

TRABAJO FIN DE GRADO

**Sevilla
2016**

**Sistemas matriciales para
liberación modificada de
fármacos basados en polímeros
biodegradables**



Sergio Daniel Ruiz García

**UNIVERSIDAD DE
SEVILLA –
FACULTAD DE
FARMACIA**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

(EXPERIMENTAL)

GRADO EN FARMACIA

***SISTEMAS MATRICIALES PARA LIBERACIÓN
MODIFICADA DE FÁRMACOS BASADOS EN
POLÍMEROS BIODEGRADABLES***

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA**



ALUMNO: Sergio Daniel Ruiz García

Sevilla – 07/09/2016

TUTOR: Isidoro Caraballo Rodríguez

ESPECIAL AGRADECIMIENTO: Marta Casas Delgado

RESUMEN

Los comprimidos son la forma farmacéutica más extendida entre los medicamentos comercializados, sobre todo desde la aparición en el mercado de los medicamentos genéricos. Los comprimidos de liberación controlada mejoran ciertos aspectos con respecto a los de liberación inmediata. Además, en la actualidad se está investigando sobre la aplicabilidad de polímeros biodegradables en el desarrollo de comprimidos de liberación controlada.

Por ello, este trabajo se centra en la caracterización del polímero lineal biodegradable termoplástico Lubrizol VAC073NN/E1NN Pearlbond™ P523 (poliuretano de policaprolactona-copolíester), el cual no ha sido estudiado hasta ahora como excipiente de comprimidos. Hemos desarrollado un método para obtener un sólido pulverulento, y hemos realizado un estudio reológico de dicho polvo sólido pulverulento (densidad aparente, densidad compactada, porosidad inter-partícula, índice de Carr, índice de Hausner, ángulo de reposo y velocidad de flujo) obteniendo unos resultados aceptables.

Además, también hemos realizado dos lotes de comprimidos, con diferentes proporciones de polímero cada uno, para caracterizarlos (uniformidad de masa, diámetro y altura, friabilidad, resistencia a la rotura, disgregación, ensayo de disolución). Con los datos obtenidos del ensayo de disolución de cada lote de comprimidos, hemos realizado un ajuste cinético para comprobar si la liberación de los comprimidos corresponde a una cinética difusional (Higuchi) o a una cinética de orden cero.

Como resultado, hemos comprobado que los comprimidos resultantes presentan una cinética de liberación de orden cero, y que la gran mayoría de parámetros analizados satisfacen los requerimientos especificados por la Real Farmacopea Española (5ª edición).

Palabras clave: compresión directa, comprimidos de liberación controlada, polímeros biodegradables, poliuretanos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

2. OBJETIVOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Materiales

3.2 Métodos

3.2.1 Obtención del polvo de polímero

3.2.2 Caracterización del polímero

3.2.2.1 Densidad y volumen (D_a y D_c)

3.2.2.2 Compresibilidad (I_e e I_C)

3.2.2.3 Capacidad de flujo (I_H , α y t'')

3.2.3 Elaboración de las mezclas

3.2.4 Elaboración de los comprimidos

3.2.5 Caracterización de los comprimidos

3.2.5.1 Uniformidad de masa

3.2.5.2 Diámetro y altura

3.2.5.3 Friabilidad

3.2.5.4 Resistencia a la rotura

3.2.5.5 Disgregación

3.2.5.6 Ensayo de disolución

3.2.5.7 Ajuste cinético

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Caracterización del polímero

4.2 Caracterización de los comprimidos

5 CONCLUSIONES

6 BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

Los comprimidos constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada (se calcula que representan entre el 40% y el 70% de todas las formas de dosificación) (García y Santos, 2001). Esto es debido a su bajo costo de fabricación, fácil almacenamiento y distribución. También favorecen una mayor adherencia al tratamiento por parte del paciente.

Existen diferentes tipos de comprimidos, clasificados en función de su presentación y de la forma de administración recomendada (tabla 1)

Tabla 1. Tipos de comprimidos según su presentación y la forma de administración recomendada.

COMPRIMIDOS ORALES PARA INGESTIÓN
Convencionales Masticables Multicapa Recubiertos Liberación controlada
COMPRIMIDOS QUE SE MANTIENEN EN LA CAVIDAD ORAL
Bucales Sublinguales
COMPRIMIDOS ADMINISTRADOS POR OTRAS VÍAS
Vaginales De implantación subcutánea
COMPRIMIDOS DESTINADOS A DISPERSARSE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN
Efervescentes Solubles Dispersables

Los comprimidos convencionales están destinados a ser ingeridos y liberar el principio activo en el tracto gastrointestinal para ejercer una acción local (antiácidos,

antihelmínticos o antisépticos intestinales) o una acción sistémica (previa absorción del fármaco). La introducción de materiales como los polímeros permite controlar el proceso de liberación, lo que hace posible espaciar la administración y mejorar el rendimiento terapéutico del medicamento, dando lugar a los comprimidos de liberación controlada.

Los sistemas de liberación controlada son formulaciones que proporcionan una tasa de liberación de fármaco lenta, siendo éste el paso limitante de la llegada del fármaco a la circulación sistémica. Estos sistemas hacen posible una reducción en la fluctuación entre los niveles de pico y de valle en el plasma, aumentando además el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas de fármaco se mantienen a niveles terapéuticos (Campiñez y cols., 2015). Estas características hacen que los comprimidos de liberación prolongada mejoren la adherencia al tratamiento, ya que resultan en que el paciente tome menos comprimidos al día, entre otras ventajas (Kar y cols., 2009).

Existen diferentes tipos de comprimidos de liberación controlada (tabla 2).

Tabla 2. Tipos de sistemas de liberación controlada.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA (VÍA ORAL)
Recubrimiento físico
Sistemas matriciales (inertes, hidrófilos, lipídicos)
Sistemas osmóticos
Resinas de intercambio iónico
Moduladores tránsito GI (HBS, Bioadhesivos)
Liberación colónica (liberación diferida)

De entre ellos, los comprimidos o sistemas matriciales son los más extendidos debido a su bajo coste y su fácil elaboración.

Los sistemas matriciales son comprimidos en los que el principio activo se encuentra repartido en una matriz, generalmente polimérica, que dificulta el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas y a su vez dificulta la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución (Suñé, 2000). Dependiendo de la naturaleza del polímero empleado, los sistemas matriciales pueden ser clasificados en inertes, hidrofílicos o lipídicos (Rathore y cols., 2013). La liberación

de fármaco desde la matriz inerte se da por difusión a través de los poros que se forman al disolverse las sustancias solubles, entre ellas el principio activo (Caraballo y cols., 1993). La matriz polimérica en sí misma constituye un esqueleto poroso, indeformable e insoluble en los fluidos gastrointestinales y, una vez que ha liberado la totalidad del principio activo, se expulsa con las heces. Las matrices inertes pueden prepararse fácilmente mediante compresión directa de la mezcla de principio activo y de polímero, siempre y cuando el polímero posea una granulometría y compresibilidad adecuadas. La velocidad de liberación del principio activo a partir de este tipo de comprimidos matriciales suele ser rápida al iniciarse el proceso de liberación debido a la solubilización de las partículas del fármaco situadas en la superficie de la matriz, pero disminuye a medida que se va formando una red capilar por efecto de la penetración del medio de disolución y disolución del fármaco y otros componentes hidrosolubles de la formulación. La cantidad de principio activo liberado varía, en la gran mayoría de los casos, de forma directamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, de acuerdo con una ecuación definida por Higuchi (Suñé, 2000).

