofeno a partir de comprimidos matriz elaborados con Eudragit RL, RS y complejos RL-RS (IPEC) (Moustafine y col., 2006).

En esta misma línea, Kao y col. (1994) confirmaron las conclusiones del estudio de Agabeyoglu utilizando comprimidos matriz de clorfeniramina, con combinaciones de Eudragit RSPM y S100, elaborados por compresión directa o por granulación vía húmeda.



Cameron y McGinity (1987), en un estudio ya citado, pusieron de manifiesto la incidencia de la fuerza de compresión (dureza de los comprimidos) sobre la velocidad de cesión de teofilina (Figura 1.27).

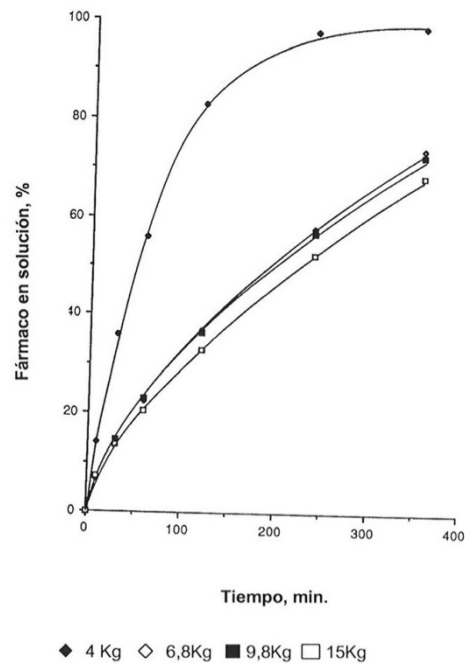


Figura 1.27. Influencia de la dureza de los comprimidos sobre los perfiles de cesión de teofilina en medio ácido a partir de comprimidos matriz conteniendo Eudragit (RSPM y L100) (Cameron y McGinity, 1987).

A diferencia de lo observado con formulaciones de compresión directa, Petereit (1994) consiguió una amplísima modulación de los perfiles de disolución de teofilina incorporando distintas proporciones de Eudragit RS y RL a comprimidos matriz elaborados por granulación con líquidos orgánicos (Figura 1.28). Como puede observarse, todo incremento en las proporciones de la variedad RL se acompaña de una aceleración en el proceso de disolución que el autor, con toda lógica, atribuye a su mayor permeabilidad.

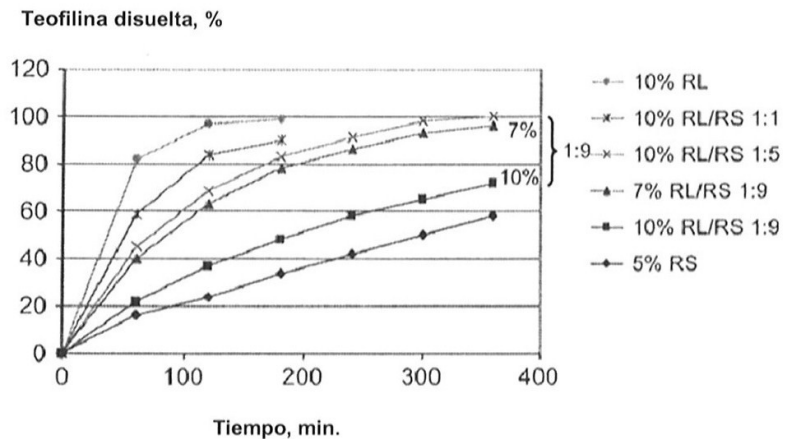


Figura 1.28. Influencia del porcentaje de polímero y de la proporción de las combinaciones de las variedades de Eudragit indicadas sobre la cesión de teofilina (Petereit, 1994).

Un trabajo particularmente interesante es el llevado a cabo por Fernández-Arevalo y col. (1993), en el que delimitaron la incidencia de la incorporación de Eudragit L12,5 al líquido orgánico utilizado para la granulación en comprimidos matriz de carteolol conteniendo Eudragit RS100. Como se observa en la Figura 1.29, la incorporación de la resina aniónica al líquido de humectación permite la obtención de perfiles bifásicos de liberación en un medio de pH creciente, peculiaridad que puede resultar interesante para ciertos fármacos.

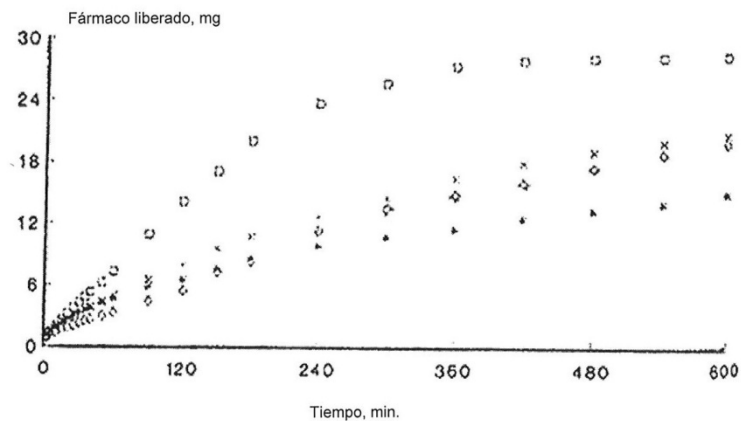
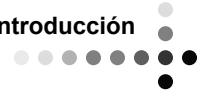


Figura 1.29. Perfiles de cesión de carteolol a partir de matrices inertes elaboradas por granulación vía húmeda utilizando Eudragit L 12,5% como líquido de humectación (Fernández-Arevalo y col., 1993).



En una singular aproximación, que desarrolla el concepto propuesto inicialmente por De Haan y Lerk (1986a, 1986b, 1987, 1988) de comprimidos “megaloporosos”, Özgüney y col. (2004) propusieron la utilización de dos tipos de granulados de estructura matricial – uno encargado del control de la cesión de fármaco y un segundo responsable del control de la penetración de líquidos en los sistemas – utilizando Eudragit RL100 y Eudragit L100 como excipientes activos en el control de cada proceso. Los comprimidos elaborados a partir de la mezcla de estos dos tipos de granulados permiten la obtención de cinéticas de liberación de orden cero (Figura 1.30) para fármacos como el naproxeno.

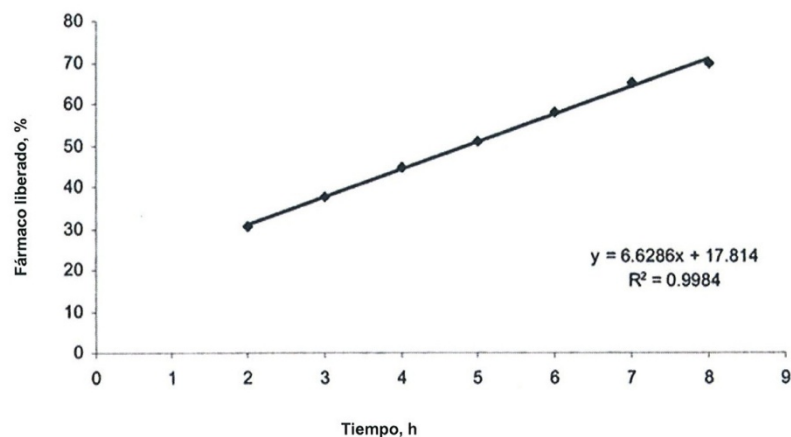
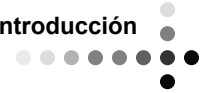


Figura 1.30. Perfil de liberación de naproxeno a partir de comprimidos megaloporosos conteniendo Eudragit L100 y RL100 (Özgüney y col., 2004)

Son muy escasos los estudios en los que se evaluaron combinaciones de variedades de Eudragit para la preparación de gránulos o pelets por extrusión. Una excepción constituye el trabajo de Abbaspour y col. (2005), quienes caracterizaron pelets de ibuprofeno, conteniendo combinaciones de Eudragit RS y RLPO, elaborados por extrusión-esferonización. Aunque estos autores detectaron una notable



incidencia de la proporción de Eudragit RL en las mezclas sobre las propiedades mecánicas de los pelets (Figura 1.31), el efecto retardante de la cesión de ibuprofeno, que produce cualquiera de las variedades poliméricas, resultó similar y claramente insuficiente.

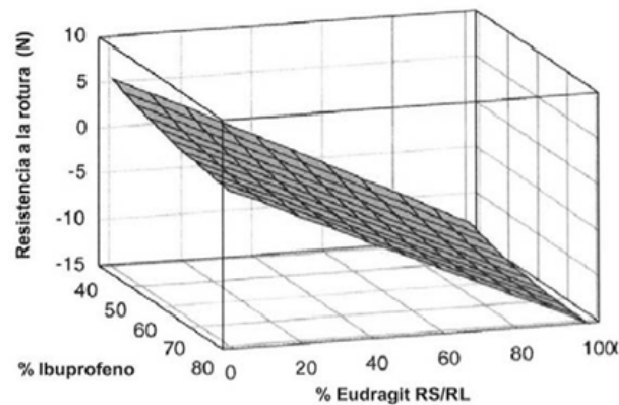


Figura 1.31. Influencia del % de ibuprofeno y % de Eudragit RS/RL sobre la resistencia a la rotura de los pelets (Abbaspour y col., 2005).

Otro estudio interesante es el desarrollado por Fukuda y col. (2006), quienes pusieron de manifiesto el marcado efecto de la proporción de Eudragit E (en mezclas E-RSPO) sobre la velocidad de cesión de clorfeniramina a partir de pelets flotantes obtenidos por extrusión por fusión (Figura 1.32) utilizando carbonato sódico, que se descompone a 100°C (temperatura alcanzada durante la extrusión) originando CO₂ y, como consecuencia de ello, comunicando una alta porosidad a los pelets.

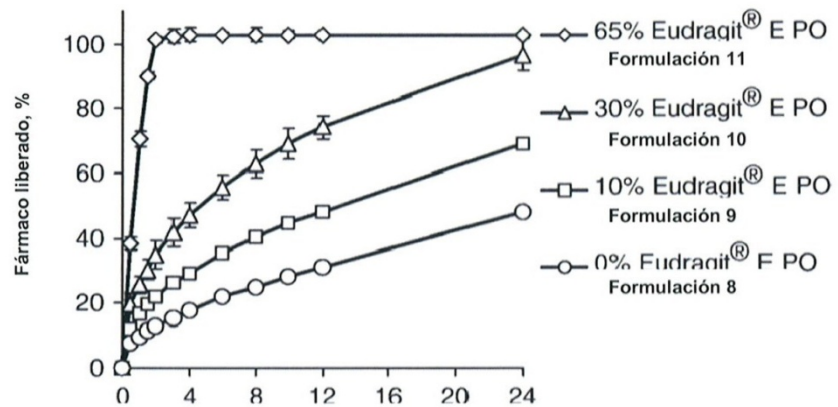
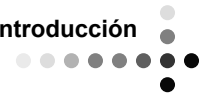


Figura 1.32. Influencia de la proporción de Eudragit EPO sobre la cesión de clorfeniramina en 0,1N HCl a 37°C a partir de comprimidos flotantes obtenidos por extrusión por fusión (Fukuda y col, 2006).

Por último, es necesario destacar los estudios de Mehta y col. (2000 y 2001) sobre pelets matriciales elaborados por extrusión-esferonización utilizando una mezcla de Eudragit L100-55 y S100 como excipiente base y un principio activo experimental de reducida hidrosolubilidad como fármaco modelo. En el primero de los estudios indicados, los autores incluyeron, como variables independientes, la proporción de fármaco en las formulaciones, el volumen de agua utilizado en la etapa de malaxado y el tiempo de esferonización, y llevaron a cabo una amplia evaluación de sus efectos sobre las características microestructurales de los pelets y sobre el proceso de cesión de principio activo. Las representaciones esquemáticas de los efectos de las variables independientes sobre la estructura microporosa de los pelets resultan muy elocuentes (Figura 1.33). Además, la existencia de una estrecha correlación entre porosidad y velocidad de liberación de fármaco en las distintas formulaciones objeto de estudio, determina la necesidad de llevar a cabo una evaluación en profundidad de las



características microporosas de los pelets, en particular en aquellas formulaciones en las que la erosión regula el proceso de cesión.

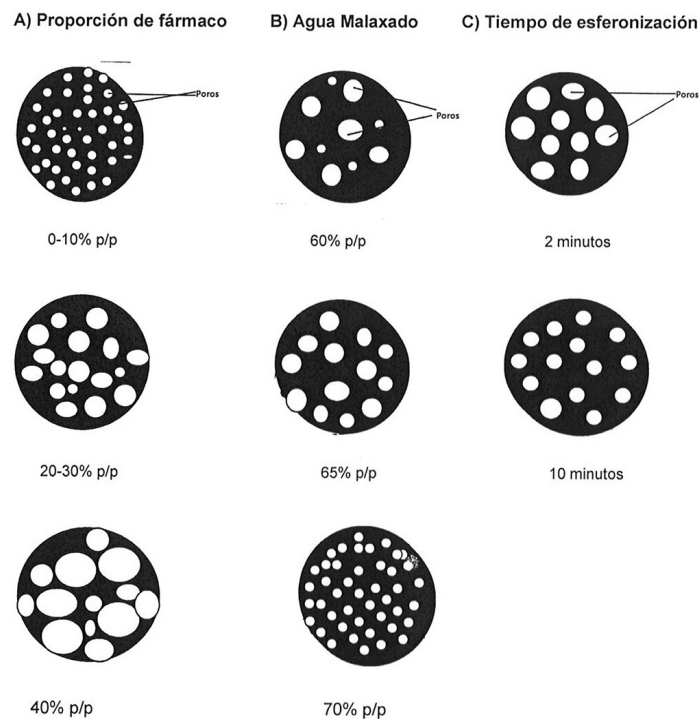


Figura 1.33. Representación esquemática de los efectos de la proporción de fármaco (A), del volumen de agua incorporado en la fase de malaxado (B) y del tiempo de esferonización (C), sobre la estructura microporosa de los pelets matriciales elaborados con una mezcla de Eudragit L 100-55 y Eudragit S 100 como excipiente base (Mehta y col., 2000).

El segundo de los artículos referenciados, se centró en el análisis de los mecanismos de control de la liberación de fármaco en ese tipo de pelets que, invariablemente, conducen a la obtención de perfiles de orden cero, cuya velocidad se encuentra (Figura 1.34) íntimamente ligada al proceso de erosión de los pelets matriciales.

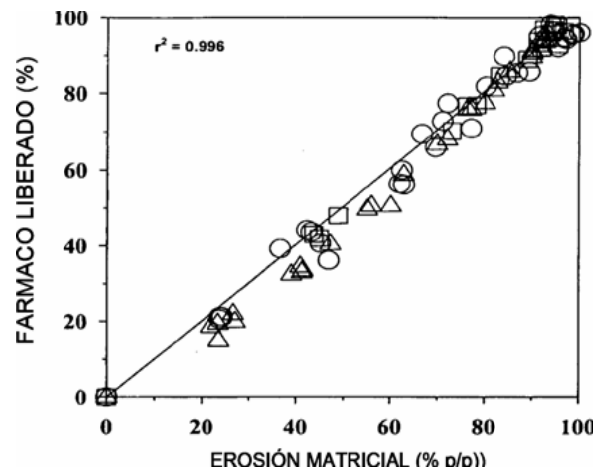
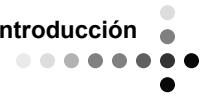
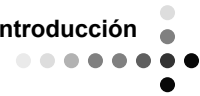


Figura 1.34. Correlación entre el % de fármaco disuelto y el % de erosión matricial en pelets elaborados con mezcla Eudragit L100-55 y S100 como excipiente base (Mehta y col., 2001)

1.2.3. DISPERSIÓN DE FÁRMACOS EN EUDRAGIT

La obtención de dispersiones sólidas (Chiou y Riegelman, 1971) para mejorar la disolución y la biodisponibilidad de fármacos de reducida hidrosolubilidad utilizando portadores hidrofílicos como agentes dispersantes, propuesta inicialmente por Sekiguchi y Obi (1961), ha sido un procedimiento ampliamente utilizado.

Más recientemente numerosos estudios sobre dispersiones sólidas de fármaco hidrosolubles con portadores insolubles, en especial coprecipitados y coevaporados, han mostrado la utilidad de esta aproximación tecnológica para la puesta a punto de formas de liberación controlada (El-Fattah y col., 1984; Hasegawa y col., 1985). En este campo se dispone de un apreciable número de publicaciones en las que se han utilizado distintas variedades de Eudragit o sus mezclas como portadores.



Caracterización de las dispersiones

Para la caracterización de estos sistemas, en especial de las interacciones fármaco-polímero y del grado de dispersión y la cristalinidad de los fármacos se ha acudido, de forma sistemática, al empleo de técnicas como espectroscopia de infrarrojos, difracción de rayos-x y calorimetría diferencial de barrido (Lin y Perg, 1996). Asimismo, se han dedicado importantes esfuerzos tanto al análisis cinético de los procesos de liberación de fármaco como al estudio de los mecanismos implicados en el proceso (Kislalioglu y col., 1991).

En lo que se refiere a la caracterización física de los coprecipitados, cabe señalar, en primer lugar, los estudios llevados a cabo por el grupo del Prof. M. Khan con distintos agentes antiinflamatorios. Así, los espectros de difracción de rayos-x de coprecipitados de ibuprofeno con distintas variedades de Eudragit permitieron concluir que las reducciones en la cristalinidad del fármaco resultan más importantes cuanto mayor es la proporción del polímero en los coprecipitados. De manera similar, los espectros de infrarrojos muestran la inexistencia de fuertes interacciones fármaco-polímero excepto con la mezcla polimérica Eudragit S100 – Eudragit E100, que provoca rotura de uniones de hidrógeno intermoleculares y su substitución por fuerzas más débiles (Kislalioglu y col., 1991). En un estudio de estructura similar, Álvarez-Fuentes y col. (1994) concluyeron que la naturaleza de la interacción morfina-Eudragit L se basa en uniones de hidrógeno.

Shivakumar y col. (2008) caracterizaron coevaporados de diclofenaco sódico con mezclas de Eudragit RS y RL concluyendo que la presencia de diclofenaco en estos sistemas se redujo a nivel molecular o microcristalino. Además, pusieron de manifiesto que la proporción total



de polímero en los coprecipitados y la proporción de la variedad de Eudragit RL en las mezclas poliméricas son los factores determinantes de la capacidad de incorporación de fármaco de las dispersiones.

Dahiya y col. (2008) caracterizaron en profundidad coprecipitados y coevaporados de clorhidrato de prometacina con Eudragit RLPO y RS100 en distintas proporciones y describieron el ya comentado efecto de “dilución” del portador sobre la cristalinidad del fármaco. Además, en una novedosa aportación, pusieron de manifiesto la superioridad de la variedad Eudragit RLPO para la formación de dispersiones como consecuencia de su mayor capacidad de adsorción (Figura 1.35). La inexistencia de diferencias significativas en el comportamiento térmico de las mezclas físicas de teofilina con distintas variedades de Eudragit y de coevaporados de idéntica composición, permitieron concluir a Ceballos y col. (2005) la ausencia de interacciones fármaco-polímero en estado sólido.

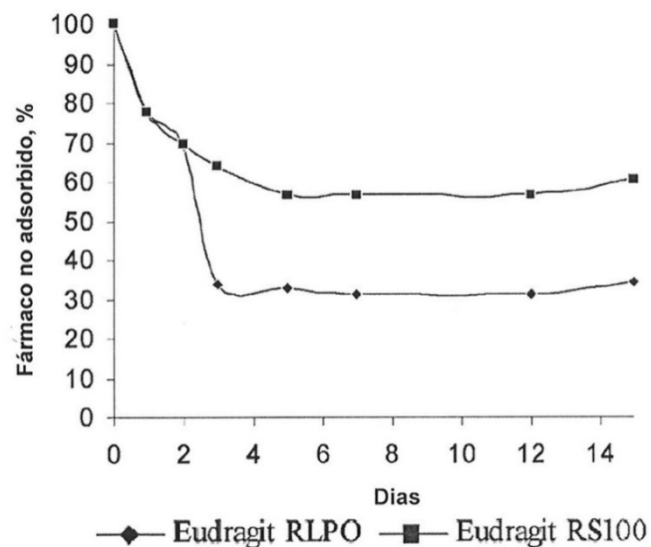
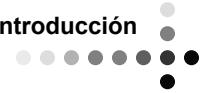


Figura 1.35. Perfil de adsorción de prometacina sobre RLPO y RS100 en medio de pH 7,4 (Dahiya y col., 2008).



Huang y col. (2006) estudiaron la evolución del estado físico de nifedipina en coprecipitados con mezclas de etilcelulosa (EC) y Eudragit RL100 (RL). Una vez más, el efecto “dilución” de la mezcla polimérica sobre la cristalinidad del fármaco resultó evidente (Figura 1.36). Así, a altas proporciones del portador se observa la coexistencia de la dispersión molecular y la forma amorfa de nifedipina, en tanto que para las proporciones más reducidas de la mezcla Eudragit RL100-etilcelulosa, la coexistencia incluye, además, la forma cristalina de nifedipina.

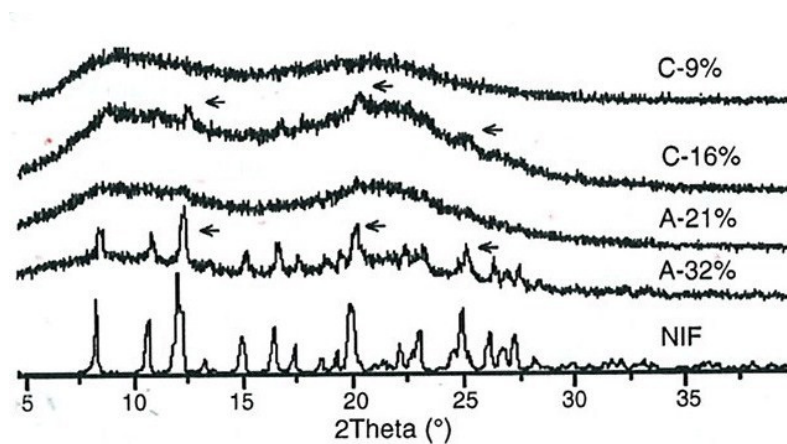
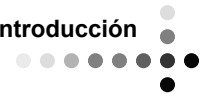


Figura 1.36. Evaluación de la cristalinidad de nifedipina por Rayos-X. (A) RL/EC=2:1, (C) RL/EC 1:2, (NIF) nifedipina cristalina (Huang y col., 2006).

Finalmente, Khan y col. (1994) llevaron a cabo la optimización de las condiciones de obtención de coprecipitados de ibuprofeno en Eudragit S100, cuantificando los efectos del tiempo y la intensidad de agitación y los volúmenes y la velocidad de adición de disolvente (etanol) y del antisolvente (agua). En esta misma línea, Khan y col. (1996) optimizaron las propiedades de los coprecipitados ketoprofeno-Eudragit S100. En ambos estudios, las variables a optimizar se han centrado en la



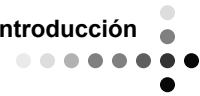
granulometría, las propiedades de flujo y la conducta de compresión de los coprecipitados, con el objetivo de facilitar su incorporación a formulaciones en comprimidos.

Disolución de fármaco a partir de dispersiones y mecanismos implicados

El análisis de los procesos de cesión de fármacos a partir de coprecipitados y coevaporados de cesión controlada que incorporan Eudragit como agente dispersante ha sido objeto de algunos estudios de indudable interés. La extracción de conclusiones generales en este apartado resulta problemática dadas las características diferenciales, en cuanto a solubilidad y permeabilidad, de las distintas variedades disponibles.

En este sentido, cabe señalar, en primer lugar, el estudio desarrollado por Ghanem y col. (1980) quienes estudiaron los efectos de la coprecipitación con polímeros catiónicos (Eudragit E) y aniónicos (Eudragit S) sobre la velocidad de disolución de tetraciclina en agua y en medios de pH 2 y 7. En agua se observa un claro, aunque cuantitativamente poco importante, efecto de ralentización de la disolución del fármaco a medida que se incrementa la proporción de polímero en los coprecipitados. Asimismo, los autores señalan la falta de eficacia de la variedad catiónica para controlar la cesión a pH=2 y de la variedad aniónica a pH=7 que atribuyen, con toda lógica, a su solubilidad pH dependiente.

Álvarez-Fuentes y col. (1994) evaluaron la velocidad de disolución de morfina, en medios de pH creciente, a partir de coprecipitados con Eudragit L30D parcialmente neutralizado. Como se observa claramente en la Figura 1.37, se produce un cambio brusco en los perfiles de



disolución que los autores atribuyen al hecho de que, en este momento (120 min), el medio de disolución alcanza un valor de pH al que el Eudragit L comienza a disolverse. Por ello, analizaron las curvas de disolución desde un punto de vista cinético en dos etapas 0-120 minutos y 120-240 minutos. La hipótesis de los autores se ve corroborada por el hecho de que el proceso de disolución en su pH inicial se ajusta mejor al modelo de Higuchi (cesión controlada por difusión), en tanto que en la segunda parte (disolución del polímero acrílico) el ajuste a una cinética de orden cero resulta más apropiado. Por último, los efectos del grado de neutralización sobre la velocidad de cesión de morfina son evidentes.

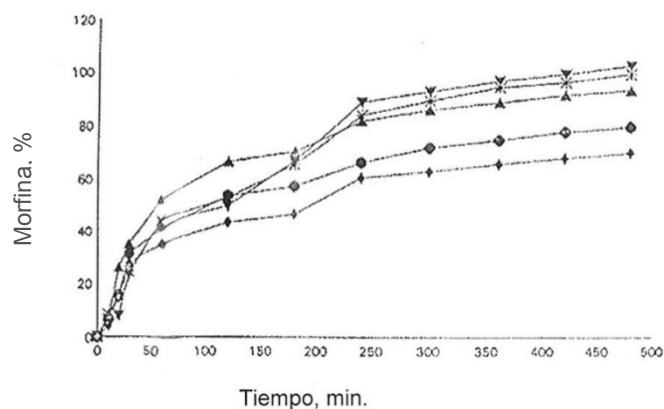


Figura 1.37. Perfiles de liberación de morfina a partir de comprimidos con diferentes lotes de coprecipitados de Eudragit L30D con distintos grados de neutralización. (◆) Lote 1, (▲) lote 2, (x) lote 3, (●) lote 4 y (▼) lote 5. Lotes 1, 2 y 3 elaborados con 4,5% (p/v) de morfina y 5, 10 y 20 mL de NaOH a 1,01N, 0,5N y 0,25N, respectivamente. Lotes 4 y 5 producidos con 4,1% (p/v) y 3,75% (p/v) de morfina, respectivamente, y 5 mL de NaOH a 1,01N (Álvarez-Fuentes y col., 1994).

Los efectos de la coprecipitación de ibuprofeno con numerosas variedades de Eudragit sobre los perfiles de disolución del antiinflamatorio en medios de pH creciente fue objeto de análisis en el amplio estudio llevado a cabo por Kislalioglu y col. (1991). Junto con las alteraciones de los perfiles de disolución previsible por la solubilidad



dependiente del pH del ibuprofeno y de las variedades L100, L100-55 y S100 y por la diferente permeabilidad de las variedades RLPM, RL100, RS100, resulta particularmente interesante resaltar el efecto de la coprecipitación del ibuprofeno con una mezcla de Eudragit E100 y S100 (Figura 1.38) que resultó muy similar a la observada para las variedades insolubles (RS y RL). Desde un punto de vista cinético, las constantes de velocidad de disolución de los coprecipitados, calculadas de acuerdo con la ecuación de Higuchi, corresponden, en orden decreciente, a los Eudragit aniónicos, neutros y a la mezcla aniónicos-catiónicos.

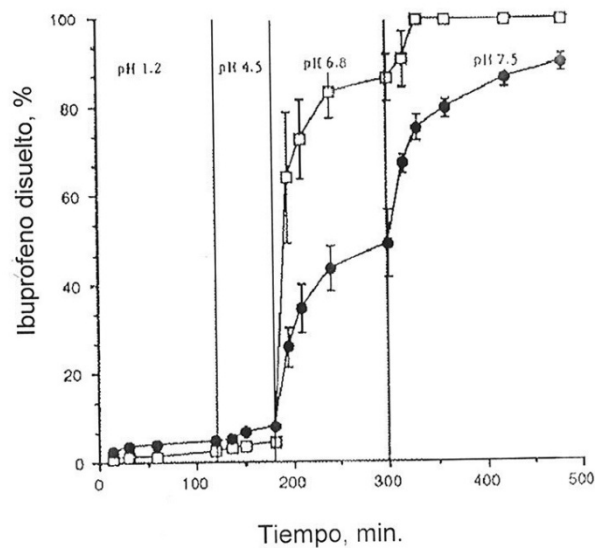
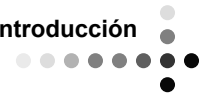


Figura 1.38. Perfiles de disolución de ibuprofeno (□) y de coprecipitado de ibuprofeno con Eudragit E100-S100 (1:1) (●) (Kislalioglu y col., 1991).



Shivakumar y col. (2008), utilizando un diseño factorial, cuantificaron los efectos de la proporción total de mezcla polimérica (Eudragit RS y RL) y la proporción de Eudragit RL en la mezcla sobre la velocidad de disolución de coevaporados de diclofenaco sódico. Las superficies de respuesta correspondientes a los porcentajes de dosis de diclofenaco disuelto a las 3 y a las 12 horas de ensayo permiten valorar fácilmente la magnitud de los efectos comentados. Desde un punto de vista cinético, para las nueve formulaciones evaluadas en el estudio, los mejores ajustes de los datos de disolución se obtuvieron para la cinética raíz cuadrada de Higuchi que los autores atribuyen a una cesión controlada por difusión.

Aspectos de formulación

La información generada sobre las posibilidades de incorporación de coprecipitados y coevaporados a distintas formas de dosificación resulta de particular interés como procedimiento adicional para modular la cesión de los principios activos incorporados a estos sistemas. En este sentido hay que señalar que la mayor parte de los estudios, una vez más, se han centrado en el campo de los comprimidos.

Así, Khan y col. (1995) cuantificaron los efectos de una serie de variables tecnológicas como la adición de diluyentes y lubricantes y como la fuerza de compresión sobre la velocidad de disolución de ibuprofeno a partir de comprimidos de compresión directa. Las Figuras 1.39 y 1.40, en las que se recogen los efectos de los diluyentes usuales en la formulación de comprimidos y de la fuerza de compresión, ponen de manifiesto importantes posibilidades de modulación del proceso de liberación de ibuprofeno.

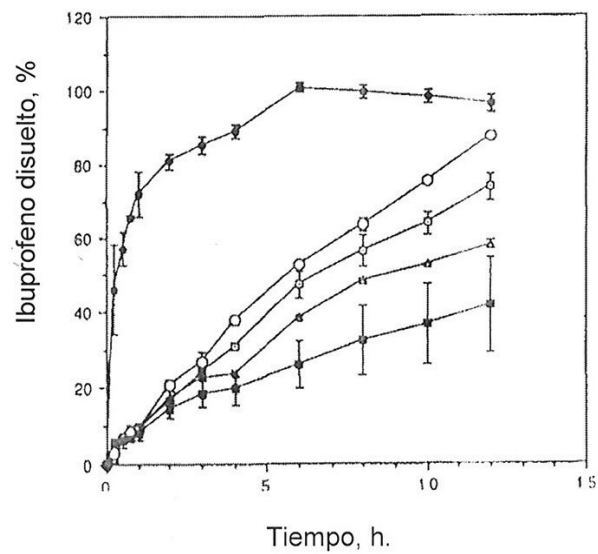
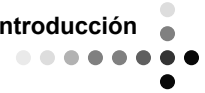


Figura 1.39. Efecto de distintos diluyentes sobre la disolución de ibuprofeno a partir de comprimidos de coprecipitados con Eudragit S100. (●) celulosa microcristalina, (○) polidextrosa, (□) lactosa, (△) sin diluyente, (■) sulfato cálcico (Khan y col., 1995).