En la actualidad existe un amplio número de polímeros sintéticos que pueden utilizarse como excipientes formadores de matrices, como los poliésteres (PLA, PGA, etc), poliéteres, poliesteramidas, polifosfacenos y demás. Algunos de estos polímeros, a través de reacciones de polimerización por condensación con diisocianatos, dan lugar a los polímeros que se conocen como poliuretanos (Gil y cols, 2007). Los poliuretanos son ampliamente investigados debido a su baja toxicidad, su potencial biodegradabilidad, biocompatibilidad y versatilidad estructural (Weisenberg y Mooradian, 2002).

Dentro de los poliuretanos, es el grupo de poliuretanos termoplásticos el que más se investiga actualmente. Los poliuretanos termoplásticos (TPUR) son polímeros inertes, no iónicos e insolubles en agua que han sido usados satisfactoriamente durante muchos años como polímeros de control de liberación de fármaco en anillos vaginales, en stents, en recubrimientos y en implantes. La estructura química de los TPUR consiste en la alternancia entre segmentos duros (HS) con segmentos blandos (SS) (figura 1) (Claeys y cols, 2014).

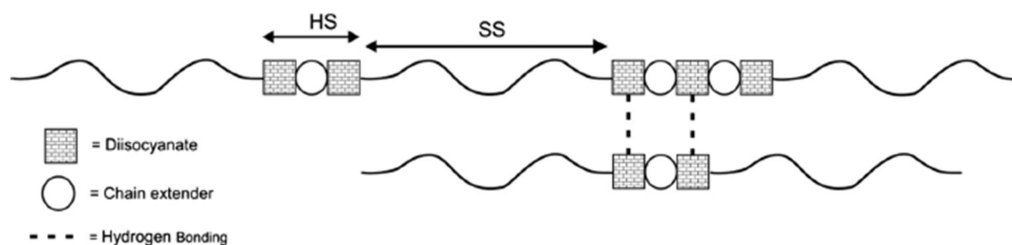


Figura 1. Estructura esquemática de los poliuretanos termoplásticos.

El presente trabajo consiste en el estudio de un poliuretano termoplástico biodegradable comercial para valorar su posible uso como polímero formador de matrices inertes en comprimidos de liberación controlada. Para ello, debemos llevar a cabo un estudio de preformulación (análisis granulométrico y reológico), ya que la gran mayoría de principios activos y excipientes utilizados en la formulación tanto de comprimidos como de otras formas farmacéuticas sólidas están en estado sólido como polvo amorfo o cristalino.

Para que el proceso de elaboración del comprimido se dé óptimamente y la formulación sea de calidad, se deben conocer las propiedades físicas y químicas tanto del principio activo como de los excipientes, es decir, caracterizarlo. En nuestro caso sólo hemos llevado a cabo la caracterización del polímero, la cual se detallará más adelante en su correspondiente apartado.

2. OBJETIVOS

El objetivo general del presente trabajo es evaluar la capacidad de un poliuretano biodegradable como excipiente formador de matrices de liberación modificada de fármacos. Para ello, se han propuesto los siguientes objetivos específicos:

- Obtener un sólido pulverulento con características reológicas adecuadas para compresión directa a partir del polímero comercial.
- Elaborar sistemas matriciales por compresión directa utilizando el poliuretano y un fármaco modelo.
- Caracterizar desde el punto de vista tecnológico y biofarmacéutico los sistemas matriciales elaborados.
- Evaluar la capacidad del poliuretano ensayado como sistema matricial para la liberación prolongada de fármacos mediante los ensayos de liberación.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Materiales

Teofilina anhidra (Lote 151209-P-1, Acofarma, Barcelona, España). La teofilina es una base xántica que se utiliza en el tratamiento del broncoespasmo reversible asociado a la bronquitis crónica o el enfisema y asma bronquial. Actúa principalmente como broncodilatador y vasodilatador. Lo utilizamos como fármaco modelo para evaluar las propiedades del excipiente objetivo de estudio.

Lubrizol VAC073NN/E1NN Pearlbond™ P523 (Lote 0101585136, Merquinsa, Montmelo, España). Es un poliuretano termoplástico de policaprolactona-copoliéster lineal y biodegradable, que la casa comercial suministra en forma de pellets o lentejas blancas con un alto grado de cristalización y un gran nivel de termoplaticidad. También se ensayaron los siguientes polímeros: Tecoflex EG-100A (Lote 0101506310 Lubrizol Advanced Materials Europe, Westerloo-Oevel, Bélgica) (poliuretano termoplástico poliéter) y con Lubrizol VAC072NN/E1NN Pearlbond™ P523 (Lote 0101613548, Merquinsa, Montmelo, España) (poliuretano termoplástico poliéster).

Tabla 3. Tabla con algunos datos fisicoquímicos de los polímeros que hemos trabajado.

POLÍMERO	HS	SS	SS/HS ^a	M _w (g/mol)	T _m (°C)	T _g (°C)	Viscosidad (Pa s) ^b
Pearlbond™ P523	MDI	PCL	100	72000	55	-60	12000
Pearlbond™ P523	MDI	PCL	140	78150	55	-60	1500
EG-100A	HMDI	pTHF	5	89000	64	10	12100

¹ Determinado por ¹H NMR.

² Determinado a 70 y 140 °C para Pearlbond™ y Tecoflex™ respectivamente.

³ HS: segmento duro del polímero.

⁴ SS: segmento flexible del polímero.

⁵ MDI: diisocianato de difenilmetano.

⁶ HMDI: diisocianato de hexametileno.

⁷ PCL: policaprolactona.

⁸ pTHF: tetrahydrofurano.

3.2 Métodos

3.2.1 Obtención del sólido pulverulento a partir del polímero

Los poliuretanos seleccionados se distribuyen en forma de pellets o lentejas por lo que se hace necesario su transformación a sólido pulverulento para su posterior compresión. Para ello, se procedió a su disolución, en un disolvente adecuado, y se forzó la precipitación del polímero mediante un cambio de disolvente y posterior evaporación del mismo.

La primera prueba se realizó con Tecoflex™ EG-100A, un polímero biodegradable poliuretano poliéster. Este polímero resultó ser soluble sólo en cloroformo, en una proporción 1:10 (Lundin y cols, 2014). Una vez disuelto, se probó añadiendo diferentes cantidades de alcohol isopropílico, para jugar con la polaridad del medio e intentar que precipitara polvo, pero, al evaporarse el disolvente precipitó en forma de film flexible, debido a su alta viscosidad (12000 Pas, como se indica en la tabla 3). Se probó congelando este film y posteriormente se intentó triturar, pero seguía siendo demasiado duro y flexible. Por ello, se descartó seguir trabajando con este polímero.