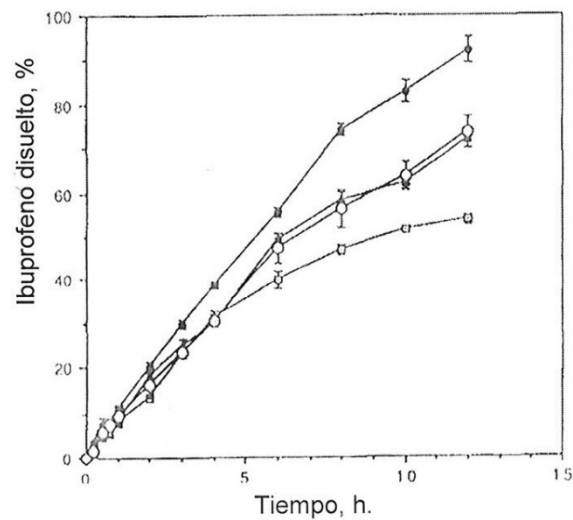
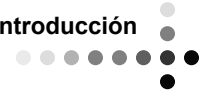


Figura 1.40. Efecto de la fuerza de compresión sobre la cesión de ibuprofeno a partir de comprimidos de coprecipitados con Eudragit S100. (●) 0,5 toneladas, (○) 1,25 toneladas, (▲) 2 toneladas, (□) 4 toneladas (Khan y col., 1995).



En un estudio de estructura muy similar, los mismos autores (Khan y col.,1996) optimizaron la disolución de ketoprofeno a partir de comprimidos conteniendo coprecipitados con Eudragit S100, utilizando un diseño Box-Behnken de segundo orden. La superficie de respuesta correspondiente al tiempo de disolución 50% (Figura 1.41) permite apreciar la magnitud de los efectos de la proporción de diluyente incorporado a los comprimidos y de la presión de compresión aplicada para su obtención.

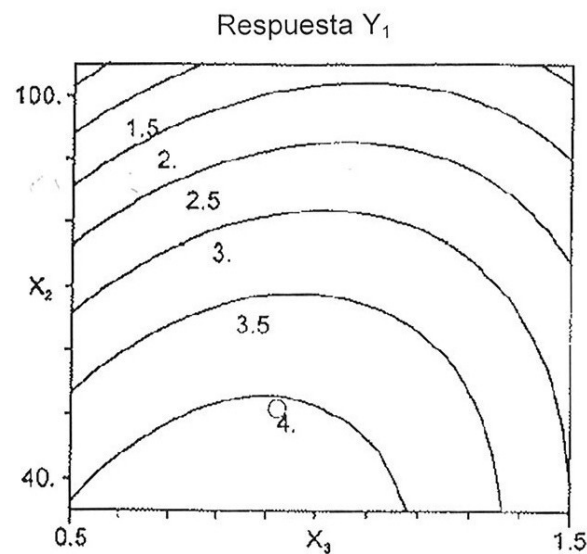


Figura 1.41. Efecto del nivel de diluyente (X_2) y fuerza de compresión (X_3) sobre el tiempo de disolución 50% de ketoprofeno (Khan y col., 1996).

En un reciente estudio, Sadeghi y col. (2004) evaluaron los efectos del tamaño de partícula, la fuerza de compresión y la incorporación de plastificantes sobre las propiedades de comprimidos matriz de coevaporados de propranolol y Eudragit RS. Observaron que,



desde un punto de vista cinético, en todos los casos los perfiles de disolución siguen la cinética de Higuchi y, como aspecto más destacable, detectaron importantes efectos derivados de la naturaleza y la proporción de agente plastificante incorporado a los comprimidos matriz (Figura 1.42).

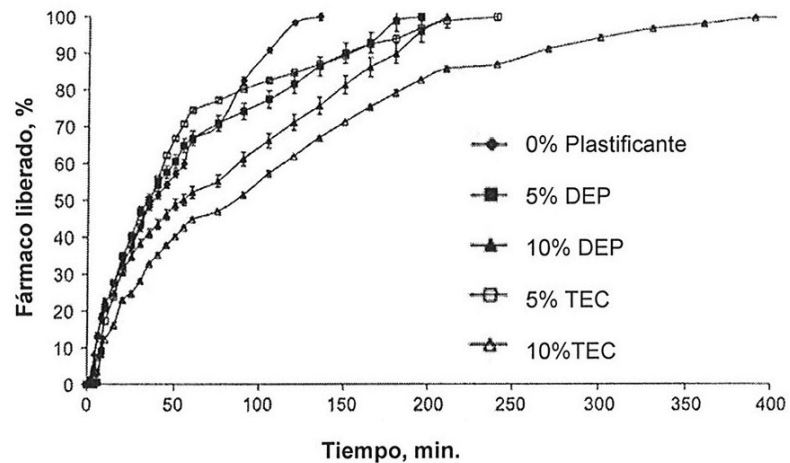


Figura 1.42. Influencia de la proporción de plastificante – dietilftalato (DEP) y trietilcitrate (TEC) sobre los perfiles de cesión de propranolol a partir de matrices de coevaporados con Eudragit RS (125-250 μ m). Cada punto representa media \pm desviación estándar de 6 determinaciones (Sadeghi y col., 2004).

Dahiya y col. (2008) detectaron cinéticas de cesión de orden cero de un fármaco hidrosoluble (clorhidrato de prometacina) en comprimidos elaborados a partir de coprecipitados con Eudragit RLPO, siempre que la relación fármaco:polímero resulte superior a un valor dado (1:5). Proporciones de polímero más reducidas no permiten ejercer un control eficaz del proceso de liberación de fármaco.

Uno de los escasos estudios en los que se han evaluado formulaciones multiparticulares de coprecipitados fármaco-Eudragit de liberación controlada es el publicado por Huang y col. (2006) con micropartículas de coprecipitados de nifedipina con mezclas de



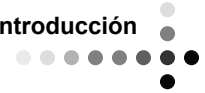
etilcelulosa y Eudragit RL como agentes dispersantes. Estos autores, junto con un amplio análisis de los mecanismos implicados en la liberación de fármaco en función del estado físico de éste en los coprecipitados, señalan la proporción fármaco-polímero como la variable más importante a la hora de modular la velocidad de cesión de estos sistemas.

1.2.4. TRATAMIENTOS POST-ELABORACIÓN

El empleo de diferentes tratamientos en el post-procesado de las formulaciones constituye un nuevo recurso, aún poco evaluado, para modificar la estructura matricial de los sistemas de liberación y, consecuentemente, obtener cesiones de fármaco ajustadas a necesidades concretas.

Tratamiento con vapores orgánicos

Una de estas estrategias es el empleo de vapores orgánicos capaces de modificar las características físico-químicas de la matriz y favorecer la interacción entre el polímero y el fármaco. Rao y col. (2000) consiguieron obtener perfiles de liberación sostenida de fármaco a través del establecimiento de uniones de tipo “reticulación”, empleando vapores de formaldehído en matrices de quitosano. En otro estudio, estos mismos autores evaluaron los efectos producidos por la exposición de comprimidos matriciales de rifampicina con Eudragit RL 100 a vapores orgánicos (acetona) durante periodos de tiempo de diferente duración. Observaron que los efectos ralentizadores del proceso de cesión de rifampicina, resultan más acusados cuanto mayor es el tiempo de



exposición a los vapores de acetona. A modo de ejemplo, la Figura 1.43 - que recoge las curvas medias de disolución del antibiótico tras la exposición, a distintos tiempos, a vapores de acetona - permite poner de manifiesto la magnitud del efecto comentado. Aunque en su estudio no incluyen medidas de porosidad de los comprimidos matriz, los autores atribuyen este efecto a un proceso de sinterización, tanto más importante cuanto mayor es el tiempo de exposición. Además, el hecho de que la ralentización del proceso de cesión de rifampicina resulte, tanto más acusado a medida que se reduce la proporción de Eudragit, ratifica la hipótesis anterior (Rao y col., 2004).

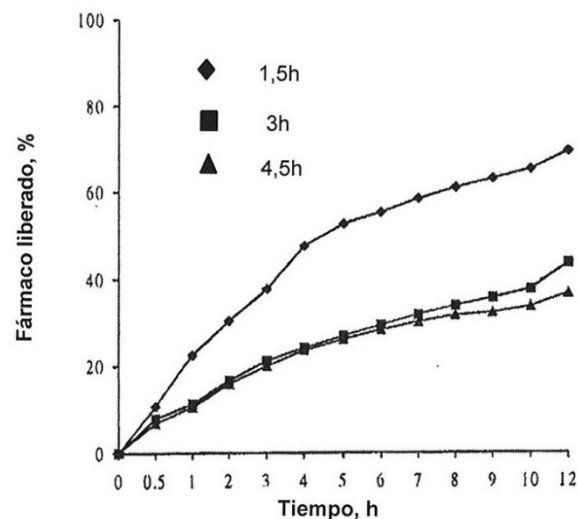
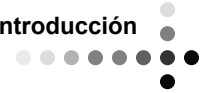


Figura 1.43. Perfiles acumulados de disolución de rifampicina tras la exposición de comprimidos matriz con eudragit RL100 a vapores de acetona durante los tiempos indicados (Rao y col., 2004).



Tratamiento con temperatura

La utilización de tratamientos térmicos sobre las matrices poliméricas empleando, en general, temperaturas superiores a la de transición vítrea del polímero puede afectar sustancialmente su estructura, modificando los perfiles de cesión y las propiedades mecánicas de este tipo de sistemas (Billa y col., 1998).

Estudios realizados con matrices de Eudragit RS y RL aplicando temperaturas superiores a 50°C evidenciaron la susceptibilidad de estos polímeros al tratamiento térmico con incremento de la capacidad de control de la liberación del fármaco. La intensidad de este efecto se ve afectada, hasta ciertos límites, por la duración del tratamiento que, en este estudio, se situó en 24h (Azarmi y col., 2002). De acuerdo con los resultados obtenidos previamente por Billa y col., estos autores, observaron la existencia de una clara relación entre los efectos máximos producidos por el tratamiento térmico y la temperatura y el tiempo de aplicación (Figura 1.44).

Aunque no lo confirmaron con datos experimentales, atribuyeron los efectos de los tratamientos térmicos a movimientos de las cadenas poliméricas y la subsiguiente interdifusión, que da lugar a redes más finas, de menor porosidad y de mayor tortuosidad.

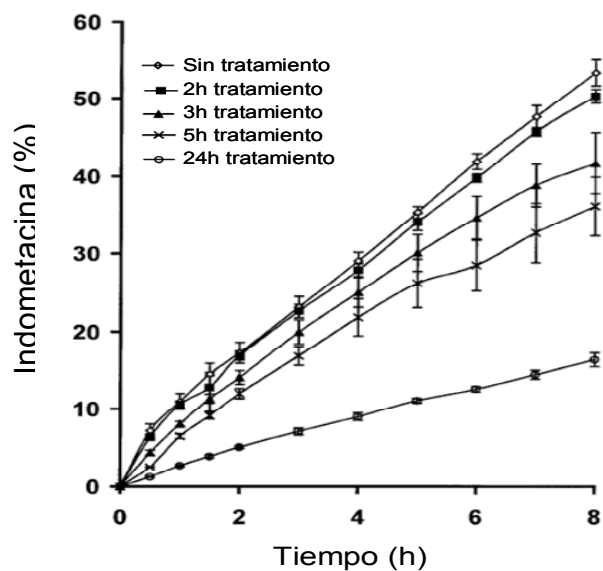


Figura 1.44. Efecto de la duración del tratamiento térmico a 50°C sobre los perfiles de cesión de indometacina a partir de comprimidos matriz elaborados con Eudragit RS (Azarmi y col., 2002).

Finalmente, Abbaspour y col. (2007) observaron que pelets matriciales que incorporan Eudragit RS y RL, elaborados por extrusión-esferonización, “curados” a 60°C durante 24h, exhibieron un incremento importante en su comportamiento plástico. Además, se produjeron retrasos notables en la velocidad de liberación de fármaco a partir de estas formulaciones.

Capítulo 2

Objetivos



2.1. OBJETIVOS

En el ámbito de las formas sólidas orales de liberación controlada, los pelets elaborados por extrusión-esferonización constituyen, en la actualidad, una alternativa de indudable interés tecnológico. Su carácter multiparticular les dota de numerosas e importantes ventajas. Sin embargo, su reducido tamaño limita las posibilidades de ejercer un control eficaz sobre el proceso de liberación de fármaco. Para obviar esta limitación, es práctica habitual aplicar sobre los pelets una película de recubrimiento que constituye el elemento activo en la modulación de la cesión. Ello supone la introducción de una fase adicional en la elaboración, con el consiguiente incremento en la complejidad tecnológica del proceso.

Los copolímeros del ácido metacrílico y diferentes ésteres acrílicos o metacrílicos, comercializados bajo la denominación de Eudragit, ofrecen un considerable número de productos con diferente solubilidad, permeabilidad y formas de presentación y han sido ampliamente utilizados como materiales de recubrimiento de formas sólidas en general y de pelets en particular. Sin embargo, su incorporación a pelets de liberación controlada de estructura matricial está menos estudiada.

Partiendo de estos hechos, se ha planteado este estudio cuyo objetivo general es delimitar la incidencia de la estructura microporosa de pelets matriciales, elaborados por extrusión-esferonización con distintas variedades de Eudragit, sobre los procesos de liberación de principio activo.

Para alcanzar este objetivo, el trabajo se ha estructurado en tres etapas, que suponen el abordaje del problema desde diferentes aproximaciones, cuyas características se detallan a continuación, junto con los objetivos concretos a alcanzar en cada una de ellas.

- La primera etapa del estudio se dedicará a delimitar, de forma comparativa, la utilidad de dos variedades retard de Eudragit (RL y RS) en el control de liberación de un fármaco neutro, el paracetamol. También se pretende evaluar la incidencia de la forma de presentación de las resinas (polvo y dispersión acuosa) y el efecto del “curado” de los pelets (térmico o por exposición a vapores orgánicos).

- La segunda etapa del estudio se centrará en la evaluación de las dos variedades aniónicas de Eudragit en polvo más representativas (L100 y S100), incorporando a la estructura de los pelets clorhidrato de propranolol como fármaco modelo de carácter catiónico. Al estudio comparativo de las dos variedades de Eudragit, se añade, una vez más, el estudio de la incidencia del “curado” de los pelets.

- En la tercera y última etapa del estudio, se pretende delimitar la incidencia de las interacciones fármaco catiónico-resina aniónica, promovidas a través de una fase previa de coprecipitación, utilizando las mismas variedades de Eudragit y el mismo fármaco que en la etapa anterior. Adicionalmente, se evaluarán los efectos de la incorporación a las formulaciones de un agente plastificante y de un modificador del pH en el microentorno de la liberación, que podrían añadir nuevas perspectivas en la modulación del proceso de liberación en este tipo de sistemas.

Capítulo 3

Materiales y Métodos



3.1. MATERIALES

Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, lote 9120500001) y paracetamol (acetaminofeno pulverizado, lote 93742000028, MW 151,17) fueron suministrados por Guinama (Valencia, Spain). Eudragit® RSPO (lote G031038154, MW 150000), Eudragit® RLPO (lote 0420536075, MW 150000), Eudragit® RS30D (lote G031118174, MW 150000), Eudragit® RL30D (lote G040416066, MW 150000), Eudragit® L100 (lote 1221203048, MW 135000) y Eudragit® S100 (lote B030505062, MW 135000) cedidos por Degussa (Darmstadt, Germany). Propranolol clorhidrato (lote 0603032, MW 295,81) suministrado por Roig Farma, S.A. (Barcelona, Spain). Trietilcitrato (TEC) de densidad 1,14g/mL, adquirido en Merck (lote S4644151724, MW 276,29) (Hohenbrunn, Germany). Bicarbonato sódico (lote 35596SGS, MW 84,01), ácido cítrico monohidrato (lote 0000065577, MW 210,14), fosfato di-sódico dihidratado (lote 0000022179, MW 177,99), cloruro sódico (lote 0000100948, MW 58,44), acetona (lote 0000054979, MW 58,09) y 2-propanol (lote 0000094133, MW 60,09), de grado analítico, suministrados por Panreac Química (Barcelona, Spain).

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Formulaciones elaboradas con Eudragit RL o RS

La composición y la nomenclatura utilizada para identificar las formulaciones en pelets, evaluadas en esta etapa del estudio, se presentan en la Tabla 3.1. A esta nomenclatura se le incorpora, como



subíndice, un “2” para indicar que la extrusión se llevó a cabo a través de tamiz de 2mm de luz y una “a” o una “t”, también como subíndices, si los pelets se sometieron a la exposición a vapores de acetona o a la acción de un tratamiento térmico, respectivamente.

Tabla 3.1. Composición de las formulaciones de pelets a base de Eudragit RS o RL elaborados por extrusión-esferonización.

Componentes Formulación	Tipo de Eudragit	Paracetamol (%)	Eudragit (%)	Avicel PH 101 (%)	Agua destilada (mL/100g)
RSP	RSPO	10	40	50	50
RLP	RLPO	10	40	50	60
RSD	RS 30 D	14	17	69	15
RLD	RL 30 D	14	17	69	20

Preparación de los pelets

La preparación de los pelets, cuya composición se recoge en la Tabla 3.1, se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento.

- Mezclado de los componentes sólidos en Turbula T2C (30 rpm, 10 minutos).
- Humectación de las mezclas con agua o, en su caso, con las dispersiones acuosas de Eudragit y agua en mezcladora planetaria Kenwood durante 10 minutos.
- Extrusión de las masas humectadas en equipo Caleva 25 equipado con malla de 1 o de 2 mm de luz, funcionando a 60 rpm.
- Esferonización de los pelets en equipo Caleva 120 dotado de plato de fricción circular de 12 cm de diámetro y hendiduras de 1 mm de profundidad (10 minutos, 1200 rpm).
- Deseccación de los pelets en estufa con circulación forzada de aire (40°C, 24h).

Tratamientos post-elaboración de los pelets

Muestras de cada una de las formulaciones objeto de estudio se sometieron a uno de los siguientes tratamientos:

- Exposición, en un desecador, a vapores de acetona durante 5 horas.
- Tratamiento térmico a 105°C durante 30 minutos en termobalanza Shimadzu EB-280 MOC.

Caracterización de los pelets

Tamaño y forma

La caracterización granulométrica de los pelets se llevó a cabo por microscopía óptica utilizando un estereomicroscopio Olympus SZ-CTV conectado a una cámara de video. En todos los casos, se analizaron, al menos, 625 pelets. Los parámetros utilizados para la caracterización del tamaño y de la forma de los pelets son el diámetro de Feret y la circularidad (Exner y Link, 1977), respectivamente.

Adicionalmente, se obtuvieron fotomicrografías de los pelets en un microscopio electrónico de barrido Leo 435VP. Las muestras fueron previamente metalizadas con oro, durante 2 minutos, en un equipo Sputter Coater, Polaron SC 7640.

Se obtuvieron imágenes de SEM de la superficie de los pelets con un factor de escala de 0,256 $\mu\text{m}/\text{pixel}$. En todos los casos, a partir de estas imágenes de 600 x 600 pixels codificadas en 256 niveles de gris, se estimaron los parámetros dimensión fractal de la superficie de los



pelets (Df) y heterogeneidad de niveles de gris (Gray-level non uniformity, GLN) para caracterizar la rugosidad superficial de los pelets, y la distribución de los tamaños de poro a nivel superficial (Gómez-Carracedo y col., 2009).

Para estimar el valor de Df se obtuvieron, a diferentes ángulos, los espectros de amplitud de Fourier utilizando el software SPIP 4.6.0 (Image Metrology, Dinamarca). A partir de la pendiente de la representación log-log correspondiente a la frecuencia y la amplitud se estimó la dimensión fractal como dos menos la pendiente.

Para estimar los valores de GLN, las imágenes fueron codificadas en 16 niveles de gris utilizando el software MATLAB R2007b (Mathworks, USA). Para cada dirección se obtuvo una matriz $g(i, j)$ que representa el número de carreras (conjunto de pixels con el mismo nivel de gris en una dirección determinada) (Chu y col., 1990) de longitud j y de nivel de gris i . El valor de GLN se calculó de acuerdo con la ecuación (Chappard y col., 2003):

$$GLN = \frac{\sum_{i=1}^m \left(\sum_{j=1}^n g(i, j) \right)^2}{z}$$

en la que z representa el número de “carreras” en la imagen, m el número de niveles de gris y n la “carrera” de mayor longitud.

Para la estimación del tamaño de los poros en la superficie de los pelets se utilizó el módulo “grain analysis” del software SPIP. La imagen se segmentó utilizando un “umbral” automático. Las distribuciones de frecuencia se ajustaron a una distribución log-normal calculando, en cada caso, las correspondientes media y desviación estándar geométricas.

Friabilidad

Los ensayos se llevaron a cabo en un friabilómetro Erweka TAB (Erweka-G.m.b.H., Alemania) con 5g de pelets y 100 perlas de vidrio de 4mm de diámetro, haciendo girar el tambor a 20rpm durante 30min. Los resultados se expresaron como porcentaje de pérdida de peso en partículas de tamaño inferior a 250 μ m (Shah y col., 1995).

Microestructura

La distribución de tamaños de poro y el volumen microporoso de los pelets se evaluaron por porosimetría de intrusión de mercurio utilizando un equipo Micromeritics Autopore II 9215. El intervalo de presiones de trabajo fue el comprendido entre 1.0 y 25000psi. En todos los casos, se obtuvieron los ciclos de intrusión (int) y de extrusión (ext) de mercurio.

Velocidad de disolución de paracetamol

Los estudios de velocidad de disolución se llevaron a cabo en un equipo Turu Grau que cumple las especificaciones recogidas en la USP 29. Los ensayos, por triplicado, se realizaron en 900mL de agua a 37°C con una velocidad de rotación de las paletas (aparato 2) de 50rpm. La concentración de paracetamol en las muestras se determinó por espectrofotometría directa a 243nm, utilizando un equipo Agilent 8453.

Las curvas de disolución se ajustaron, por regresión no lineal (Statistica 6.0, 2001), a la ecuación de Weibull (Dokoumetzidis y col., 2006):

$$M = 1 - e^{-at^b}$$

en la que M representa la fracción de dosis de paracetamol disuelto y a y b las constantes de escala y de forma, respectivamente.

A partir de los valores de a y b se estimó el tiempo medio de disolución (TMD) de acuerdo con la siguiente expresión:

$$TMD = a^{-\frac{1}{b}} \Gamma\left(\frac{1}{b} + 1\right)$$

expresión en la que Γ representa la función gamma.

Ensayos complementarios

Difracción de rayos-X del polvo (XRPD)

Muestras de las cuatro variedades de Eudragit incluidas en esta etapa del estudio, así como del fármaco y de las distintas formulaciones evaluadas se analizaron en un equipo Siemens D5005. Los difractogramas se obtuvieron utilizando un monocromador de grafito con ánodo de Cu y radiación generada a 30 Ma y 40 Kv, en el intervalo 3-60 °2θ, con una velocidad de barrido de 0,01 °2θ·s⁻¹.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se analizaron muestras de paracetamol entre 3-4mg, sin tratar y sometido a tratamiento térmico o a exposición a vapores de acetona, en un calorímetro TA Q100. Los ensayos se llevaron a cabo en cápsulas de aluminio cerradas, no herméticas, en atmósfera de nitrógeno con un flujo

de 50mL/min y una velocidad de calefacción de 10°C/min, en el intervalo de temperaturas comprendido entre 30 y 300°C.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo a través de los correspondientes análisis de la varianza (Statistica 6.0, 2001) de una o de dos vías en función del número de factores incluidos en las formulaciones afectadas. Las variables, variedad de Eudragit y forma de presentación, se identifican con las letras A y B, respectivamente. Como test de contraste múltiple se utilizó el de Dunnett (Statistica 6.0, 2001).

3.2.2. Formulaciones elaboradas con Eudragit L100 o S100

La composición y la nomenclatura utilizada para identificar las formulaciones en pelets evaluadas en esta etapa del estudio se presentan en la Tabla 3.2. Al igual que en el apartado anterior, a la nomenclatura de las formulaciones se le incorpora el subíndice “a” o “t” para indicar si los pelets se sometieron a la exposición a vapores de acetona o a la acción de un tratamiento térmico, respectivamente.

Tabla. 3.2. Composición de los pelets a base de Eudragit L100 o S100 elaborados por extrusión-esferonización.

Componentes <i>Formulación</i>	Eudragit® (%)		Propranolol <i>CIH (%)</i>	Avicel PH <i>101 (%)</i>	Agua <i>destilada</i> <i>(mL/100g)</i>
	L100	S100			
L6	30,0		5,0	65,0	63
L9	30,0	-	3,3	66,7	66
L12	30,0	-	2,5	67,5	68
S6	-	30,0	5,0	65,0	55
S9	-	30,0	3,3	66,7	56
S12	-	30,0	2,5	67,5	59

Preparación de los pelets

La preparación de los pelets se llevó a cabo de manera similar a la indicada en el epígrafe 3.2.1.

Tratamientos post-elaboración de los pelets

Los tratamientos son los indicados en el epígrafe 3.2.1.

Caracterización de los pelets

La caracterización del tamaño, forma, friabilidad y microestructura de los pelets se llevó a cabo de acuerdo con lo recogido en el punto 3.2.1. Los estudios de disolución de propranolol a partir de los pelets se realizaron en un equipo Turu Grau que cumple con las especificaciones recogidas en la USP 29. Se ensayaron, por triplicado, muestras de pelets que contienen 80mg de fármaco. El medio de disolución fue 900mL de disolución tampón pH1,2 (elaborado de acuerdo con la monografía para capsulas de propranolol clorhidrato de liberación extendida, USP 29), la velocidad de rotación de los cestillos (aparato I) 100rpm y la temperatura del medio de disolución 37°C. La determinación de la concentración de propranolol en las muestras se llevó a cabo por espectrofotometría directa a 290nm, utilizando un equipo Agilent 8453.

Los perfiles de disolución de propranolol se ajustaron, por regresión no lineal (Graph Pad Prism v. 4.02), a la ecuación de Weibull (Dokoumetzidis y col., 2006) de manera similar a la indicada en el epígrafe 3.2.1.



Modelización de la estructura microporosa

Se utilizó el software Pore-Cor™ (Environmental and Fluid Modelling Group, University of Plymouth, UK) para modelizar la estructura porosa como una serie de celdas unidad interconectadas. Cada celda unidad está constituida por 1000 nodos (10x10x10 nodos en las dimensiones x, y, z). En cada nodo se posicionan poros cúbicos, que se conectan entre sí por poros cilíndricos de menor tamaño (estrangulamientos). A partir de las curvas acumuladas de intrusión de mercurio (PIM) correspondientes a los espacios vacíos intragranulares y haciendo uso de un algoritmo simplex (Laudone y col., 2008) se estimaron y optimizaron simultáneamente la conectividad (número medio de estrangulamientos por poro), el sesgo de poro (*pore skew* o factor de escala que adapta el tamaño de los poros y de los estrangulamientos para ajustarlos a la porosidad experimental) y el nivel de correlación (que ajusta la autocorrelación local entre poros y estrangulamientos y que varía entre 0 – estructura aleatoria – y 1 – ordenación en la celda unidad). Estos parámetros permiten generar una celda unidad con unas propiedades de percolación próximas a las reales estimadas a partir de los datos de PIM.

Para la estimación de la velocidad de penetración de agua en las estructuras simuladas se utilizó, de nuevo, el software Pore-Cor™. Para ello, se estimó, a distintos tiempos, la distancia recorrida por el frente de líquido de acuerdo con la ecuación de Bosanquet (Schoelkopf y col., 2000):

$$x_2^2 - x_1^2 = \left(2\beta/\alpha\right) \cdot \left(t - \left(1/\alpha\right) \cdot (1 - \exp(-\alpha t))\right), \text{ donde}$$



$$\alpha = \frac{(8\eta)}{(\rho r^2)} \text{ y } \beta = \frac{(P_e r + 2\gamma \cos \theta)}{(r\rho)}$$

expresiones en las que x_1 y x_2 representan las posiciones del frente de líquido inicial y transcurrido un tiempo t , respectivamente, P_e la presión externa aplicada a la entrada del tubo capilar, η , ρ y γ la viscosidad dinámica, densidad y tensión superficial del líquido, respectivamente, θ el ángulo de contacto líquido-sólido y r el radio del poro. En todos los casos, se asumió que $\eta=0,001$ Pa.s, $\rho=998\text{kg.m}^{-3}$, $\gamma=72,75$ dina.cm⁻¹ y $\theta=50^\circ$.

Conocida la posición del frente de líquido a distintos tiempos, se calcularon los volúmenes de agua presentes en el interior de los espacios vacíos para las distintas celdas unidad. La representación de los volúmenes simulados a diferentes tiempos se ajustó a la clásica ecuación de potencia:

$v=k \cdot t^n$, en la que k y n representan los factores de escala y de forma, respectivamente.

Análisis estadístico

En todos los casos, los contrastes de igualdad de las medias de los distintos parámetros evaluados se llevaron a cabo a través de los correspondientes ANOVA de una vía. Cuando se detectaron diferencias estadísticamente significativas, el test de contraste múltiple elegido fue el de Tukey (Graph Pad Prism v.4.02).

3.2.3. Formulaciones elaboradas con coprecipitados de Eudragit L100 o S100

La composición y la nomenclatura de los distintos coprecipitados y mezclas físicas elaborados en el estudio se presentan en las Tablas 3.3 y 3.4.

Tabla 3.3. Composición de las mezclas físicas (M) y de los coprecipitados (C), a base de Eudragit L100 o S100, elaborados con distinta relación polímero/fármaco y diferentes proporciones de agente plastificante (TEC).

<i>Componentes*</i> <i>Formulación</i>	<i>Eudragit (%)</i>		<i>Propranolol CIH (%)</i>	<i>TEC (%)</i>
	<i>L100</i>	<i>S100</i>		
C-L375P3	77,12	-	20,56	2,32
C-L375P9	73,71	-	19,66	6,63
ML375	78,95	-	21,05	-
C-S375P3	-	77,12	20,56	2,32
C-S375P9	-	73,71	19,66	6,63
MS375	-	78,95	21,05	-
C-L450P3	79,84	-	17,76	2,40
C-L450P9	76,19	-	16,95	6,86
ML450	81,83	-	18,17	-
C-S450P3	-	79,84	17,76	2,40
C-S450P9	-	76,19	16,95	6,86
MS450	-	81,83	18,17	-
C-L525P3	81,91	-	15,63	2,46
C-L525P9	78,07	-	14,90	7,03
ML525	84,00	-	16,00	-
C-S525P3	-	81,91	15,63	2,46
C-S525P9	-	78,07	14,90	7,03
MS525	-	84,00	16,00	-

*Ejemplo: C-L375P3 corresponde a coprecipitado de fármaco con Eudragit L100 en proporción 3,75 (77,12/20,56) y conteniendo un 3% de agente plastificante respecto a la cantidad de Eudragit en el coprecipitado (2,32% respecto a la composición global del coprecipitado).

Tabla 3.4. Composición de las mezclas físicas (M) y de los coprecipitados (C), a base de Eudragit L100 o S100, elaborados con relación polímero/fármaco de 6, 9 y 12 y con la misma proporción de agente plastificante (TEC).

Componentes Formulación	Eudragit (%)		Propranolol CIH (%)	TEC (%)
	L100	S100		
C-L6P3	83,56	-	13,93	2,51
ML6	85,70	-	14,30	-
C-S6P3	-	83,56	13,93	2,51
MS6	-	85,70	14,30	-
C-L9P3	87,65	-	9,72	2,63
ML9	90,00	-	10,00	-
C-S9P3	-	87,65	9,72	2,63
MS9	-	90,00	10,00	-
C-L12P3	89,82	-	7,49	2,69
ML12	92,30	-	7,70	-
C-S12P3	-	89,82	7,49	2,69
MS12	-	92,30	7,70	-

Elaboración de las mezclas físicas y de los coprecipitados

Las mezclas físicas se obtuvieron en Túrbula T2C a 30rpm durante 10min.

La elaboración de los coprecipitados se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito por Leuner y Dressman (2000), esquematizado en la figura 3.1. A grandes rasgos, consiste en la solubilización del polímero en una mezcla de 2-propanol:acetona:agua 73:24:3 (v:v:v), sometida a agitación mecánica a 500rpm y 50°C durante, aproximadamente, 30min. A continuación, se incorpora el agente plastificante (trietilcitrate) en una proporción del 3 o del 9% en relación al peso seco del Eudragit, mediante agitación mecánica. Tras 10 minutos de agitación, se adiciona el fármaco, previamente dispersado en una mezcla de disolventes de la misma composición que la empleada previamente. La mezcla se mantiene sometida a agitación mecánica a 50°C hasta la total disolución del fármaco (aproximadamente 20min).

Seguidamente, el conjunto se transfiere a una estufa con circulación forzada de aire a 40°C en la que se mantiene durante 4 días para proceder a su secado. Por último, el material seco se somete a un proceso de pulverización (IKA-Universal Mühle M20) y a una doble tamización (CISA, Sieve shaker mod. RP.09) con la finalidad de seleccionar la fracción granulométrica comprendida entre 50 y 140µm.

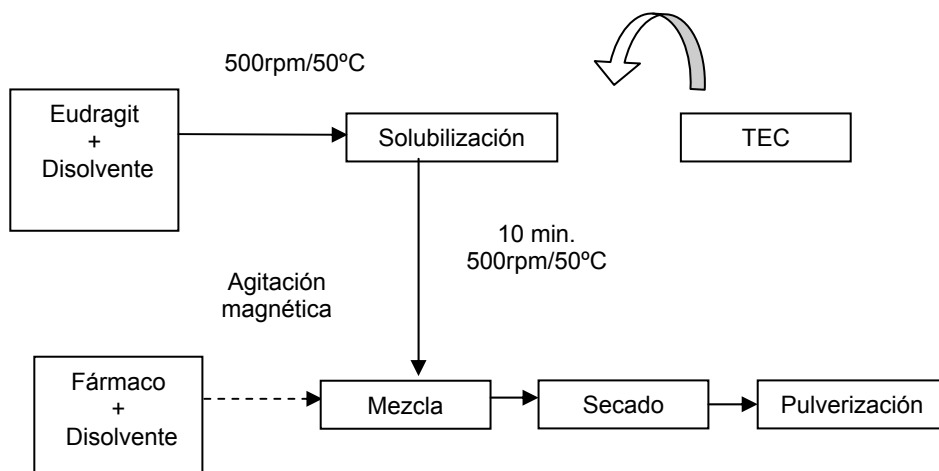


Figura 3.1. Diagrama de flujo del proceso de elaboración de coprecipitados de Eudragit- CIH de propanolol por el método del disolvente.

Caracterización de las mezclas físicas y de los coprecipitados

Espectrometría de infrarrojos (FT-IR)

Se obtuvieron los espectros de infrarrojos con transformada de Fourier del fármaco, del polímero y de sus respectivas mezclas físicas (M) y coprecipitados (C), utilizando un aparato Bruker, modelo IFS-66V, en un rango de barrido de 4000-400cm⁻¹ y con una resolución de 4cm⁻¹. Las muestras fueron comprimidas con KBr en discos bajo presión hidráulica.

Difracción de rayos-X del polvo (XRPD)

El CIH de propranolol, los Eudragit L100 y Eudragit S100 y sus respectivas mezclas físicas (M) y coprecipitados (C), fueron analizados en un equipo Siemens D5005, utilizando monocromador de grafito con ánodo de Cu y radiación generada a 30Ma y 40Kv, en el intervalo 3-60 °2θ, con una velocidad de barrido de 0,01°2θ s⁻¹.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El análisis térmico se llevó a cabo sobre el fármaco, los polímeros L100 y S100 y sus respectivas mezcla física (M) y coprecipitado (C), utilizando un calorímetro TA Q100 calibrado con indio. Se analizaron muestras entre 3-4 mg, en cápsulas de aluminio tapadas, no herméticas, en atmósfera de nitrógeno con flujo de 50mL·min⁻¹, y con velocidad de calefacción 10°C/min entre 30 y 300°C.

El porcentaje de fármaco en forma cristalina en las mezclas se calculó a partir de la ecuación (Wunderlich, 2005):

$$\text{Cristalinidad (\%)} = 100 \Delta H_m / \Delta H_f$$

donde ΔH_m es la entalpía asociada a la fusión fármaco en la muestra y ΔH_f es la correspondiente al fármaco puro.

Velocidad de disolución del Propranolol CIH

La velocidad de disolución de propranolol se determinó utilizando las condiciones indicadas en el epígrafe 3.2.2.3 utilizando como medio de



disolución tampón pH 1,2 hasta 90 min, y tampón fosfato (pH 6,8) hasta las 12 horas.

Las curvas acumuladas de fármaco disuelto hasta 90 min se ajustaron, por regresión no lineal, a la ecuación de Weibull y a la clásica ecuación característica de procesos cinéticos de orden uno:

$$M = D_{90}(1 - e^{-k \cdot t})$$

Para seleccionar el modelo más adecuado se acudió al empleo del criterio de Akaike (Yamaoka y col., 1978).

En el caso de las curvas de disolución obtenidas a pH 6,8, los datos de disolución se ajustaron a las ecuaciones características de procesos cinéticos de orden uno y de orden cero.

Preparación de los pelets

La composición de los pelets elaborados en esta fase del estudio, así como la nomenclatura utilizada para su identificación se recogen en las Tablas 3.5, 3.6 y 3.7. Las formulaciones que contienen en su composición bicarbonato sódico son identificadas con la letra B y el número 1, 3 o 5, que indica el porcentaje de sal incorporada (1, 3 o 5%, respectivamente).

Al igual que en casos anteriores, la utilización de los subíndices “a” o “t” son indicativos de que los pelets se sometieron, una vez elaborados, a exposición a vapores de acetona o a tratamiento térmico, respectivamente. La metodología utilizada para la elaboración y, en su caso, para los tratamientos post-elaboración es la descrita en el epígrafe 3.2.1.



Tabla 3.5. Composición de los pelets, elaborados por extrusión-esferonización, conteniendo coprecipitados a base de Eudragit L100 o S100 con distinta relación polímero/fármaco y diferentes proporciones de agente plastificante (TEC).

Formulación	Componentes de los coprecipitados				Avicel PH 101 (%)	Agua destilada (mL/100g)
	Propranolol CIH(%)	TEC (%)	L100 (%)	S100 (%)		
L375P3	8	0,9	30	-	61,1	69
L375P9	8	2,7	30	-	59,3	70
L450P3	6,7	0,9	30	-	62,4	70
L450P9	6,7	2,7	30	-	60,6	71
L525P3	5,7	0,9	30	-	63,4	71
L525P9	5,7	2,7	30	-	61,6	72
S375P3	8	0,9	-	30	61,1	60
S375P9	8	2,7	-	30	59,3	61
S450P3	6,7	0,9	-	30	62,4	63
S450P9	6,7	2,7	-	30	60,6	64
S525P3	5,7	0,9	-	30	63,4	63
S525P9	5,7	2,7	-	30	61,6	64

Tabla 3.6. Composición de los pelets, elaborados por extrusión-esferonización, conteniendo coprecipitados con relación polímero/fármaco de 6, 9 y 12 y con la misma proporción de agente plastificante (TEC).

Formulación	Componentes de los coprecipitados				Avicel PH 101 (%)	Agua destilada (mL/100g)
	Propranolol CIH(%)	TEC (%)	L100 (%)	S100 (%)		
L6P3	5,0	0,9	30	-	64,1	72
L9P3	3,3	0,9	30	-	65,8	74
L12P3	2,5	0,9	30	-	66,6	75
S6P3	5,0	0,9	-	30	64,1	67
S9P3	3,3	0,9	-	30	65,8	67
S12P3	2,5	0,9	-	30	66,6	68

Tabla 3.7. Composición de los pelets, elaborados por extrusión-esferonización, conteniendo coprecipitados C-L9P3 o C-S9P3 y distintas proporciones de bicarbonato sódico.

Formulación	Componentes de los Coprecipitados				Avicel PH 101 (%)	Bicarbonato Sódico (%)	Agua destilada (mL/100g)
	Propranolol CIH (%)	TEC (%)	L100 (%)	S100 (%)			
L9P3B1	3,3	0,9	30	-	64,8	1	62
L9P3B3	3,3	0,9	30	-	62,8	3	56
L9P3B5	3,3	0,9	30	-	60,8	5	55
S9P3B1	3,3	0,9	-	30	64,8	1	68
S9P3B3	3,3	0,9	-	30	62,8	3	66
S9P3B5	3,3	0,9	-	30	60,8	5	63

Caracterización de los pelets

La caracterización del tamaño, forma, friabilidad y microestructura de los pelets se llevó a cabo de manera similar a la indicada en los epígrafes 3.2.1 y 3.2.2.

Los estudios de velocidad de disolución se llevaron a cabo de manera similar a lo descrito en el epígrafe 3.2.3.

Tratamientos posteriores

Los pelets elaborados con los coprecipitados C-L9P3 y C-S9P3 se sometieron a los tratamientos descritos en los epígrafes 3.2.1 y 3.2.2.

Ensayos complementarios

Espectrometría de infrarrojos (FT-IR)

Se obtuvieron los espectros de infrarrojos con transformada de Fourier del fármaco, del polímero, de las mezclas físicas (M) y de los coprecipitados C-L9P3 y C-S9P3, no tratados y tratados con vapores de



acetona o temperatura, utilizando un aparato Bruker, modelo IFS-66V, en un rango de barrido de $4000-400\text{cm}^{-1}$ y con una resolución de 4cm^{-1} . Las muestras se comprimieron con KBr en discos bajo presión hidráulica.

Difracción de rayos-X del polvo (XRPD)

El CIH de propranolol, los Eudragit L100 y Eudragit S100, las mezclas físicas (M) y los coprecipitados C-L9P3 y C-S9P3, no tratados y tratados con vapores de acetona o temperatura, se analizaron en un equipo Siemens D5005, utilizando monocromador de grafito con ánodo de Cu y radiación generada a 30 Ma y 40 Kv, en el intervalo de $3-60^\circ 2\theta$, con una velocidad de barrido de $0,01^\circ 2\theta \cdot \text{s}^{-1}$.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los ensayos se llevaron a cabo con el fármaco, los polímeros L100 o S100, las mezclas físicas (M) y los coprecipitados C-L9P3 y C-S9P3, no tratados y tratados con vapores de acetona o temperatura, utilizando un calorímetro TA Q100 calibrado con indio. Se analizaron muestras entre 3-4 mg, en cápsulas de aluminio cerradas, no herméticas, en atmósfera de nitrógeno con flujo de 50mL/min, y velocidad de calefacción de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ en el intervalo de temperatura entre 30 y 300°C .

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo de forma similar a lo descrito en el punto 3.2.2.

Capítulo 4

Resultados y Discusión



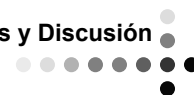
4. DISCUSIÓN

Siguiendo el esquema propuesto para la estructuración del estudio, presentado en la sección de objetivos, este capítulo se ha dividido en tres apartados, coincidentes en su contenido con las etapas de desarrollo del mismo.

4.1. FORMULACIONES ELABORADAS CON EUDRAGIT RL O RS

Para la primera etapa del estudio se seleccionaron dos variedades de Eudragit, RL y RS, insolubles en medio acuoso, y con diferentes valores de permeabilidad (Lehman, 1989). Asimismo, se han evaluado dos presentaciones – en polvo y en dispersión acuosa – de cada variedad, lo que posibilita la delimitación de la previsible incidencia del grado de dispersión del polímero incorporado a las formulaciones sobre las propiedades de los pelets. En esta línea, se ha optado por no incluir en el estudio la tercera de las presentaciones de este grupo de polímeros – disolución en isopropanol-acetona (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006) – con el fin de evitar aquéllas que incorporan disolventes orgánicos.

Tomando como punto de partida las características granulométricas de los pelets, las etapas preliminares del estudio se dedicaron al establecimiento de la capacidad máxima de incorporación de Eudragit, para cada variedad y presentación seleccionadas, de los pelets elaborados con celulosa microcristalina como excipiente base (Linder y Kleinebude, 1994). De los resultados obtenidos (Tabla 3.1), cabe destacar que las proporciones máximas de polímero que pueden incorporarse a los pelets, son claramente menores para las



dispersiones acuosas. Para todas las formulaciones, el empleo de proporciones de Eudragit más elevadas que las seleccionadas para este estudio (40% p/p para las variedades en polvo y 17% para las variedades en dispersión) plantea serias dificultades para llevar a cabo su extrusión, sin riesgos de provocar deformaciones en la malla utilizada (variedad en polvo) o de obtener masas sobrehumectadas (dispersiones acuosas).

Elaboración y caracterización de los pelets

Para la evaluación de la incidencia de la permeabilidad de los polímeros y del grado de dispersión con el que se incorporan a los pelets, se elaboraron cuatro formulaciones cuyas características granulométricas y morfológicas se han agrupado en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Características granulométricas, morfológicas y microporosas de las formulaciones indicadas.

Formulación	Tamaño* (μm)	Circularidad*	Df	GLN*	Dg (μm)	σ_g
RSP	787,92 (116,82)	0,92 (6,21.10 ⁻²)	2,46	2,680.10 ⁴ (1,84. 10 ²)	8,96	3,34
RLP	950,56 (109,89)	0,94 (5,10.10 ⁻²)	2,47	2,796. 10 ⁴ (1,011.10 ³)	5,06	2,71
RSD	712,67 (149,03)	0,91 (6,43.10 ⁻²)	2,39	3,599. 10 ⁴ (1,541.10 ³)	5,05	3,61
RLD	741,05 (125,39)	0,97 (2,03.10 ⁻²)	2,43	3,448. 10 ⁴ (2,687.10 ²)	2,86	2,89

*Valor medio (desviación estándar).

De su observación se puede concluir que, en ningún caso, se detectaron fenómenos de aglomeración o de erosión de importancia en la etapa de esferonización. Además, los valores obtenidos para el



parámetro circularidad permiten afirmar que la esfericidad de los pelets resulta más que aceptable.

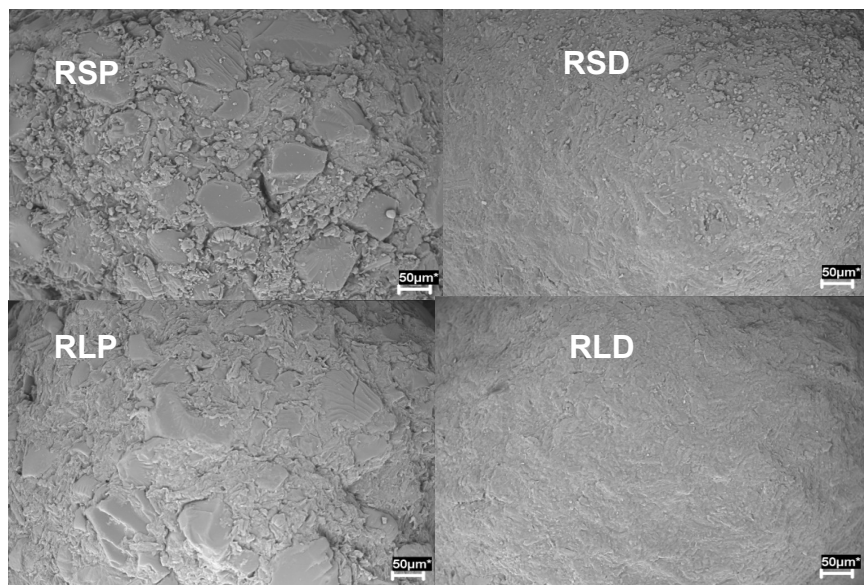


Figura 4.1. Fotomicrografías obtenidas por SEM de la superficie de los pelets de las formulaciones indicadas.

Para evaluar la rugosidad superficial de los pelets se estimaron, a partir de las imágenes de SEM (Figura 4.1) los valores de dimensión fractal (D_f) y de “Gray-level non uniformity” (GLN) (Tabla 4.1). Los pelets elaborados con las variedades de Eudragit en polvo (RSP y RLP) exhiben valores de D_f claramente superiores a los correspondientes a las variedades en dispersión (RSD y RLD). Además, éstos últimos presentan valores más elevados de GLN que los correspondientes a las variedades en polvo. Todos estos hechos son claramente indicativos de que los pelets a base de Eudragit RSPO o RLPO son más rugosos que los de Eudragit RS30D o RL30D (Gómez-Carracedo y col., 2009). El análisis estadístico de los valores del parámetro GLN confirma la afirmación anterior, al detectar únicamente la influencia significativa de



la forma de presentación y no de la variedad de polímero utilizado (GLN, $F_{\text{presentación 1,6 g.l.}}=105,62$; $\alpha<0,01$).

A partir de las imágenes de SEM también se estimaron las distribuciones de tamaños de los poros presentes en la superficie de los pelets (Figura 4.2). Los resultados obtenidos tras su ajuste a una distribución log-normal (D_g, σ_g) se presentan en la Tabla 4.1.

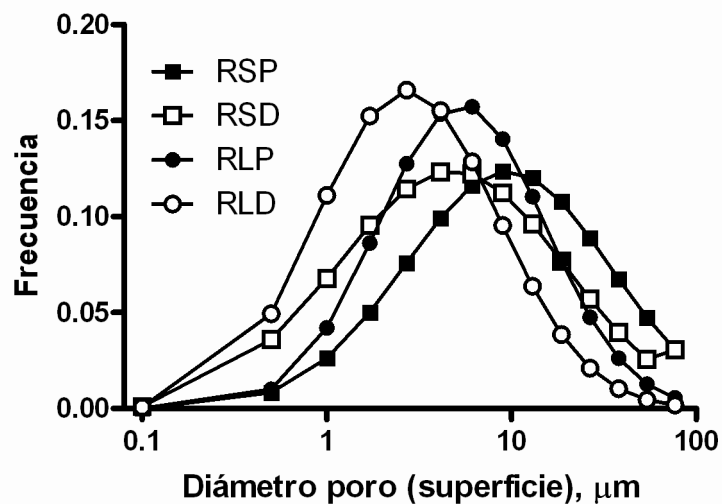


Figura 4.2. Distribuciones de tamaños de los poros presentes en la superficie de los pelets de las formulaciones indicadas.

Como puede observarse, el tamaño medio (D_g) y la dispersión de tamaños (σ_g) es claramente mayor en los pelets elaborados con Eudragit RS y, para las dos variedades de Eudragit, los pelets elaborados con las variedades en forma de dispersión exhiben tamaños medios de poro inferiores a los correspondientes a sus homónimos en polvo. Sin duda, este comportamiento tiene su origen en las diferencias, ya comentadas, en la rugosidad superficial de los pelets.

En la Figura 4.3 se presentan las curvas acumuladas de distribución de tamaños de poro de los pelets, obtenidas por porosimetría de intrusión de mercurio. En todos los casos, las distribuciones se

ajustaron a una distribución log-normal bimodal, recogándose en la Tabla 4.2 los resultados del ajuste. Como se desprende de la observación de estos resultados, el volumen microporoso atribuible a la estructura interna de los pelets es, en todos los casos, de pequeña magnitud (entre 0,015 y 0,030cm³/g).

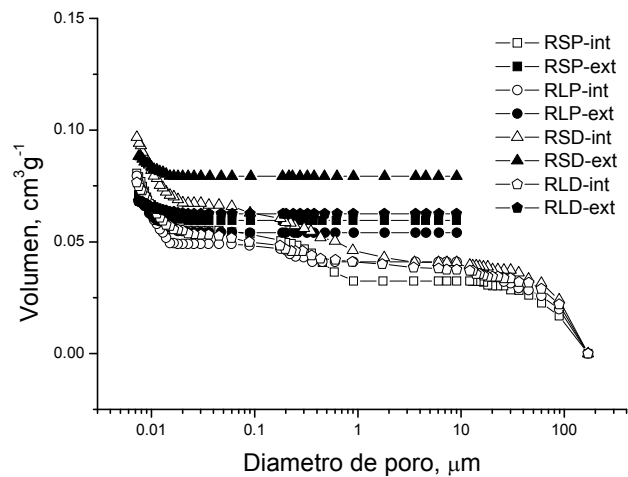


Figura 4.3. Curvas acumuladas de intrusión y de extrusión de mercurio correspondientes a las formulaciones indicadas.

Tabla 4.2. Resultados del ajuste de las distribuciones de tamaños de poro a una distribución log-normal bimodal. Se asume que la distribución 2 se corresponde con los poros intragranulares (En todos los casos $R^2 > 0,97$).

Formulación	Distribución 1			Distribución 2			
	Dg ₁ (μm)	σ _{g1}	V ₁ (cm ³ /g)	Dg ₂ (μm)	σ _{g2}	V ₂ (cm ³ /g)	V _T (cm ³ /g)
RSP	90,32	2,34	0,032	0,35	2,37	0,022	0,054
RSD	119,13	2,32	0,039	0,47	4,50	0,027	0,065
RLP	110,67	2,65	0,052	0,50	2,17	0,030	0,082
RLD	141,48	3,78	0,038	0,29	3,33	0,015	0,053

Como es lógico, en el estudio se ha prestado una atención especial a la caracterización del proceso de liberación de principio



activo. En la Figura 4.4 se recogen las curvas medias acumuladas de disolución de paracetamol de las cuatro formulaciones objeto de estudio. La falta de eficacia en la retención del principio activo, común a todas las formulaciones, resulta obvia. No obstante, con el fin de profundizar en el conocimiento de los mecanismos implicados en el proceso de cesión, se llevó a cabo un análisis cinético utilizando la ecuación de Weibull (Dokoumetzidis y col., 2006).

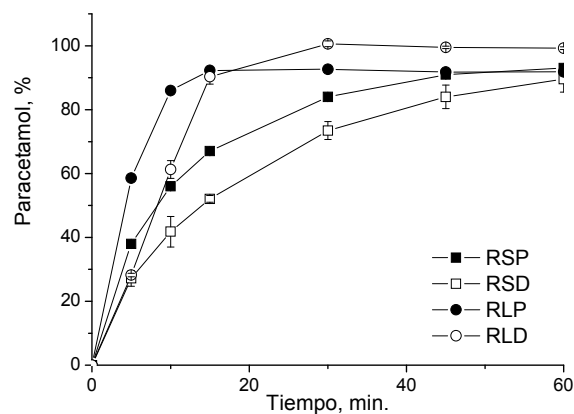


Figura 4.4. Curvas medias acumuladas de disolución de paracetamol a partir de las formulaciones indicadas.

En la Tabla 4.3 se recogen los resultados obtenidos en la estimación de los parámetros característicos de esta ecuación. Como puede observarse, los valores del parámetro b , obtenidos para las formulaciones elaboradas con Eudragit RS, son claramente inferiores a los correspondientes a los pelets que contienen la variedad RL. Valores tan elevados del parámetro b indican que tiene lugar un proceso de disolución heterogéneo, propio de sistemas de difícil humectación (Macheras y Dokoumetzidis, 2000). Prueba de ello, es la relación existente entre el tamaño medio de los poros presentes en la superficie de los pelets y el parámetro b de la ecuación de Weibull ($R^2=0,912$;



$F_{1,29,l.}=20,75; \alpha<0,05$). En estas condiciones, son los poros presentes en la superficie de los pelets los condicionantes de la mayor o menor dificultad para que tenga lugar la humectación de los pelets.

Tabla 4.3. Ajuste de los perfiles de disolución a la ecuación de Weibull y valores de tiempo medio de disolución de paracetamol para las formulaciones indicadas. (En todos los casos $R^2>0,99$).

Formulación	Ajuste a la ecuación de Weibull		TMD (h)
	<i>a</i>	<i>b</i>	
RSP	4,21(0,12)	0,841(0,004)	0,20(0,01)
RLP	33,80(5,69)	1,414(0,055)	0,08(0,01)
RSD	2,89(0,59)	0,887(0,132)	0,33(0,05)
RLD	23,00(3,61)	1,737(0,050)	0,15(0,01)

El análisis estadístico de los parámetros *a* y *b* (Tabla 4.4) pone de manifiesto que, en ambos casos, los valores se encuentran influenciados tanto por la variedad como por la forma de presentación del Eudragit utilizado en la elaboración de los pelets. Esto se traduce en que los tiempos medios de disolución (Tabla 4.3) de paracetamol oscilen entre 0,07 y más de 0,3 horas.

Tabla 4.4. Resultados obtenidos en los ANOVA correspondientes a los parámetros indicados. A = Variedad de Eudragit y B = Presentación de Eudragit.

Parámetro	Variables	g.l.	F	α
<i>a</i>	A	1,8	162,16	< 0,01
	B	1,8	9,63	< 0,01
	A.B	1,8	5,89	< 0,01
<i>b</i>	A	1,8	265,24	< 0,01
	B	1,8	17,83	< 0,01
	A.B	1,8	10,09	< 0,01
TMD	A	1,8	84,55	< 0,01
	B	1,8	37,66	< 0,01



Así, la utilización de la variedad Eudragit RS permite triplicar el tiempo medio de disolución característico de las elaboradas con Eudragit RL. Además, la incorporación de cualquiera de los Eudragit como dispersión acuosa, provoca una ralentización en la disolución de paracetamol, a pesar de que la proporción de los polímeros es claramente menor que la utilizada para las variedades en polvo. Sin duda, la cobertura polimérica de las partículas de principio activo resulta más eficaz cuando el Eudragit se incorpora como dispersión acuosa (Figura 4.1).

Efectos de tratamientos post-elaboración sobre las propiedades de los pelets

Como se indicó previamente, incluso para la formulación que contiene Eudragit RS30D, el proceso de disolución de paracetamol resulta excesivamente rápido. Con el fin de ralentizar este proceso, en una segunda fase de esta etapa del estudio, se procedió a la aplicación, sobre los pelets, de dos tipos de tratamientos: una exposición a vapores de acetona (Rao y col., 2004) (disolvente de ambas variedades de Eudragit) durante cinco horas o una calefacción a 105°C (temperatura claramente superior a la temperatura de transición vítrea de ambos polímeros) (Billa y col., 1998; Azarmi y col., 2002 y 2005) durante 30 minutos.

En la figura 4.5 se presentan las fotografías de SEM correspondientes a la superficie de los pelets tras ser sometidos a los tratamientos post-elaboración.

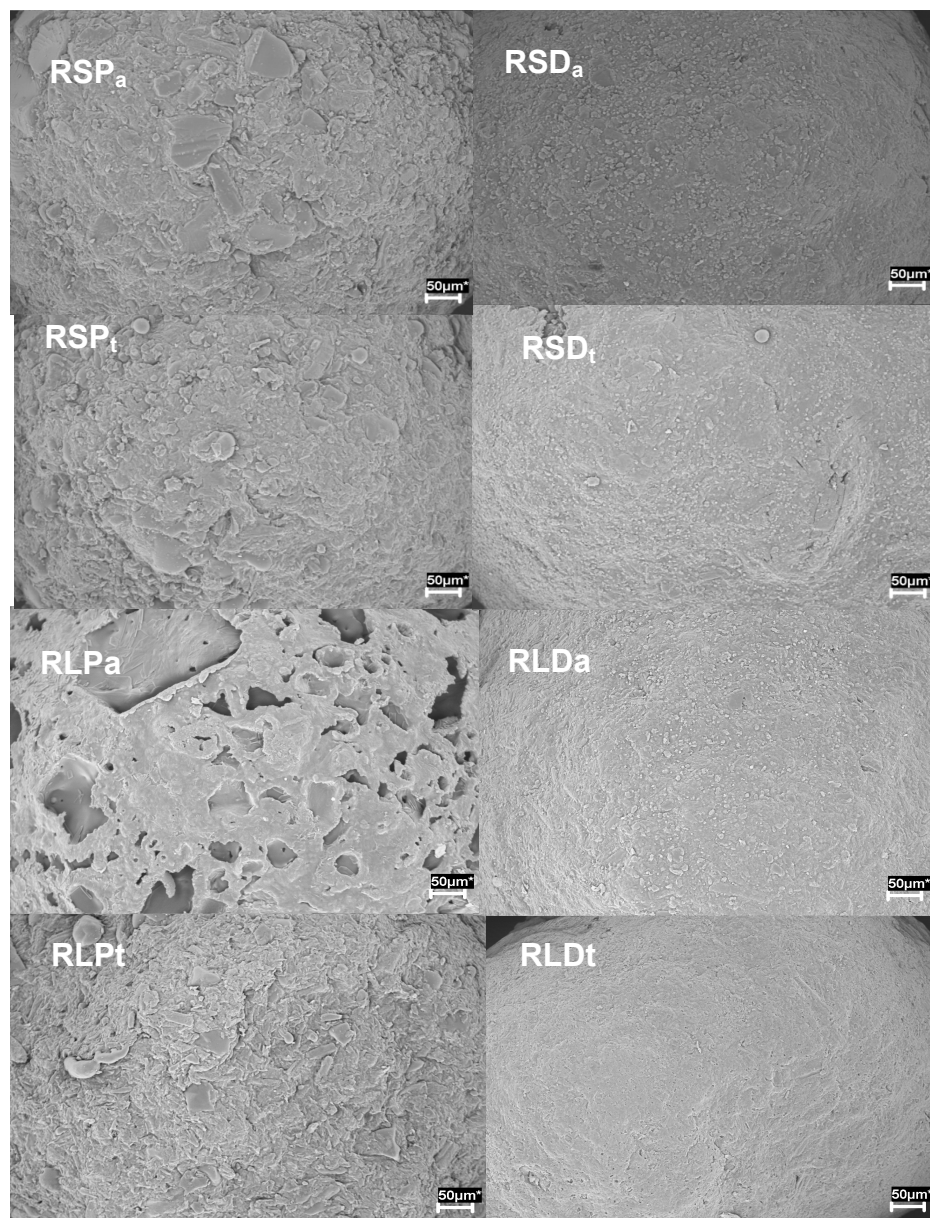


Figura 4.5. Fotomicrografías obtenidas por SEM de la superficie de los pelets de las formulaciones indicadas.



El análisis estadístico de los valores estimados para el parámetro GLN (Tabla 4.5, Figura 4.6) pone de manifiesto que, tanto la exposición a los vapores de acetona como el tratamiento térmico, provocan incrementos significativos en los valores de este parámetro o, lo que es lo mismo, la superficie de los pelets se torna más lisa (Chappard y col., 2003). Una excepción a este comportamiento es la observada para los pelets elaborados con la variedad RLPO. En este caso, la creación de grandes “cráteres” en la superficie de los pelets como consecuencia de la acción de los vapores de acetona conduce a que su superficie resulte más rugosa.

Tabla 4.5. Valores de GLN, ajuste de la distribución de tamaños de poros presentes en la superficie de los pelets y valores estimados para los parámetros derivados de la ecuación de Weibull y para los tiempos medios de disolución de las formulaciones indicadas.