Se probó a continuación con Lubrizol VAC073NN/E1NN Pearlbond™ P523, un polímero biodegradable poliuretano termoplástico poliéster. En anteriores trabajos en el departamento, para disolver polímeros Pearlbond™ se usó acetona y, posteriormente, alcohol isopropílico para precipitar en forma de polvo. En nuestro caso, tras varios intentos con distintas proporciones de los dos disolventes, no obtuvimos un sólido pulverulento (probablemente debido a la alta viscosidad de este polímero también de 12000 Pas).

Finalmente, se valoró Lubrizol VAC073NN/E1NN Pearlbond™ P523, un polímero biodegradable poliuretano termoplástico poliéster, muy similar al Pearlbond™ P523 (pero mucho menos denso). Después de varias pruebas, se determinó que la proporción de polímero y disolventes son: 1 g polímero – 10 mL acetona – 7 mL alcohol isopropílico; dándonos al final un sólido pulverulento. El protocolo pormenorizado para la obtención del polímero en forma de polvo se detalla a continuación:

- Pesar en un vaso de precipitados 1 gramo del polímero P523.
- Añadir al vaso de precipitados 10 ml de acetona pura.
- Agitar en campana extractora hasta su completa disolución.
- Una vez disuelto, añadimos lentamente los 7 ml de alcohol isopropílico mientras seguimos agitando.
- Pasar a mortero la mezcla cuando se haya evaporado parte de los disolventes y empezar a agitar con pistilo.
- Secar la masa sobre papeles de filtro aireándola con espátula.
- Realizar una tamización forzada.

- Dejar secar hasta completa evaporación del disolvente.

3.2.2 Caracterización reológica del polímero

Todos los parámetros reológicos se han calculado siguiendo la metodología y especificaciones de la Real Farmacopea Española 5ª edición (RFE 5ª ed., 2015).

3.2.2.1 Densidad y volumen

El volumen que ocupa un sólido pulverulento depende de factores como tamaño de partícula, forma y propiedades superficiales. Es preciso conocer la densidad aparente (D_a) y la densidad compactada (D_c), pues afectan en prácticamente todos los procesos de producción del comprimido.

Densidad aparente (D_a)

Comprende tanto el volumen real del polvo como el volumen de los poros y el espacio entre las partículas, dependiendo la densidad del grado de empaquetamiento del polvo. Se calcula midiendo el volumen de polvo previamente aireado (para eliminar aglomerados), tomando una probeta graduada y seca de 100 mL y añadiéndole el polvo lenta y continuamente. Una vez añadido el polvo, se observa el volumen aparente (V_0). El proceso se debe realizar por triplicado y la pesada se hizo en una balanza Nahita Serie 5152. El volumen aparente se pasa a densidad aparente conociendo el peso de cada una de las muestras m_i , con la siguiente ecuación:

$$D_a = \frac{m_i}{V_0}$$

Ecuación 1.

Densidad compactada (D_c)

Este método se realiza por triplicado también. Se usa un voluminómetro SBS Modelo VOL-1 sobre el que se fija una probeta graduada y seca de 100 mL a la que se añade muestra hasta alcanzar un volumen cercano a los 90 mL, pesando dicha cantidad (m_i). Se dan una serie de 10, 500, y 1250 golpes anotando los volúmenes. En caso de que la diferencia de volúmenes sea superior a 2 ml habría que continuar la serie con 1250 golpes más. Transformamos el valor de los volúmenes a densidad compactada con la siguiente ecuación:

$$Dc = \frac{m_i}{V_{1250}}$$

Ecuación 2

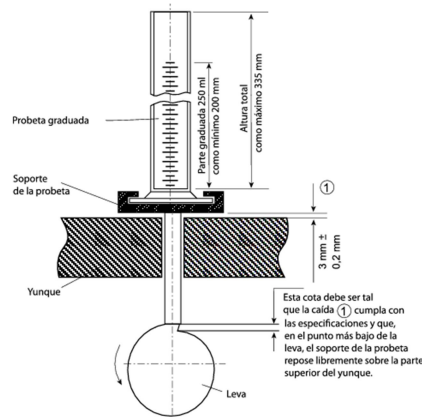


Figura 2. Dibujo esquemático de un voluminómetro para calcular la densidad compactada.

3.2.2.2 Compresibilidad

Es la propiedad de formar una masa de menor volumen, estable e intacta cuando se aplica una presión. Para la caracterización reológica de la compresibilidad de un polvo es adecuada la determinación del espacio o porosidad inter-partícula (I_e) y del índice de Carr (IC).

Porosidad inter-partícula (I_e)

Nos da una idea de los “huecos” existentes antes de la compactación. Es adimensional y viene dada por la fórmula siguiente:

$$I_e = \frac{Dc - Da}{Dc \times Da}$$

Ecuación 3.

Índice de Carr (IC)

Aproximación de la capacidad de un sólido para ser adecuadamente comprimido, expresado en porcentaje y calculado mediante la siguiente ecuación:

$$IC = 100 \times \frac{(Dc - Da)}{Dc}$$

Ecuación 4.

3.2.2.3 Capacidad de flujo

Una buena capacidad de flujo es indispensable para la fabricación de los comprimidos, ya que si no sería muy difícil el paso del polvo por la tolva. La capacidad de flujo está influida por muchos factores como cristalinidad, fuerzas electrostáticas, etc. Hay diferentes ensayos y parámetros que nos sirven para evaluar la capacidad de flujo de un polvo.

Índice de Hausner (IH)

Es la relación entre la densidad compactada y la densidad aparente, y nos permite una primera clasificación desde un polvo que fluye libremente ($IC=1.2$) a polvos cohesivos ($IC \geq 1.6$) (es un parámetro adimensional).

$$IH = \frac{Dc}{Da}$$

Ecuación 5.

Ángulo de reposo (α)

Es el ángulo del cono formado por el polvo cuando pasa a través de un embudo de 9.5 cm de altura con un diámetro superior de 7.2 cm y un diámetro interior del tubo, terminado en bisel, de 1.8 cm.

Una vez ha pasado el polvo se miden dos diámetros, perpendiculares entre sí, del cono formado y su altura. El ángulo de reposo se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$tg(\alpha) = \frac{h}{r}$$

Ecuación 6.

Donde h es la altura del cono y r es el radio medio obtenido. De aquí se deduce α . El ensayo se realiza por sextuplicado.

Fluidez o velocidad de flujo (t'')

Se calcula con el embudo de vidrio de 9.5 cm de altura con un diámetro superior de 7.2 cm y un diámetro interior del tubo, terminado en bisel, de 1.8 cm; y se expresa su resultado en segundos y décimas de segundo por 100 g de muestra. Se hace por triplicado.

3.2.3 Preparación de las mezclas

Se elaboraron mezclas 30 g utilizando el poliuretano P-523 y el fármaco modelo teofilina con dos proporciones distintas: 20 y 40 % de polímero. Para pesar se utilizó una Balanza Nahita Serie 5152. Cada mezcla se sometió a un proceso de mezclado mediante agitación durante 10 minutos en un mezclador tipo Turbula WAB Modelo T2F.