Formulación	GLN	D _g (μm)	σ _g	Ajuste a la ecuación de Weibull		TMD (h)
				a	b	
RSP _t	3,165.10 ⁴ (4,950.10 ²)	4,13	2,74	3,425 (0,107)	0,902 (0,019)	0,27 (0,01)
RLP _t	3,075.10 ⁴ (9,405.10 ²)	4,20	2,41	8,812 (0,202)	1,147 (0,006)	0,14 (0,01)
RSD _t	4,037.10 ⁴ (5,657.10 ¹)	1,42	2,92	3,027 (0,051)	1,097 (0,056)	0,35 (0,02)
RLD _t	4,427.10 ⁴ (1,831.10 ³)	1,30	2,29	14,900 (2,560)	1,493 (0,058)	0,15 (0,01)
RSP _a	3,492.10 ⁴ (1,414.10 ¹)	3,09	2,66	1,172 (0,100)	0,864 (0,031)	0,90 (0,08)
RLP _a	2,175.10 ⁴ (1,004.10 ³)	26,6 2	3,53	7,749 (1,429)	1,134 (0,063)	0,16 (0,02)
RSD _a	3,955.10 ⁴ (1,011.10 ³)	2,04	2,12	2,248 (0,238)	0,935 (0,012)	0,44 (0,05)
RLD _a	4,020.10 ⁴ (1,287.10 ³)	1,15	2,13	5,277 (0,782)	1,406 (0,042)	0,281 (0,025)

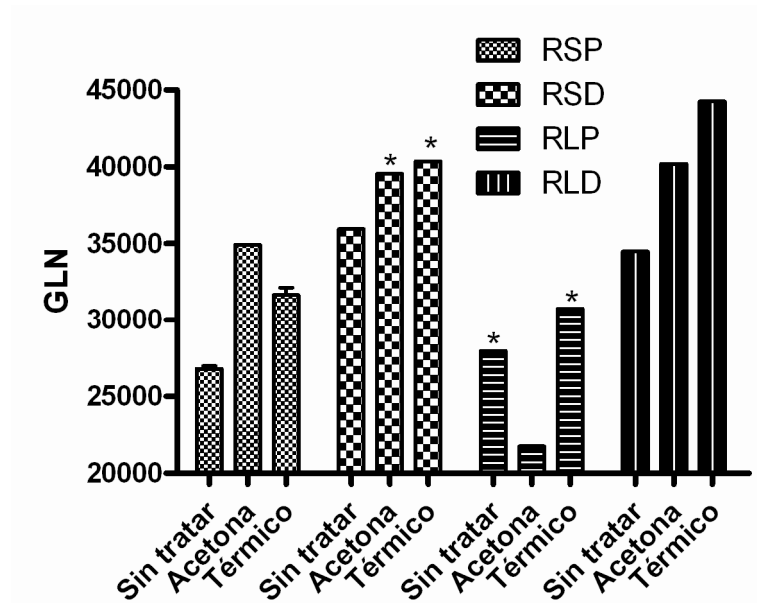
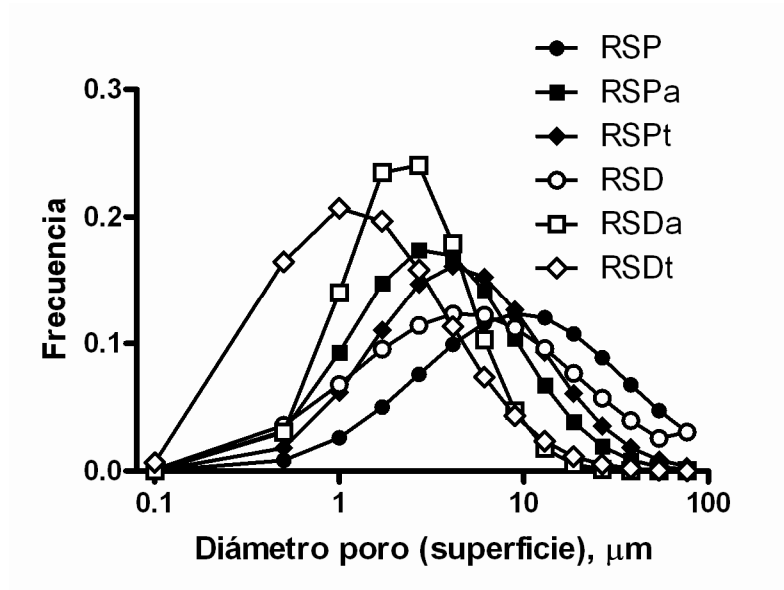
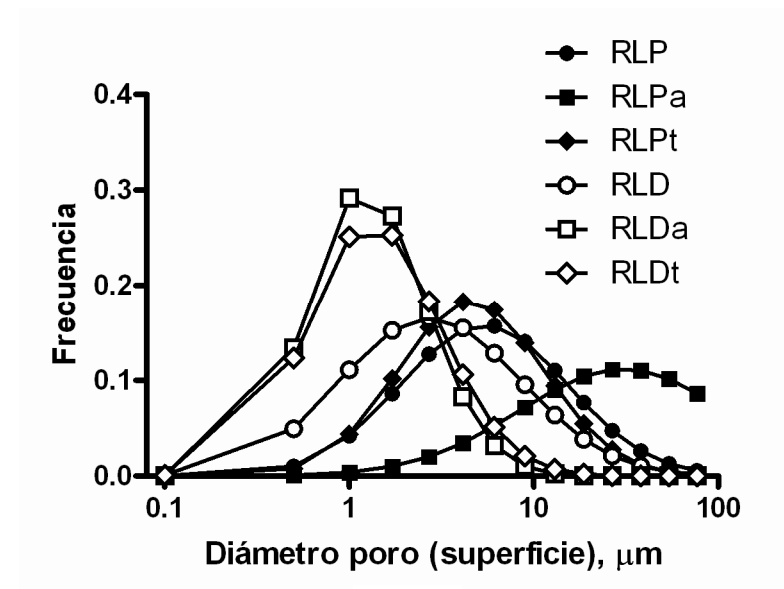


Figura 4.6. Comparación de los valores obtenidos del parámetro GLN para las formulaciones indicadas

Además, la acción de los tratamientos post-elaboración también se refleja en la distribución del tamaño de los poros presentes en la superficie de los pelets (Figura 4.7, Tabla 4.5). Como puede observarse, y con la excepción, una vez más, de los pelets elaborados con Eudragit RLPO, los procesos de curado provocan un desplazamiento de las distribuciones hacia tamaños más pequeños y con una dispersión de tamaños más cerrada. En este caso, la exposición de los pelets de Eudragit RLPO a vapores de acetona provoca la aparición de “cráteres” de tamaño considerable (en torno a $30\mu\text{m}$).



A



B

Figura 4.7. Distribuciones de tamaños de los poros presentes en la superficie de los pelets (A) Eudragit RS y (B) Eudragit RL.

Por otra parte, los tratamientos aplicados provocan modificaciones muy modestas en la estructura microporosa de los pelets (Figura 4.8) lo que lleva a pensar que estos tratamientos post-elaboración actúan, preferentemente, provocando modificaciones en la superficie de los pelets.

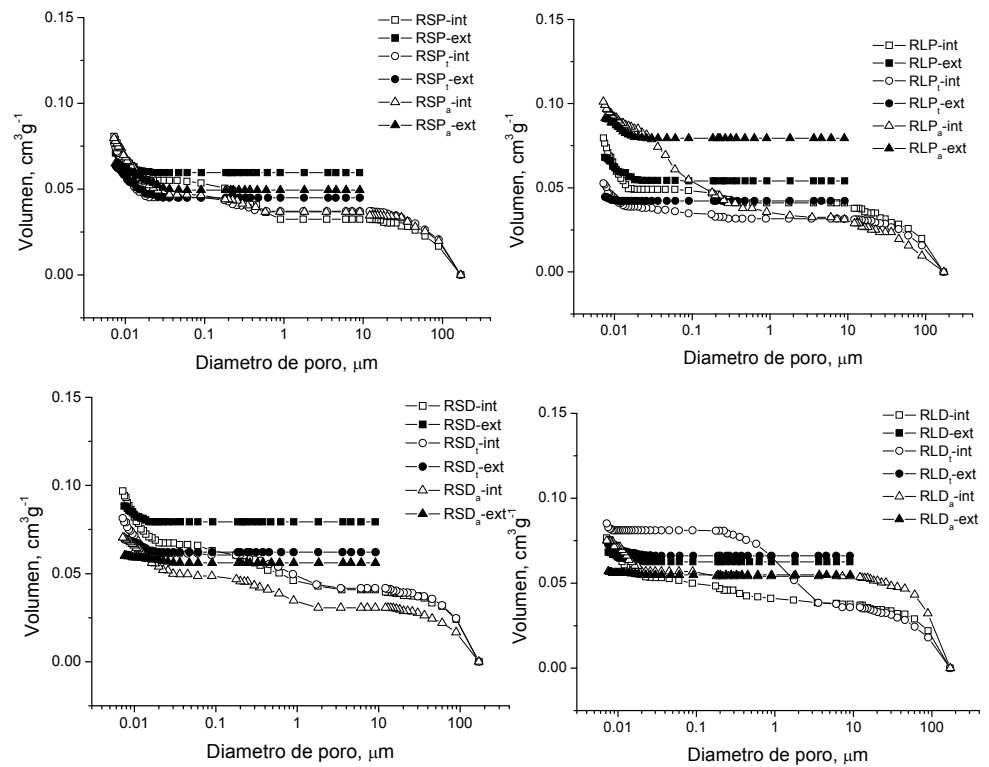


Figura 4.8. Curvas acumuladas de intrusión y de extrusión de mercurio correspondientes a las formulaciones indicadas. (t) pelets tratados con temperatura y (a) pelets tratados con vapores de acetona.

En la Figura 4.9 se pueden apreciar los efectos de los tratamientos térmico o con vapores de acetona sobre los perfiles de disolución de paracetamol y en la Tabla 4.5 se han incluido los resultados del ajuste a la ecuación de Weibull. La comparación de estos resultados con los



obtenidos para los pelets no tratados (Figuras 4.10 y 4.11), permiten señalar que, en términos generales, cualquiera de los tratamientos no induce modificaciones de importancia en los mecanismos implicados en la liberación del principio activo, pero sí en la velocidad con la que transcurre el proceso, como se desprende de los apreciables incrementos en los valores de tiempo medio de disolución (Figura 4.12).

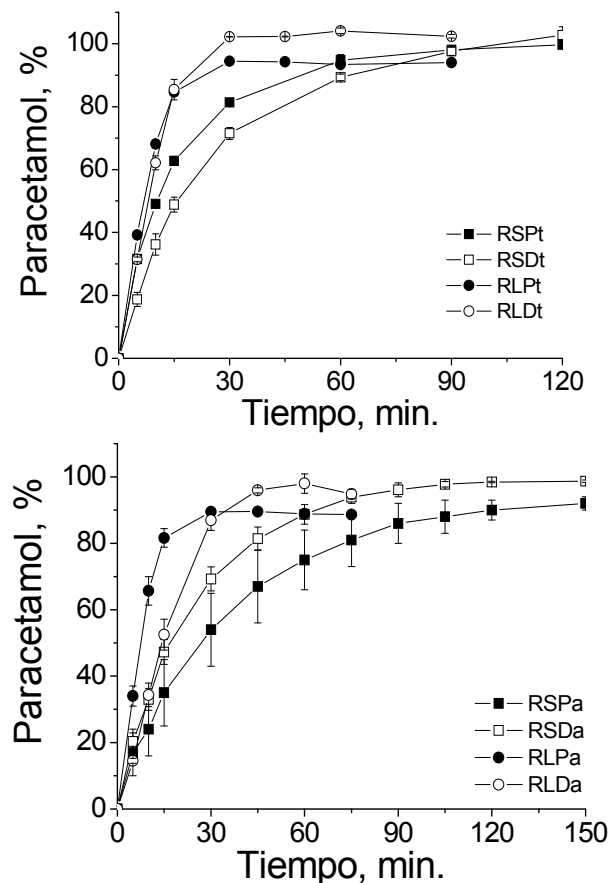


Figura 4.9. Curvas medias acumuladas de disolución de paracetamol para las formulaciones indicadas.

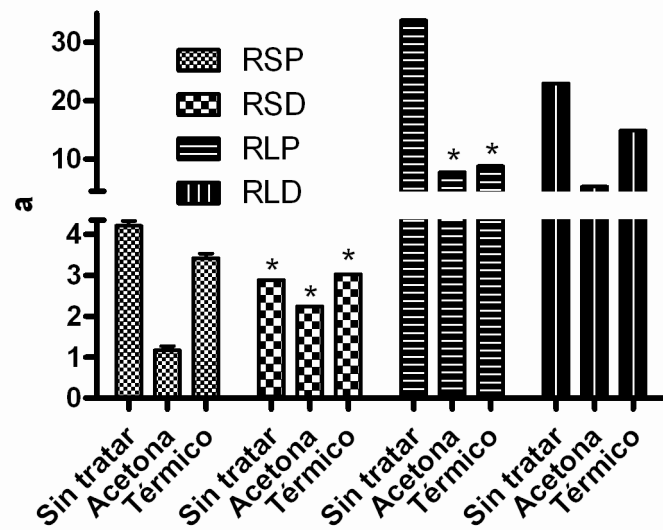


Figura 4.10. Resultados del análisis estadístico correspondiente al parámetro a de la ecuación de Weibull (*indica formulaciones iguales para $\alpha < 0,01$).

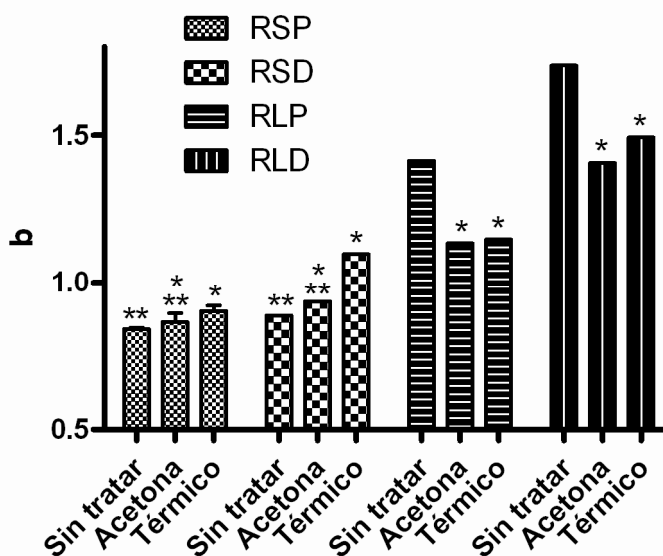


Figura 4.11. Resultados del análisis estadístico correspondiente al parámetro b de la ecuación de Weibull (*indica formulaciones iguales para $\alpha < 0,01$).



El análisis estadístico correspondiente a este parámetro permite concluir que, excepto para la variedad Eudragit RS30D, el tratamiento con vapores de acetona prolonga significativamente el proceso de cesión de paracetamol. Los efectos producidos por el tratamiento térmico resultaron más débiles. De hecho, únicamente es significativo su efecto sobre la formulación de liberación más rápida; es decir, la que incorpora la variedad RL en polvo (Figura 4.12).

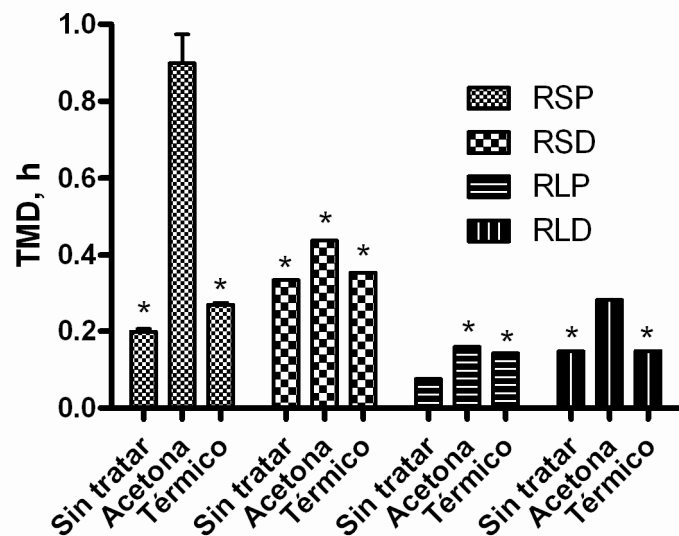


Figura 4.12. Resultados del análisis estadístico correspondiente al parámetro *TMD* (*indica formulaciones iguales para $\alpha < 0,01$).

Además, en todos los casos no se detectaron modificaciones relevantes en los termogramas y difractogramas correspondientes al polímero y al fármaco cuando se somete a estos tratamientos post-elaboración (Figuras 4.13, 4.14 y 4.15).

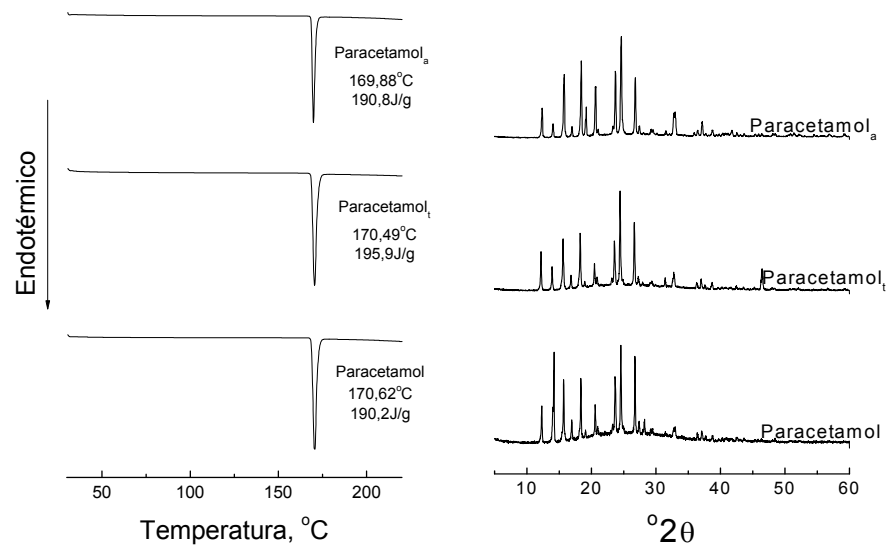


Figura 4.13. Termogramas DSC de muestras de paracetamol sin tratar y sometido a los tratamientos térmico (t) o vapores de acetona (a).

Figura 4.14. Difractogramas de muestras de paracetamol sin tratar y sometido a los tratamientos térmico (t) o con vapores de acetona (a).

Efecto del diámetro de los pelets

La última fase de este apartado se centró en la evaluación de la incidencia del tamaño de los pelets y su posible interacción con los tratamientos descritos en párrafos anteriores, sobre el proceso de cesión de principio activo. Para alcanzar este objetivo se seleccionó la variedad Eudragit RS polvo. En las Figuras 4.16 y 4.17 se presentan las curvas medias de disolución de paracetamol para este grupo de formulaciones y las curvas medias acumuladas de intrusión y de extrusión de mercurio. En la Tabla 4.6 se han reunido los valores medios de los parámetros utilizados para su caracterización.

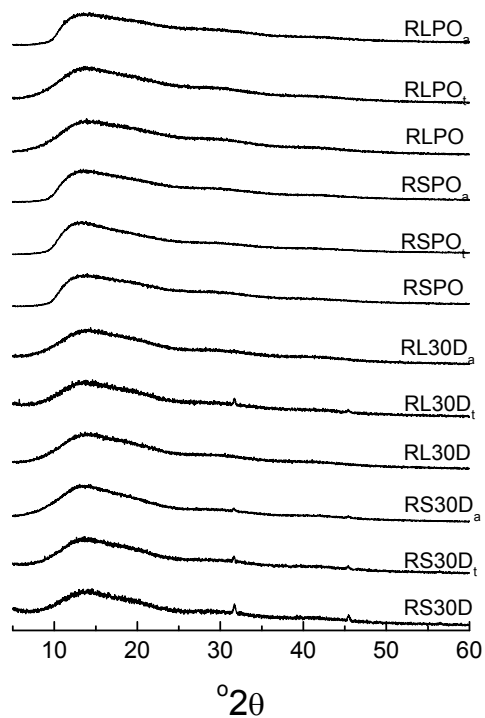


Figura 4.15. Diffractograma de muestras de las variedades de Eudragit indicadas sin tratamiento y sometido a los tratamientos térmico (t) o vapores de acetona (a).

De los resultados obtenidos cabe destacar, en primer lugar, que los valores del parámetro b son claramente inferiores a la unidad, indicativos de que se produce la rápida liberación de una fracción de la dosis de principio activo hasta “entrar en funcionamiento” el mecanismo de retención. Sin duda, el hecho de que este proceso bifásico no se aprecie en las formulaciones elaboradas con malla de extrusión de 1mm de luz tiene su origen en la existencia de un tamaño de pelet crítico, por debajo del cual el control de liberación resulta menos eficaz. Los valores de tiempo medio de disolución ratifican los comentarios anteriores.

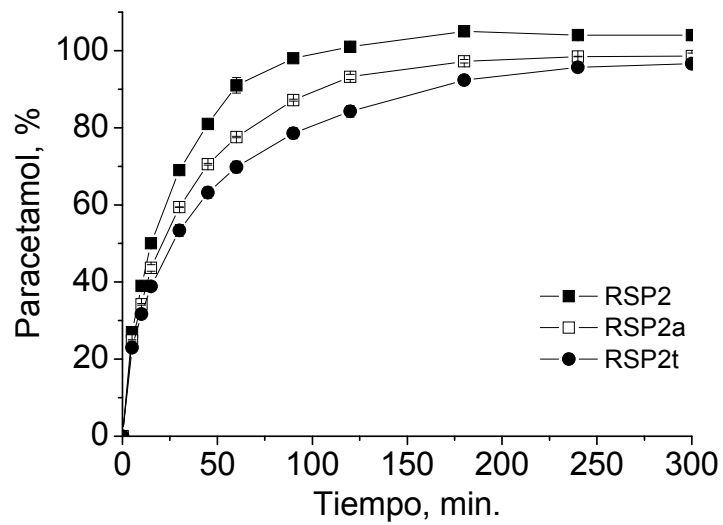


Figura 4.16. Curvas medias acumuladas de disolución de paracetamol para las formulaciones indicadas.

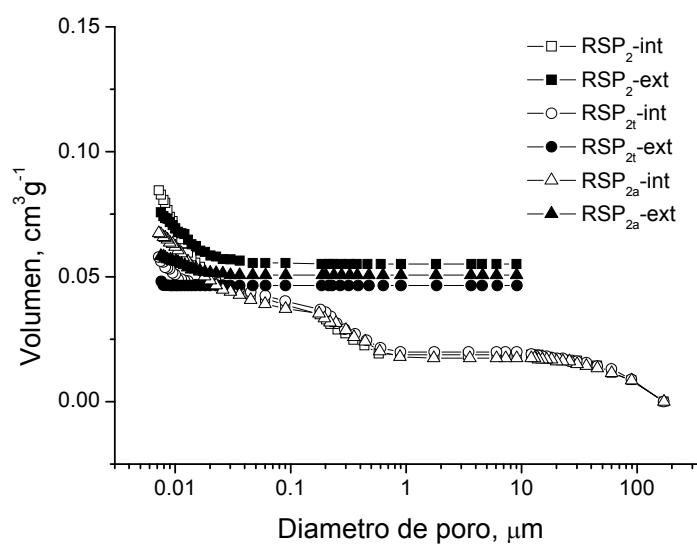


Figura 4.17. Curvas acumuladas de intrusión y de extrusión de mercurio correspondientes a las formulaciones indicadas. (t) pelets tratados con temperatura y (a) pelets tratados con vapores de acetona

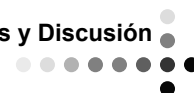


Tabla 4.6. Valores de diámetro de Feret, circularidad, GLN, así como los valores estimados para los parámetros derivados de la ecuación de Weibull y de los tiempos medios de disolución correspondientes a las formulaciones indicadas.

Formulación	Tamaño* (μm)	Circularidad*	GLN*	Ajuste a la ecuación de Weibull		TMD* (h)
				<i>a</i>	<i>b</i>	
RSP ₂	1548,37 (161,87)	0,94(0,05)	2,800.10 ⁴ (196)	2,186 (0,057)	0,819 (0,023)	0,43 (0,01)
RSP _{2t}	-	-	3,270.10 ⁴ (634)	1,205 (0,048)	0,641 (0,012)	1,04 (0,07)
RSP _{2a}	-	-	3,040.10 ⁴ (42,43)	1,514 (0,007)	0,704 (0,002)	0,70 (0,01)

*Valor medio (desviación estándar).

El análisis estadístico de los resultados correspondientes a los parámetros utilizados para definir el proceso de disolución (Figura 4.18) pone de manifiesto que la exposición a vapores de acetona o el tratamiento térmico de los pelets provoca modificaciones significativas en los valores del parámetro *a* ($F_{2,6 \text{ g.l.}}=404,2$; $\alpha < 0,01$), *b* ($F_{2,6 \text{ g.l.}}=108,3$; $\alpha < 0,01$) y de TMD ($F_{2,6 \text{ g.l.}}=154,9$; $\alpha < 0,01$). En estas condiciones, los tratamientos post-elaboración y, en particular, el tratamiento térmico consigue duplicar los valores de tiempo medio de disolución.

La estructura microporosa de los pelets (Figura 4.17) es, en todos los casos, similar y no explica las modificaciones comentadas en la disolución del fármaco. Por el contrario, la rugosidad superficial de los pelets (Figura 4.18), caracterizada a través del parámetro GLN, permite detectar diferencias acusadas en su morfología superficial. Así, los pelets sometidos a tratamiento térmico son menos rugosos y, consecuentemente, liberan inicialmente una fracción de dosis menor lo que ralentiza el proceso de disolución al reducir la formación de poros como consecuencia de la disolución del principio activo.

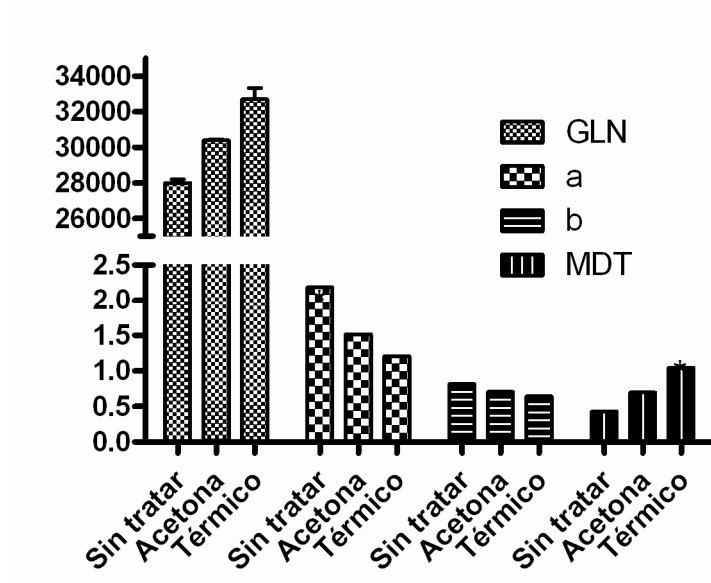


Figura 4.18. Valores medios de GLN, parámetros a y b de la ecuación de Weibull y tiempo medio de disolución de las formulaciones indicadas.

En conclusión, los pelets de estructura matricial elaborados con las variedades insolubles de Eudragit, permiten un escaso control del proceso de liberación de paracetamol. Los tratamientos (térmico o exposición a vapores de acetona) posteriores posibilitan una apreciable, pero no suficiente, prolongación de este proceso, en particular para los pelets de mayor tamaño (elaborados con malla de 2mm), por lo que parece necesario acudir a nuevas aproximaciones, que serán evaluadas en etapas posteriores de este trabajo.

4.2. FORMULACIONES ELABORADAS CON EUDRAGIT L100 O S100

En esta etapa del trabajo se ha evaluado la utilidad de dos variedades de Eudragit en polvo (L100 y S100) para modular la liberación de un fármaco catiónico de notable hidrosolubilidad (clorhidrato de propranolol) a partir de pelets matriciales elaborados por extrusión-esferonización. Dada la conocida dificultad de controlar la liberación de fármaco a partir de sistemas multiparticulares matriciales (Gómez-Carracedo y col., 2007), en el estudio se ha optado, de nuevo, por incorporar a los pelets la mayor cantidad posible de polímero que permita llevar a cabo, sin dificultades, los procesos de extrusión-esferonización y que proporcione pelets con propiedades granulométricas adecuadas. En nuestro caso, para ambas variedades, esta proporción se ha situado en el 30% (p/p).

Una variable de gran trascendencia sobre las propiedades de este tipo de pelets es la proporción de fármaco que incorporan. Por este motivo, en el estudio se ha incluido la evaluación de los efectos de esta variable (expresada a través de la relación Eudragit/fármaco) sobre las propiedades de los pelets (Mehta y col., 2000).

Por último, se han evaluado, al igual que en la etapa anterior, los efectos de dos tratamientos post-elaboración (exposición a vapores de acetona y tratamiento térmico) sobre las propiedades microestructurales de los pelets y su repercusión sobre la liberación de fármaco (Azarmi y col., 2005; Rao y col., 2004).

Elaboración y caracterización de los pelets

En la Figura 4.19 se presentan las curvas de frecuencia acumulada correspondientes al diámetro de Feret, parámetro utilizado



para caracterizar el tamaño de los pelets. Como puede observarse, tanto la variedad de Eudragit como la relación polímero/propranolol utilizadas, condicionan los valores de este parámetro. Así, en tanto que los pelets elaborados con Eudragit L100 presentan valores medios en torno a 1000-1100 μm , los que contienen la variedad S100 exhiben valores de menor magnitud, 800-900 μm (Tabla 4.7). Además, el efecto de la proporción de fármaco sobre los valores de este parámetro es claramente dependiente de la variedad de polímero utilizado. El enriquecimiento de los pelets en propranolol se acompaña de un importante descenso en el tamaño de los pelets elaborados con Eudragit L100 y de un ligero aumento en los de Eudragit S100 (Tabla 4.7). La mayor capacidad aglutinante de la variedad L100 explica este comportamiento al intensificar los procesos de aglomeración durante la extrusión-esferonización (Chatchawalsaisin y col., 2005; Krogars y col., 2000). Prueba de ello, es la obtención de valores de pérdida de peso por friabilidad nulos únicamente para los pelets a base de Eudragit L100 (Tabla 4.7).

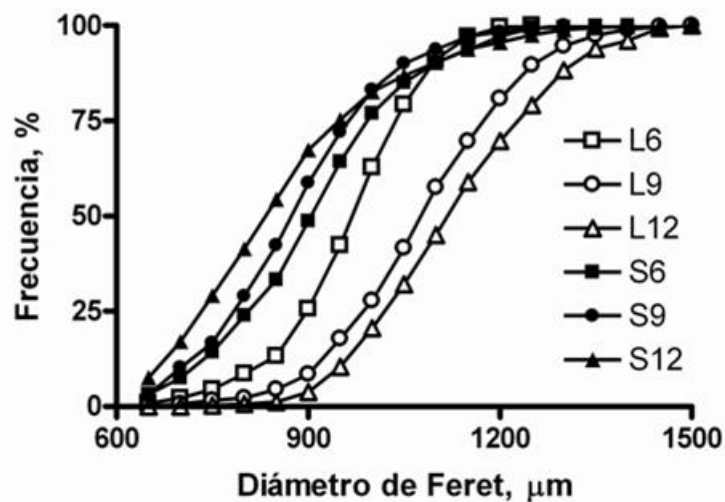


Figura 4.19. Curvas de frecuencia acumulada correspondientes al diámetro de Feret de las formulaciones indicadas.

Tabla 4.7. Valores medios (desviación estándar) obtenidos para los parámetros diámetro de Feret, circularidad y pérdida de peso por friabilidad de las formulaciones indicadas.

Formulación	Diámetro Feret (μm)	Circularidad	Friabilidad (%)
L6	947,45(120,38)	0,98(0,02)	0
L9	1058,93(163,70)	0,98(0,02)	0
L12	1133,41(146,01)	0,98(0,01)	0
S6	871,80(154,85)	0,97(0,03)	0,28
S9	844,78(155,71)	0,97(0,03)	0,08
S12	814,42(188,98)	0,94(0,04)	0,20

Las curvas de frecuencia acumulada (Figura 4.20) y los valores medios estimados para la circularidad de los pelets (Tabla 4.7) ponen de manifiesto que, aunque en todos los casos presentan formas próximas a la de una esfera, los elaborados con la variedad L100 presentan valores ligeramente más elevados (Tabla 4.8). Además, la circularidad de los pelets elaborados con la variedad S100 es más sensible a cambios en la proporción de fármaco que los que contienen Eudragit L100.

Tabla 4.8. Resultados obtenidos en los ANOVA correspondientes a los parámetros indicados

Parámetro	F (grados de libertad)	α	Test de contraste múltiple (Tukey)
Diámetro Feret	420,25(5,3792)	<0,01	<u>S12 S9 S6 L6 L9 L12</u>
Circularidad	169,43(5,3792)	<0,01	<u>S12 S6 S9 S9 L12 L9 L6</u>
Disolución			
a	28,80(5,12)	<0,01	<u>L12 L9 L6 S9 S6 S12</u>
b	2,52(5,12)	<0,05	<u>S9 S6 L12 L9 L6 S12</u>

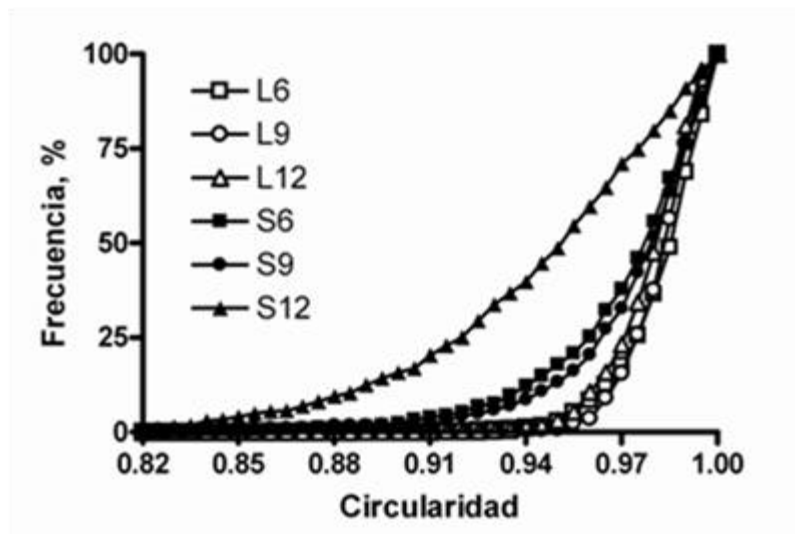


Figura 4.20. Curvas de frecuencia acumulada correspondientes a la circularidad de los pelets de las formulaciones indicadas.

Un aspecto al que se le ha dedicado una notable atención en este estudio, es el referente a la caracterización microestructural de los pelets. En la Figura 4.21 se presentan las curvas acumuladas de intrusión y de extrusión de mercurio correspondientes a las distintas formulaciones analizadas. De su observación se deduce fácilmente que los pelets elaborados con Eudragit L100 son menos porosos (en ningún caso alcanzan un volumen poroso de $0.25 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$) que los elaborados con la variedad S100 (en todos los casos superan los $0.25 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$).

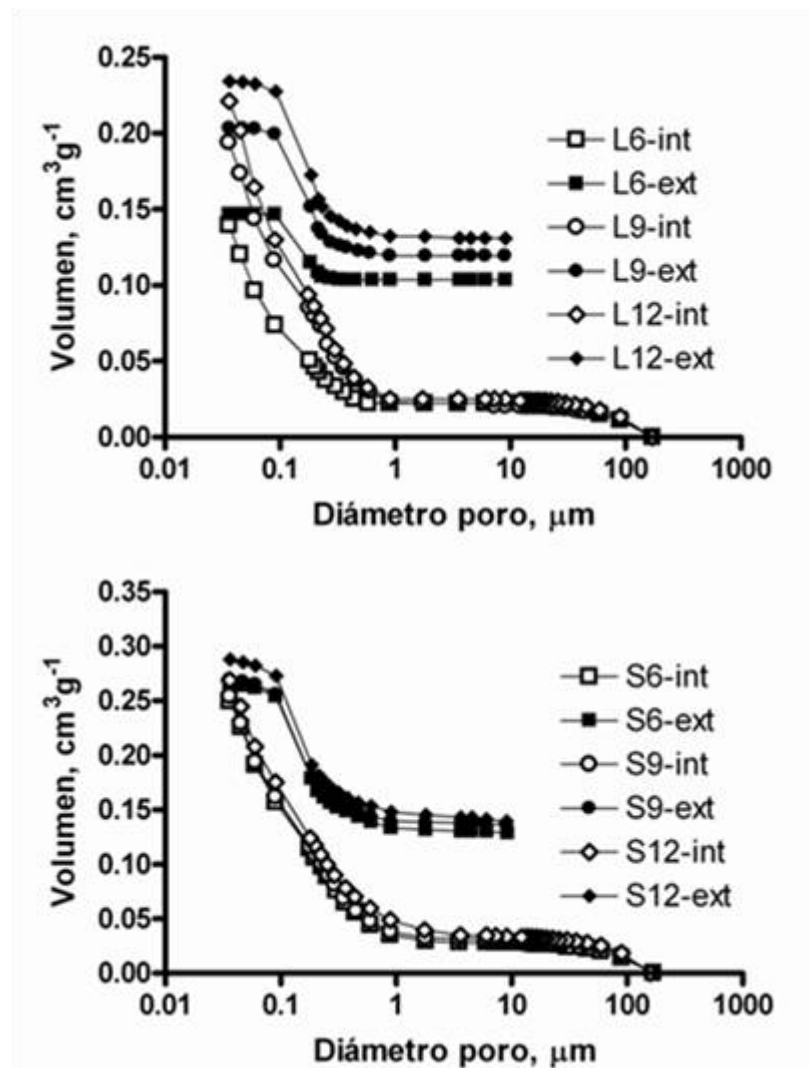


Figura 4.21. Curvas acumuladas de intrusión y de extrusión de mercurio obtenidas para los pelets elaborados con Eudragit L100 (parte superior) y Eudragit S100 (parte inferior).

Otro aspecto destacable es la existencia de un acentuado ciclo de histéresis entre el proceso de intrusión y de extrusión de mercurio, característico de sólidos con una elevada proporción de poros con forma de tintero (“ink bottle”) (Felipe y col., 2006). Por último, en tanto



que la microestructura de los pelets elaborados con la variedad S100 resulta prácticamente insensible a la proporción de fármaco incorporado, la de los elaborados con la variedad L100 se encuentra fuertemente influenciada por este factor. La mayor capacidad aglutinante del Eudragit L100 puede ser el factor condicionante de que los pelets elaborados con esta variedad sean menos porosos que los elaborados con esta variedad sean menos porosos que los elaborados con Eudragit S100. Además, las fotografías de SEM (Figura 4.22) ponen claramente de manifiesto la existencia de poros de tamaño considerable en la superficie de los pelets elaborados con esta última variedad polimérica.

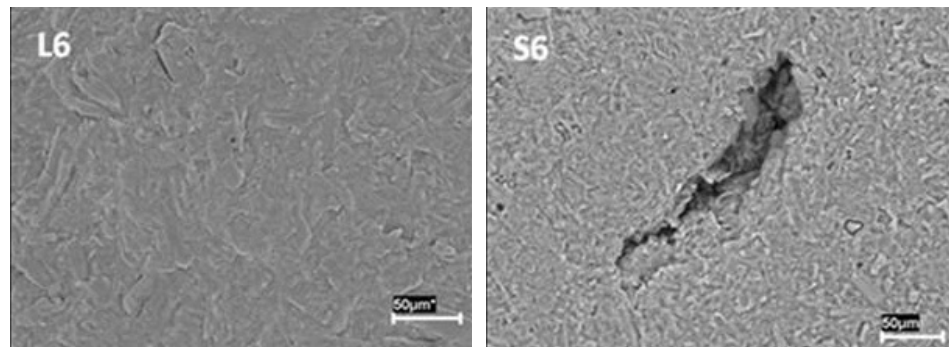


Figura 4.22. Fotomicrografías obtenidas por SEM correspondientes a la superficie de los pelets de las formulaciones L6 y S6.

En la Figura 4.23 se presentan los perfiles de disolución de propranolol a partir de las distintas formulaciones estudiadas. Como se puede apreciar, en todos los casos, el proceso transcurre de forma rápida ya que, aún en el caso más lento, el proceso se completa en poco más de una hora. También es destacable el hecho de que la velocidad de disolución a partir de los pelets elaborados con la variedad S100 es claramente mayor que la de los que contienen



Eudragit L100. Estas diferencias pueden explicarse fácilmente tomando en consideración la mayor porosidad y el menor tamaño de los pelets elaborados con Eudragit S100.

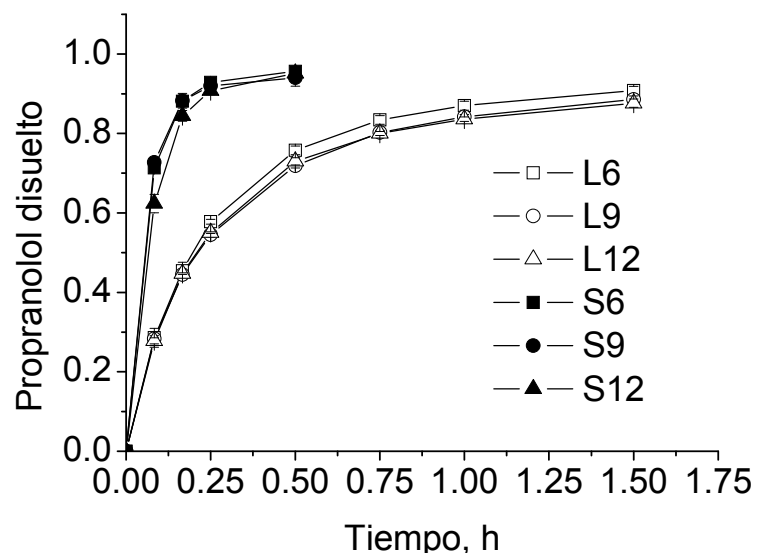
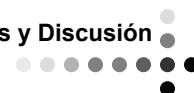


Figura 4.23. Perfiles de disolución de propranolol correspondientes a las formulaciones indicadas.

Los resultados obtenidos en el ajuste de los perfiles de disolución a la ecuación de Weibull se presentan en la Tabla 4.9. En todos los casos, los valores del coeficiente b se sitúan en el intervalo comprendido entre 0.5-1, lo que indica que el proceso de disolución puede considerarse como un proceso heterogéneo en el que intervienen fenómenos de difusión y de relajación del polímero (Papadopoulou y col., 2006). El análisis estadístico de los resultados (Tabla 4.8) pone de manifiesto que, desde un punto de vista cinético, todas las formulaciones presentan el mismo comportamiento. En lo que se refiere al factor de escala a , asimilable a la constante de velocidad del proceso, se observan dos grupos estadísticamente diferentes (Tabla 4.8): las formulaciones elaboradas con Eudragit L100 (con



valores de a en torno a 2 h^{-b}) y las de la variedad S100 (con valores de a en torno a 6 h^{-b}). Estos hechos se reflejan en que los tiempos medios de disolución (TMD) de las formulaciones elaboradas con Eudragit L100 son, al menos, cuatro veces mayores que los de las que contienen la variedad S100 (Tabla 4.9).

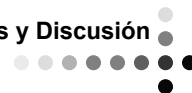
Tabla 4.9. Valores estimados para los parámetros derivados de la ecuación de Weibull y tiempos medios de disolución de las formulaciones indicadas. Entre paréntesis se recoge el error estándar de la estimación.

<i>Formulación</i>	<i>a, h^{-b}</i>	<i>b</i>	<i>R²</i>	<i>TMD (h)</i>
L6	2,163 (0,066)	0,705 (0,023)	0,994	0,42
L9	1,911 (0,039)	0,663 (0,016)	0,996	0,50
L12	1,888 (0,049)	0,652 (0,020)	0,994	0,51
S6	6,236 (0,495)	0,635 (0,037)	0,998	0,08
S9	5,274 (0,603)	0,655 (0,055)	0,996	0,08
S12	7,193 (0,767)	0,793 (0,051)	0,997	0,10

Estos resultados permiten concluir que, aunque en estas condiciones no es posible prolongar suficientemente el proceso de disolución, la modulación de la estructura microporosa de los pelets puede constituir un recurso con vistas a controlar la liberación de principio activo a partir de estas formas multiparticulares. Con esta finalidad, en la siguiente fase de esta parte del estudio, muestras de pelets de estas formulaciones se sometieron a dos tratamientos post-elaboración: exposición a vapores de acetona o tratamiento térmico.

Efecto de tratamientos post-elaboración sobre las propiedades de los pelets

En esta parte del trabajo se analiza la repercusión de los tratamientos post-elaboración indicados sobre las propiedades



microestructurales y de liberación de fármaco a partir de los pelets (Rao y col., 2004; Billa y col., 1998).

En la Figura 4.24 se presentan las curvas acumuladas de intrusión-extrusión de mercurio correspondientes a las formulaciones evaluadas. A título comparativo, también se incluyen los resultados de los pelets no tratados, ya presentados previamente. De su observación, se deduce fácilmente que la microestructura de los pelets sometidos a tratamiento térmico no experimenta modificaciones importantes con respecto a la exhibida por los pelets no tratados. Por el contrario, los pelets sometidos a la acción de vapores de acetona han perdido, prácticamente en su totalidad, los poros de tamaño inferior a, aproximadamente, $0.3 \mu\text{m}$.

Los perfiles de disolución de propranolol (Figura 4.25) plasman claramente las diferencias detectadas en la estructura microporosa. Así, los pelets sometidos a la acción de los vapores de acetona liberan el fármaco de manera mucho más lenta que los no tratados o que los sometidos a tratamiento térmico. El estudio cinético de los perfiles de disolución (Tabla 4.10) y su correspondiente análisis estadístico (Tabla 4.11) pone de manifiesto que el mecanismo de liberación es, en todos los casos, una mezcla de difusión fickiana y de relajación del polímero, si bien, en el caso de los pelets tratados con acetona hay una cierta tendencia a un mayor predominio del primero de los mecanismos mencionados. La consecuencia es que los tiempos medios de disolución experimentan un incremento de unas 5 veces, en el caso de los pelets elaborados con la variedad L100, y de cerca de 20, cuando el polímero utilizado es el Eudragit S100. La observación de la Figura 4.26, que presenta la evolución de los valores de los R^2 de la regresión lineal entre el volumen poroso acumulado de los pelets hasta los diámetros indicados y los coeficientes a y b de la ecuación de Weibull ratifica los comentarios

anteriores al indicar que el volumen de espacios vacíos condiciona fundamentalmente la velocidad (escala) del proceso de disolución (parámetro *a*) y no el mecanismo de liberación (parámetro *b*).

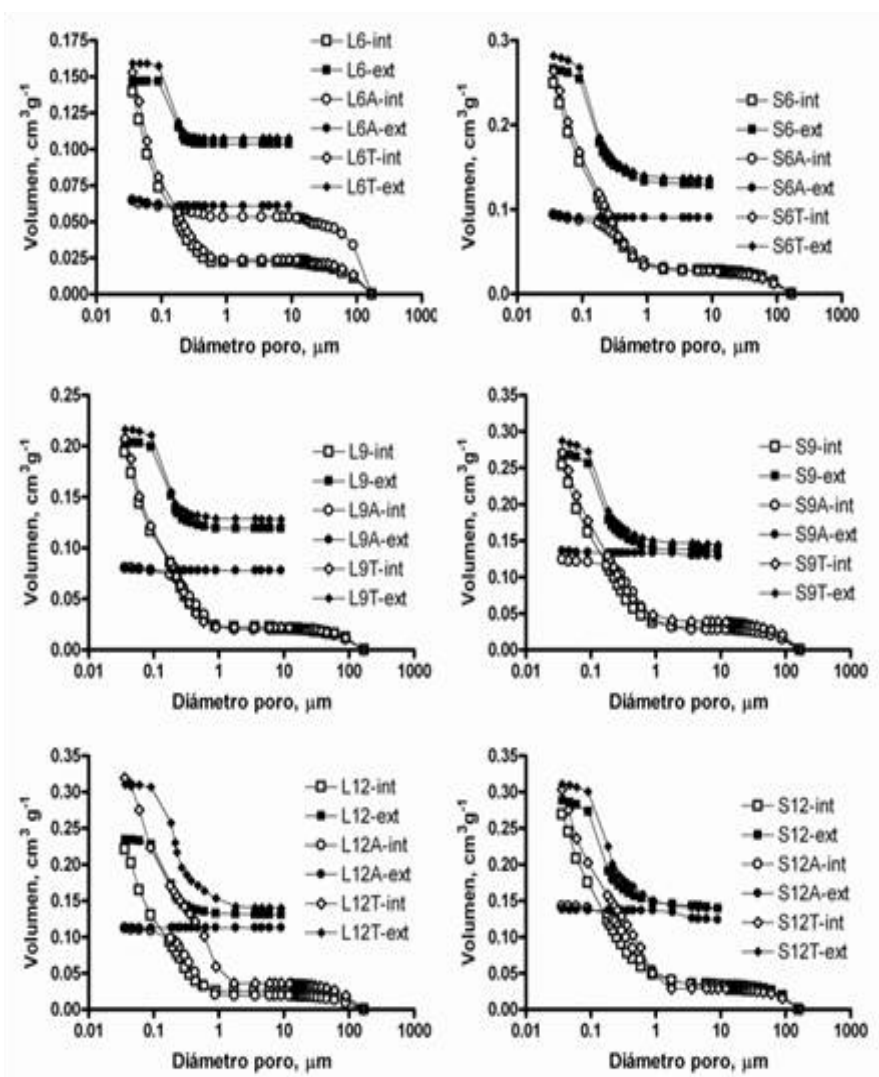


Figura 4.24. Curvas acumuladas de intrusión y de extrusión de mercurio correspondientes a las formulaciones indicadas.

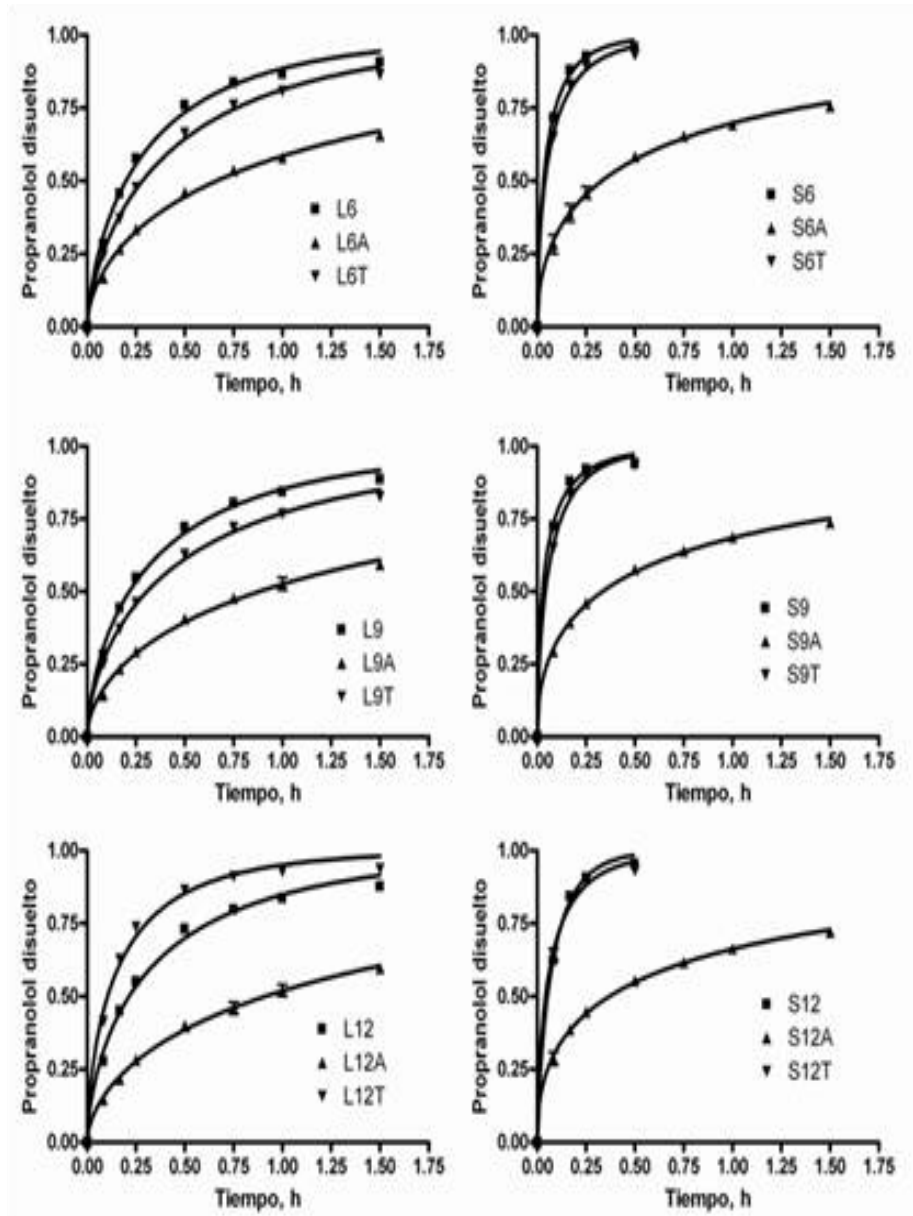


Figura 4.25. Perfiles de disolución de propranolol a partir de las formulaciones indicadas



Tabla 4.10. Valores estimados por regresión no lineal de los perfiles de disolución de las formulaciones indicadas a la ecuación de Weibull. Entre paréntesis se recoge el error estándar de la estimación.

Formulación	a, h^{-b}	b	R^2	TMD (h)
L6A	0,880 (0,019)	0,579 (0,024)	0,986	1,97
L6T	1,674 (0,027)	0,699 (0,014)	0,997	0,61
L9A	0,744 (0,018)	0,572 (0,027)	0,981	2,69
L9T	1,467 (0,021)	0,634 (0,013)	0,997	0,77
L12A	0,732 (0,016)	0,588 (0,025)	0,984	2,63
L12T	3,009 (0,150)	0,650 (0,031)	0,992	0,25
S6A	1,197 (0,029)	0,493 (0,022)	0,986	1,43
S6T	4,947 (0,423)	0,609 (0,042)	0,997	0,11
S9A	1,153 (0,016)	0,464 (0,012)	0,995	1,70
S9T	5,386 (0,516)	0,645 (0,047)	0,996	0,10
S12A	1,086 (0,017)	0,451 (0,014)	0,993	2,05
S12T	5,077 (0,554)	0,627 (0,054)	0,995	0,11

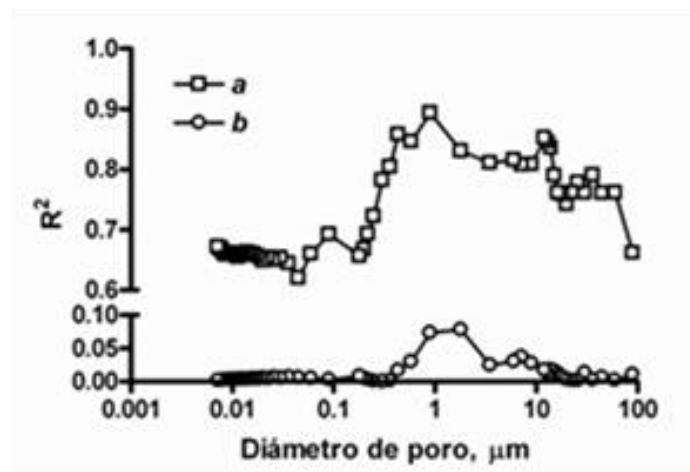


Figura 4.26. Evolución del valor de R^2 de la regresión lineal entre el volumen poroso acumulado hasta el diámetro de poro indicado y los valores de los coeficientes a y b derivados de la ecuación de Weibull.

Tabla 4.11. Resultados obtenidos en los ANOVA correspondientes a los parámetros indicados.

<i>Parámetro</i>	<i>F</i> <i>(2, 6 g.l.)</i>	<i>α</i>	<i>Test de contraste múltiple</i> <i>(Tukey)</i>
<i>Disolución</i>			
<i>a</i>			
L6	229,1	<0,01	<u>L6A L6T L6</u>
L9	459,6	<0,01	<u>L9A L9T L9</u>
L12	154,2	<0,01	<u>L12A L12 L12T</u>
S6	48.41	<0,01	<u>S6A S6T S6</u>
S9	27.69	<0,01	<u>S9A S9 S9T</u>
S12	32.21	<0,01	<u>S12A S12T S12</u>
<i>b</i>			
L6	11.75	<0,01	<u>L6A L6T L6</u>
L9	5.66	<0,05	<u>L9A L9T L9</u>
L12	1.99	N.S.	<u>L12A L12T L12</u>
S6	4.65	N.S.	<u>S6 S6A S6T</u>
S9	4.52	N.S.	<u>S9 S9A S9T</u>
S12	15.39	<0,01	<u>S12 S12A S12T</u>

En la Figura 4.27 se presentan las modelizaciones de las estructuras microporosas correspondientes a los pelets L6 y S6 sin tratar y tras ser sometidos a los tratamientos post-elaboración y en la Tabla 4.12 los valores de los parámetros ajustados y optimizados empleados para su construcción. Las distribuciones acumuladas correspondientes a los poros y los estrangulamientos de las distintas formulaciones (Figura 4.28) ponen de manifiesto la existencia de grandes diferencias entre los pelets sometidos a la acción de vapores de acetona y los pelets sin tratar o sometidos al tratamiento térmico. Estas diferencias, mucho más acusadas en los pelets elaborados con Eudragit L100, radican en la marcada reducción que experimenta el tamaño de los poros y, en especial, de los estrangulamientos presentes en la estructura de los pelets. El origen de este comportamiento puede residir en la condensación de los vapores de acetona en el interior de la



microestructura de los pelets con la consiguiente disolución y posterior precipitación de los componentes solubles en este solvente orgánico. Prueba de ello, es el colapso que se produce en la microestructura de los pelets L6a que se pone de manifiesto por la prácticamente nula expulsión de mercurio.

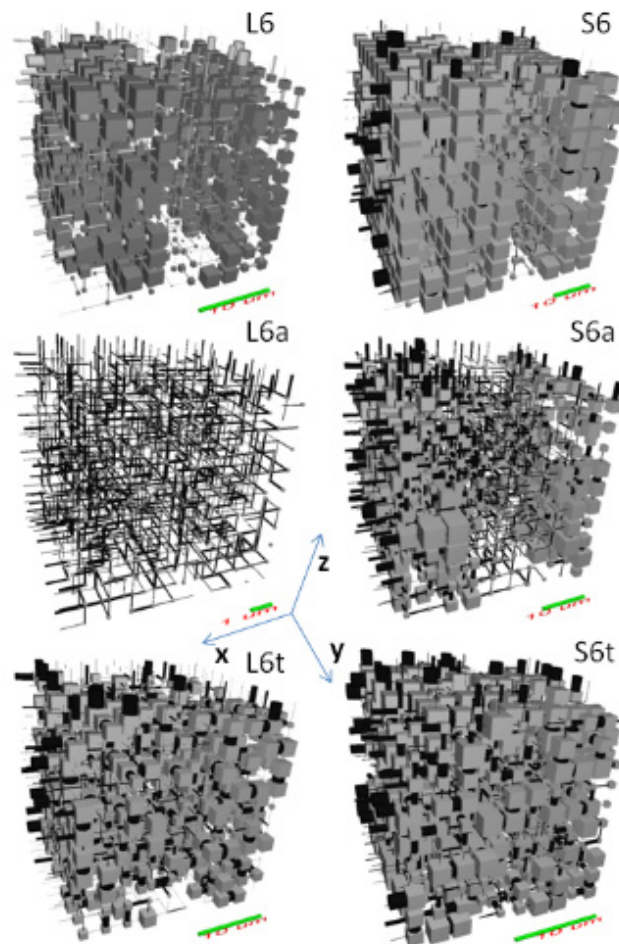


Figura 4.27. Modelización de la estructura microporosa de las formulaciones indicadas.

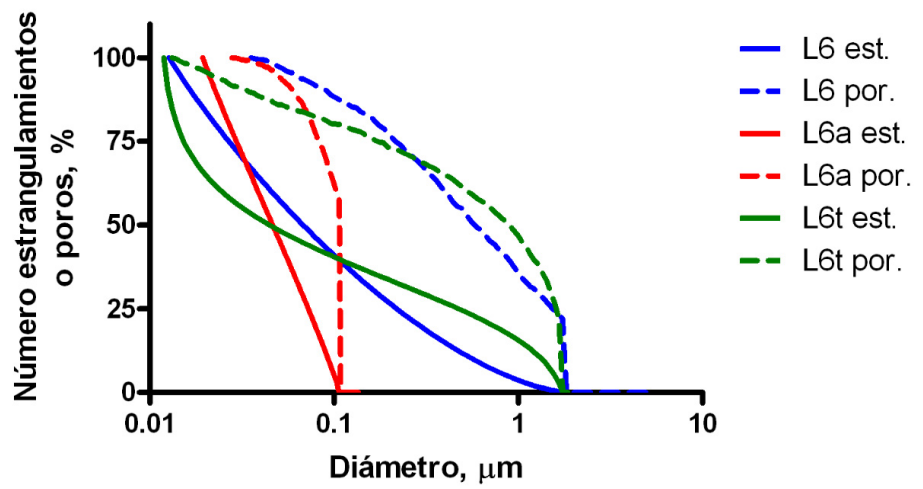


Tabla 4.12. Valores de los parámetros ajustados y optimizados, empleados en la modelización de la estructura microporosa de los pelets para las formulaciones indicadas.

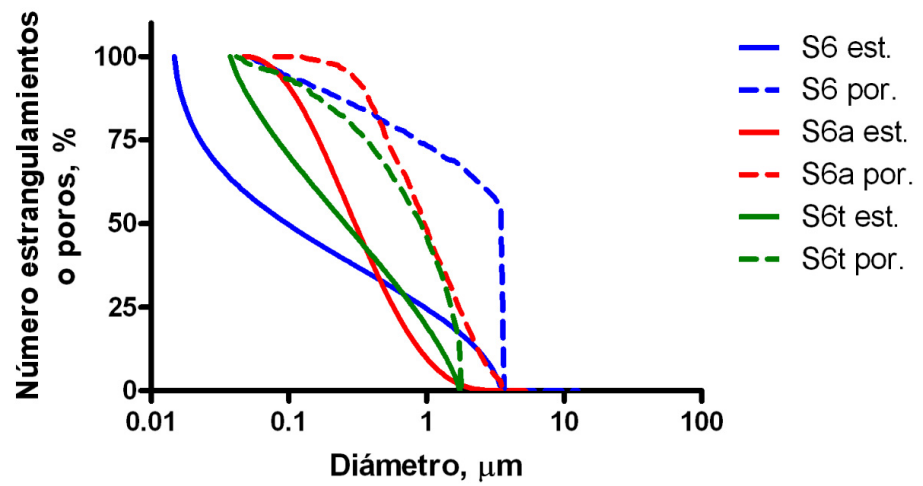
Lote	L6	L6_a	L6_t	S6	S6_a	S6_t
Distancia	0,940	0,985	1,199	1,038	1,082	1,079
Conectividad	2,95	3,48	4,41	3,52	3,26	2,76
Sesgo de poro	2,78	1,05	1,11	3,56	1,68	1,11
Correlación	0,34	0,23	0,13	0,07	0,48	0,17
Diámetro penetración (μm)	0,096	0,057	0,144	0,116	0,551	0,174
Porosidad Simulada (%)	13,01	0,84	14,44	17,82	10,89	23,01
Celda unidad (μm)	22,06	7,91	25,92	55,68	38,29	20,89

A partir de las microestructuras estimadas con el software Pore-Cor, se simuló el proceso de captación de agua por parte de los pelets asumiendo que, durante el proceso, no tienen lugar cambios estructurales derivados de procesos de hinchamiento, erosión y/o disolución.

En la Figura 4.29, se presenta, a título de ejemplo, la simulación de este proceso para la formulación S6 y en la Figura 4.30 se recogen los resultados obtenidos con todas las formulaciones. De su observación se desprende la existencia de grandes diferencias, entre los distintos lotes de pelets, tanto en los volúmenes como en las velocidades de captación de agua. Estas diferencias se reflejan en los valores estimados para k y n de la ecuación de potencia (Tabla 4.13).



A



B

Figura 4.28. Distribuciones acumuladas correspondientes a poros y estrangulamientos de las formulaciones elaboradas con Eudragit L100 (A) y S100 (B).

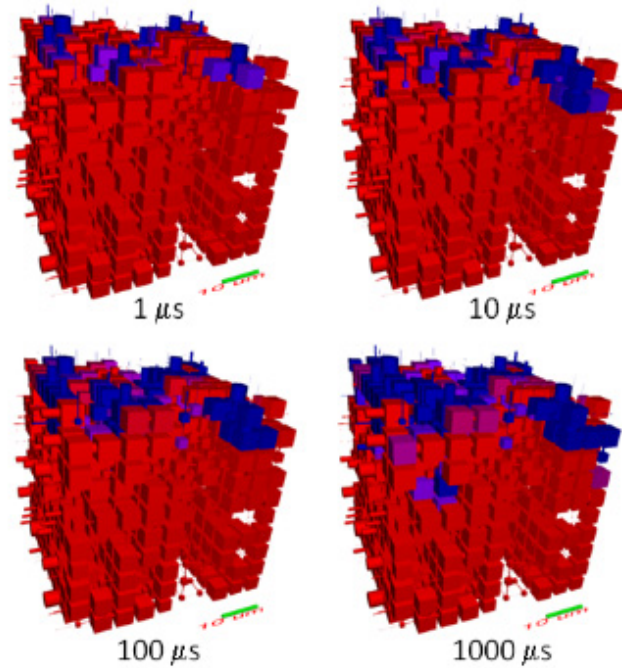


Figura 4.29. Simulación del proceso de captación de agua por la formulación S6 (rojo poros; azul agua).

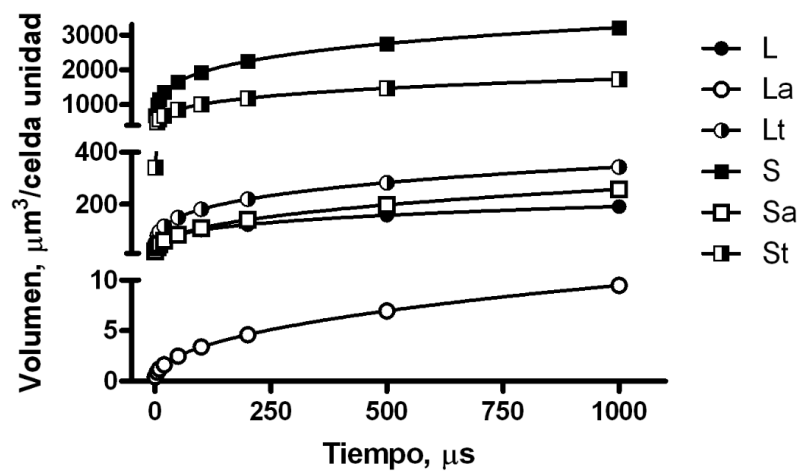


Figura 4.30. Resultados de la simulación del proceso de captación de agua obtenidos para las formulaciones indicadas.



Tabla 4.13. Valores estimados para k y n de la ecuación de potencia.