3.2.4 Elaboración de los comprimidos

Se realizaron 50 comprimidos de aproximadamente 600 mg en una máquina de comprimir excéntrica Bonals A-300 utilizando punzones de 14 mm.

Se ajusta manualmente la altura del punzón inferior para que el volumen de la cámara de comprimir de la matriz sea el adecuado al volumen que ocupan los 600 mg de cada una de las mezclas. La altura del punzón superior se ajusta con el objetivo de conseguir que la presión ejercida durante el ciclo de compresión sea la máxima sin que se produzca capping.

3.2.5 Caracterización de los comprimidos

Es necesario conocer diversas propiedades del lote de comprimidos fabricados para comprobar que la fórmula es óptima. Todos los parámetros se han calculado siguiendo la metodología y especificaciones de la Real Farmacopea Española 5ª edición (RFE 5ª ed., 2015).

3.2.5.1 Uniformidad de masa

Ensayo no destructivo. De los 50 comprimidos elaborados, se pesan 20 en una balanza de precisión. Se calcula la media y la desviación estándar. Al ser comprimidos con un peso teórico de 600 mg, la desviación estándar de los 20 comprimidos no debe ser mayor del 5%.

3.2.5.2 Diámetro y altura

Ensayo no destructivo. Con un calibre de precisión medimos el diámetro y la altura de 10 comprimidos.

3.2.5.3 Friabilidad

Ensayo destructivo. Se toman 10 comprimidos y se pesan de manera conjunta en una balanza de precisión. Se ponen en el friabilómetro durante 4 minutos, y se ajusta a 25 rpm. Se recogen, se limpian con una brocha pequeña para eliminar el polvo erosionado, y se

vuelven a pesar conjuntamente. Se calcula el porcentaje de pérdida de peso, el cual debe ser menor al 1%.

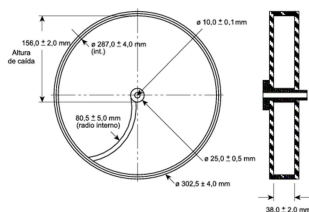


Figura 3. Dibujo esquemático de un friabilímetro.

3.2.5.4 Resistencia a la rotura

Se introducen 10 de los comprimidos elaborados en un Durómetro Sotax HT1, uno a uno. Dicho equipo aplica una fuerza creciente sobre el comprimido y detecta cuando se produce la fractura del mismo, quedando registrado el valor de fuerza aplicado hasta ese momento en N.

3.2.5.5 Disgregación

Este ensayo está destinado a determinar la mayor o menor aptitud de los comprimidos para disgregarse en medio líquido. La disgregación se considera terminada cuando:

- a) no queda residuo sobre la rejilla, o
- b) si queda residuo, éste está constituido solamente por una masa blanda que no constituye un núcleo no impregnado palpable, o
- c) no permanecen sobre la rejilla más que fragmentos de recubrimiento (comprimidos) o fragmentos de cubierta (cápsulas) que pueden eventualmente adherirse a la cara inferior del disco en caso de utilización de éste (cápsulas).

En cada uno de los 6 tubos se introduce un comprimido y se añade después un disco. Los tubos se introducen en el medio (en nuestro caso agua destilada a 37 °C). El ensayo es satisfactorio en el caso de los comprimidos de liberación prolongada si todos los comprimidos se encuentran sin disgregar pasados 30 minutos.

3.2.5.6 Ensayo de disolución

Es aquel que nos sirve para conocer el perfil de liberación de fármaco que presenta nuestro comprimido. Los ensayos de disolución (6 comprimidos) se realizaron en un equipo modelo USP 2 (paletas) a 50 rpm durante 24 horas. Como medio de disolución se utilizó agua destilada (900 ml) a 37 ± 0.5 °C. Las muestras filtradas (5 ml) se retiraron a los siguientes tiempos: 10', 20', 30', 40', 50', 60', 90', 120', 180', 240', 360', 480' y a las 24 horas.

La cantidad de fármaco liberado se determinó por espectrofotometría UV-visible utilizando la recta de calibrado siguiente:
 $y=0,0591x-0,0012$

3.2.5.7 Ajuste cinético

Se tomaron las cantidades de fármaco liberado hasta el 60% y se ajustaron a las ecuaciones de Higuchi y orden cero para conocer el mecanismo de liberación del sistema matricial.

Cinética de Higuchi: este ajuste cinético relaciona la cantidad de fármaco disuelto con la raíz cuadrada del tiempo. Se da en formas farmacéuticas desde las que el fármaco va difundiendo desde la forma farmacéutica hasta el medio de disolución.

Cinética de orden cero: este ajuste cinético relaciona la cantidad de fármaco disuelto con el tiempo. Se da en formas farmacéuticas en las cuales el área (A) del sólido expuesta al medio de disolución no varíe durante el proceso de disolución, por lo que permanece constante.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Caracterización del polímero

4.1.1 Densidad aparente (Da) y Densidad compactada (Dc)

Tabla 5. Resumen de los datos de volúmenes y densidades obtenidos del polvo.

Ensayo	Peso (g)	V₀ (mL)	V₁₀ (mL)	V₅₀₀ (mL)	V₁₂₅₀ (mL)	Da (g/mL)	Dc (g/mL)
1	22.1	99.5	94	88.5	88	0.222	0.251
2	22.1	101.5	94	87	86.5	0.218	0.255
3	22.1	99.5	93	87.5	86	0.222	0.257
Media:						0.221	0.255
σ:						0.003	0.003

Podemos observar que es un polvo con una densidad y capacidad de compactación bajas.

4.1.2 Compresibilidad

La porosidad inter-partícula (Ie) y el índice de Carr (IC) se calculan aplicando las ecuaciones 3 y 4.

Tabla 6. Datos de porosidad inter-partícula (Ie) e índice de Carr (IC)

Ensayo	Ie	IC %
1	0,520	11,558
2	0,679	14,778
3	0,611	13,568
Media:	0,603	13,301
σ:	0,079	1,627

Tabla 7. Tabla de Farmacopea Española sobre grados de fluidez según índice de Carr.

IC %	Grado de fluidez
1 - 10	Excelente
11 - 15	Bueno
16 - 20	Bastante bueno
21 - 25	Aceptable
26 - 31	Mediocre
32 - 37	Muy mediocre
> 38	Extremadamente mediocre

Según los datos de la tabla de la Farmacopea Española sobre el índice de Carr, nuestro polímero tiene una fluidez buena.

4.1.3 Capacidad de flujo

Índice de Hausner (IH)

Se calcula según la ecuación 5

Tabla 8. Datos calculados del índice de Hausner

Ensayo	IH
1	1.131
2	1.173
3	1.154
Media:	1.154
σ:	0.022

Tabla 9. Tabla de Farmacopea Española sobre grados de fluidez según índice de Hausner.