<i>Lote</i>	<i>Logk</i>	<i>n</i>	<i>R²</i>
<i>L6</i>	2,380(0,014)	0,304(0,006)	0,999
<i>L6_a</i>	1,751(0,014)	0,448(0,010)	0,999
<i>L6_t</i>	2,561(0,029)	0,260(0,011)	0,994
<i>S6</i>	3,619(0,035)	0,222(0,014)	0,989
<i>S6_a</i>	3,267(0,015)	0,378(0,006)	0,999
<i>S6_t</i>	2,748(0,002)	0,235(0,002)	1,000

La existencia de una estrecha correlación entre los valores del exponente n y los tiempos medios de disolución de propranolol (Figura 4.31) permite concluir que, en este tipo de pelets, el proceso de disolución se encuentra limitado por el mecanismo y por la velocidad de captación de agua por parte de los pelets.

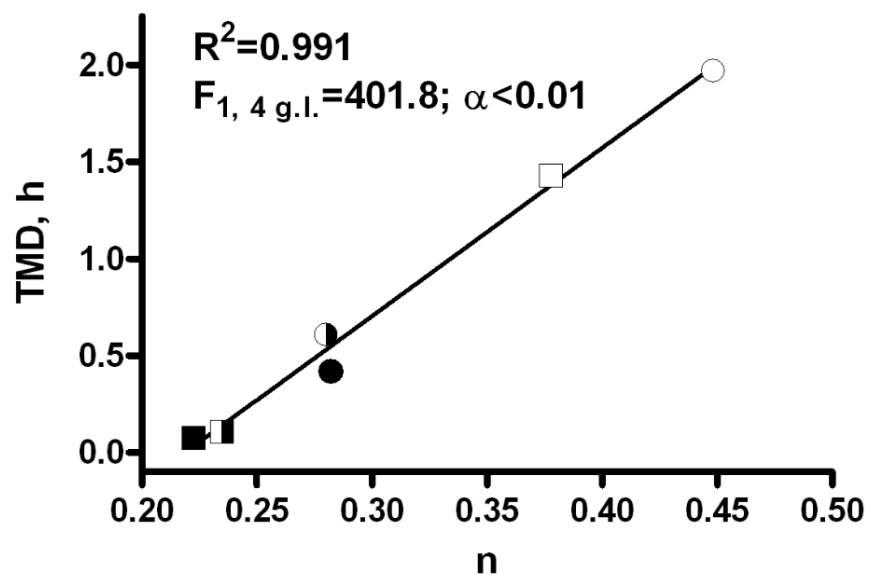


Figura 4.31. Correlación entre los valores del exponente n y los tiempos medios de disolución (TMD) de propranolol para las formulaciones indicadas.



En resumen, el tratamiento térmico de los pelets no permite alcanzar una ralentización suficiente en el proceso de disolución de propranolol a partir de pelets matriciales elaborados a base de Eudragit L100 o S100. Por el contrario, la exposición de los pelets a vapores de acetona ralentiza, de forma considerable, el proceso de disolución al provocar importantes reducciones en el volumen poroso de los pelets como consecuencia de cegar, prácticamente en su totalidad, los estrangulamientos de tamaño inferior a, aproximadamente, $0,3\mu\text{m}$. Por último, el hecho de que este método de “curado” no modifique en profundidad el mecanismo de liberación de fármaco, imposibilita la consecución de un control adecuado del proceso de liberación de propranolol y hace aconsejable acudir a otras aproximaciones tecnológicas.

4.3. FORMULACIONES ELABORADAS CON COPRECIPITADOS DE EUDRAGIT L100 O S100

En esta última etapa del estudio, se han evaluado las posibilidades que ofrecen las variedades aniónicas de Eudragit (L100 y S100) para controlar la liberación de un fármaco de carácter catiónico (CIH de propranolol) a partir de pelets matriciales elaborados por extrusión-esferonización a partir de coprecipitados fármaco-polímero.

Para ello, se procedió, en primer lugar, a elaborar coprecipitados de Eudragit L100 o S100 y CIH de propranolol en proporciones 3,75:1, 4,50:1 y 5,25:1 junto con un 3 o un 9% de trietilcitrate como agente plastificante.

En la Figura 4.32 se presentan los espectros de IR de los coprecipitados junto con los de los componentes y sus respectivas mezclas físicas. En los espectros de los coprecipitados se observan desplazamientos, hacia valores más altos de longitud de onda, en las bandas de las vibraciones de deformación angular de los enlaces N-H del CIH propranolol ($1579,52\text{ cm}^{-1}$) y de los enlaces C=O de los grupos éster presentes en el Eudragit L100 ($1728,02\text{ cm}^{-1}$) y Eudragit S100 ($1729,95\text{ cm}^{-1}$). Por último, también se observan modificaciones en las bandas correspondientes a la deformación axial de los enlaces O-H presentes en ambos componentes lo que indica la formación de enlaces, por uniones de hidrógeno, entre los grupos funcionales del fármaco y del polímero (Tabla 4.14).

Los difractogramas de rayos-x de los coprecipitados (Figura 4.33) ponen de manifiesto la existencia de diversas modificaciones en relación con los de las mezclas físicas. Al ser estos últimos una mera superposición de los picos correspondientes a los distintos componentes



del coprecipitado, este hecho es indicativo de la existencia de una cierta interacción.

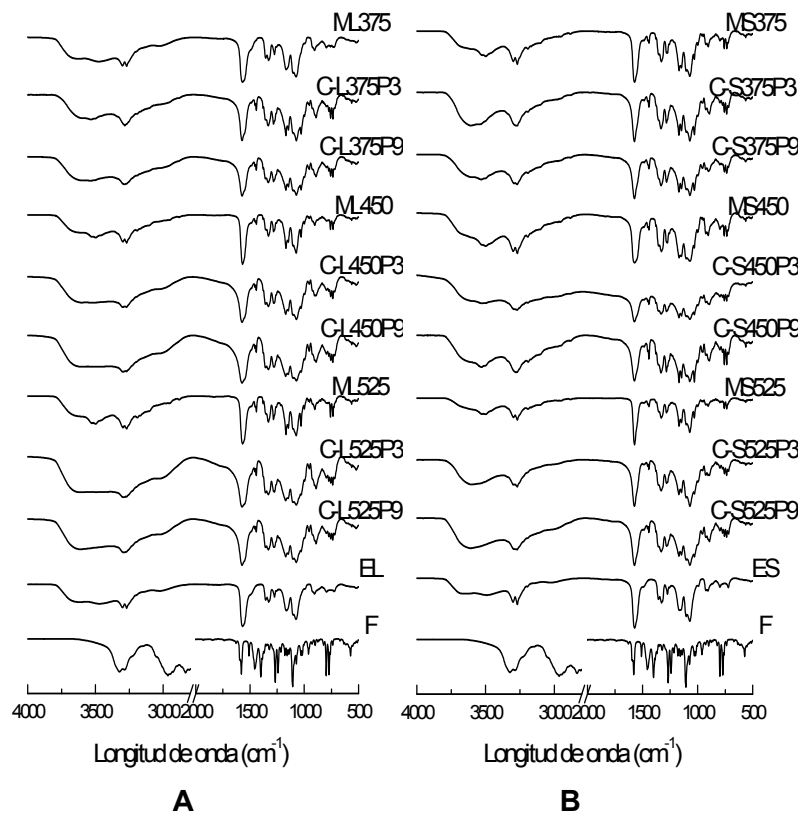


Figura 4.32. Espectros de FT-IR de los coprecipitados (C) de las mezclas físicas (M) y de los componentes (A) Eudragit L100 (EL) o (B) Eudragit S100 (ES); y el fármaco CIH de propranolol (F).

Tabla 4.14. Datos espectroscópicos obtenidos por FT-IR del CIH de propanolol, de los Eudragit L100 y S100 y de los coprecipitados.

<i>Enlaces</i>	<i>O-H axial (cm⁻¹)</i>	<i>C=O axial (cm⁻¹)</i>	<i>N-H angular (cm⁻¹)</i>
Eudragit® L100	2952,68	1728,02	-
Eudragit® S100	2952,68	1729,95	-
Propranolol CIH	3322,97	-	1579,52
C-L375P3	2971,96	1731,88	1581,44
C-L375P9	2973,89	1731,88	1581,44
C-S375P3	2952,68	1731,88	1581,44
C-S375P9	2954,61	1731,88	1581,44
C-L450P3	2993,18	1733,80	1581,44
C-L450P9	2993,18	1731,88	1581,44
C-S450P3	2952,68	1731,88	1581,44
C-S450P9	2966,18	1731,88	1581,44
C-L525P3	2991,25	1731,88	1581,44
C-L525P9	2973,89	1731,88	1581,44
C-S525P3	2952,68	1731,88	1581,44
C-S525P9	2952,68	1731,88	1581,44

En los termogramas de DSC (Figura 4.34) se observa la progresiva disminución del pico endotérmico correspondiente al punto de fusión del fármaco, en torno a 160°C, a medida que se incrementa, en los coprecipitados, la relación polímero-fármaco. Este hecho, junto con el desplazamiento hacia valores inferiores del punto de fusión del fármaco (Tabla 4.15) pone de manifiesto la progresiva formación de sistemas amorfos. Además, la importancia de estas formas amorfas es claramente dependiente de la variedad de Eudragit e independiente de la presencia de agente plastificante. En la Figura 4.35 se presenta la evolución del porcentaje de cristalinidad en función del valor de la relación polímero/fármaco y en la Tabla 4.16 los resultados estimados para las pendientes de la relación lineal existente entre ambos parámetros. Como

puede observarse, la cristalinidad del fármaco es más sensible a la presencia de la variedad L100 que a la de Eudragit S100 debido a que, en esta última, el contenido en grupos carboxilo libres está comprendido entre el 27,6-30,7% mientras que en el Eudragit L100 este porcentaje se sitúa entre el 46,0-50,6% (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006).

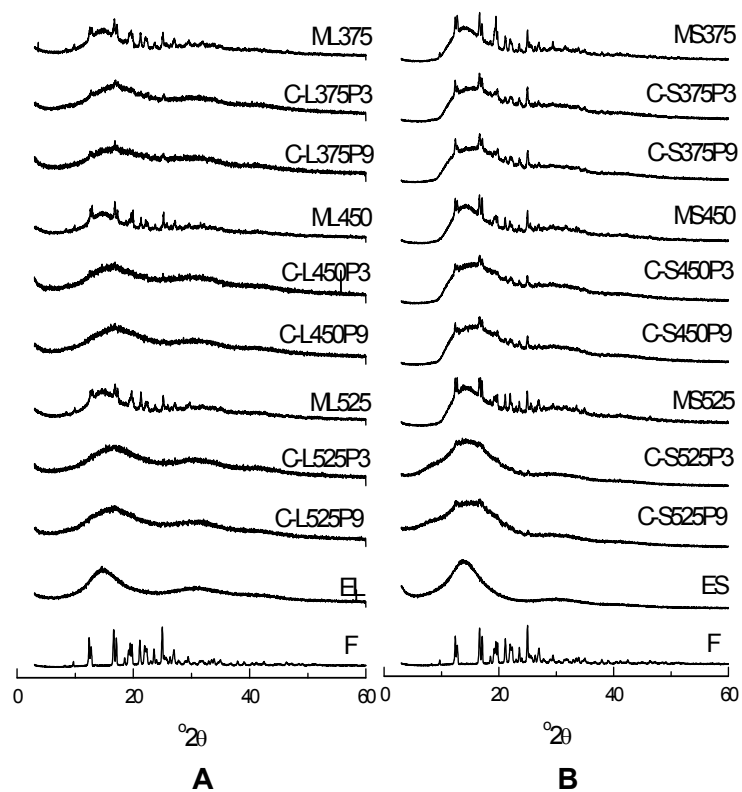


Figura 4.33. Difractogramas de los coprecipitados (C) con distintas proporciones de agente plastificante en comparación con sus mezclas físicas (M) y los componentes originales (A) Eudragit L100 (EL) o (B) Eudragit S100 (ES); y el fármaco CIH de propranolol (F).



Tabla 4.16. Valores de las pendientes de la relación lineal entre relación polímero-fármaco y el % de cristalinidad de CIH de propranolol. Entre paréntesis se presenta el error estándar de la estimación.

Variedad de Eudragit	TEC(%)	Pendiente	R ²
L	3	-20,00(2,43)	0,971
	9	-20,14(2,69)	0,966
S	3	-16,56(1,37)	0,986
	9	-15,95(0,37)	0,999

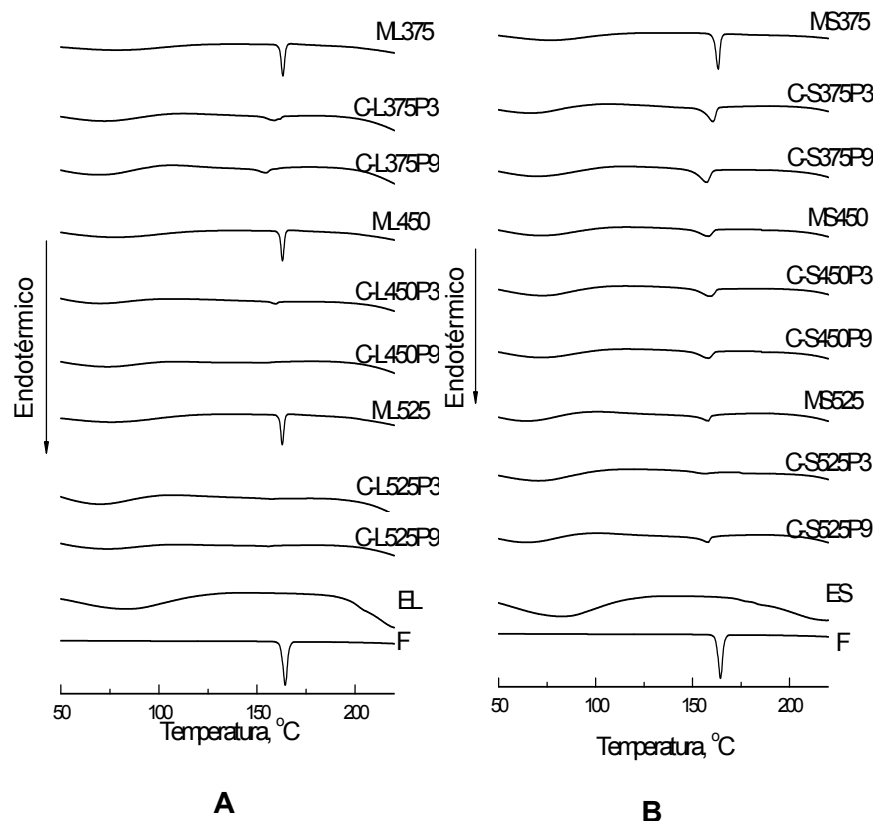


Figura 4.34. Termogramas de DSC de los coprecipitados (C) con distintas proporciones de agente plastificante en comparación con sus mezclas físicas (M) y los componentes originarios (A) Eudragit L100 (EL) o (B) Eudragit S100 (ES) y el fármaco CIH de propranolol (F).

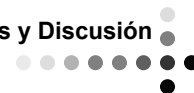


Tabla 4.15. Datos térmicos obtenido por DSC de los eventos de fusión de CIH de propranolol y de las mezclas físicas (M) y coprecipitados (C) con distinta relación polímero/fármaco y diferentes proporciones de agente plastificante.

MUESTRA	Rango de fusión (°C)	Pico fusión (°C)	ΔH (J.g ⁻¹ de fármaco)	Cristalinidad (%)
CIH de propranolol	158,60-169,30	162,21	130,2	100,0
ML375	157,23-167,97	163,21	117,4	90,2
C-L375P3	150,39-163,51	158,95	16,0	12,3
C-L375P9	146,88-161,28	154,76	14,7	11,3
MS375	153,87-166,84	163,23	130,2	100,0
C-S375P3	150,95-164,31	160,48	52,8	40,5
C-S375P9	147,63-161,80	157,32	55,0	42,2
ML450	157,44-166,32	162,99	114,3	87,8
C-L450P3	156,02-163,13	159,76	5,5	4,2
C-L450P9	146,42-158,15	154,20	2,4	1,8
MS450	156,79-165,73	160,83	106,5	81,8
C-S450P3	149,05-163,44	159,24	41,6	31,9
C-S450P9	148,55-162,43	158,35	37,8	29,0
ML525	158,13-165,73	162,87	113,2	86,9
C-L525P3	151,86-160,99	157,43	1,3	1,0
C-L525P9	151,40-158,86	156,14	1,8	1,4
MS525	155,89-164,84	160,65	92,9	71,4
C-S525P3	150,12-164,91	156,52	11,4	8,7
C-S525P9	148,39-160,16	158,20	20,1	15,4

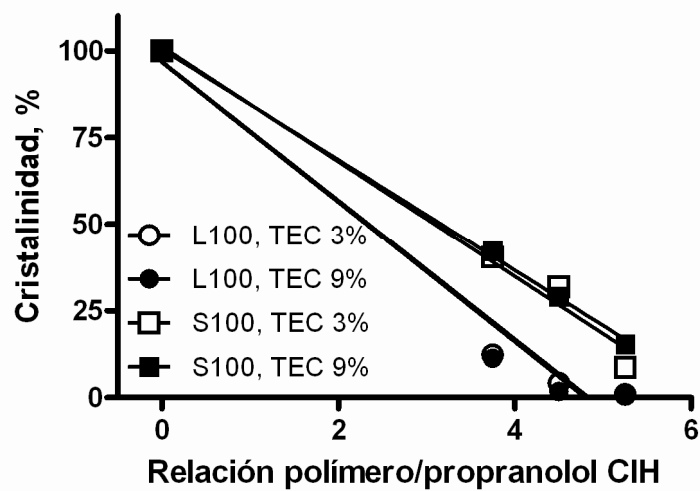


Figura 4.35. Porcentaje de cristalinidad del CIH de propranolol en función del valor de la relación polímero/fármaco.

Elaboración y caracterización de los pelets

A partir de los coprecipitados, se elaboraron pelets matriciales por extrusión-esferonización, cuya composición se presenta en la Tabla 3.5. En todos los casos, el proceso de extrusión-esferonización se pudo llevar a cabo sin problemas y, como se desprende de la observación de los datos recogidos en la Tabla 4.17, los pelets así obtenidos presentan características granulométricas, morfológicas y mecánicas adecuadas.

Tabla 4.17. Características granulométricas, morfológicas y propiedades mecánicas de las formulaciones indicadas. *Valores procedentes del ajuste a una distribución normal.

<i>Formulación</i>	<i>Diámetro de Feret (μm)*</i>	<i>Circularidad*</i>	<i>Friabilidad (%)</i>
L375P3	716,63 (175,71)	0,95(0,09)	0,12
L375P9	716,16 (148,75)	0,97(0,06)	0,08
L450P3	695,81 (152,72)	0,95(0,10)	0,12
L450P9	766,63 (157,32)	0,97(0,04)	0,04
L525P3	782,30 (178,73)	0,96(0,06)	0
L525P9	671,38 (218,04)	0,97(0,05)	0,04
S375P3	680,12 (146,80)	0,96(0,04)	0,06
S375P9	662,44 (136,54)	0,96(0,04)	0
S450P3	704,30 (123,31)	0,96(0,03)	0
S450P9	694,19 (141,79)	0,95(0,04)	0,04
S525P3	714,14 (128,92)	0,97(0,03)	0
S525P9	630,18 (155,79)	0,98(0,02)	0

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo en dos medios: el primero, de pH 1,2, en el que los pelets se mantuvieron durante 1,5h, tras lo cual se transfirieron a medio de pH 6,8 en el que permanecieron hasta la finalización del ensayo. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 4.36. En el medio de pH 1,2 se produce, durante los primeros minutos del ensayo, la liberación rápida de una fracción importante de la dosis de fármaco a partir de los pelets elaborados con cualquiera de las variedades de Eudragit. Finalizado este efecto “burst”, no se produce una liberación adicional de propranolol hasta que los pelets se ponen en contacto con el medio de disolución de pH 6,8.

El análisis estadístico llevado a cabo con las fracciones de fármaco disuelto a los 90 minutos pone de manifiesto que la variabilidad asociada a la variedad de Eudragit utilizada en la elaboración de los coprecipitados es del 17,23% ($F_{1,24}$ g.l.=833,48; $\alpha < 0,01$), la asociada a la relación polímero/fármaco es del 71,28% ($F_{2,24}$ g.l.=1724,14; $\alpha < 0,01$) y la



de la interacción entre estas dos variables es del 8% ($F_{2,24}$ g.l.=193,52; $\alpha < 0,01$).

En estas condiciones, es la relación polímero/fármaco la variable que condiciona, en mayor medida, la liberación de propranolol a pH ácido debido a que cuanto más bajo sea el valor de esta relación, menor será la proporción de fármaco que interacciona con el Eudragit. Por otra parte, el hecho de que los pelets elaborados con Eudragit L100 liberen menos fármaco que los que contienen la variedad S100 puede explicarse fácilmente si se tiene en cuenta que el contenido en grupos carboxilo libres de la variedad L100 es entre 1,6-1,8 veces mayor que la del Eudragit S100. Prueba de ello, es la relación lineal existente entre los porcentajes de fármaco disuelto a los 90 minutos para cada una de las variedades poliméricas (Figura 4.37). En medio de pH 6,8, los pelets elaborados con Eudragit S100 ceden el fármaco de manera más lenta que los que contienen la variedad L100. Este hecho contrasta con las características microestructurales de ambos grupos de pelets ya que, como se desprende de la observación de la Figura 4.38, los pelets a base de Eudragit S100 son claramente más porosos. Sin embargo, también es necesario tener presente que, a este pH, el Eudragit S100 es menos soluble que la variedad L100 dificultando, de esta manera, la cesión de propranolol. Prueba de ello es que, durante los ensayos, sólo los pelets elaborados con Eudragit S100 mantienen su integridad.

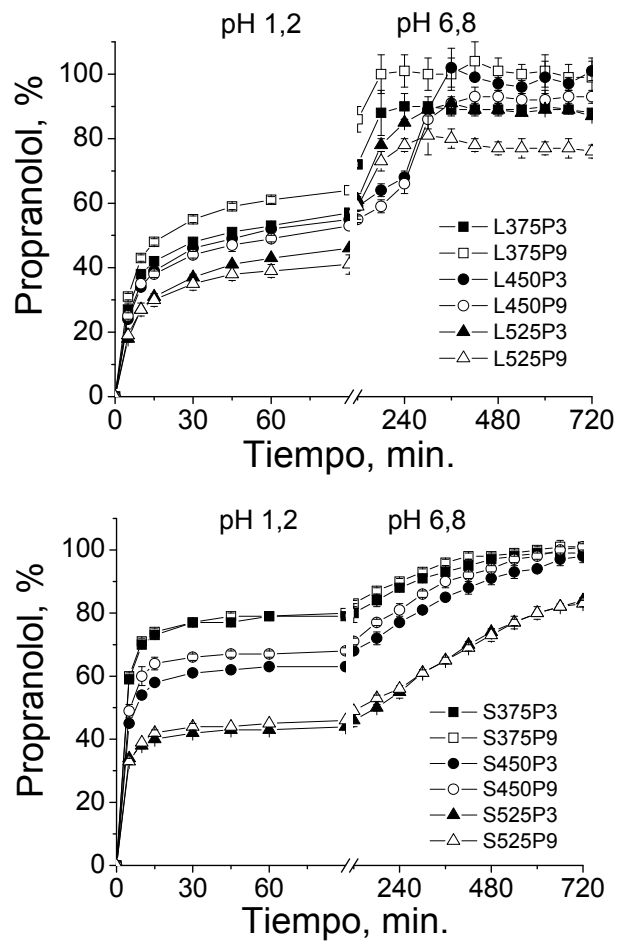


Figura 4.36. Curvas medias de disolución de propranolol a partir de las formulaciones indicadas.

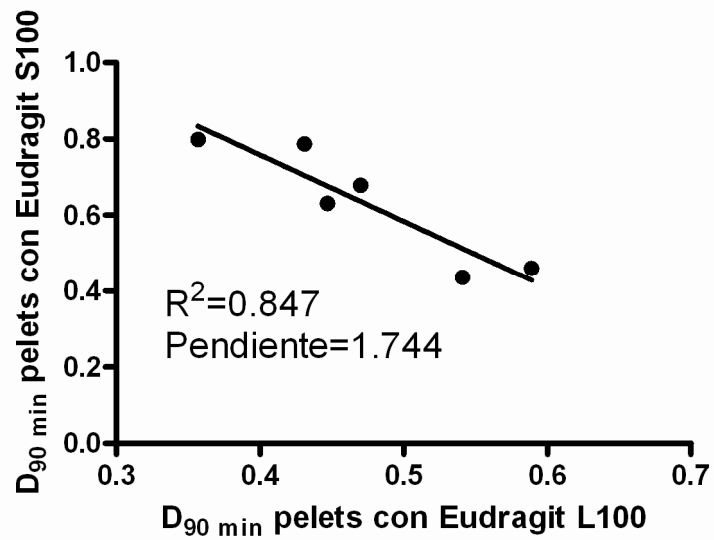


Figura 4.37. Relación entre los porcentajes de fármaco disuelto a los 90 minutos para ambos grupos de pelets.

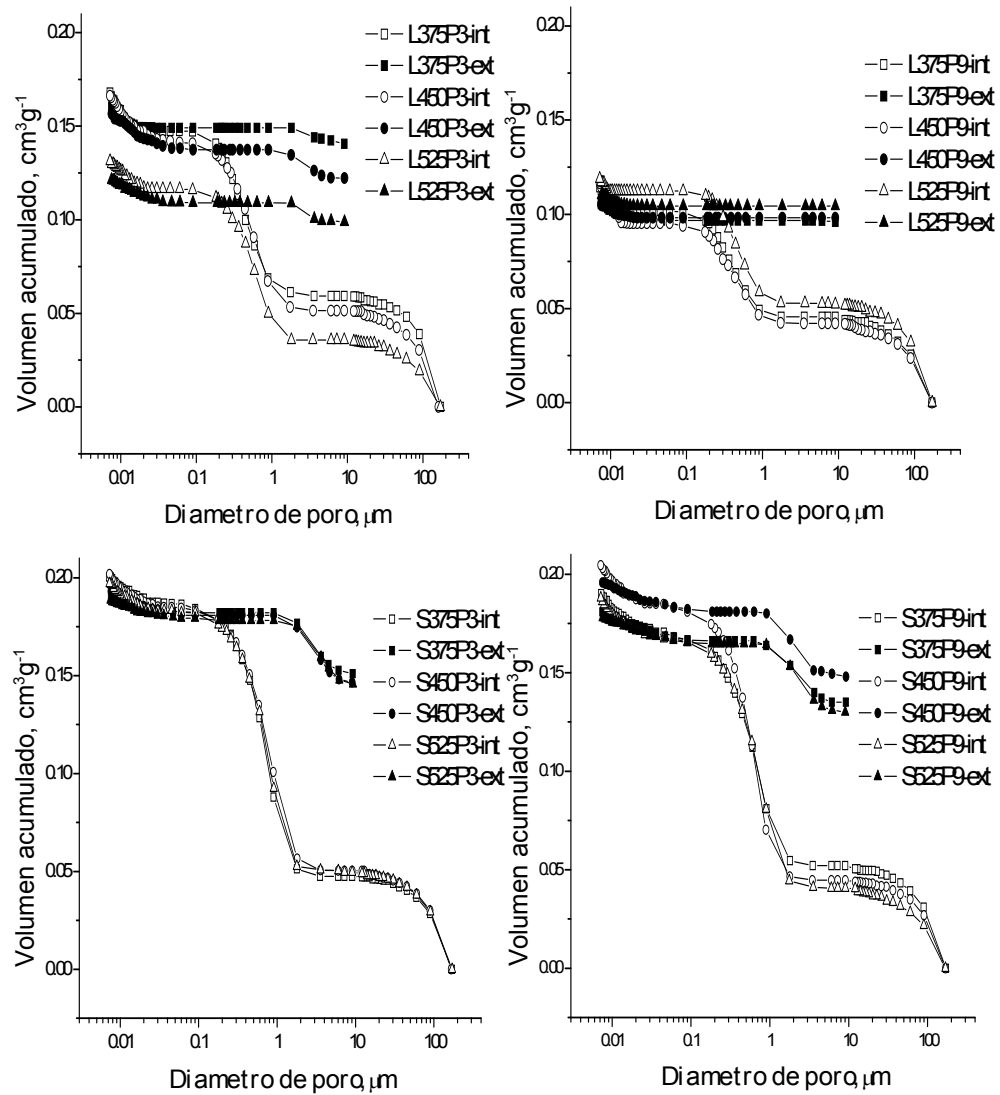


Figura 4.38. Curvas acumuladas de intrusión y de extrusión de mercurio correspondientes a las formulaciones indicadas.



En resumen, los resultados obtenidos ponen de manifiesto que, a pH ácido, los factores que condicionan la cesión de fármaco son la variedad de Eudragit utilizada (como consecuencia de su diferente contenido en grupos carboxilo libres) y la relación polímero/fármaco (que condiciona la proporción de fármaco que interactúa con el polímero), en tanto que a pH 6,8, es la variedad de Eudragit el factor regulador de la velocidad de cesión (como consecuencia de la diferente solubilidad de las dos variedades).

Elaboración y caracterización de pelets con elevada relación polímero/fármaco

En estas condiciones, y dado que la proporción de agente plastificante parece no jugar un papel relevante en el proceso de liberación de principio activo, en la siguiente etapa de esta parte del trabajo se procedió a elaborar pelets a partir de coprecipitados obtenidos con valores más elevados de relación polímero/fármaco (6:1, 9:1 y 12:1) y, buscando minimizar la liberación de propranolol en medio de pH ácido, con una única proporción de plastificante (3% trietilcitrato).

En las Figuras 4.39, 4.40, 4.41 y en las Tablas 4.18 y 4.19 se presentan los resultados obtenidos en la caracterización de los coprecipitados elaborados con estas nuevas relaciones polímero/fármaco. De su observación se deducen los hechos ya comentados en la caracterización de los coprecipitados inicialmente evaluados. El único aspecto destacable es que, a partir de valores de relación polímero/fármaco de 9, en los termogramas correspondientes a los coprecipitados elaborados, con ambas variedades de Eudragit, se observa una completa desaparición del pico endotérmico de fusión del fármaco, lo que sugiere que el propranolol se encuentra, predominantemente, en estado amorfo (Figura 4.41).

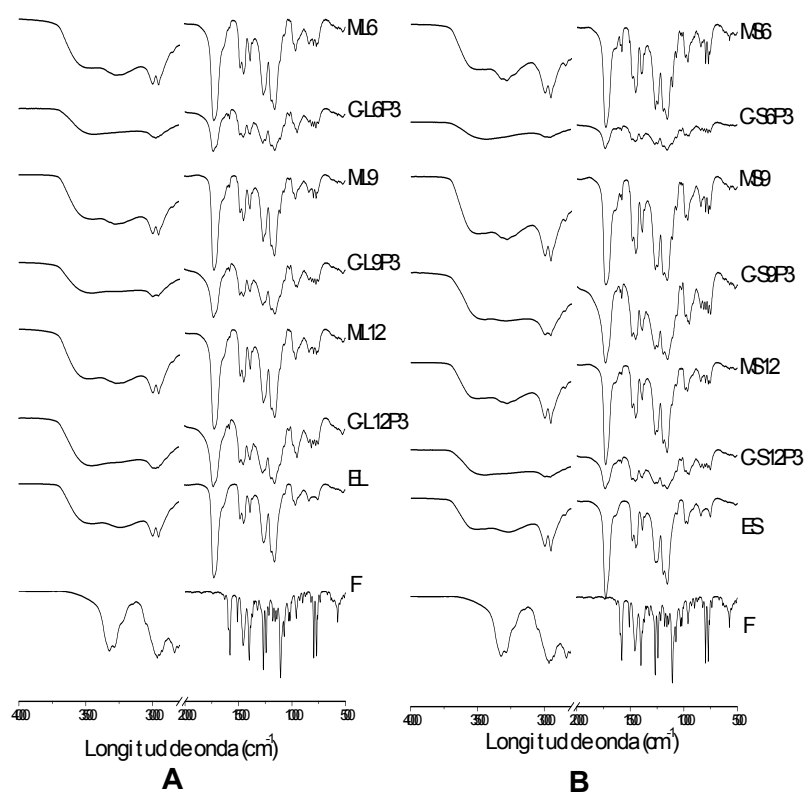


Figura 4.39. Espectros de FT-IR de los coprecipitados (C) y mezclas físicas (M) elaborados con elevada relación polímero/fármaco. (A) Eudragit L100 (EL); (B) Eudragit S100 (ES); CIH de propranolol (F).