IH	Grado de fluidez
1.00 - 1.11	Excelente
1.12 - 1.18	Bueno
1.19 - 1.25	Bastante bueno
1.26 - 1.34	Aceptable
1.35 - 1.45	Mediocre
1.46 - 1.59	Muy mediocre
>1.60	Extremadamente mediocre

Según los datos de la tabla 9 sobre el índice de Hausner, nuestro polímero tiene una fluidez buena.

Ángulo de reposo (α)

Tabla 10. Datos tomados durante el ensayo de ángulo de reposo.

	Repeticiones de Ensayo					
	1	2	3	4	5	6
Diametro 1 (cm)	9,80	10,10	9,70	10,00	9,80	9,60
Diametro 2 (cm)	9,60	10,20	9,20	10,20	9,80	9,50
Media Diametro (cm)	9,70	10,15	9,45	10,10	9,80	9,55
Radio (cm)	4,85	5,08	4,73	5,05	4,90	4,78
Altura (cm)	2,60	2,70	2,70	2,70	2,6	2,60
Media del radio r (cm)	4,90					
Media de altura h (cm)	2,65					

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Ecuación 7. Tangente del ángulo del cono.

Despejando α , obtenemos que su valor es 28.41 grados. Según la tabla 11, el polvo tiene un grado de fluidez excelente.

Tabla 11. Clasificación del grado de fluidez y ángulos de reposo según Farmacopea Española.

Ángulo de reposo (grados)	Grado de fluidez
25 - 30	Excelente
31 - 35	Bueno
36 - 40	Bastante bueno (no necesita ayuda)
41 - 45	Aceptable (riesgo de bloqueo)
46 - 55	Mediocre (hay que agitar o someter a vibración)
56 - 65	Muy mediocre
>66	Extremadamente mediocre

Velocidad de flujo (t'')

No se pudo calcular porque el polímero no fluía en el embudo. Así que el resultado sería tiempo infinito.

4.2 Caracterización del comprimido

4.2.1 Uniformidad de masa

Se han pesado 20 comprimidos con un peso teórico de 600 mg cada uno. Para que el ensayo satisfactorio, la masa individual de como máximo 2 de los 20 comprimidos puede desviarse de la masa media en un porcentaje mayor al 5%, pero la masa de ninguna unidad puede desviarse en más del doble de este porcentaje.

Tabla 12. Masa de los distintos comprimidos de una serie de 20

	COMPRIMIDOS 20%	COMPRIMIDOS 40%
	Peso (g)	
1	0.595	0.596
2	0.599	0.593
3	0.599	0.55
4	0.605	0.598
5	0.603	0.595
6	0.595	0.591
7	0.6	0.596
8	0.579	0.594
9	0.582	0.596
10	0.593	0.597
11	0.588	0.591
12	0.601	0.589
13	0.599	0.552
14	0.595	0.593
15	0.597	0.591
16	0.595	0.596
17	0.595	0.598
18	0.603	0.594
19	0.595	0.589
20	0.602	0.591
Media	0.596	0.589
σ	0.006681	0.0135

Rango de masas aceptables para los comprimidos del 20%: ± 0.0298 g; desde 0.5662 g hasta 0.6258 g. Ningún comprimido se sale del intervalo. Ensayo satisfactorio.

Rango de masas aceptables para los comprimidos del 40%: ± 0.02945 g; desde 0.55955 g hasta 0.61845 g. Se salen del intervalo sólo dos comprimidos. Ensayo satisfactorio, ya que no se alejan del valor medio más del 10%.

4.2.2 Diámetro y altura

Tabla 13. Valores de altura y diámetro de una serie de comprimidos

	COMPRIMIDOS 20%		COMPRIMIDOS 40%	
	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	14.05	3.186	14.023	3.333
2	14.043	3.013	14.017	3.335
3	14.037	3.053	14.042	3.316
4	14.071	3.104	14.029	3.306
5	14.035	3.073	14.025	3.347
6	14.033	3.149	14.023	3.322
7	14.092	3.073	14.025	3.311
8	14.101	3.142	14.025	3.334
9	14.061	3.085	14.023	3.328
10	14.048	3.091	14.026	3.334
Media	14.057	3.096	14.026	3.327
σ	0.0239	0.0506	0.0065	0.0127

4.2.3 Friabilidad

Tabla 14. Valores de masa antes y después del ensayo de friabilidad.

	COMPRIMIDOS 20%	COMPRIMIDOS 40%
Peso antes (g)	5.9825	6.056
Peso después (g)	5.9718	5.9892
Pérdidas (%)	0.179	1.103

Al ser el porcentaje de pérdidas <1% en el caso de los comprimidos del 20% p/p de polímero, el ensayo resulta satisfactorio. No obstante, durante el ensayo de los comprimidos del 40% p/p el ensayo no es satisfactorio, quizás por la mayor proporción de polímero que compacta peor que la teofilina.

4.2.4 Resistencia a la rotura

Tabla 15. Valores de resistencia a la rotura para una serie de comprimidos.

	COMPRIMIDOS 20%	COMPRIMIDOS 40%
	Resistencia a la rotura (N)	
1	123	90
2	110	96
3	123	90
4	94	95
5	124	88
6	113	86
7	120	92
8	97	91
9	105	88
10	134	91
Media	112.953	90.606
σ	12.8413	3.0390

Los comprimidos del 20% poseen una resistencia a la rotura aproximadamente de 120 N, mientras que los del 40% muestran una resistencia a la rotura comprendida entre 80 y 100 N. Estos valores se consideran adecuados especialmente para comprimidos de liberación prolongada.

4.2.5 Disgregación

Pasados los 30 minutos, los comprimidos (tanto del 20 p/p de polímero como los del 40% p/p de polímero) siguen sin disgregarse, por lo que también pasan el ensayo satisfactoriamente para comprimidos de liberación prolongada.

4.2.6 Disolución

4.2.6.1 Comprimidos del 20% de polímero

Se lleva a cabo el ensayo tal y como se expuso en el apartado 3.2.5.6. Los resultados se reflejan en la Figura 5.



Figura 4. Código de colores para indicar las diluciones usadas en los ensayos que quedan reflejados en las figuras 5 y 6.

Tabla 16. Representa los valores de absorbancia, cantidad de fármaco liberado, y porcentaje de fármaco liberado. A la izquierda el código de colores que indica las diluciones de los tubos de ensayo (explicado en

TIEMPO (min)	1			2			3			4			5			6		
	ABS	Q (µg/ml)	% LIBERADO	ABS	Q (µg/ml)	% LIBERADO	ABS	Q (µg/ml)	% LIBERADO	ABS	Q (µg/ml)	% LIBERADO	ABS	Q (µg/ml)	% LIBERADO	ABS	Q (µg/ml)	% LIBERADO
10	0,29115	49,4670	9,19	0,29117	49,4704	9,27	0,29125	49,4839	9,36	0,32327	54,9019	10,23	0,33262	56,4839	10,47	0,28802	48,9374	9,07
20	0,45886	77,8443	14,38	0,40737	69,1320	12,88	0,42016	71,2961	13,42	0,44378	75,2927	13,96	0,45271	76,8037	14,15	0,39633	67,2640	12,40
30	0,57349	97,2403	17,86	0,49539	84,0254	15,57	0,54003	91,5787	17,14	0,5761	97,6819	18,00	0,5671	96,1591	17,62	0,5626	95,3976	17,48
40	0,71173	120,6311	22,03	0,60948	103,3299	19,04	0,63637	107,8799	20,07	0,67896	115,0863	21,09	0,66083	112,0186	20,41	0,69852	118,3959	21,57
50	0,80433	136,2995	24,76	0,68185	115,5753	21,17	0,71788	121,6717	22,51	0,80053	135,6565	24,72	0,75719	128,3232	23,25	0,81513	138,1269	25,03
60	0,88965	150,7360	27,22	0,76763	130,0897	23,69	0,80309	136,0897	25,03	0,90138	152,7208	27,67	0,83701	141,8291	25,54	0,9492	160,8122	28,97
90	0,57461	194,8596	34,99	0,50186	170,2403	30,83	0,52283	177,3367	32,43	0,58538	198,5042	35,76	0,52105	176,7343	31,65	0,6675	226,2944	40,53
120	0,6774	229,6447	40,99	0,611	207,1743	37,30	0,64084	217,2724	39,51	0,71294	241,6717	43,29	0,62788	212,8866	37,90	0,81502	276,2166	49,19
180	0,89999	304,9712	54,12	0,85495	289,7293	51,86	0,87868	297,7597	53,83	0,96515	327,0220	58,23	0,83134	281,7394	49,87	1,0629	360,1015	63,75
240	0,54343	368,6159	65,04	0,49935	338,7817	60,28	0,51052	346,3418	62,24	0,57552	390,3350	69,10	0,47245	320,5753	56,41	0,62024	420,6024	74,03
360	0,53915	457,1489	80,18	0,49032	415,8376	73,56	0,52738	447,1912	79,90	0,57825	490,2284	86,27	0,47838	405,7360	70,98	0,58815	498,6041	87,24
480	0,69373	587,9272	102,51	0,66771	565,9137	99,52	0,80093	678,6210	120,53	0,85553	724,8139	126,80	0,58306	494,2978	85,96	0,67821	574,7970	99,97
1296	0,67499	572,0728	99,15	0,65604	556,0406	97,20	0,67051	568,2826	100,33	0,68802	583,0964	101,40	0,66961	567,5212	98,10	0,68464	580,2369	100,32

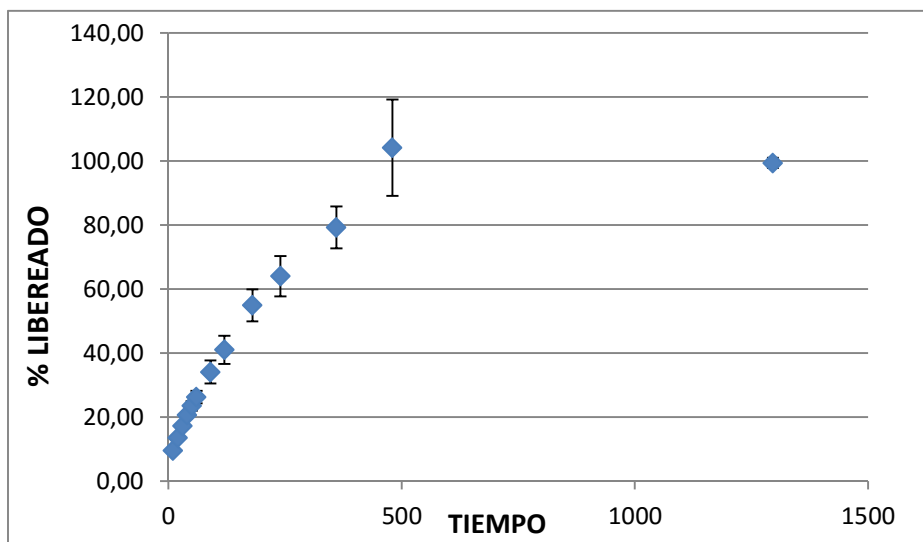


Figura 5. Está representada la media de la liberación de los 6 comprimidos.

Como podemos observar en la tabla 16 y en la figura 5, a las 8 horas el comprimido libera el 100% del fármaco.

Al ser un comprimido de liberación prolongada, realizamos el ajuste cinético según la cinética de Higuchi y la cinética de orden cero, para comprobar si se ajustan realmente a ese tipo de cinéticas (apartado 4.2.7).

4.2.6.2 Comprimidos del 40% de polímero

Se lleva a cabo el ensayo tal y como se expuso en el apartado 3.2.5.6. Los resultados se reflejan en la Figura 6.

Tabla 17. Representa los valores de absorbancia, cantidad de fármaco liberado, y porcentaje de fármaco liberado. A la izquierda el código de colores que indica las diluciones de los tubos de ensayo (explicado en figura 4).

TIEMPO (min)	1			2			3			4			5			6		
	ABS	CONC (µg/mL)	% LIBERADO	ABS	CONC (µg/mL)	% LIBERADO	ABS	CONC (µg/mL)	% LIBERADO	ABS	CONC (µg/mL)	% LIBERADO	ABS	CONC (µg/mL)	% LIBERADO	ABS	CONC (µg/mL)	% LIBERADO
10	0,18	30,92	7,71	0,27	46,70	11,70	0,21	35,36	8,85	0,25	42,90	10,75	0,20	34,28	8,53	0,22	37,35	9,37
20	0,25	41,93	10,40	0,29	49,55	12,34	0,28	48,02	11,95	0,39	66,45	16,56	0,33	56,58	14,00	0,33	55,23	13,78
30	0,33	56,12	13,84	0,37	62,00	15,36	0,35	58,91	14,58	0,45	76,86	19,05	0,33	56,50	13,91	0,63	106,38	26,39
40	0,35	59,38	14,56	0,40	67,58	16,65	0,39	65,87	16,21	0,55	92,44	22,78	0,37	63,41	15,52	0,41	69,23	17,08
50	0,39	65,67	16,01	0,41	68,87	16,87	0,41	69,42	16,99	0,59	100,04	24,51	0,41	70,04	17,04	0,43	73,72	18,08
60	0,41	69,37	16,82	0,43	73,15	17,82	0,44	75,35	18,33	0,63	107,35	26,15	0,42	71,51	17,30	0,46	77,37	18,87
90	0,49	83,83	20,20	0,52	88,04	21,32	0,53	90,72	21,94	0,80	135,91	32,92	0,52	88,17	21,21	0,53	90,06	21,84
120	0,57	96,92	23,22	0,61	102,65	24,71	0,63	106,73	25,67	1,00	168,83	40,66	0,63	106,59	25,49	0,61	104,22	25,12
180	0,41	140,64	33,50	0,37	127,10	30,42	0,40	135,51	32,40	0,61	206,97	49,55	0,45	152,29	36,21	0,39	133,17	31,92
240	0,41	140,50	33,27	0,45	151,36	36,01	0,40	134,44	31,96	n.a.	n.a.	n.a.	0,46	155,80	36,83	0,47	160,30	38,19
360	0,54	184,26	43,38	0,56	188,62	44,62	0,61	207,98	49,14	1,05	354,79	83,95	0,59	200,95	47,22	0,61	206,65	48,94
480	0,33	223,55	52,32	0,34	228,53	53,74	0,38	260,64	61,22	0,51	345,52	81,27	0,35	237,47	55,47	0,40	268,81	63,29
1296	0,59	401,70	93,45	0,56	377,75	88,29	0,60	404,52	94,46	0,69	470,87	110,10	0,59	401,31	93,19	0,59	402,90	94,30