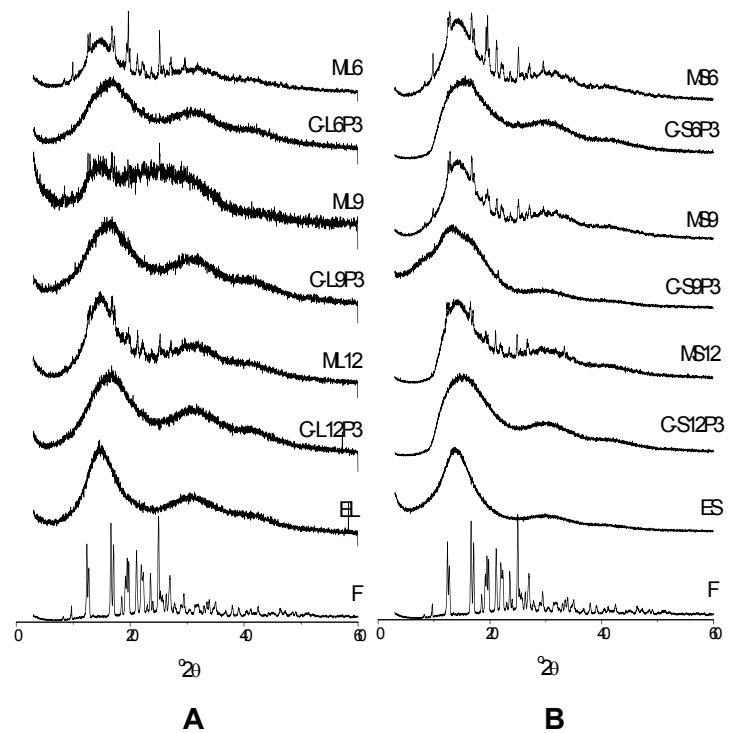


Figura 4.40. Difractogramas de los coprecipitados (C) y de las mezclas físicas (M) elaborados con elevada relación polímero/fármaco. (A) Eudragit L100 (EL); (B) Eudragit S100 (ES); CIH de propranolol (F).

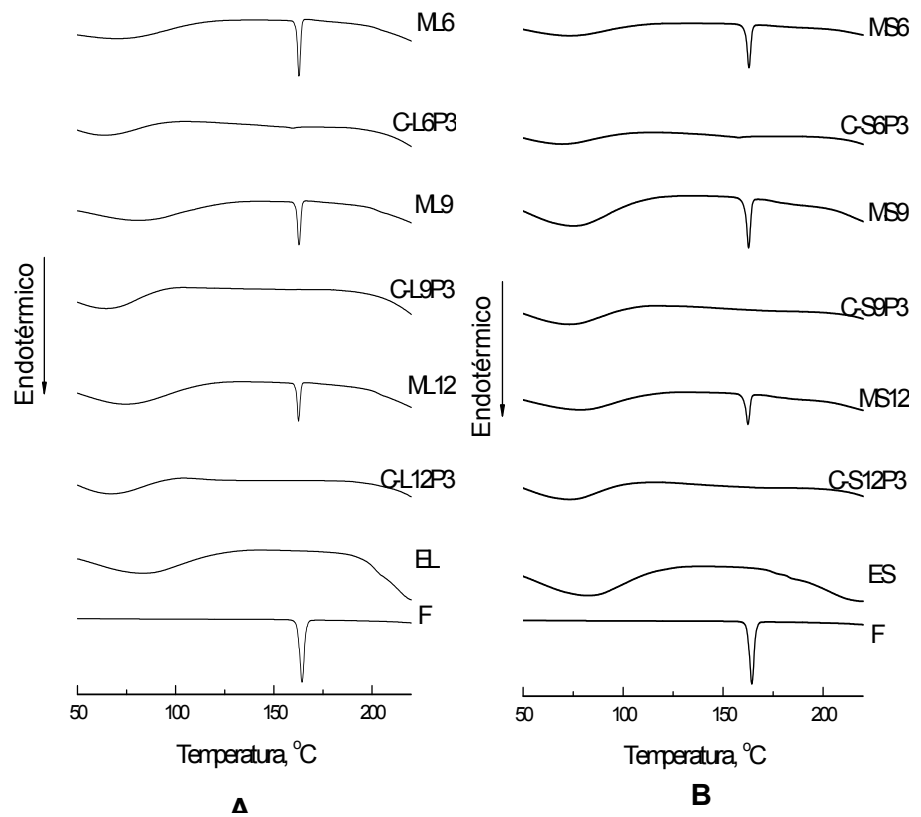


Figura 4.41. Termogramas de DSC de los coprecipitados (C) y de las mezclas físicas (M) elaborados con elevada relación polímero/fármaco. (A) Eudragit L100 (EL); (B) Eudragit S100 (ES); CIH de propranolol (F).

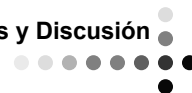


Tabla 4.18. Datos espectroscópicos obtenidos por FT-IR de CIH de propranolol, de Eudragit L100 y S100 y de los coprecipitados (C) con elevada relación polímero/fármaco.

<i>Enlaces</i>	<i>O-H axial</i> (cm^{-1})	<i>C=O axial</i> (cm^{-1})	<i>N-H angular</i> (cm^{-1})
Eudragit® L100	2952,68	1728,02	-
Eudragit® S100	2952,68	1729,95	-
CIH de propranolol	3322,97	-	1579,52
C-L6P3	2971,96	1733,80	1581,44
C-S6P3	2952,68	1733,80	1581,44
C-L9P3	2995,11	1731,88	1581,44
C-S9P3	2952,68	1733,80	1581,44
C-L12P3	2973,89	1731,88	1581,44
C-S12P3	2952,68	1731,88	1581,44

Tabla 4.19. Datos térmicos obtenido por DSC de los eventos de fusión de CIH de propranolol, de los Eudragit L100 y S100 y de las mezclas físicas (M) y coprecipitados (C) con elevada relación polímero/fármaco.

MUESTRA	Rango de fusión ($^{\circ}\text{C}$)	Pico fusión ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH ($\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ de fármaco)	Cristalinidad (%)
CIH de propranolol	158,6-169,3	162,21	130,2	100,0
ML6	159,1-166,1	162,98	105,6	81,1
C-L6P3	154,6-163,9	159,66	2,3	1,7
ML9	158,1-166,2	162,85	122,6	94,2
C-L9P3	-	-	0	0
ML12	159,0-166,6	162,62	104,8	80,5
C-L12P3	-	-	0	0
MS6	158,3-166,1	162,94	120,9	92,9
C-S6P3	150,4-162,9	157,86	5,6	4,3
MS9	157,0-165,7	162,79	106,4	81,7
C-S9P3	-	-	0	0
MS12	157,2-165,5	162,46	118,9	91,3
C-S12P3	-	-	0	0

De nuevo, las propiedades granulométricas, morfológicas y mecánicas de los pelets (Tabla 4.20) resultaron adecuadas. Las curvas acumuladas de intrusión de mercurio (Figura 4.42) ponen de manifiesto que la microestructura de los pelets es muy parecida, predominando, en todos los casos, espacios vacíos de diámetro comprendido entre 1 y 0,1 μm . No obstante, se mantiene la observación de que el volumen microporoso correspondiente a los pelets elaborados con la variedad S100 es ligeramente mayor que el exhibido por los que contienen Eudragit L100.

Tabla 4.20. Características granulométricas, morfológicas y propiedades mecánicas de las formulaciones indicadas. Valores procedentes del ajuste a una distribución normal*.

<i>Formulación</i>	<i>Diámetro de Feret (μm)*</i>	<i>Circularidad*</i>	<i>Friabilidad (%)</i>
L6P3	893,45 (110,87)	0,97(0,02)	0,09
L9P3	865,34 (87,96)	0,98(0,02)	0
L12P3	710,57 (199,48)	0,97(0,03)	0
S6P3	645,60 (152,00)	0,97(0,04)	0,06
S9P3	670,45 (130,64)	0,95(0,04)	0,02
S12P3	560,95 (164,83)	0,88(0,07)	0,08

Las curvas de disolución de propranolol se presentan en la Figura 4.43. Cuando el medio es ácido, se produce, de nuevo, la liberación rápida de una fracción de la dosis de fármaco que, en el caso de los pelets elaborados con Eudragit L100 supone entre el 20 y el 34% de la dosis (Tabla 4.21).

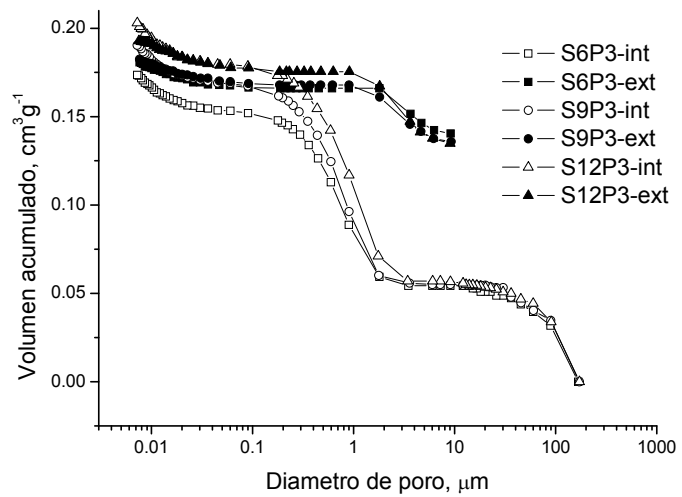
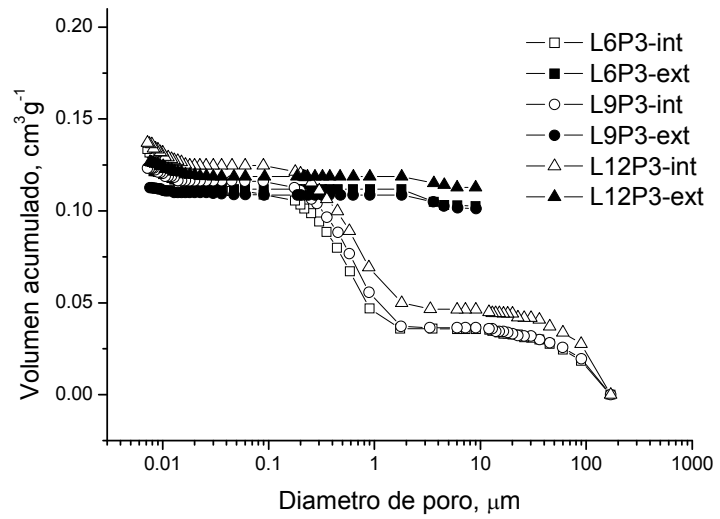


Figura 4.42. Curvas acumuladas de intrusión y de extrusión de mercurio correspondientes a las formulaciones indicadas.

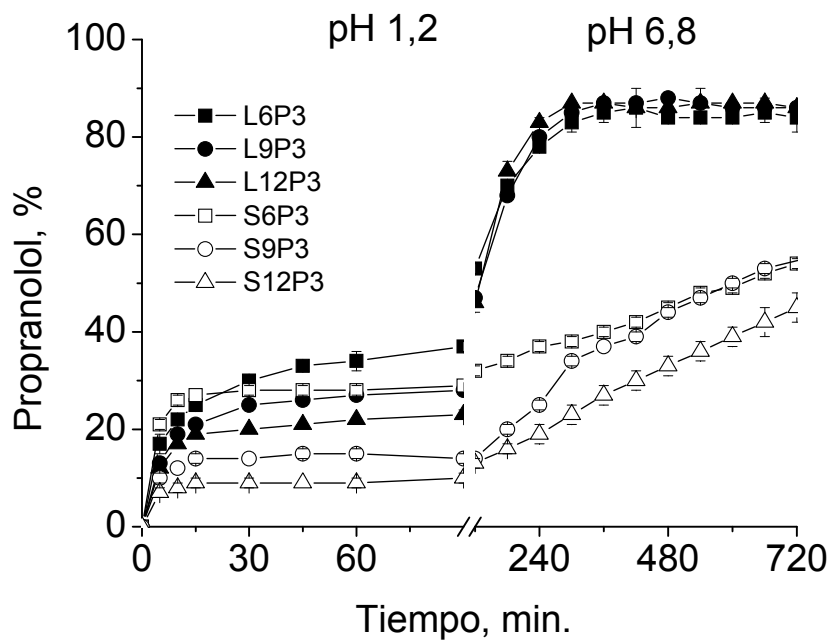


Figura 4.43. Curvas medias acumuladas de disolución de propranolol de las formulaciones indicadas.

Tabla 4.21. Resultados del ajuste de las curvas acumuladas de disolución de propranolol en medio de pH 1,2 a una cinética de orden uno. Entre paréntesis se presentan los errores estándar de las estimaciones. En todos los casos $R^2 > 0,97$.

Formulación	Fracción de fármaco disuelto a los 90min.	$k(h^{-1})$
L6P3	0,340(0,007)	6,252(0,461)
L9P3	0,267(0,003)	7,245(0,326)
L12P3	0,216(0,003)	9,209(0,523)
S6P3	0,282(0,001)	15,92(0,539)
S9P3	0,141(0,001)	13,62(0,686)
S12P3	0,092(0,001)	15,56(1,409)



Cuando el polímero utilizado es el Eudragit S100 y la relación polímero/fármaco es igual a 12, el porcentaje de fármaco liberado a pH ácido no supera el 10% de la dosis de principio activo. Además, el proceso de liberación a pH ácido tiene lugar, en todos los casos, de acuerdo con una cinética de orden uno y, en términos generales, los valores de las constantes de velocidad de disolución estimados para los pelets de Eudragit S100 duplican a la de los correspondientes a los que contienen la variedad L100 (Tabla 4.21). Estos resultados parecen apuntar que la intensidad de las interacciones entre el fármaco y los grupos carboxilo del polímero es mayor en el caso del Eudragit S100 debido, probablemente, a la diferente relación entre grupos carboxilo/éster de ambos productos (1:2 y 1:1 para las variedades S100 y L100, respectivamente).

Cuando el medio de disolución presenta pH 6,8, los pelets elaborados con la variedad L100 ceden el fármaco de acuerdo con una cinética de orden uno (Tabla 4.22) exhibiendo valores para la constante de velocidad de disolución entre 0,7 y 0,9h⁻¹. Por el contrario, la liberación de principio activo a partir de los pelets que contienen Eudragit S100 tiene lugar de acuerdo con una cinética de orden cero, disolviéndose, en función del valor de la relación polímero/fármaco, entre el 2,5 y el 4,5% de la dosis de propranolol por hora. La mayor solubilidad del Eudragit L100 en el medio de disolución y el mantenimiento de la integridad de los pelets elaborados con Eudragit S100 durante el ensayo explican que el mecanismo de cesión de fármaco a partir de estos últimos sea la erosión, posibilitando, de esta forma, que la liberación tenga lugar a velocidad constante.

Tabla 4.22. Resultados del ajuste de las curvas acumuladas de disolución de propranolol en medio de pH 6,8 a una cinética orden uno (formulaciones elaboradas con Eudragit L100) y a una cinética orden cero (formulaciones elaboradas con Eudragit S100). Entre paréntesis se presenta el error estándar de las estimaciones. ¹ Valores de R² >0,99. ² Valores de R²>0,97.

<i>Formulación</i>	<i>Orden uno</i> ¹		<i>Orden cero</i> ²
	<i>Ordenada</i>	<i>Constante de velocidad (h⁻¹)</i>	<i>Constante de velocidad (fracción. h⁻¹)</i>
<i>L6P3</i>	0,496(0,005)	0,762(0,022)	-
<i>L9P3</i>	0,617(0,004)	0,714(0,012)	-
<i>L12P3</i>	0,653(0,009)	0,931(0,043)	-
<i>S6P3</i>	-	-	0,025(3,68.10 ⁻⁴)
<i>S9P3</i>	-	-	0,045(7,15.10 ⁻⁴)
<i>S12P3</i>	-	-	0,035(5,40.10 ⁻⁴)

Efecto de tratamientos post-elaboración sobre las propiedades de los pelets

Al igual que en etapas anteriores, se procedió a evaluar la posible incidencia de dos tratamientos post-elaboración (exposición a vapores de acetona y térmico) sobre las propiedades de los pelets. Para ello, los lotes seleccionados fueron el L9P3 y el S9P3. De la observación de las curvas acumuladas de intrusión de mercurio correspondientes a los pelets sin tratar y los sometidos a estos tratamientos post-elaboración (Figura 4.44) se deduce que los elaborados con Eudragit L100 no experimentan modificaciones relevantes. Por el contrario, en los elaborados con la variedad S100, la distribución de tamaños de poro experimenta un desplazamiento hacia poros más pequeños cuando se someten a la acción de vapores de acetona.

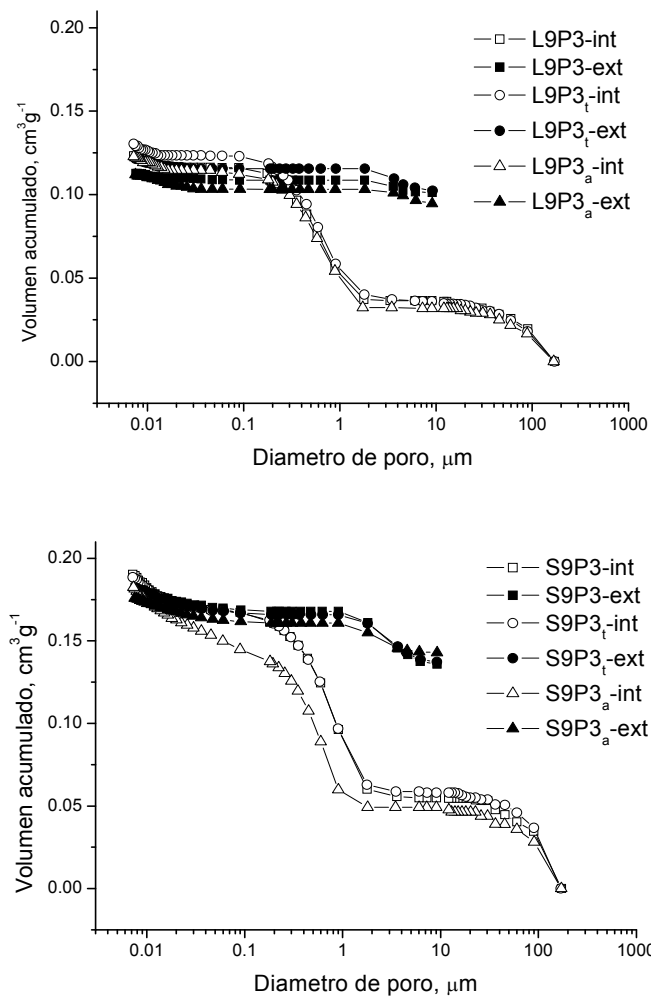


Figura 4.44. Curvas acumuladas de intrusión y de extrusión de mercurio correspondientes a las formulaciones indicadas. (t) pelets tratados térmicamente y (a) pelets tratados con vapores de acetona.

A pH ácido, el proceso de cesión de propranolol se ajusta, en todos los casos, a una cinética orden 1 (Figura 4.45 y Tabla 4.23) con



valores similares para la constante de velocidad de disolución en todas las formulaciones.

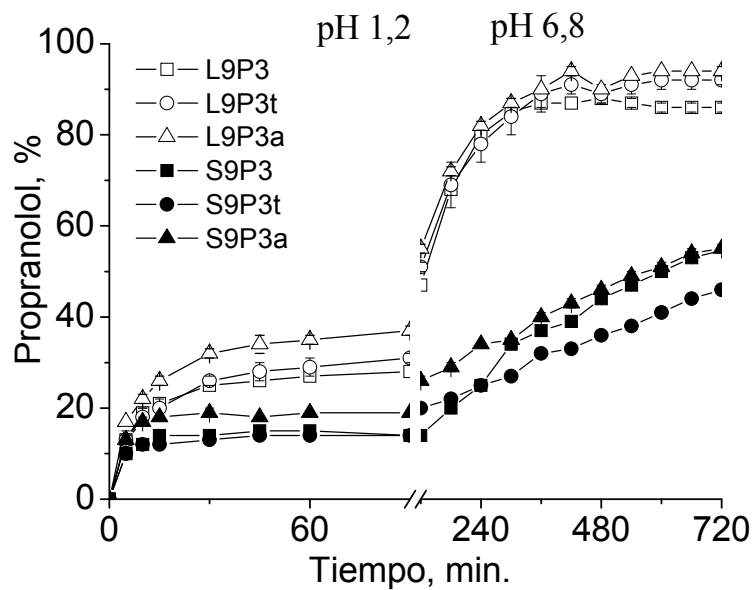


Figura 4.45. Perfiles de cesión de propranolol a partir de los pelets de las formulaciones indicadas.

Tabla 4.23. Resultados del ajuste de las curvas acumuladas de disolución de propranolol en medio de pH 1,2 a una cinética orden uno. Entre paréntesis se presentan los errores estándar de las estimaciones. En todos los casos $R^2 > 0,97$.

<i>Formulación</i>	<i>Fracción de fármaco disuelto a los 90min.</i>	<i>k(h⁻¹)</i>
<i>L9P3_a</i>	0,348(0,006)	6,243(0,402)
<i>L9P3_t</i>	0,289(0,006)	5,599(0,450)
<i>S9P3_a</i>	0,186(0,001)	14,57(0,564)
<i>S9P3_t</i>	0,136(0,001)	13,77(0,830)

Además, el porcentaje de fármaco cedido a los 90 minutos a partir de los pelets sometidos a tratamiento térmico es muy similar al de los pelets sin tratar. Sin embargo, los pelets sometidos a la acción de vapores orgánicos ceden, aproximadamente, un 30% más de principio



activo en medio ácido que los pelets sin tratar. Los termogramas de DSC correspondientes a los coprecipitados puros antes y después de ser sometidos a los distintos tratamientos post-elaboración (Figura 4.46 y Tabla 4.24) ponen de manifiesto que su exposición a vapores de acetona produce la disolución de una fracción de coprecipitado con la consiguiente rotura de uniones fármaco-polímero y posterior cristalización del propranolol. En estas condiciones, hay una mayor proporción de principio activo susceptible de liberarse de forma inmediata, lo que explica el incremento en la proporción de fármaco cedido a los 90 minutos.

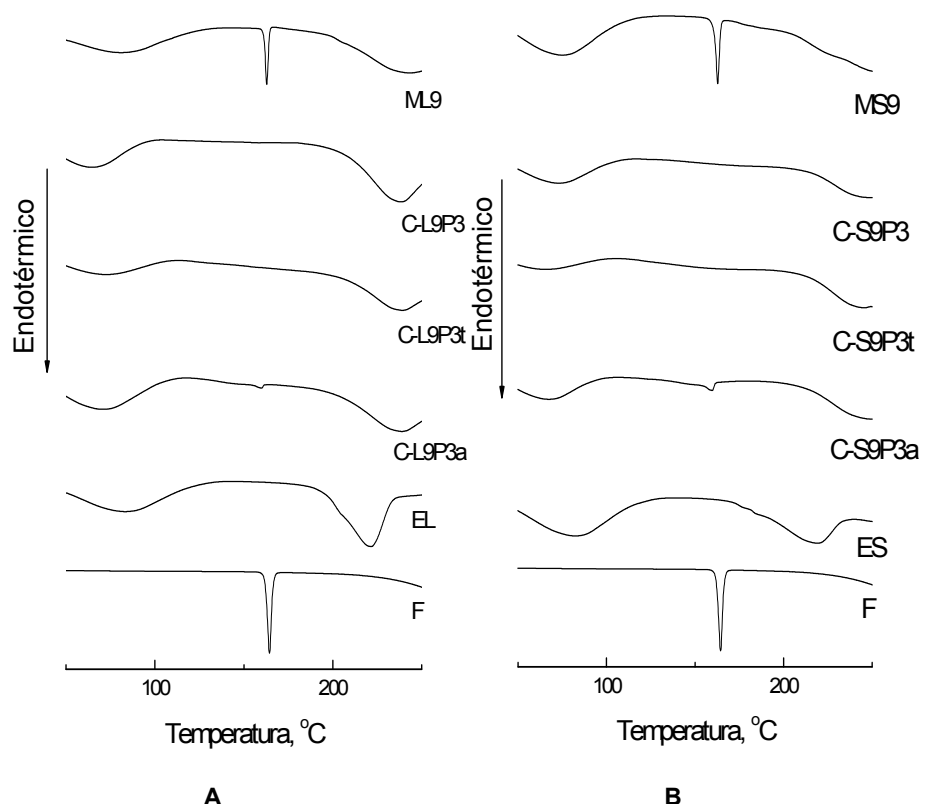


Figura 4.46. Termogramas de DSC de los coprecipitados C-L9P3 y C-S9P3 con y sin tratamiento en comparación con sus mezclas físicas (M) y sus componentes primarios. (A) Eudragit L100 (EL); (B) Eudragit S100 (ES); CIH de propranolol (F).

Tabla 4.24. Datos del análisis térmico obtenidos por DSC de los eventos de fusión de clorhidrato de propranolol, mezclas físicas (M) y coprecipitados (C).

<i>Muestra</i>	<i>Rango de fusión (°C)</i>	<i>Pico fusión (°C)</i>	<i>ΔH (J.g⁻¹ de fármaco)</i>	<i>Cristalinidad (%)</i>
CIH de propranolol	158,58-169,31	162,21	130,20	100
ML9	158,13-166,18	162,85	122,60	94,2
C-L9P3	-	-	0	0
C-L9P3_t	-	-	0	0
C-L9P3_a	155,77-161,29	160,08	7,3	5,6
MS9	157,04-165,72	162,79	106,43	81,7
C-S9P3	-	-	0	0
C-S9P3_t	-	-	0	0
C-S9P3_a	153,41-161,94	159,75	19,3	14,8

Cuando el medio de disolución presenta pH = 6,8, los tratamientos post-elaboración de los pelets provocan modificaciones poco relevantes tanto en el caso de los pelets elaborados con Eudragit L100 como con S100 (Tabla 4.25).

Tabla 4.25. Resultados del ajuste de las curvas acumuladas de disolución de propranolol en medio de pH 6,8 a una cinética orden uno (formulaciones elaboradas con Eudragit L100) y a una cinética orden cero (formulaciones elaboradas con Eudragit S100). Entre paréntesis se presenta el error estándar de las estimaciones. ¹ Valores de R² >0,97. ² Valores de R² >0,91.

<i>Formulación</i>	<i>Orden uno¹</i>		<i>Orden cero²</i>
	<i>Ordenada</i>	<i>Constante de velocidad (h⁻¹)</i>	<i>Constante de velocidad (fracción. h⁻¹)</i>
L9P3_a	0,565(0,007)	0,657(0,023)	-
L9P3_t	0,600(0,020)	0,674(0,072)	-
S9P3_a	-	-	0,039(8,99.10 ⁻⁴)
S9P3_t	-	-	0,033(6,88.10 ⁻⁴)

Elaboración y caracterización de pelets con modificadores de pH

Por último, con la finalidad de conseguir que a pH ácido la cesión de fármaco transcurra de manera gradual, se procedió a evaluar el efecto de la incorporación de bicarbonato sódico, en diferentes proporciones (1, 3 y 5%), sobre el proceso de cesión de propranolol. Para ello, se seleccionaron los pelets de composición L9P3 y S9P3 en los que se substituyó un 1, 3 ó 5% de celulosa microcristalina por ese mismo porcentaje (p/p) de bicarbonato.

A medida que los pelets se enriquecen en bicarbonato sódico se observa una clara tendencia a incrementar su tamaño y a alejarse de la forma esférica. No obstante, la granulometría, forma y características mecánicas de los mismos siguen siendo aceptables (Tabla 4.26).

Tabla 4.26. Características granulométricas, morfológicas y propiedades mecánicas de las formulaciones indicadas. *Valores procedentes del ajuste a una distribución normal.

<i>Formulación</i>	<i>Díámetro de Feret*</i> (μm)	<i>Circularidad*</i>	<i>Friabilidad (%)</i>
L9P3B1	984,71 (171,15)	0,96(0,05)	0,15
L9P3B3	953,47 (214,78)	0,91(0,07)	0,59
L9P3B5	1032,41 (149,01)	0,93(0,04)	0
S9P3B1	646,38 (169,71)	0,94(0,05)	0,02
S9P3B3	866,23 (150,52)	0,91(0,05)	0,02
S9P3B5	893,52 (151,17)	0,86(0,06)	0,18

Las curvas de disolución de propranolol se presentan en la Figura 4.47. A pH ácido, el proceso se ajusta, de nuevo, a una cinética de orden uno. El enriquecimiento de los pelets en bicarbonato sódico produce un claro incremento en la fracción de dosis de principio activo disuelto en 90 minutos (Figura 4.48), como consecuencia de la alcalinización del

microentorno en el que tiene lugar el proceso de disolución. Además, la presencia de esta sal sódica en proporción superior al 1%, conduce a un notable descenso en el valor de la constante de velocidad de disolución (Figura 4.49), que se sitúa en torno a $2\text{-}4\text{h}^{-1}$, y resulta prácticamente insensible a incrementos adicionales de la proporción de bicarbonato incorporada a los pelets. En estas condiciones, y dentro de los límites del estudio, la proporción de bicarbonato sódico en los pelets permite modular la cantidad de fármaco cedido a los 90 min, sin modificar la cinética del proceso.

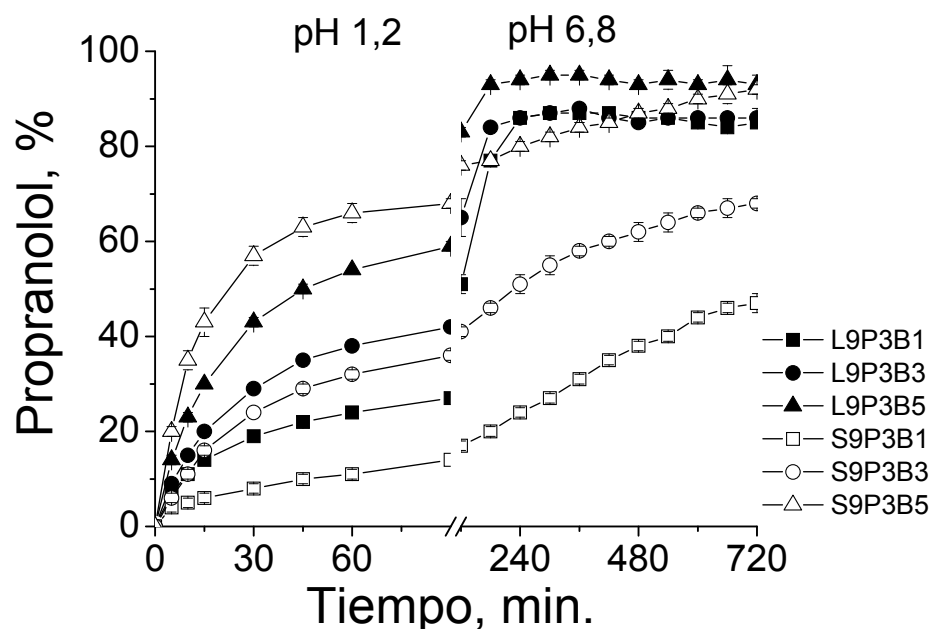


Figura 4.47. Curvas medias de disolución de propranolol a partir de las formulaciones indicadas.

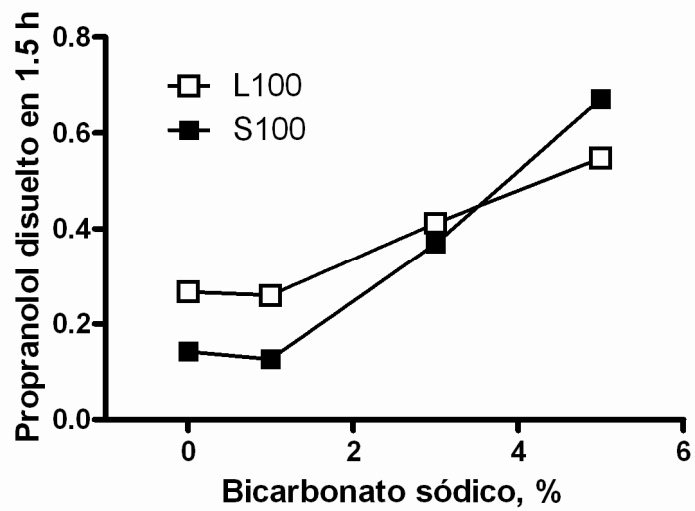


Figura 4.48. Relación entre la fracción de dosis de principio activo disuelto en 90 minutos y el porcentaje de bicarbonato sódico incorporado a los pelets.