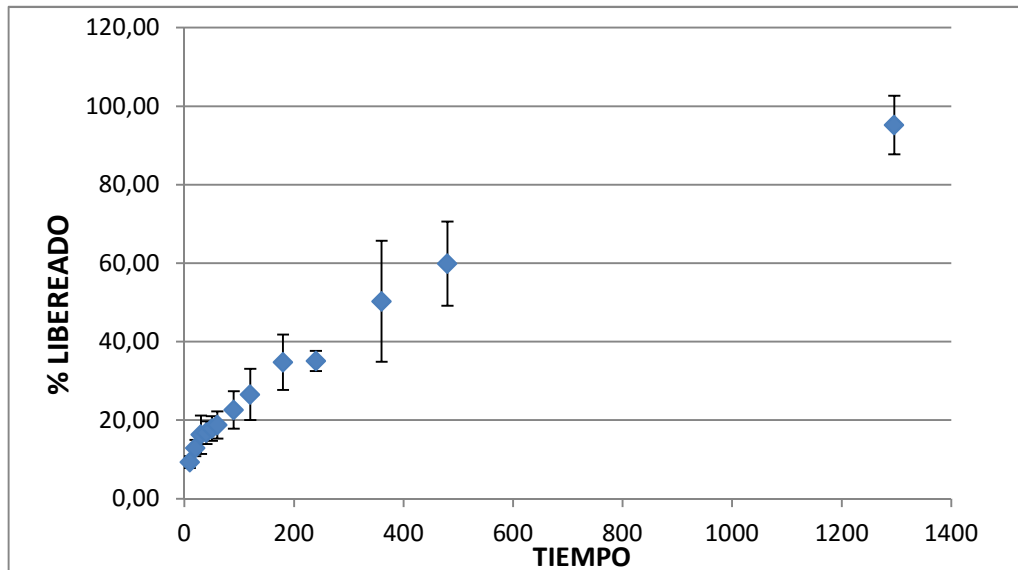


Figura 6. Está representada la media de la liberación de los 6 comprimidos.

Como podemos observar en la tabla 17 y en la figura 6, a las 24 horas el comprimido libera el 100% del fármaco.

Al ser un comprimido de liberación controlada, realizamos el ajuste cinético según la cinética de Higuchi y la cinética de orden cero, para comprobar si se ajustan realmente a ese tipo de cinéticas (apartado 4.2.7).

4.2.7 Ajuste cinético

4.2.7.1 Ajuste cinético de los comprimidos del 20% de polímero

Para comprobar si nuestros datos se ajustan a la cinética de Higuchi, realizamos una regresión lineal de la cantidad de fármaco disuelta frente a la raíz cuadrada del tiempo.

Tabla 18.

Q ($\mu\text{g/ml}$)	\sqrt{t}
51.29	3.16
72.72	4.47
93.42	5.48
112.57	6.33
128.72	7.07
144.63	7.75
188.92	9.49
228.66	10.96
308.12	13.42

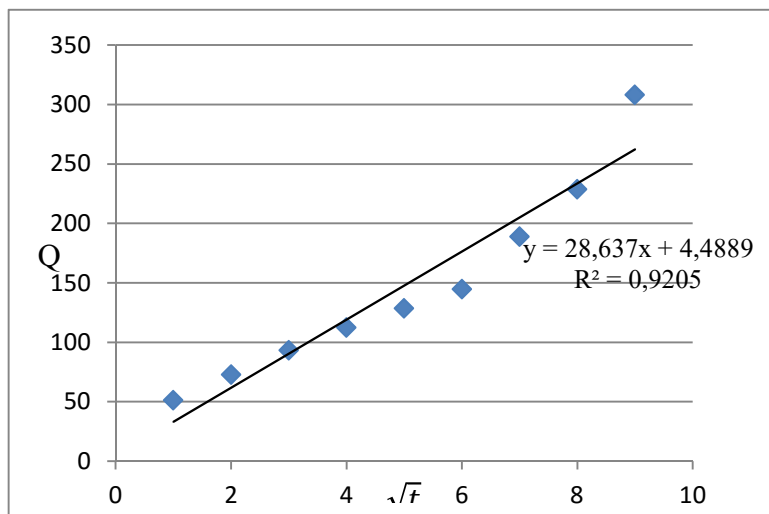


Figura 7. Representación de la liberación de fármaco según la cinética de Higuchi.

Para comprobar si nuestros datos se ajustan a la cinética de orden cero realizamos una regresión lineal de la cantidad de fármaco disuelta frente al tiempo.

Tabla 19.

Q (µg/ml)	t (min)
51.29	10
72.72	20
93.42	30
112.57	40
128.72	50
144.63	60
188.92	90
228.66	120
308.12	180

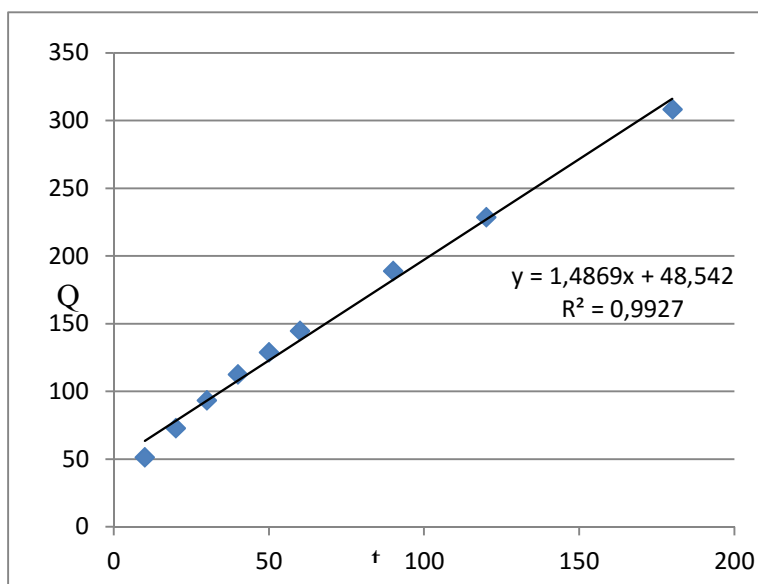


Figura 8. Representación de la liberación de fármaco según la cinética de orden cero.

Comparando las regresiones que se muestran en las figuras 7 y 8 podemos observar que el perfil de liberación de los comprimidos del 20% responde mejor a la cinética de orden cero que a la de Higuchi.