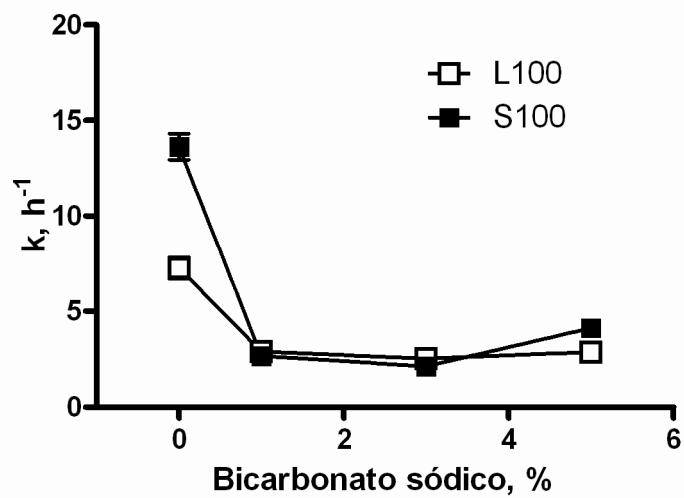


Figura 4.49. Relación entre la constante de velocidad de disolución y el porcentaje de bicarbonato sódico incorporado a los pelets.



Lógicamente, a pH 6,8, el efecto alcalinizante del bicarbonato sódico no resulta relevante. Los pelets elaborados con Eudragit L100 ceden el fármaco de acuerdo con una cinética orden uno, mientras que los que contienen la variedad S100 lo hacen de acuerdo con una cinética orden cero sin que, en ambos casos, los valores de sus respectivas constantes de velocidad experimenten modificaciones significativas.

Capítulo 5

Conclusiones





5.1. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la evaluación de tres aproximaciones tecnológicas para la formulación de pelets de estructura matricial obtenidos por extrusión-esferonización, que incorporan copolímeros del ácido metacrílico y diferentes ésteres acrílicos o metacrílicos para el control de liberación de fármaco, han permitido extraer las siguientes conclusiones:

1ª Para el grupo de formulaciones elaboradas con las variedades de Eudragit RL y RS, ambas insolubles y de diferente permeabilidad y utilizando paracetamol como modelo de fármaco no iónico, se observó que:

- a) La proporción más elevada de Eudragit, que permite la obtención de pelets adecuados en cuanto a propiedades granulométricas, morfológicas y mecánicas es del 40% p/p si las resinas se incorporan en forma de polvo y del 17% p/p si la forma de presentación utilizada es la dispersión acuosa.
- b) El tamaño de los poros presentes en la superficie de los pelets constituye el factor determinante de la velocidad de cesión de fármaco. Por ello, las variedades de Eudragit incorporadas como dispersión acuosa (RL30D y RS30D), con independencia de su permeabilidad, dan lugar a pelets de superficie menos rugosa con poros de menor tamaño y, consecuentemente, a velocidades de disolución de paracetamol más lentas.
- c) Los tratamientos (térmico o exposición a vapores de acetona) post-elaboración de los pelets, en todos los casos, prolongan el



proceso de disolución de paracetamol como consecuencia del “alisamiento” de la superficie de los pelets. Por otra parte, al incrementar el tamaño de los pelets a 2mm de diámetro, se observa cierta ralentización, aunque siempre insuficiente, en el proceso de cesión de paracetamol.

2ª *Para el grupo de formulaciones elaboradas a partir de coprecipitados de clorhidrato de propranolol con Eudragit L100 o S100, se observó que:*

- a) El factor determinante del proceso de liberación de fármaco en medio ácido en este tipo de pelets, es la estructura microporosa. La mayor porosidad de las formulaciones elaboradas con Eudragit S100 justifica la más rápida disolución de propranolol que en sus homólogas elaboradas con L100.
- b) La exposición de los pelets a vapores de acetona provoca una notable ralentización en el proceso de disolución, ligada a la desaparición de un considerable número de poros y de estrangulamientos presentes en la microestructura inicial de los pelets.
- c) Los datos de intrusión de mercurio sirven de base para la modelización microestructural de los pelets, que permite una adecuada simulación de los procesos de captación de agua, estrechamente correlacionados con la velocidad de liberación de propranolol.

3ª *Para el grupo de formulaciones elaboradas a partir de coprecipitados de clorhidrato de propranolol con Eudragit L100 o S100, se observó que:*

- a) Ambas variedades de Eudragit interaccionan con el fármaco a través del establecimiento de uniones de hidrógeno entre grupos

Conclusiones



funcionales. La magnitud de esta interacción depende de la relación fármaco/polímero en los coprecipitados, del contenido en grupos carboxilo libres, así como de la relación de grupos carboxilo/éster de la variedad polimérica.

- b) La incorporación de proporciones variables de bicarbonato sódico (como modificador del pH del microentorno de liberación) permite una eficaz modulación de la velocidad de cesión de propranolol en medio ácido.
- c) Las diferencias en solubilidad de las dos variedades acrílicas frente al pH determina que, a pH=6.8, las formulaciones elaboradas con Eudragit L100 liberen el fármaco siguiendo cinéticas orden uno en tanto que las formulaciones S100 dan lugar a cinéticas orden cero. Con ambas variedades, la magnitud de la interacción fármaco-polímero modula la velocidad de disolución a este pH.

A modo de conclusión global, en las tres aproximaciones tecnológicas evaluadas, el control de los procesos de liberación de fármaco se debe situar en la superficie de los pelets, en su microestructura interna y en las interacciones fármaco-polímero a nivel molecular, respectivamente.

Bibliografia



BIBLIOGRAFIA

Abbaspour MR, Sadeghi F, Afrasiabi Garekani H. Thermal treating as a tool to produce plastic pellets based on Eudragit RS PO and RL PO aimed for tableting. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2007; 67(1): 260-267.

Abbaspour MR, Sadeghi F, Garekani HA. Preparation and characterization of ibuprofen pellets based on Eudragit RS PO and RL PO or their combination. Int. J. Pharm. 2005; 303(1-2): 88-94.

Abdelkader H, Abdalla OY, Salem H. Formulation of controlled-release baclofen matrix tablets II: Influence of some hydrophobic excipients on the release rate and *in vitro* evaluation. AAPS Pharm. Sci. Tech. 2008; 9(2): 675-683.

Agabeyoglu I. Studies on sustained release I: The biopharmaceutical design and production of an inert matrix type sulfamethizole tablet, employing polymethylmethacrylate. Drug Dev. Ind. Pharm. 1985; 11(11):2021-2041.

Akbuga J. Some factors affecting properties and dissolution behavior of tabletted furosemide microspheres. Pharmazie. 1992; 47: 128-131.

Alvarez-Fuentes J, Fernández-Arévalo M, Holgado MA, Caraballo I, Llera JM, Rabasco AM. Characterization of morphine polymeric coprecipitates. A biopharmaceutical study. Pharmazie. 1994; 49: 834-839.

Aly SAS y Nwagha EKO. Stability study of some water soluble tablet formulations prepared with acrylic resins as binders. Part 2: Evaluation of



a cationic resin as a binder for thiamine hydrochloride tablets. *Pharm Ind.* 1989; 51:1437-1441.

Aly SAS. Stability study of some water soluble tablet formulations prepared with acrylic resins as binders. Part 1: The reability of accelerated stability testing to evaluate two acrylic resin polymers. *Pharm Ind.* 1989; 51:690-693.

Al-Zoubi N, AlKhatib HS, Bustanji Y, Aiedeh K, Malamataris S. Sustained-release of buspirone HCl by co spray-drying with aqueous polymeric dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69: 735-742.

Andrews G P, Jones DS, Diak OA, McCoy CP, Watts AB, McGinity JW. The manufacture and characterization of hot-melt extruded enteric tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 69: 264-273.

Asghar LFA y Chandran S. Multiparticulate formulation approach to colon specific drug delivery: current perspectives. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2006; 9(3): 327-338.

Azarmi S, Farid J, Nokhodchi A, Bahari-Saravi SM, Valizadeh H. Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and RL matrices. *Int. J. Pharm.* 2002; 246(1-2): 171-177.

Azarmi S, Ghaffai F, Löbenberg R, Nokhodchi A. Mechanistic evaluation of the effect of thermal-treating on Eudragit RS matrices. *Il Farmaco* 2005; 60: 925-930.

Baker R. Diffusion-controlled systems. In: Baker R, editor. *Controlled release of biologically active agents*. New York: John Wiley and Sons. 1987: 39-83.

Bibliografía



Balaguer FC, Femenía FA, Rio SS, Merino V, López Castellano A. Formulación y ensayos de absorción *in vitro* de un sistema transdérmico de sumatripán en metilcelulosa. VIII Congreso de la sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Vitoria-Gasteiz 2007; 145-146.

Billa N, Yuen K, Peh K. Diclofenac release from Eudragit-containing matrixes and effects of thermal treatment. Drug Dev. Ind. Pharm. 1998; 24(1):45-50.

Boza A, Caraballo I, Alvarez-Fuentes J, Rabasco AM. Evaluation of Eudragit RSPO and Ethocel 100 matrices for the controlled release of lornoxicam disodium. Drug Dev. Ind. Pharm. 1999; 25(2): 229-233.

Boza A, De la Cruz Y, Jordán G, Jáuregui-Haza U, Alemán A, Caraballo I. Statistical optimization of a sustained-release matrix tablet of lornoxicam disodium. Drug Dev. Ind. Pharm. 2000; 26(12): 1303-1307.

Bruce C, Fegely KA, Rajabi-Siahboomi AR, McGinity JW. Crystal growth formation in melt extrudates. Int. J. Pharm. 2007; 341: 162-172.

Buckton G. The role of compensation analysis in the study of wettability, solubility, disintegration and dissolution. Int. J. Pharm. 1990; 66 (1-3): 175-182.

Cameron CG y McGinity JW. Controlled-release theophylline tablet formulations containing acrylic resins 2. Combination resin formulations. Drug Dev Ind Pharm. 1987; 13(8): 1409-1427.

Caraballo I, Melgoza LM, Álvarez-Fuentes J, Soriano MC, Rabasco AM. Design of controlled release inert matrices of naltrexone hydrochloride based on percolation concepts. Int. J. Pharm. 1999; 181: 23-30.



Carli F, Capone G, Colombo I, Magarotto L, Motta A. Surface and transport properties of acrylic polymers influencing drug release from porous matrices. *Int. J. Pharm.* 1984; 21: 317-329.

Ceballos A, Cirri M, Maestrelli F, Corti G, Mura P. Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. *Il Farmaco* 2005; 60: 913-918.

Chappard D, Degasne I, Huré G, Legrand E, Audran M, Baslé MF. Image analysis measurements of roughness by texture and fractal analysis correlate with contact profilometry. *Biomaterials.* 2003; 24: 1399-1407.

Chatchawalsaisin J, Podczek F, Newton JM. The preparation by extrusion/spheronization and the properties of pellets containing drugs, microcrystalline cellulose and glyceryl monostearate. *Eur. J. Pharm Sci.* 2005; 24(1): 35-48.

Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersions systems. *J. Pharm. Sci.* 1971; 60: 1281-1302.

Christensen FN, Hansen FY, Bechgaard H. Physical interpretation of parameters in the Rosin-Rammler-Sperling-Weibull distribution for drug release from controlled release dosage forms. *J. Pharm. Pharmacol.* 1980; 32: 580-582.

Chu A, Sehgal CM, Greenleaf JF. Use of gray value distribution of run lengths for texture analysis. *Pattern Recogn Let.* 1990; 11(6): 415-419.



Corti G, Cirri M, Maestrelli F, Mennini N, Mura P. Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl- β -cyclodextrin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 68: 303-309.

Costa P y Lobo JMS. Modeling comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001; 13: 123-133.

Dahiya S, Pathak K, Sharma R. Development of extended release coevaporates and coprecipitates of promethazine HCl with acrylic polymers: Formulation considerations. *Chem. Pharm. Bull.* 2008; 56(4): 504-508.

De Haan P y Lerk CF. Parameters affecting the rate of exposure of the drug containing phase in the megaloporous system. *Acta Pharm. Technol.* 1988; 34: 106-107.

De Haan P y Lerk CF. The effects of polymer content and distribution on drug release characteristics of the megaloporous system. *Acta Pharm. Technol.* 1987; 33: 149-153.

De Haan P y Lerk CF. The megaloporous system: a novel principle for zero-order drug delivery. I. In vitro and in vivo performance. *Int. J. Pharm.* 1986a; 31: 15-24.

De Haan P y Lerk CF. The megaloporous system: a novel principle for zero-order drug delivery. II. A model for the mechanism of drug delivery. *Int. J. Pharm.* 1986b; 34: 57-66.

Bibliografía



Díaz LM, Souto C, Gómez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R. Evaluation of Eudragit E as major excipient in tablet of dry plant extracts. *STP Pharm. Sci.* 1996; 6(2): 105-109.

Dokoumetzidis A, Papadopoulou U, Macheres P. Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes-Whitney equation and the Weibull function. *Pharm. Res.* 2006; 23(2): 256-261.

Efentakis M y Buckton G. Modelling drug release from hydrophobic matrices by use of thermodynamic activation parameters. *Int. J. Pharm.* 1990; 60 (3): 229-234.

El-Fattah A, Salib NN, El-Assik M. A new approach for controlling the release rate of pheniramine aminosalicylate via solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1984; 10:649-666.

El-Khawas, M; El-Khordairy, K. y Samaha, M.W.: Phenylpropanolamine controlled-release tablets. In vitro availability. *Pharm. Ind.* 1993; 55: 392-400.

Exner HE y Link E. Image analysis for characterization of size and shape distribution of lead powder. *Powder Metall. Int.* 1977; 9:131-133.

Felipe C, Cordero S, Kornhauser I, Zgrablich G, López R, Rojas F. Domain complexion diagrams related to mercury intrusion-extrusion in Monte Carlo-simulated porous networks. *Part. Part. Syst. Charact.* 2006; 23(1): 48-60.

Fernández-Arévalo M, Holgado-Villafuerte MA, Gines-Dorado JM, Rabasco-Alvarez AM. Effects of different fillers and wetting liquids on the



dissolution behavior of carteolol hydrochloride controlled release inert matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 1993; 95: 117-125.

Fukuda M, Peppas NA, McGinity JW. Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system. *J. Control. Rel.* 2006; 115: 121-129.

Gai MN, Pezoa R, Corbeaux J, Arancibia A. Design and evaluation of a controlled-release theophylline tablet preliminary communication. *II Farmaco.* 1989; 44: 1119-1126.

Gallardo D, Skalsky B, Kleinebudde P. Controlled release solid dosage forms using combinations of (meth)acrylate copolymers. *Pharm. Dev. Tech.* 2008; 13: 413-423.

Ghanem A, Meshali M, Hashem F. Pharmaceutical study of the coprecipitates of tetracycline with acrylic resins. *Pharm. Acta Helv.* 1980; 55: 61-64.

Gómez-Carracedo A, Souto C, Martínez-Pacheco R, Concheiro A, Gómez-Amoza JL. Microstructural and drug release properties of even-dried and of slowly or fast frozen freeze-dried MCC-Carbopol pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007; 67(1): 236-245.

Gómez-Carracedo AG, Álvarez-Lorenzo C, Coca R, Martínez-Pacheco R, Concheiro A, Gómez-Amoza JL. Fractal analysis of SEM images and mercury intrusion porosimetry data for the microstructural characterization of microcrystalline cellulose-based pellets. *Acta Materialia.* 2009; 57: 295-303.



González-Rodríguez ML, Pérez-Martínez JI, Merino S, Fini A, Rabasco AM. Channeling agent and drug release from a central core matrix tablet. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001; 27(5): 439-446.

Hasan AS, Socha AM, Lamprecht A, Ghazouani FEI, Sapin A, Hoffman M, Maincent P, Ubrich N. Effect of the microencapsulation of nanoparticles on the reduction of burst release. *Int J Pharm.* 2007; 344: 53-61.

Hasegawa A, Nakagawa H, Sugimoto I. Bioavailability and stability of nifedipine-enteric coating agent solid dispersion. *Chem. Pharm. Bull.* 1985; 33:388-391.

Hashem F, El-Shaboury M, Gabr K. Formulation and release kinetics of sustained release phenylpropanolamine hydrochloride granules and tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1994; 20: 1795-1809.

Higuchi T. Mechanism of sustained action medication, theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 1963; 52: 1145-1149.

Hixson AW y Crowell JH. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Ind. Eng. Chem.* 1931; 23: 923-931.

Huang J, Wigent RJ, Bentzley CM, Schwartz JB. Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery effect of drug loading on release kinetics. *Int. J. Pharm.* 2006; 319: 44-54.

Huyghebaert N, Vermeire A, Rottiers P, Remaut E, Remon JP. Development of an enteric-coated, layered multi-particulate formulation for



ideal delivery of viable recombinant *Lactococcus lactis*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2005; 61: 134-141.

Ishicawa T, Watanabe Y, Utoguchi N, Matsumoto M. Preparation and evaluation of tablets rapidly disintegrating in saliva containing bitter-taste-masked granules by compression method. Chem. Pharm. Bull. 1999; 47(10): 1451-1454.

Javadzadeh Y, Musaalrezaei L, Nokhodchi A. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. Int J Pharm. 2008; 362(1-2):102-8.

Kao Y-H, Liu C -H, Sokolosky TD, Sheu M -T, et al. The influence of Eudragit S-100 on the release of chlorpheniramine maleate from matrix tablets containing Eudragit RS-PM. Chinese Pharm. 1994; 46: 257-267.

Kaul D y Venkataram S. Sustained release tablet formulation for a new iron chelator. Drug Dev. Ind. Pharm. 1992; 18: 1023-1035.

Khan MA, Bolton S, Kislalioglu MS. Optimization of process variables for the preparation of ibuprofen coprecipitates with Eudragit S100. Int. J. Pharm. 1994; 102: 185-192.

Khan MA, Dib J, Reddy IK. Statistical optimization of ketoprofen Eudragit S100 coprecipitates to obtain controlled-release tablets. Drug Dev. Ind. Pharm. 1996; 22(2): 135-141.

Khan MA, Karnachi AA, Singh SK, Sastry SV, Kislalioglu SM, Bolton S. Controlled release coprecipitates: formulation considerations. J. Control. Rel. 1995; 11; 37(1-2): 131-141.



Khan S, Kataria P, Nakhat P, Yeole P. Taste masking of ondansetron hydrochloride by polymer carrier system and formulation of rapid-disintegrating tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2007; 8(2): article 46.

Kislalioglu MS, Khan MA, Blount C, Goettsh RW, Bolton S. Physical characterization and dissolution properties of ibuprofen:Eudragit coprecipitates. *J. Pharm. Sci.* 1991; 80(8): 799-804.

Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.* 1983; 15: 25-35.

Kristoffersson E, Lehti O. Effect of temperature and compression force on the properties of tablets with a plastic matrix. III. On the effect of heat treatment on the properties of tablets containing theophylline and Eudragit retard-I. *Farm. Aikak.* 1976; 85(4): 111-124.

Krogars K, Heinamaki J, Vesalahti J, Marvola M, Antikainen O, Yliruusi J. Extrusion-spheronization of pH-sensitive polymeric matrix pellets for possible colonic drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2000; 199(2): 187-194.

Kucera SA, McGinity JW, Zengg W, Shah NH, Malick AW, Infeld MH. Use of proteins to minimize the physical aging of Eudragit sustained release films. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2007; 33: 717-726.

Kucera SA, Stimpel D, Navnit H, Shah NH, Malick AW, Infeld MH, McGinity JW. Influence of Fumed Silicon Dioxide on the Stabilization of Eudragit RS/RL 30 D Film-Coated Theophylline Pellets. *Pharm. Dev. Tech.* 2008; 13: 245-253.

Kühl P y Mielck JB. Tableting of pellet-matrix systems: ability of parameters from dynamic and kinetic models to elucidate the



densification of matrix formers and of pellets. *Int. J. Pharm.* 2002; 248(1-2): 101-114.

Laudone GM, Matthews GM, Gane PAC. Modelling diffusion from simulated porous structures. *Chem. Eng. Sci.* 2008; 63: 1987-1996.

Lee S, Kim M , Jun SW, Park J-S, Huang S-J, Preparation of controlled release spheronization process. *Arch. Pharm. Res.* 2005; 28(5): 619-625.

Lehman K. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. Mc Ginty JW, Ed. Marcel Dekker: New York. 1989; 36: 153-173.

Leuenberger H, Rohera BD, Hass CH. Percolation theory – a novel approach to solid dosage form design. *Int. J. Pharm.* 1987; 38(1-3): 109-115.

Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50: 47-60.

Li SP, Feld KM, Kowarski CR. The effect of polymer coating systems on the preparation, tableting, and dissolution properties of sustained-release drug pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997; 23(7): 623-631.

Lin S, Perng R, Cheng C. Solid state interaction studies between drugs and polymers: Piroxicam-Eudragit E, RL or S resins. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1996. 42: 62-66

Lin SY y Lin TL. Different types of direct compressible excipients affecting the release behavior of theophylline controlled-release tablets containing Eudragit resins. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993; 13: 1613-1621.



Lin SY y Kao YH. Effect of Eudragit resins and dibasic calcium-phosphate on the compaction and dissolution behavior of directly compressible controlled-release theophylline tablet. *Drug Dev Ind Pharm.* 1990; 16(5): 855-874.

Linder H, Kleinebudde K. Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion/spheronization. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994; 46: 2-7.

López-Rodríguez FL, Torrado JJ, Torrado S, Escamilla C, Cadórniga R, Augsburg LL. Compression behaviour of acetylsalicylic acid pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993; 19: 1369-1377.

Macheras P, Dokoumetzidis A. On the heterogeneity of drug dissolution and release. *Pharm. Res.* 2000; 17(2):108-112.

Martínez-Pacheco R, Vila-Jato JL, Concheiro A, Souto C, Losa CM, Ramos T. Effect of compression force on biopharmaceutical characteristics of Eudragit RS-based cephalexin tablets. *Int. J. Pharm.* 1988; 47: 37-42.

Martínez-Pacheco R, Vila-Jato JL, Llabrés M, Díaz M. Efecto de la fuerza de compresión y nivel de aglutinante sobre las características galénicas de comprimidos de sulfadiazina. *Ciencia & Industria Farmacéutica.* 1984; 3: 46-49.

Martínez-Pacheco R, Vila-Jato JL, Souto, C. Comprimés d'amoxiciline avec matrice de polymere acrylique gastro-soluble: Etude biopharmaceutique. 3rd International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris, vol III, 174-181. 1983



Mehta A, Kislalioglu MS, Phuapradit W, Malick AW, Shah NH. Effect of formulation and process variables on porosity parameters and release rates from a multi unit erosion matrix of a poorly soluble drug. *J. Control. Release.* 2000; 63: 201-211.

Mehta A, Kislalioglu MS, Phuapradit W, Malick AW, Shah NH. Release performance of a poorly soluble drug from a novel, Eudragit®-based multi-unit erosion matrix. *Int. J. Pharm.* 2001; 213: 7-12.

Mehta KA, Kislalioglu MS, Phuapradit W, Malick AW, Shah NH. Multi-unit controlled release systems of nifedipine and nifedipine:pluronic F-68 solid dispersions: characterization of release mechanisms. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2002; 28(3):275-285.

Melgoza LM, Rabasco AM, Sandoval H, Caraballo I. Estimation of the thresholds in dextromethorphan hydrobromide matrices. *Eur J Pharm Sci.* 2001; 12: 453-459.

Mesiha MS y Rivera D. Factorial design of phenylpropranolamine prolonged release tablets formulations using fluid bed dryer granulator. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1994; 20: 31-48.

Moustafine RI, Kemenova VA, Van den Mooter G. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E 100 with sodium alginate. *Int. J. Pharm.* 2005; 294:113-120.

Moustafine RI, Zaharov IM, Kemenova VA. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit E PO/Eudragit L 100-55 interpolyelectrolyte complexes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006; 63(1): 26-36.



Mulye NV y Turco ST. An examination of assumptions underlying the first-order kinetic model for release of wáter soluble drugs from dicalcium phosphate dihydrate matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1996; 22(7): 673-679.

Mura P, Maestrelli F, Cirri M, Gonzalez Rodriguez ML, Rabasco Alvarez AM. Development of Enteric-coated Pectin-based Matrix Tablets for Colonic Delivery of Theophylline. *J. Drug Target.* 2003; 11(6): 365-371.

Mutalik S, Udupa N, Kumar S, Agarwal S, Subramanian G, Ranjith AK. Glipizide matrix transdermal systems for diabetes mellitus: preparation, in vitro and preclinical studies. *Life Sci.* 2006; 76: 1568-1577.

Özgüney I, Ertan G, Güneri T. Dissolution characteristics of megaloporous tablets prepared with two kinds of matrix granules. *Il Farmaco.* 2004; 59: 549-555.

Palmieri GF, Michelini S, Di Martino P, Martelli S. Polymers with pH-dependent solubility: possibility of use in the formulation of gastroresistant and controlled-release matrix tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000; 26(8): 837-845.

Papadopoulou V, Kosmidis K, Vlachou M, Macheras P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanism. *Int. J. Pharm.* 2006; 309: 44-50.

Patra CN, Kumar AB, Pandit HK, Singh SP, Devi MV. Design and evaluation of sustained release bilayer tablets of propranolol hydrochloride. 2007; 57: 479-489.



Peppas NA y Sahlin JJ. A simple equation for the description of solute release (III): coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.* 1989; 57(2): 169-172.

Pereira de Souza, T.; Martínez-Pacheco, R.; Gómez-Amoza, J. L.; Petrovick, P. R. Eudragit E as excipient for production of granules and tablets from *Phyllanthus niruri* L spray-dried extract. *AAPS PharmSciTech.* 2007; 8, Article 34.

Petereit H-U y Windhab N. Conveying active ingredients to the cell interior. *Elements.* 2007; 21: 19-25.

Petereit, HV, Assmus, M, Lehmann K. Hot-melt poly(meth)acrylate plasticized properly. In: *Proceedings of the APV Annual Congress in Mainz, Germany.* 1994

Poelvoorde N, Huyghebaert N, Vervaet C, Remon J-P. Optimisation of an enteric coated, layered multi-particulate formulation for ideal delivery of viable recombinant *Lactococcus lactis*. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 69(3): 969-76.

Rabasco Alvarez AM, Holgado Villafuerte MA, Fernandez-Arévalo M, Gines Dorado JM, et al. Inert matrix tablets as a controlled release dosage form for carteolol hydrochloride. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1991; 37(3): 147-153.

Radtke G, Knop K, Lippold BC. Important parameters for the manufacture of slow-release matrix pellets with an aqueous dispersion of quaternary poly(meth)acrylates in the rotary fluidized bed. *Drug Dev Ind Pharm.* 2006; 32: 287-296.

Bibliografía



Rao BS, Raju YP, Srinivas L, Seshasayana A, Sankar K H, Sirisha BS, Murthy KVR. Design and evaluation of Eudragit RL 100 sintered matrix tablets. *Indian J. Pharm. Sci.* 2004; 66(2): 202-207.

Rao BS, Murthy KV. Preparation and in vitro evaluation of chitosan matrices cross-linked by formaldehyde vapors. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000; 26(10): 1085-1090.

Rao VM, Engh K, Qiu Y. Design of pH-independent controlled release matrix tablets for acidic drug. *Int. J. Pharm.* 2003; 252: 81-86.

Ritschel WA y Udeshi R. Drug release mechanism from matrix and barrier coated tablets prepared with acrylic resin with and without addition of channeling agents. *Pharm. Ind.* 1987; 49: 734-739.

Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. eds. American Pharmaceutical Association. 5 ed.: Pharmaceutical Press, Washington, 2006.

Sadeghi F, Garekani HA, Goli F. Tableting of Eudragit RS and Propranolol Hydrochloride Solid Dispersion: Effect of Particle Size, Compaction Force, and Plasticizer Addition on Drug Release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2004; 30(7):759-766.

Sánchez-Lafuente C, Rabasco AM, Álvarez-Fuentes J, Fernández-Arévalo M. Eudragit RS-PM and Ethocel® 100 Premium: influence over the behavior of didanosine inert matrix system. *II Framaco.* 2002; 57: 649-656.



Schilling SU, Bruce CD, Shah NH. Citric acid monohydrate as a release-modifying agent in melt extruded matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 2008; 361: 158-168.

Schilling S, Shah N, Malick A, Infeld M, McGinity J. Citric acid as a solid-state plasticizer for Eudragit RS PO. *J. Pharm. Pharmacol.* 2007; 59 (11):1493-1500.

Schoelkopf J, Ridgway CJ, Gane PAC, Matthews GP, Spielmann DC. Measurement and network modelling of liquid permeation into compacted mineral blocks. *J. Colloid. Interf. Sci.* 2000; 227: 119-131.

Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixtures I. A comparison of the behaviour of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.* 1961; 9: 866-872.

Sengel-Türk CT, Hasçıçek C, Gönül N. Microsphere-based once-daily modified release matrix tablets for oral administration in angina pectoris. *J Microencapsulation.* 2008; 25(4):257-266.

Shah RD, Kabaki M, Pope DG, Augsburg LL. Physico-mechanical characterization of the extrusion-spheronization process. Part II: Rheological determinants for successful extrusion and spheronization. *Pharm. Res.* 1995; 12:496-507.

Shishu AB, Singh T. Preparation of tablets rapidly disintegrating in saliva containing bitter taste-masked granules by compression method. *Indian J Pharm Sci.* 2007; 69(1): 80-84.



Shivakumar H, Desai B, Deshmukh G. Design and optimization of diclofenac sodium controlled release solid dispersions by response surface methodology. *Indian J. Pharm. Sci.* 2008; 70(1): 22-30.

Siepmann F, Siepmann J, Walther M, MacRae RJ, Bodmeier R. Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: Importance of the particle size. *J. Control. Rel.* 2005; 105(3): 226-239.

Souto MC. Estudio biofarmacéutico de un polímero acrílico gastrosoluble como excipiente base en comprimidos de amoxicilina, paracetamol y meprobomato. Tesis doctoral. Santiago de Compostela. 1985.

Statistica 6.0, Statsoft Inc., Tulsa 2001.

Tian L, Zhang Y, Tang X. Sustained-release pellets prepared by combinant of wax matrices and doublé-layer coating of extremely wáter-soluble drugs. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2008; 34: 569-576.

Umejima H, Kim N-S, Uchida T, Goto S. Preparation and evaluation of Eudragit gels. VI: In vivo evaluation of Eudispert rectal hydrogel and xerogel containing salicylamide. *J. Pharm. Sci.* 1992; 82(2): 195-199.

USP 29 y NF24. United States Pharmacopeial Convention. Rockville; 2005.

Varelas CG, Dixon DG, Steiner C. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. *J. Control. Rel.* 1995; 34: 185-192.

Varma MVS, Kaushal AM, Garg A, Garg S. Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems. *Am. J. Drug Deliv.* 2004; 2(1): 43-57.



Vijayalakshmi P, Kusum Devi V, Narendra C, Srinagesh S. Development of Extended Zero-Order Release Gliclazide Tablets by Central Composite Design. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2008; 34: 33-45.

Vila-Jato JL, Martínez-Pacheco R, González A, Souto C. Eudragit E como excipiente base de comprimidos de paracetamol: estudio biofarmacéutico. *Ciencia & Industria Farmacéutica.* 1984a; 3: 309-312.

Vila-Jato JL, Martínez-Pacheco R, Hernández JF, Souto C. Efecto del contenido en Eudragit E y de la fuerza de compresión sobre las características galénicas de comprimidos de meprobamato. *Ciencia & Industria Farmacéutica.* 1984b; 3: 277-282.

Viscasillas J, Del Pozo Jr. A, Salazar R, Cemeli J. Disintegrators and binders: Influence on the 'in vitro' delivery rate of paracetamol. *Ciencia e Industria Farmaceutica* 1984; 3(11):301-308.

Wunderlich B. Thermal analysis of polymeric materials. Springer-Verlag. Berlin, 2005.

Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J. Pharmacokinet Biopharm.* 1978; 6: 165-175.

Yang R, Wang Y, Zheng X, Meng J, Tang X. Preparation and evaluation of ketoprofen hot-melt extruded enteric and sustained-release tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008; 34: 83-89.

Young CR, Crowley M, Dietzsch C, McGinity JW. Physicochemical properties of films-coated melt-extruded pellets. *J Microencapsulation.* 2007; 24(1): 57-71.

Bibliografía



Zerquera HMA, Bermudez-Benitez E, de Armas-Seyva R. Sustained release of drugs by inclusion in plastic matrices. I dexchlorpheniramine maleate. J. Pharm. Belg. 1983; 38: 315-319.