4.2.7.1 Ajuste cinético de los comprimidos del 40% de polímero

Para comprobar si nuestros datos se ajustan a la cinética de Higuchi, realizamos una regresión lineal de la cantidad de fármaco disuelta frente a la raíz cuadrada del tiempo.

Tabla 20.

Q ($\mu\text{g/ml}$)	\sqrt{t}
37.2	3.16
51.87	4.47
65.91	5.48
68.29	6.33
73.18	7.07
77.34	7.75
93.58	9.49
110.44	10.96
145.4	13.42
147.84	15.49
212.98	18.97
255.20	21.91

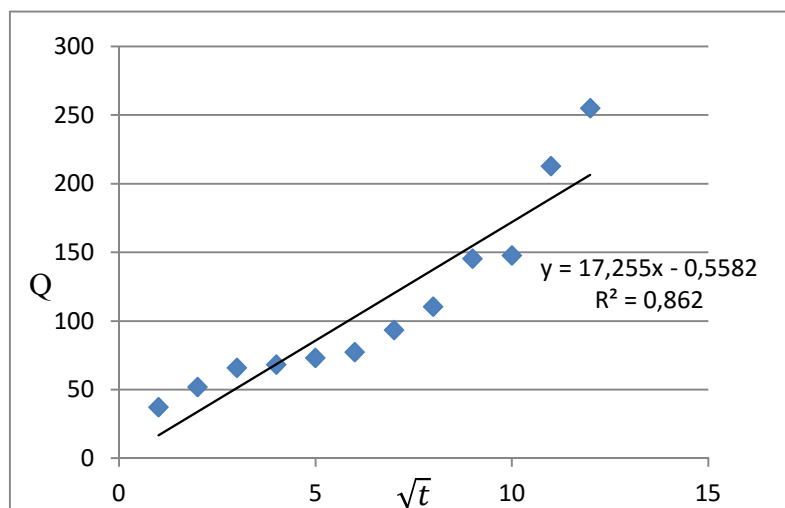


Figura 9. Representación de la liberación de fármaco según la cinética de Higuchi.

Para comprobar si nuestros datos se ajustan a la cinética de orden cero realizamos una regresión lineal de la cantidad de fármaco disuelta frente al tiempo.

Tabla 21.

Q (µg/ml)	t (min)
37.2	10
51.87	20
65.91	30
68.29	40
73.18	50
77.34	60
93.58	90
110.44	120
145.4	180
147.84	240
212.98	360
255.20	480

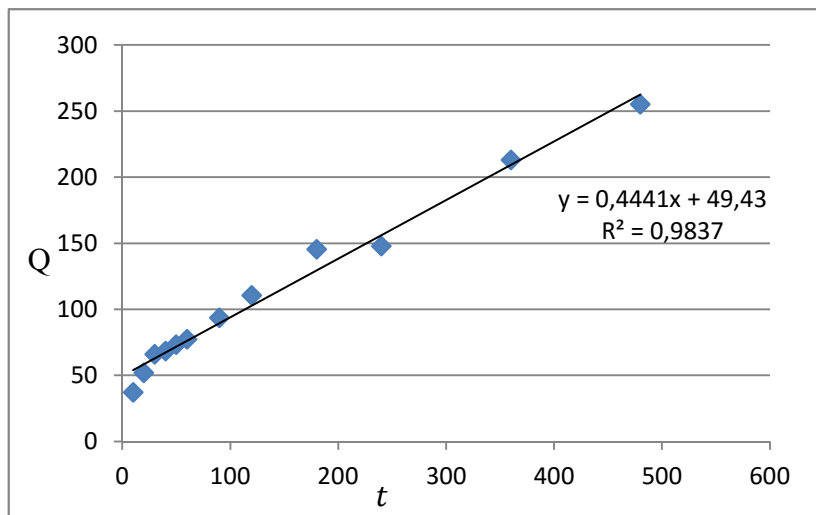


Figura 10. Representación de la liberación de fármaco según la cinética de orden cero.

Comparando las regresiones que se muestran en las figuras 9 y 10 podemos observar que el perfil de liberación de los comprimidos del 40% responde mejor a la cinética de orden cero que a la de Higuchi.

5. CONCLUSIONES

El poliuretano biodegradable Pearlbond™ P523 ha demostrado buenas características reológicas, según los resultados de densidad aparente, densidad compactada, porosidad inter-partícula, índice de Carr, índice de Hausner, ángulo de reposo y velocidad de flujo.

El nuevo polímero tiene capacidad para elaborar sistemas matriciales por compresión directa y las mezclas elaboradas con teofilina como fármaco modelo

presentan propiedades adecuadas para comprimidos de liberación prolongada. Los comprimidos, además, liberan fármaco a una velocidad constante (cinética de orden cero).

Por todo esto, Lubrizol VAC073NN/E1NN Pearlbond™ P523 es un polímero que tiene potencial para desarrollar medicamentos de liberación controlada, y más específicamente, de liberación prolongada.

6. BIBLIOGRAFÍA

Campíñez MD, Ferris C, de Paz MV, Aguilar-de-Leyva, Galbis J, Caraballo I. A new biodegradable polythiourethane as controlled release matrix polymer. *Int J Pharm.* 2015; 480: 63-72.

Caraballo I, Fernández M, Holgado MA, Rabasco AM. Percolation theory: application to the study of the release behaviour from inert matrix systems. *Int J Pharm.* 1993; 96: 175-181.

Claeys B, Vervaeck A, Hillewaere XKD, Possemiers S, Hansen L, De-Beer T et al. Thermoplastic polyurethanes for the manufacturing of highly dosed oral sustained release matrices via hot melt extrusion and injection molding. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.11.003>

Cruz LJ, Gil AM, Jaramillo IF. Poliuretanos degradables a partir de aceite de higuerilla. *Scientia Et Technica.* 2007; XIII1-6. (Consultado en julio 2016). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84903602>

García MJ, Santos D. Formas sólidas orales. En: Vila JL, editor. *Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas.* 1ª ed. Madrid: Síntesis, 2001. p.55-155.

Kar RK, Mohapatra S, Barik BB. Design and Characterization of controlled release matrix tablets of zidovudine. *Asian J Pharm Clin Res.* 2009; 2 (2): 54-61.

Lundin JG, Giles SL, Cozzens RF, Wynne JH. Self-cleaning photocatalytic polyurethane coatings containing modified C60 fullerene additives. *Coatings.* 2014; 4: 614-629.

Rathore AS, Jat RC, Sharma N, Tiwari R. An overview: matrix tablet as controlled drug delivery system. *Int J Res Dev Pharm Life Sci.* 2013; 2: 482-492.

Real Farmacopea Española 5ª ed., AEMPS, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.

Suñé Negre JM. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Fundación Promedic. Formación continuada para Farmacéuticos de Hospital. Ferrer Grupo. 2000; 41-47. (Consultado en julio 2016). Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>

Weisenberg BA, Mooradian DL. Hemocompatibility os materials used in microelectromechanical systems: platelet adhesion and morphology in vitro. *J Biomed Mater Res.* 2002; 60: 283-291.